

**UNIVERSIDAD DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**



TESIS DOCTORAL

Sistema concentrador renal en el enfermo cirrótico

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

José Antonio Solís Herruzo

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

7A 1775

TESIS DOCTORAL

=====

SISTEMA CONCENTRADOR RENAL

EN EL

ENFERMO CIRROTICO

POR

JOSE ANTONIO SOLIS HERRUZO

DIRECTOR: CATEDRATICO, PROFESOR M. DIAZ RUBIO

MADRID. 1970

X-53-176219-9

BIBLIOTECA UCM



5306986469



A G R A D E C I M I E N T O

=====

Preocupado desde nuestros primeros contactos en la clínica por los enfermos cirróticos y en especial por su oliguria resistente frecuentemente a nuestras medidas terapéuticas, iniciamos el estudio presente en los tiempos en los que, recién obtenido el Diploma de Licenciado en Medicina y Cirugía, fuimos encargados del cuidado y asistencia -como Stationarzt del II Departamento de Medicina Interna del Städt.Krankenhauses Spandau/Berlin, bajo la dirección del Profesor H. PICKERT, al que, junto con sus Oberärzte, los Drs. H. HENNING y K. MÜLLER, tanto debo en estos mis primeros pasos de postgraduado- de un grupo de enfermos, entre ellos una cirrótica, Frau Margarete HÄHN,- cuya memoria no debo omitir en este lugar- ante cuya persistente oliguria iniciamos la lectura de la amplia bibliografía referente, en un principio, a la función renal del cirrótico, y posteriormente a la función renal en general y en especial la relacionada con el sistema concentrador. Nos preocupamos por ello por el estado de este último sistema, prácticamente inexplorado hasta el momento en los cirróticos. Probablemente toda nuestra labor hubiera quedado en mera revisión bibliográfica si no hubieramos contado con el continuado estímulo, orientación y consejo que a lo largo de estos años recibimos de nuestro maestro el Profesor Dr. M.DIAZ RUBIO, al que deseamos expresar en este lugar nuestro agradecimiento y admiración. A la Dra. J.PARDO, mi esposa, la debo igualmente que este modesto trabajo haya tenido realidad, pues junto a la ayuda material, en la selección y búsqueda de bibliografía, redacción y corrección del texto, recibí de ella un estímulo solo equiparable a la entrega absoluta prestada por el logro de esta tesis, que la hacen merecedora de figurar como co-autora de la misma. A ambos, al maestro y a la esposa, principales artífices de esta tesis, mi más sincero agradecimiento.

Sería injusto olvidar a los enfermos que, conscientes de la finalidad del estudio, se nos brindaron al mismo añadiendo a su padecimiento la carga que nuestra complicada metódica les suponía. Ello hubiera sido inútil sino hubieramos contado con la ayuda y escrupulosidad en las determinaciones que nos brindaron la Dra. ANA PARIŞ y el Dr. PATIÑO, a los que debo en buena parte la realización de este trabajo, reciban por ello mi gratitud. No puedo dejar de mencionar a todos los compañeros del Servicio de Patología Medica III del Hospital Clínico de Madrid, y en especial a los médicos internos y residentes

de la Escuela Oficial de Enfermedades del Aparato Digestivo que con su continuo preguntar nos obligaron a mantener frescos nuestros conocimientos.

Creemos haber conseguido unos resultados provechosos, pues nos ayudan a comprender la situación funcional del riñón en el cirrótico. Hemos intentado adaptar nuestros hallazgos a los conocimientos actuales de la fisiología renal, si lo hemos conseguido, si la interpretación de nuestros resultados -que creemos indudables- ha sido la correcta, los estudios futuros nos lo dirán. Somos sin embargo, en este sentido, pesimistas, pues los continuos hallazgos anatómo-fisiológicos y patológicos que la ciencia moderna realiza diariamente, nos obliga a modificar y a readaptar nuestras interpretaciones a los nuevos conocimientos, como a lo largo de estos años nos hemos visto obligados a realizar en numerosas ocasiones. Por esta razón este trabajo que damos por concluido no lo hacemos definitivamente sino con carácter transitorio, para continuarlo a la luz de nuevas ideas y ante nuevos métodos exploratorios.

A todos los que directa o indirectamente han colaborado en la realización de esta tesis mi más sincero agradecimiento.

Jose Antonio SOLIS HERRUZO

Madrid febrero 1970

4.-
A P A R T A D O P R I M E R O

=====

I N T R O D U C C I O N

CLAVE DE LAS ABREVIATURAS UTILIZADAS A LO LARGO DE ESTE TRABAJO

$C_{H_2O}^c$ = Reabsorción tubular de agua libre de sustancias osmoactivas.

$Tm_{H_2O}^c$ = Reabsorción tubular maxima de agua libre de sustancias osmoactivas

$C_{H_2O}^d$ = Eliminación de agua libre de sustancias osmoactivas

$C_{osm.}$ = Depuración plasmática de sustancias osmolares= al volúmen de fluido isotónico al plasma que alcanza la nefrona concentradora

C_{Na} = Depuración plasmática de sodio

C_{In} = Depuración plasmática de inulina = filtración glomerular

C_{PAH} = Depuración plasmática de para-amino-hipurato sodico=flujo plasmático renal.

F.S.R.= Flujo sanguíneo renal

F.F. = Fracción de filtración

O/P osm.= Cociente osmolar Orina/Plasma.

P = Probabilidad de los promedios

\bar{X} = Media aritmética

S o σ = Desviación tipo , margen cuadrático o "standard deviation"

S^2 o σ^2 = Dispersión de valores, fluctuación o "variance"

r = Coeficiente de correlación entre dos variables

r^2 = Índice de precisión. Indica el grado de dependencia existente entre las variaciones de una variable (dependiente) de las de otra (independiente).

CARACTERISTICAS CLINICAS DE LA INSUFICIENCIA RENAL DEL CIRROTICO

Hace ya más de un siglo, en 1863, Austin Flint (95) llamó la atención sobre la oliguria extrema que se podía presentar en algunos enfermos afectados de hepatopatias crónicas, principalmente si al mismo tiempo acumulaban líquidos en su cavidad peritoneal. La misma observación repiten a primeros de este siglo Gilbert y Lereboullet (106), de forma que actualmente podemos considerar a la oliguria como un síntoma clásico de la enfermedad. Sin embargo no es éste el único síntoma que puede hacer pensar en la presencia de una insuficiencia renal en estos enfermos, ya que no es raro hallar en ellos un aumento de la urea, N. no proteico, creatinina y ac. úrico en sangre, así como diversas modificaciones hidroelectrolíticas que hacen pensar en una insuficiencia renal concomitante a la hepática. Hasta tal punto esta asociación de ambas insuficiencias funcionales es frecuente, que se ha aplicado el término de "Síndrome hepato-renal" para su designación.

Es indudable que esta asociación puede tener lugar por caminos diversos, así pueden presentarse las siguientes eventualidades:

a) Un enfermo hepático puede padecer al mismo tiempo una enfermedad primaria renal (p. ejemplo una glomerulonefritis, aún cuando autores como PATEK y col. (232), sin decir las causas, creen encontrar una mayor incidencia de esta enfermedad en los pacientes afectados de hepatopatias crónicas).

b) Otras veces, tanto el hígado como el riñón están afectados por una enfermedad o noxa común, por ejemplo en las colagenosis, o ciertas intoxicaciones.

c) En ocasiones es la enfermedad renal lo inicial, y la que secundariamente origina la hepatopatía. Ejemplo de ello se cita a la hepatomegalia del hipernefroma que remite con la extirpación del tumor primitivo.

d) En el curso de diversas hepatopatias pueden surgir complicaciones, como lo son la hemorragia grave por varices esofágicas o por úlcus gastroduodenal, cirugía hepatobiliar, o injuria traumática hepática, que pueden ocasionar un síndrome de insuficiencia tubular, similar al que puede presentarse en las mismas circunstancias en ausencia de hepatopatía.

e) Por último, y esta es la forma más interesante de estudio, la insuficiencia renal progresiva que se presenta en el curso de hepatopatias graves, en general crónicas, no justificable por alteraciones primarias del riñón, ni por causas extrarenales.

Estas cinco posibilidades de asociación emitidas por el grupo de la Clínica Mayo de Minnesota (Baldus, Summerskill etc.(2, 296 bis) pueden agruparse en otras tres según las características clínicas y bioquímicas

que en ellas se presenten.

En este sentido otro grupo de autores, el de Cleveland, Shear, Kleinerman y Gabuzda (272) ha separado tres grupos de enfermos bien caracterizados:

En el grupo I estarían aquellos enfermos hepáticos en los que surge una insuficiencia renal preferentemente de tipo tubular, que puede simular el síndrome de necrosis tubular aguda. En este grupo de Shear y col. podían incluirse los enfermos que Baldus y col. situaron en el d), es decir tras hemorragias, hipotensión grave, cirugía hepatobiliar, acciones iatrogénicas, etc., circunstancias que también en el enfermo no hepático pueden ocasionar la insuficiencia tubular aguda.

El grupo II de Shear y col. acoge a un amplio grupo de pacientes que presentan una insuficiencia renal por causa ajena a su hepatopatía y sí sobre la base de una enfermedad renal o causas extrarenales (deshidratación, insuficiencia cardíaca, neumonía, etc.). En este apartado quedan incluidos los grupos a, b y c de Baldus y col.

Por último en el grupo III Shear y col. sitúan a los cirróticos graves, muchas veces en coma, que sin enfermedad renal o **extrarenal**, presentan una insuficiencia renal más o menos llamativa. Este grupo III es el que nosotros estudiaremos con más detenimiento, ya que en ellos no se encuentran bases histológicas lo suficientemente llamativas como para justificarla plenamente.

Cada grupo puede separarse de los demás por su espectro bioquímico de sangre y orina.

Caracteres analíticos del grupo I : Insuficiencia tubular :

- Oliguria precoz
- Peso específico de orina \pm 1000 (si inicialmente es alto, luego baja)
- Frecuentes cilindros y elementos celulares (signos de lesión tubular)
- Na en orina aumentado, por no absorberse en túbulos
- Na en suero desciende
- O/P creatinina desciende, por aumentar en plasma
- Urea y N. no proteico ascienden rápidamente en plasma.

Caracteres analíticos del grupo II: Insuficiencia renal primaria o extrarenal.

- Puede haber oliguria o poliuria
- Sedimento frecuentemente normal
- Peso específico de la orina \approx 1020
- Na en orina aumentado o disminuido
- O/P creatinina aumenta, por hacerlo la urinaria
- Urea y N. no proteico ascienden en plasma.

Caracteres analíticos del grupo III : Sin lesión tubular

inicial; si descenso precoz del F.P.R.

- Oliguria tardia
- Sedimento normal
- Densidad urinaria mayor de 1010
- Na en orina, disminuido por reabsorción tubular
- O/P creatinina aumentada, por elevarse en orina
- O/P osmolar mayor de 1
- Urea, N. no proteico, ácido úrico aumentados en suero
- Na en suero disminuido.

Estos caracteres generales permiten diferenciar la azotemia del hepático según cual sea su causa, aunque es comprensible que en algunos casos, no pocos, puedan superponerse diversas causas, y por ello resultar un síndrome bioquímico mixto.

Si una vez separados los diversos grupos, nos concretamos sobre el grupo III, es decir la insuficiencia renal secundaria a las hepatopatias graves, podemos observar que ésta acostumbra a desarrollarse de forma insidiosa, siendo las características clínicas y analíticas diferentes según la fase en la que se estudia. Ya hemos dicho como a Flint le llamó la atención la oliguria en los cirróticos, y como a Gilbert y Lerebouillet lo hizo la incapacidad para eliminar las sobrecargas hídricas. Esta tendencia a retener agua y electrolitos por parte del riñón, que aumenta el volumen extracelular de agua y Na, aparece durante meses y años antes de que surja el síndrome de retención ureica. Dada la precocidad del anormal tratamiento renal del agua y de los electrolitos se recomienda explorar la respuesta diurética a la sobrecarga acuosa para reconocer el inicio de la insuficiencia renal. Pormenores y comentarios sobre su génesis serán tratados ampliamente en capitulos posteriores.

Una vez que la insuficiencia renal se manifiesta por aumento de la urea en sangre, es frecuente encontrar hiponatremia, tendencia a la hiperpotasemia, manteniendose normal o poco elevada la creatinina. Es frecuente sin embargo observar casos en los que la creatinina se eleva con más precocidad que la urea. Lo mismo ocurre con el ascenso de la tasa de ac. úrico en sangre. En estos casos es el aumento de la creatinina y más aún el del ac. úrico el que puede descubrir el síndrome de retención renal. El cociente ac. úrico /urea suele ser muy superior en este tipo de insuficiencia renal, que el observado en otros casos no asociados a enfermedad hepática.

Cuando la insuficiencia renal se manifiesta plenamente, la urea sanguínea puede alcanzar los 200 mg %, la hiponatremia se hace más profunda (hasta 120 mEq/l) y la potasemia asciende, a veces hasta los 7 mEq/l. En estos casos también la creatinina sérica aumenta, aunque no tanto como la urea, y el pH se desvía hacia el lado alcalino (7,51). Acompañando al

CUADRO I

CARACTERISTICAS CLINICAS Y ANALITICAS DE LA INSUFICIENCIA RENAL EN EL
HEPATICO

	GRUPO I	GRUPO II	GRUPO III
DIURESIS	OLIGURIA PRECOZ	OLIGURIA-POLIURIA	OLIGURIA TARDIA
PESO ESPECIFICO	\pm 1010	\approx 1020	> 1010
SEDIMENTO	PATOLOGICO	NORMAL O PATOL.	NORMAL
Na URINARIO	AUMENTA	AUMENT. o DISMIN.	DISMINUYE
Na SERICO	DESCIENDE	-----	DESCIENDE
O/P CREATININA	DESCIENDE	AUMENTA	AUMENTA
UREA	AUMENTA	AUMENTA	AUMENTA
N-NO PROTEICO	AUMENTA	AUMENTA	AUMENTA
O/P OSMOLAR	1	MAYOR DE 1	MAYOR DE 1

(Tomado de Summerskill, 296 bis)

Na, se observa un descenso del Cl sérico, y, por último, también la amoniemia supera sus tasas habituales.

La orina en estos periodos, reducida en volumen en grado progresivamente mayor, mantiene su densidad por encima del plasma, así como su pH ácido, indicando la integridad del túbulo hasta fases muy terminales, en las que es posible encontrar un fracaso de esas funciones, así como una mayor frecuencia de proteinuria, cilindruria y células en el sedimento, que expresan la insuficiencia tubular, muchas veces por añadirse una hemorragia, hipotensión o cualquier otra complicación final.

Bueno (51) ha llamado la atención sobre la evolución de la insuficiencia renal en los cirróticos, puesto que durante meses o años solo se manifiesta por una dificultad para extretar agua, y luego, bruscamente, en el intervalo de pocos días, y no de una manera lenta y progresiva, surge la grave insuficiencia renal con síndrome de retención ureica.

Dado que es el trastorno del equilibrio hidroelectrolítico el que durante muchos meses o años preside la clínica de la insuficiencia renal, merece la pena detenerse en analizar sus posibles causas y detalles.

El riñón del enfermo hepático y sus relaciones con el metabolismo hidroelectrolítico.-

El síntoma clave de este trastorno es sin duda alguna la oliguria, sin embargo en muchas ocasiones pasa inadvertido por lo que se debe de recurrir a sobrecargas funcionales que nos pongan de manifiesto ese defecto.

Muchos autores han determinado en el cirrótico la capacidad renal para eliminar la sobrecarga hídrica, bien cuando se hace por vía oral, como cuando se hace por vía intravenosa. La mayoría de ellos coinciden en admitir que la excreción de agua está entorpecida, tanto más, cuanto más grave es la hepatopatía (73, 173, 233).

Baldus y col. (11) ven como la diuresis máxima tras la sobrecarga de agua es menor a medida que la hepatopatía es más avanzada. Así en los enfermos de su grupo I A (sin ascitis) alcanzaba los 8,1 ml/mt; en los del I-B solamente los 6,3 ml/mt. y quedaba reducida a 1,8 ml/mt. en los del grupo II, esto es, en aquellos cirróticos con ascitis resistente al tratamiento diurético. Al mismo tiempo que disminuía el flujo de orina observaron un descenso concomitante del $Tm^D H_2O$, esto es de la capacidad máxima para excretar agua libre.

Es interesante de esta serie de Baldus y col. el hecho de que 16 de 31 enfermos estudiados eliminaron una orina con osmolaridad superior a la del plasma ($> 300 \text{ mOsm /l}$); más llamativo aún cuando el vo-

CUADRO II

RESPUESTA A LA SOBRECARGA HIDRICA

	FLUJO URINARIO MAXIMO	ml/mt	C ^d _{H2O}	ml/mt
BALDUS Y COL.(11)	GRUPO I	7 ± 0,08	ml/mt	4,8 ± 1,0 ml/mt
	GRUPO II	2.9 ± 0,6	"	1,2 ± 0,4 "
SCHMIDT Y COL.(263)	GRUPO I	9,4 ± 0,4	ml/mt	6,4 ± 0,8 ml/mt
	GRUPO I	7,8 ± 0,6	"	4,8 ± 0,6 "
SHEAR Y COL. (271)	GFR > 90 ml/mt . .	12,2	ml/mt	9,4 ml/mt
	GFR < 90 ml/mt . .	2,47	ml/mt	2,05 ml/mt
LANCESTREMERE Y COL. (177)	GFR > 90 ml/mt . .	9,4	ml/mt	6,65 ml/mt
	GFR < 90 ml/mt . .	1,4	"	± 0,492 ml/mt
GORGEL Y COL.(115)	GRUPO I	10,0	ml/mt	8,4 ml/mt
	GRUPO II-A	1,59	"	- 0,3 "
	GRUPO II-B	0,39	"	- 0,2 "
BIRCHARD Y COL.(29)	GRUPO I (III) . . .	14,0	ml/mt	11,3 ml/mt
	GRUPO II-A (II) . .	7,0	"	4,6 "
	GRUPO II-B (I) . .	2,6	"	- 0,4 "

lúmen de orina fué menor que 3 ml/mt., ya que en estos casos solo 3 pacientes de 31 tenían osmolaridad urinaria menor de 300 mOsm /l. Este es un dato de gran valor, puesto que puede hacernos pensar que la reducción del flujo urinario no depende de un transtorno en la formación de agua libre, pues si ello fuera así el cociente O/P osmolar sería 1 ó ligeramente inferior a 1, sino que por el contrario en la reducción de la respuesta diurética al agua interviene un aumento de la capacidad de concentración del riñón, que se manifiesta por un cociente O/P osmolar superior a 1, a pesar de la sobrecarga hídrica.

Schmidt y col. (263) encuentran en las mismas circunstancias un flujo urinario máximo de $9,4 \pm 0,4$ ml/mt. en los no ascíticos, y de $7,8 \pm 0,6$ en los ascíticos. En el primero el aclaramiento de agua libre ($C_{H_2O}^D$) era de $6,4 \pm 0,8$ ml/mt., y en los del segundo grupo de $4,8 \pm 0,6$ ml/mt.

También en la serie de Shear y col. encontramos algunos enfermos (tres) en los que a pesar de la sobrecarga de agua siguen concentrando orina, de forma que el $T_m^D H_2O$ es de -0,1, -0,9 y -0,1 ml/mt. Muy expresiva es en este sentido la serie de Lancestremere y col., realizada sobre varios enfermos en diversas fases de su evolución, en la que se muestra como la sobrecarga hídrica no es capaz de provocar un aclaramiento positivo de agua libre, sino que por el contrario permanece negativo, a veces del orden de los -2 ml/mt. En la de Gornel y col. (115), y en la de Birchard y col. (29) todos los pacientes más graves tenían también un aclaramiento negativo de agua a pesar de la sobrecarga oral o intravenosa de agua.

Se ha tratado de explicar este transtorno de la excreción de agua por medio de un descenso de la filtración glomerular, así como por una reducción de la excreción de solutos y por un aumento de la actividad de la HAD.

Que en los enfermos cirróticos con insuficiencia renal no uremígena, existe un descenso de la filtración glomerular está fuera de toda duda, como lo corroboran los datos obtenidos por multitud de autores y confirmado por nosotros midiéndola por medio de la depuración de inulina.

Varios autores que se han ocupado de este aspecto han confirmado que existía una correlación entre el descenso del flujo urinario y la excreción de agua libre con la reducción de la filtración glomerular. Lancestremere y col (177) observan que si la depuración de creatinina era inferior a 60 ml/mt. dejaban de elaborar orina hipoosmótica a la sobrecarga hídrica. Baldus y Col. (11) citan una respuesta diurética menor de 3,3 ml/mt. cuando el aclaramiento de inulina era inferior a 50 ml/mt., y resultados similares son aportados por Shear y col. (272).

Todos estos autores explican el descenso del flujo urinario y de la excreción de agua libre por un descenso concomitante de la carga de solutos, y entre ellos también del Na, al túbulo distal, por lo que no cabe la posibilidad de generar agua libre de sustancias osmoactivas.

En el mismo grupo de enfermos de Baldus y col. (11) se puede ver como junto al descenso del flujo urinario existe otro de la concentración urinaria de Na, ya que en su grupo ascítico resistente a la terapéutica fué inferior a 10 mEq/l.; para Scheld y col. (260) sería este descenso de llegada de Na a la nefrona distal el responsable de la escasa formación de agua libre. Sin embargo ni Baldus y col., ni Shear y col. (272) encuentran una correlación entre esto último y la concentración urinaria de Na. Por ejemplo todos los cirróticos de Baldus y col. excretaban poca cantidad de Na, y por el contrario solo los de su grupo II no excretaban agua libre; por otra parte cuando se aumentó la administración de Na, bien con la dieta, o bien con infusión de ClNa al 5 %, no se logró aumentar el flujo urinario. Si parecía sin embargo existir alguna relación entre el aclaramiento osmolar, que está siempre disminuido, y la reducción del flujo urinario. Esta correlación trata de explicar el descenso del aclaramiento de agua libre a través de la escasa llegada de sustancias osmoactivas absorbibles (Na, Cl, etc.) a la nefrona distal, concretamente el contorneado distal, en donde en condiciones normales, y en ausencia de HAD, se genera el agua libre.

Si esto fuera así realmente, la orina eliminada debería ser isotónica con el plasma, ya que esta es la calidad del fluido tubular del colector, cuando no se genera agua libre. Acabamos de ver que en estos enfermos, y tanto más frecuentemente cuando más avanzada es la insuficiencia renal, la orina permanece hipertónica al plasma aún tras la sobrecarga acuosa, esto es, sigue estando concentrada.

Este hecho nos lleva a pensar que en estos enfermos la reducción del flujo urinario pueda deberse no solo a la disminución del filtrado glomerular así como al descenso de solutos y agua en los túbulos proximales y distales, sino también a un aumento de la capacidad de concentración de la orina, que reduzca su volúmen tras extraerle el agua libre de sustancias osmoactivas.

La tercera explicación emitida con la misma finalidad se basa en la idea de que realmente lo que existe es un aumento de la actividad anti-diurética en estos enfermos, bien por un aumento de su formación o bien por un descenso de su destrucción.

Heller, Urbau (134), Benda y col. (19) e Imanaga y col (141) entre otros muchos han podido comprobar que el hígado interviene en la destrucción de la hormona anti-diurética; y otros muchos, entre ellos Schmieden (265), Imanaga y col. (141) y Heller y col (134), han podido observar que lesiones experimentales del hígado, provocadas bien con dietas pobres en colí-

na, como con tiamina o tetracloruro de carbono, se acompañaban de un descenso de la inactivación de la hormona antidiurética.

Aún cuando ambas cosas son indudables, mucha más crítica ha levantado la creencia de que en esos enfermos el aumento de la tasa en sangre de HAD pueda ser responsable de su oliguria .

Ralli y col. (245) explicaron la anormalidad de la prueba de tolerancia al agua suponiendo que existe un aumento de la concentración plasmática de Na, lo cual estimularía los receptores y ello la producción de HAD que disminuiría la eliminación de agua libre. Esta idea de Ralli y col. está totalmente sobrepasada, pues si bien es cierto que el Na total intercambiable del organismo está aumentando, no es menos cierto que su concentración en suero está baja, la mayoría de las veces en franca hiponatremia, y ello por dilución; por otro lado también la osmolaridad es baja, lo que nunca nos puede explicar el estímulo hipofisario.

Se ha estudiado en el cirrótico la respuesta antidiurética a la HAD exógena y endógena.

Bernstein y col. (27) estudian la producción endógena de HAD, estimulando con salicilato de Nicotina, y observa como la respuesta es similar en los cirróticos a la obtenida en los normales, además fué igual a la obtenida cuando se administró Pitresina i.v. (de 5- 20 mU). Dada la normalidad de respuesta estos investigadores rechazaron tanto la idea de un aumento de secreción o descenso de la inactivación de la HAD, como una mayor sensibilidad renal a su acción.

Nelson y col. (213) durante sobrecarga hídrica, administran Pitresina en dosis ascendentes de 2 a 2000 mU, y encuentran que los cirróticos no difieren de los normales ni en el tiempo que tardan en alcanzar la diuresis máxima, ni en la duración e intensidad de la antidiuresis, lo que parece rechazar tanto el aumento de la sensibilidad renal a la HAD, como el descenso de la inactivación o eliminación de dosis endógenas o fisiológicas de la exógena. Un efecto similar lo obtienen White y col. (349) y Scheld y col (260) empleando un método de estudio similar. Müller y col. (204) tras comprobar que también el hígado de perro inactiva la HAD exógena, pudieron observar que el hígado cirrótico se comportaba de forma similar a como lo hacía el normal por lo que no creen que sea el acúmulo de HAD el causante de la retención de agua en los cirróticos. Lamdin y col. (175) estudiaron en 6 cirróticos los efectos inhibidores de la liberación de HAD provocada por el alcohol. Si se considera normal un aumento de la diuresis del 50 % durante las 4 horas que siguen a la toma del alcohol, encontraron que en este tipo de paciente la respuesta diurética estaba disminuida, lo que hace pensar que la oliguria no solo se debe a un aumento de la producción de HAD.

Algunos autores han citado un aumento de actividad antidiurética de la orina de los cirróticos con ascitis, cuando se probó sobre ratas (HALL y col. (127), este hallazgo, no solo de estos autores, es criticable en cuanto que los métodos con los que se cuentan para determinar la HAD tienen muchos puntos objetables (138).

HÖR y col (138) han estudiado sobre el sapo europeo Bufo-bufo el nivel plasmático de HAD en sanos y en enfermos tras la inyección intravenosa de 2,5- 4 U de HAD. Observaron que si tras esta es normal que la actividad antidiurética del plasma disminuya casi verticalmente durante los 3-4 primeros minutos, debido a su difusión desde la sangre al fluido tisular, en los cirróticos fué mucho más rápido lo que hace pensar en una difusión aún más fácil, dependiendo esto quizás del descenso de la proteinemia, ya que se sabe que se transporta ligada a las globulinas β y γ (THORN 304). Estos autores con estos métodos no pudieron demostrar que los cirróticos tuvieran aumentada la actividad de HAD, bien por aumento de su formación como por descenso de su inactivación. A estos mismos resultados llega BUCHBORN en sus enfermos, cuando correlacionando la osmolaridad sérica con la tasa plasmática de HAD, no observan diferencias entre el enfermo sano y el cirrótico hidropéxico. Quizás el aumento de actividad antidiurética de la orina sea también expresión de esa facilidad para su difusión a través de las paredes vasculares encontrada por HÖR y col (138).

Si como hemos visto hasta ahora muy pocos datos hay que aboguen en favor de un aumento de actividad antidiurética del plasma del cirrótico, el aumento de retención de agua libre, en grado tal que no solo se exprese en una reducción de la eliminación máxima de agua libre, sino también por el mantenimiento de una actitud concentradora, a pesar de la sobrecarga hídrica, ha de hacer pensar que en la oliguria interviene el aumento de actividad concentradora del sistema contracorriente.

Muy pocos estudios conocemos que se hayan realizado en este sentido, y el único que se ha ocupado de ello, JICK y col. (143), parece indicar todo lo contrario a lo que hasta ahora, de forma hipotética cabría esperar.

Sin embargo el método empleado por este grupo de autores tiene algunos puntos criticables, sobre todo si nos atenemos a las pautas expuestas por BUCHBORN y col. (50). Nosotros, siguiendo las bases propuestas por éstos últimos autores hemos estudiado la capacidad concentradora de los riñones de los enfermos hepáticos y hemos intentado analizar los mecanismos por los que esta función renal puede modificarse, aspectos prácticamente inexplorados y desconocidos hasta la actualidad.

A P A R T A D O S E G U N D O
=====

M A T E R I A L

M A T E R I A L

=====

Hemos utilizado para nuestro estudio veinte enfermos afectados de diversas hepatopatías crónicas, con grado variable de retención hídrica, y cinco individuos sin afección hepática o renal, que utilizamos como control.

Los enfermos hepatópatas estudiados los separamos en tres grupos según el grado de su trastorno funcional renal. En esta separación hemos seguido la utilizada por el grupo de BALBUS y col. en el estudio de sus enfermos, que a nuestro juicio tiene gran interés, pues esta relacionada con el grado de trastorno funcional renal, motivo de nuestra investigación. Por ello separamos a los enfermos en GRUPO IA; IB; II A; y IIB.

En el GRUPO IA se incluyen a aquellos enfermos hepáticos, en general cirróticos, que sin presentar retención hídrica, manifiesta en forma de ascitis o de edemas, sí pueden presentar algunos signos de insuficiencia funcional renal, en forma de oliguria, opsiuria, y retardo o dificultad para eliminar las sobrecargas de agua.

En el GRUPO IB están comprendidos aquellos enfermos cirróticos en los que el síndrome de retención hídrica, más intenso, ocasiona ascitis, que aún puede controlarse con relativa facilidad, pues el tratamiento diurético provoca buenas diuresis y la desaparición aparente de la misma.

En el GRUPO II A los enfermos retienen líquidos en cavidad peritoneal, y frecuentemente también en forma de edemas, pero con una avidez tal que el tratamiento diurético habitual, provoca diuresis poco potentes y duraderas, que no logran vaciar la ascitis.

En el GRUPO II B se incluyen aquellos enfermos con insuficiencia renal de grado tan avanzado como para provocar una retención ureica, y que progresando llegan a desarrollar el síndrome completo de uremia. Nuestro estudio no incluye ningún enfermo de este grupo, ya que teniendo nuestra metodología de estudio algunos inconvenientes, pues pueden llegar a desencadenar un coma diselectrolítico, hemos preferido no realizarlo en estos enfermos ya de por sí en estado lo suficientemente precario como para sobrecargarlos con esta exploración.

La hepatopatía la hemos estudiado, en su aspecto clínico, fijándonos en la presencia de signos de insuficiencia funcional hepática, ictericia, hipertensión portal y retención hídrica.

La Analítica empleada para el estudio de todos ellos la separamos en ANALÍTICA GENERAL: en la que hemos incluido los datos, que rutinariamente son solicitados en todos los enfermos (SISTEMÁTICO DE SANGRE; GLU-

CEMIA BASAL) Exploramos la hepatopatía (ANALITICA ESPECIAL-HIGADO) investigando la tara sérica de bilirrubina; el trastorno excretor (fosfotasa alcalinas); la actividad mesenquimatosa (electroforesis; pruebas de labilidad sérica); necrosis celulares (GOT; GPT; LDH); y la actividad funcional global (Retención de la Bromosulfaleína; tiempo de protrombina). Otras exploraciones analíticas que habitualmente son requeridas, de forma rutinaria, en la exploración de los enfermos hepáticos en nuestra clínica, las hemos suprimido por tener significado semejante, y en favor de la claridad y brevedad de la exposición.

LA EXPLORACION ANALITICA RENAL, por la que hemos decidido la utilidad del enfermo para la exploración funcional del riñón, la hemos realizado determinando la diuresis diaria media, su densidad, el pH, la presencia o ausencia de elementos anormales en la orina (ALBUMINA; LEUCOCITURIA; HEMATURIA; CILINDRURIA) bien en el sedimento ordinario o bien realizando un recuento siguiendo la técnica de Addis. Todos los enfermos fueron examinados analíticamente para descubrir el síndrome de retención ureica (UREA.CREATININA, AC.URICO.POTASIO), así como las tasas de electrolitos (SODIO,COLORO, BICARBONATO). Estudios más delicados relacionados con la filtración glomerular, flujo plasmático renal son especificados más tarde. La depuración plasmática de Urea y creatinina, realizada en algunos de nuestros enfermos, no han sido incluidos en nuestra descripción, por tener un valor muy inferior a la depuración de la Inulina empleada por nosotros. Aunque la mayoría de estos enfermos han sido explorados al mismo tiempo con técnicas isotópicas de medida del filtrado glomerular y flujo plasmático renal, hemos preferido prescindir aquí de su aportación. Atendimos también a la existencia de signos y síntomas que denotaron la existencia de una nefropatía (Disuria, tenesmo.polaquiuria, edemas palpebrales, hematurias, dolor renal, cólicos nefríticos etc.). Todos los enfermos en los que la sintomatología o los datos analíticos o radiológicos nos hacían sospechar la existencia de una lesión renal fueron rechazados de nuestra exploración quedándonos solamente con aquellos en los que nada nos hacía sospechar el padecimiento de una lesión orgánica renal, para de esta manera poder valorar nuestros resultados como consecuencia de un trastorno renal funcional.

TANTO la hepatopatía como la nefropatía—si existía— intentamos definirla más concretamente y demostrarla objetivamente; para esto practicamos en todos ellos una laparoscopia y toma de biopsia hepática dirigida que nos podía informar del grado de desestructuración hepática, infiltración inflamatoria y necrosis, así como del tipo de cirrosis del que se trataba. En algunos casos pudimos completar el estudio con una gammagra-

fia hepática y una esplenoportografía. En todos ellos buscamos radiológicamente la presencia de varices esofágicas. La nefropatía la excluimos, además de por los datos indicados, por la exploración radiológica, en la que buscamos signos de afectación inflamatoria. En algunos enfermos que murieron durante su estancia en la clínica, fueron autopsiados, y pudimos comprobar la ausencia de lesiones orgánicas en los mismos.

A continuación pasamos a describir por separado cada uno de los enfermos estudiados, aunque antes presentaremos en forma de cuadros sinópticos los caracteres clínicos (IV), analíticos (V) y patológicos (VI) así como los hidroelectrolíticos y nefrológicos (VII) de todos ellos.

CUADRO III

ENFERMOS UTILIZADOS EN NUESTRO ESTUDIO

ENFERMO	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO	HEPATOPATIA.	NEFROPATIA
ENFERMOS TOMADOS COMO CONTROL					
J.R.	45	V	Artrit.Reumat.	Normal	No existente
D.C.	50	V	Ulcus Duodenal	Normal	"
E.C.	56	V	Poliglobulia	Normal	"
L.A.	36	V	Ulcus duodenal	Normal	"
T.H.	60	V	Ulcus duodenal	Normal	"
ENFERMOS CIRROTICOS DEL GRUPO I-A					
J.P.O	38	V	CIRROSIS	C.POSTNECR.	No existente
P.L.C.	53	m	CIRROSIS	C.POSTNECR.	"
F.A.Z.	53	v	CIRROSIS	POSTNECRT.	"
P.M.Q.	56	m	CIRROSIS	POSTNECRT.	"
ENFERMOS CIRROTICOS DEL GRUPO I-B					
I.G.Ll.	65	m	CIRROSIS	POSTNECRT.	No existente
J.P.B.	52	m	CIRROSIS	POSTNECROT.	"
J.M.C.	46	v	CIRROSIS	POSTNECRT.	"
I.C.P.	60	m	CIRROSIS	POSTNECROT.	"
A.M.L.	58	m	CIRROSIS	POSTNECRT.	"
E.E.E.	51	m	CIRROSIS	SEPTAL	"
M.F.G.	62	m	CIRROSIS	POSTNECRT.	"
P.T.A.	42	v	HEMOCROMAT.	C.POSTNECR.	"
ENFERMOS CIRROTICOS DEL GRUPO II-A					
B.M.A.	43	m	CIRROSIS	POSTNECROT.	No existente
F.M.G.	50	m	CIRROSIS	POSTNECROT.	"
P.R.M.	45	m	CIRROSIS	POSTNECROT.	"
J.Cl.F.	60	m	CIRROSIS	SEPTAL	"
F.B.S.	50	m	CIRROSIS	POSTNECROT.	"
R.L.	52	v	CIRROSIS	POSTNECROT.	"
E.E.M.	48	v	CIRROSIS	MIXTA	"
J.G.P.	47	m	CIRROSIS	POSTNECROT.	"

CUADRO IV

CARACTERISTICAS CLINICAS

ENFERMO	SINDROMECLINICO	CIRCUL.COL.	ESPLENOM.	ASCITIS	ICTERUS	DIURESIS	T/A
ENFERMOS DEL GRUPO I-A							
J.P.O.	Coma Hepático	ligera	2 través	No	+++	900 cc	12/7
P.L.C.	Dolor H.der.	No	polo inf.	No	No	800 cc	11/7
F.A.Z.	Dolor H.der.	No	no	No	ligero	650 cc	12/8
P.M.Q.	Ictericia	No	polo inf.	No	moderado	600 cc	10/7
ENFERMOS DEL GRUPO I-B							
I.G.Ll.	Hemorragia	varices es.	2 trav.	Moderada	ligera	600 cc	11/8
J.P.B.	Coma hepático	varices es.	2 trav.	Moderada	++	700 cc	12/7
J.M.C.	Dolor Epig.	No	polo inf.	Moderada	+++	450 cc	11/7
I.C.P.	Ascitis	varices es.	1 trav.	Moderada	++	700 cc	11/6
A.M.L.	Ascitis	No	3 trav.	Moderada	-	600 cc	12/7
E.E.F.	Coma hepático	varices es.	polo inf.	Moderada	-	600 cc	11/6
M.F.G.	Coma hepático	varices es.	3 trav.	Moderada	-	700 cc	10/6
P.T.A.	Astenia.Icter.	No	1 trav.	Moderada	++	400 cc	9/6
ENFERMOS DEL GRUPO II-A							
B.M.A.	Ictericia	varices es.	3 trav.	resistent.	++	600 cc.	10/6
F.M.G.	Ascitis	extensa	4 trav.	resistent.	++	200 cc.	9/6
P.R.M.	Ascitis	extensa	5 trav.	resistent.	++	200 cc.	9/7
J.C.F.	Ascitis	extensa	1 trav.	resistent.	-	400 cc.	10/7
F.B.S.	Ascitis	extensa	1 trav.	resistent.	-	400 cc.	9/6
R.L.	Ascitis	extensa	7 trav.	resistent.	+	200 cc.	9/7
E.E.M.	Ascitis.Hemor.	extensa	3 trav.	resistent.	-	400 cc.	10/6
J.G.P.	Ascitis.Edem.	extensa	1 trav.	resistent.	-	450 cc.	9/6

CARACTERES ANALITICOS DE LA HEPATOPATIA

ENFERMO:	Bilirru- bina to- tal mg%	Fosfatas alcali- nas V. BOD.	Retenoión BSP %	HANGER U.	Mc. LAGAN U.	KONKEL U.	Prot. Totales gr%	Albumina gr %	Gamma. Globul. gr %	GOT U/mt	SPT U/mt	T. Prot. %
GRUPO DE CONTROL												
J.R.	0,9	1,5	4	-	2	8	7,5	4,2	1,2	20	25	100
D.C.	0,8	2,0	3	-	2	8	6,8	4,2	1,1	20	15	100
E.C.	0,6	2,0	5	-	3	10	7,9	4,3	1,0	30	25	102
L.A.	0,7	3,0	4	-	3	9	7,3	4,6	0,9	30	15	100
T.H.	0,9	1,5	3	-	2	12	6,9	4,1	0,8	35	30	100
ENFERMOS CIRROTICOS DEL GRUPO I-A												
J.P.O.	4,14	17,3	32	3+	4,2	18,5	7,2	4,19	1,13	105	50	65
P.L.C.	0,9	3,0	20	+	9	18	8,1	3,7	1,98	60	70	84
F.A.Z.	3,4	7,0	70	2+	10	15	7,7	3,4	2,0	180	170	44
P. M.Q.	2,1	4,6	28	3+	20	34	8,3	3,1	2,3	100	103	44
ENFERMOS CIRROTICOS DEL GRUPO I-B												
I.G.LI.	1,8	3,9	12	2+	8	17	6,6	3,0	1,78	59	40	76
J.P.B.	2,6	9,6	40	3+	20	39	7,3	3,1	2,05	170	81	46
J.M.C.	6,8	8,3	37	4+	11	27	6,8	2,6	2,28	96	105	46
I.C.P.	3,2	4,2	27	3+	6	22	8,4	4,2	2,34	90	110	66
A.M.L.	1,8	12,4	23	4+	13	23	8,8	3,4	2,66	102	57	70
E.E.F.	1,9	2,8	28	3+	7	19	7,5	2,9	2,45	85	50	60
M.F.G.	1,3	2,3	38	+	6	11	5,7	3,0	1,1	56	37	65
P.T.A.	3,2	6,3	40	4+	13	31	7,0	3,2	2,25	90	80	23
ENFERMOS CIRROTICOS DEL GRUPO II-A												
B.M.A.	1,8	4,2	29	3+	17	25	6,5	2,19	2,01	80	50	100
F.M.G.	3,3	10,0	-	3+	24	9	6,8	2,59	2,32	63	34	47
P.R.M.	7,8	8,3	-	4+	21	38	6,6	2,73	2,33	60	78	54
J.C.F.	1,0	2,4	30	4+	8	16	6,4	2,46	2,01	68	37	45
F.B.S.	1,3	5,2	42	3+	15	27	7,1	2,9	2,15	135	75	52
R.L.	2,0	5,8	35	4+	10	22	6,8	2,8	2,0	80	109	60
E.E.M.	0,3	3,0	30	2+	11	25	6,2	3,2	1,2	31	22	30
J.G.P.	1,4	2,0	29	-	3	10	7,7	3,9	1,47	22	18	58

CUADRO VI

CARACTERES HISTOLOGICOS DE LA HEPATOPATIA

ENFERMO	ARQUITECTURA	INFLAMACION	NECROSIS	REGENERACION	COLESTASIS	FIBROSIS
ENFERMOS TOMADOS COMO CONTROL						
J.R.	Conservada	Ausente	Ausentes	Normal	Ausente	Ausente
D.C.	Conservada	Ausente	Ausentes	Normal	Ausente	Ausente
E.C.	Conservada	Ausente	Ausentes	Normal	Ausente	Ausente
L.A.	Conservada	Ausente	Ausentes	Normal	Ausente	Ausente
T.H.	Conservada	Ausente	Ausentes	Normal	Ausente	Ausente
ENFERMOS CIRROTICOS DEL GRUPO I-A						
J.P.D.	Seudonodular	+++	++	++	++	intensa
P.L.C.	Seudonodular	++++	+	+++	-	intensa
F.A.Z.	Seudonodular	++	+++	++	+	intensa
P.M.Q.	Seudonodular	++++	++	+++	+	intensa
ENFERMOS CIRROTICOS DEL GRUPO I-B						
I.G.Ll.	Seudonodular	+	+	++	+	intensa
J.P.B.	Seudolobular	+++	++++	++	++	intensa
J.M.C.	Seudolobular	++++	+++	+++	+++	intensa
I.C.P.	Seudonodular	+++	+++	+++	+	intensa
A.M.L.	Seudonodular	++++	+++	+++	++	intensa
E.E.F.	Seudonodular	+++	++++	+++	-	Septal
M.F.G.	Seudonodular	+	+	++	-	INTENSA
P.T.A.	Seudonodular	++++	+++	+++	+	Intensa
ENFERMOS CIRROTICOS DEL GRUPO II-A						
B.M.A.	Seudonodular	++ -	+	+++	-	Intensa
F. G.	Seudonodular	+++	+++	+++	+	Intensa
P.R.M.	Seudonodular	+++	++	+++	++	Intensa
J.C.F.	Seudonodular	++++	+	++	-	SEPTAL
F.B.S.	Seudonodular	+++	+++	+++	+	Intensa
R.L.	Seudonodular	++++	++++	++++	++	Intensa
E.E.M.	Seudonodular	+++	+	+++	+	SEPTAL
J.G.P.	Seudonodular	+	-	+	-	Intensa

CUADRO VII

CARACTERISTICAS ANALITICAS NEFROLOGICAS E HIDROELECTROLITICAS

ENFERMO	Diuresis	Densidad	pH	Addis	Urea mg %	Na mEq/l	K mEq/l	Cl mEq/l	Hematocrito %	Bicarb. mEq/l.
GRUPO CONTROL										
J.R.	1100 cc.	1026	5,8	Normal	20	141	4,3	106	47 %	-
D.C.	1300 "	1020	5,7	Normal	28	142	4,5	102	41 %	-
E.C.	1650 "	1027	5,8	Normal	28	145	4,2	100	45 %	-
L.A.	1400 "	1018	5,5	Normal	30	144	4,5	102	42 %	-
T.H.	1400 "	1022	6,0	Normal	30	140	4,5	99	44 %	-
GRUPO I-A										
J.P.O.	900 cc.	1029	5,8	Normal	25	138	3,8	101	40 %	22,5 mEq/
P.L.C.	800 "	1026	6,2	"	32	148	4,5	108	41 "	-
F.A.Z.	650 "	1027	5,0	"	20	140	3,5	96	42 "	-
P.M.Q.	600 "	1027	5,7	"	20	140	4,2	99	39 "	-
GRUPO I-B										
I.G.Ll.	600 cc.	1032	5,5	Normal	20	138	5,5	99	40 %	-
J.P.B.	700 "	1029	5,4	"	23	140	4,6	100	33 %	27,0 mEq/l
J.M.C.	450 "	1029	6,0	"	30	134	3,5	96	35 %	25,0 "
I.C.P.	700 "	1025	5,6	"	20	139	3,8	99	31 %	-
A.M.L.	600 "	1027	5,0	"	24	138	3,9	99	37 %	-
E.E.F.	600 "	1028	5,4	"	15	142	3,6	100	33 %	20 "
M.F.G.	700 "	1031	6,2	"	20	139	3,8	96	36 %	-
P.T.A.	400 "	1030	6,0	"	22	136	5,0	97	39 %	-
GRUPO II-A										
B:M.A.	600 cc.	1028	6,8	Normal	37	135	3,8	97	31 %	-
F.M.G.	200 "	1032	6,0	"	30	132	5,0	96	35 %	28 mEq/l
P.R.M.	200 "	1030	6,0	"	25	131	3,8	89	27 %	-
J.C.F.	400 "	1028	5,6	"	25	133	5,0	92	30 %	-
F.B.S.	400 "	1028	7,0	"	20	132	4,2	91	28 %	-
R.L.	200 "	1030	6,2	"	23	132	4,2	96	33 %	-
E.E.M.	400 "	1028	6,0	"	20	133	4,0	98	32 %	-
J.G.P.	450 "	1029	6,0	"	25	135	3,8	94	39 %	-

25.-

J.R. /Enfermo de 45 años de edad. Desde hace un año dolores articulares en muñecas, codos y otras grandes articulaciones, con deformidad de las mismas y desviación en ráfagas de los dedos de las manos y de los pies. Gran dificultad funcional. Buen estado general. No hígado ni bazo, no ascitis ni circulación colateral.

Analítica general:

Hematies: $3500000/\text{mm}^3$; Leucocitos: $7500/\text{mm}^3$; Vel.Sed:90/120 mm.
Fórmula leucocitaria: 7/68-1-0-22-2 Glucemia basal:100 mg%
Fenómeno y células LE ng; Latex: 1/300.

Analítica especial (hígado)

Bilirrubina: 0,9 mg%
Fosfatasas alcalinas 1,5 U.Bod.
Retención de la BSP: 4%
HANGER Neg.:Mac LAGAN 2 U; KUNKEL 8 U.
Prot.Tot.:7,5 gr%(alb:4,2/alfa₁:0,3/alfa₂:0,5/beta:1,3/gamma:1,2)
GOT : 20 U.ml. ;GPT:25 U.ml.
Tiempo de protrombina:100 %

Analítica especial (riñón)

Diuresis 1100 cc/día
Densidad:1026 pH 5,8
SEDIMENTO normal. Recuento de Addis:normal.

EXPLORACIONES ESPECIALES:

Radiografías óseas: osteoporosis, subluxaciones. Irregularidad de líneas interarticulares.
No varices esofágicas.
Pielografías /: normales.
HISTOLOGIA HEPATICA: NORMAL.

RESUMEN: ENFERMO que ingresa presentando una agudización de su artritis reumatoide. Las exploraciones realizadas no demuestran la existencia de lesión hepática ni renal.

D.C. Enfermo de 50 años. Ingresado por presentar desde hace años molestias epigástricas con ritmo ulceroso y pirosis retroesternal. El día del ingreso notó que las heces se habían teñido de negro. Exploración general normal. En abdomen ligero dolor en el epigástrico. No se palpa hígado ni bazo, no circulación colateral. No eritema palmar, ni telangiectasias. Nunca ha notado edemas ni molestias urinarias.

Analítica general: Hematíes: $3200000/\text{mm}^3$; Leucocitos: $6800/\text{mm}^3$; Veloc. Sed: 18/30mm.

Fórmula leucocitaria: 2/58-1-0-34-5 Glucemia basal: 80 mg%

Analítica especial (hígado):

Bilirrubina total: 0,8 mg%

Fosfatasa alcalinas: 2 U. Bod

Retención de la BSP a los 45' : 3 %

HANGER -; MAC LAGAN 2 U; KUNKEL 8 U.

Prot. Tot.: 6,8 gr (alb: 4,2/alfa₁: 0,3/alfa₂: 0,4/ beta: 0,8/gamma: 1,1

GOT: 20 U. ml; GPT: 15 U. ml

Tiempo de protrombina: 100%

Analítica especial (riñón)

Diuresis 1200-1500 cc/día

Densidad: 1020 pH 5,7

No leucocituria, ni hematuria, ni albuminuria.

Recuento de Addis: normal.

Urea: 28 mg%; Sodio 142 mEq/l; Potasio: 4,5 mEq/l; Cloro : 102 mEq/l

Exploraciones Especiales.

ESTOMAGO: ULCUS DUODENAL. NO VARICES ESOFAGICAS.

PIELOGRAFIAS: NORMALES.

BIOPSIA HEPATICA: NORMAL.

RESUMEN: Enfermo que ingresa por presentar una hemorragia digestiva moderada por una úlcera duodenal. Los estudios clínicos analíticos histológicos no nos demostraron que padeciera ningún proceso orgánico de hígado o riñón.

E.C. 56 años de edad. Cefaleas occipitales desde hace años. En alguna ocasión crisis de convulsiones y desorientación en el tiempo y en el espacio. Se le descubre una hipertensión sistólica (220/100 mm Hg). Facies pletórica rubicunda, algo cianótica; hipertrófia ventricular izquierda. En abdomen nada anormal.

Analítica general:

Hemates: 5600000/mm³; Leucocitos: 7800/mm³; velocidad Sed.: 2/6 mm.
Fórmula leucocitaria: 3/60-1-0-31-5 Glucemia basal: 110 mg%

Analítica especial: (hígado)

Bilirrubina total: 0,6 mg%
Fosfatasa alcalinas: 2 U. Bod.
Retención de la BSP a los 45': 5%
HANGER: NEG; MAC LAGAN: 3 U; KUNKEL: 10 U
Prot totales: 7,9 gr% (alb: 4,3/alfa₁: 0,6/alfa₂: 0,7/beta: 1,3/gamma: 1,0)
GOT 30 u.ml; GPT: 25 U ml.
Tiempo de protrombina: 102%

Analítica especial (riñón)

Diuresis 1500-1800 cc/día
Densidad: 1027 pH 5,8
Sedimento y recuento de Addis normales. No elementos anormales en orina
Urea: 28 mg%; Sodio: 145 mEq/l; Potasio: 4,2 mEq/l; Cloro: 100 mEq/l

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS :

ESOFAGO Y ESTOMAGO : NORMALES.
BIOPSIA HEPATICA: NORMAL.
PIELOGRAFIA: NORMAL.

RESUMEN: Enfermo hipertenso, con poliglobulia, que ingresa por transtornos interpretados como ocasionados por dificultad de riego cerebral. Los estudios analíticos y complementarios excluyen cualquier patología hepática o renal.

L.A. Enfermo de 36 años. Ingresa por presentar ese día hematemesis y melema intensa. Tras ellas no se presenta oliguria y la orina permanece invariable. Nunca a tenido padecimientos que hagan sospechar la presencia de una hepatopatía o de una nefropatía.

Analítica general:

Hematies: 2.300.000/mm³; Leucocitos: 8500/mm³; Vel.Sed: 15/35 mm.
Fórmula leucocitaria: 3/62-2-1-25-7 Glucosa basal: 90 mg%

Analítica especial (hígado):

Bilirrubina total: 0,7 mg%
Fosfatasas alcalinas: 3 U.Bod.
Retención de la BSP a los 45' : 4%
HANGER -; MAC LAGAN 3 U; KUNKEL 9 U.
Prot. Tot.: 7,3 gr% (alb: 4,6 gr/alfa₁: 0,3/alfa₂: 0,5/beta: 1,0/gamma: 0,9)
GOT 30 U.ml ; GPT 15 U.ml.
Tiempo de protrombina: 100%

Analítica especial (riñón)

Diuresis: 1400 cc/día
Densidad/1018 pH: 5,5
Sedimento y recuento de Addis: normales
Urea: 30 mg%; Sodio: 144 mEq/l; Potasio: 4,5 mEq/l; Cloro: 102 mEq/l

ESTUDIOS ESPECIAL:

ESTOMAGO-DUODENO: ULCUS DUODENAL/ No varices esofágicas.
Pielografías: normales.
BIOPSIA HEPATICA: Normal.
HEPATOGRAMA: borde anterior de hígado por encima del reborde costal.
Distribución homogénea del material radioactivo.

RESUMEN: Enfermo que ingresa a causa de una hemorragia digestiva por ulcus duodenal. La exploración clínica, analítica, e histológica nos excluye la hepato- o nefropatía.

T.H. Enfermo de 60 años. Ingresa por presentar dolores intensos epigástrico irradiados por ambos hipocodrios. Vómitos alimenticios que le calman parcialmente sus molestias. Nunca ictericia ni edemas. En la exploración dolor intenso a la palpación sobre epigastrio. No hígado ni bazo.

Analítica general:

Hemates: 4800000/mm³; Leucocitos: 8900/mm³; Vel. Sed: 24/40 mm; Fórmula leucocitaria: 8/70-1-0-19-2 Glicemia: 100 mg%

Analítica especial (hígado)

Bilirrubina total: 0,9 mg%

Fosfatasas alcalinas: 1,5 U. Bod.

Retención de la BSP a los 45': 3%

HANGER -; MAC LAGAN 2 U; KUNKEL 12 U

Prot. tot.: 6,9 gr% (alb.: 4,1/alfa₁: 0,4/alfa₂: 0,6/beta: 1,0 /gamma: 0,8)

GOT: 35 U.ml ; GPT: 30 U.ml.

Tiempo de protrombina: 100%

Analítica especial (riñón)

Diuresis: 1300-1500 cc/día

Densidad: 1022 pH: 6

Sedimento y recuento de Addis normales; No elementos anormales.

Urea: 30 mg% ; Sodio: 140 mEq/l; Potasio: 4,5 mEq/l; Cloro: 99 mEqL.

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS;

ESOFAGO: NO VARICES.

ESTOMAGO-DUODENO: ULCUS DUODENAL

BIOPSIA HEPATICA: NORMAL.

PIELOGRAFIA : NORMAL/

RESUMEN: Enfermo que, con historia previa de molestias ulcerosas, ingresa por empeoramiento de sus dolores epigástricos y por aparecer un síndrome de estenosis gástrica. No encontramos datos analíticos, radiográficos o histológicos que nos hagan sospechar en una lesión renal o hepática.



Figura M-1

Enfermo J.P.O. Visión laparoscopica de su hígado. Cirrosis postnecrótica.

J.P.O. 38 años. Ingresa en el servicio por presentar un cuadro convulsivo, durante el cual sufre fractura de ambas cabezas humerales. Desde hace más de veinte años ingiere grandes cantidades de alcohol, y ha presentado varios cuadros similares convulsivos. Durante estos nota ictericia, cambio de carácter y en algunas ocasiones obnubilación y temblor durante varios días. Intensa ictericia de piel y mucosas. Telangiectasias. Estrellas vasculares; eritema palmar y plantar; ginecomastia moderada. Hepatomegalia de 4 traveses de dedo, dura e irregular; esplenomegalia de 2 traveses de dedo. No ascitis y ligera circulación colateral en ambos flancos.

Analítica general: Hemat.: $3000000/\text{mm}^3$; Leu.: $4700/\text{mm}^3$. Fórmula leuc.:

5/65-1-0-28-1. Vel. Sed.: 90/120. Glucosa: 118 mg/100.

Analítica especial (hígado)

Bilirrubina total: 4,14 (D.: 3,47; Ind. 0,67) mg/100

Fosfatasa alcalinas: 17,3 U. Bod.

Retención de B.S.P. a los 45' 32%.

HANGER +++ ; MAC LAGAN 4,2 U; KUNKEL 18,5 U.

Prot. Tot.: 7,2 gr%; (Alb. 4,19/alf.₁: 0,36/alf.₂ 0,54/beta 0,97/gam. 1,13)

GOT 105 u/ml.; GPT 50 u/ml. LDH 560 U/ml.

T. de protrombina 65 %.

Analítica especial (riñón)

Diuresis: 800-1000 cc/día

Orina: densidad: 1029./pH 5,8 . No albúmina. Sedimento N.

Recuento de Addis: leucocitos/cc: 550 (total 600000) Hematias/cc: 100. (total 500000)

Urea: 25 mg/100;

Na; 138 mEq/l; K: 3,8 mEq/l; Cl. 101 mEq/l; Co_3H ; 22,5 mEq/l

LAPROSCOPIA; (figura M-1) Superficie desestructurada por existir innumerables nódulos de tamaño y color variable, algunos de ellos de aspecto adenomatoso. Se diagnosticó de CIRROSIS POSTNECROTICA EN ACTIVIDAD.

HISTOLOGIA ; Arquitectura lobulillardistorsionada por gruesas bandas fibrosas que delimitan nódulos de tamaño variable. Sobre ellas espeso infiltrado inflamatorio de células redondas y polinucleares. Proliferación de conductillos. En hepatocitos anisocitosis, cariorexis, binucleación, mínima esteatosis y pigmento biliar en hepatocitos.

(CIRROSIS HEPATICA POSTNECROTICA).

RESUMEN: Enfermo con antecedentes etílicos, que, tras un abuso de alcohol, ingresa en el servicio presentando un cuadro de insuficiencia hepática grave, y en el que por estudio analítico, endoscópico e histo-



FIGURA M-2

Enfermo P.L.C.- Aspecto laparoscópico del lóbulo izquierdo.

lógico se diagnostica una cirrosis hepática tipo postnecrótico en actividad. Dado que en ningún momento presentó ascitis, ni clínica ni endoscópicamente, le clasificamos en el GRUPO I A. Los estudios clínicos y analíticos practicados con la finalidad de descubrir en él una nefropatía orgánica fueron en todo momento negativos. La diuresis en los periodos en los que no se le administró infusiones intravenosas de suero osciló entre los 400 y los 1200 cc.

- - - - -

P.L.C. Enferma de 53 años de edad. Desde hace muchos años viene aquejando dolores en el hipocondrio derecho relacionados con la ingesta de alimentos grasos. Durante los embarazos empeoraba por lo que fué operada de colelitiasis hace 3 años. Desde entonces sigue con molestias en el hipocondrio derecho tras las comidas. Nunca ictericia, ni ascitis y no presenta antecedentes alcohólicos. Exploración: Eritema palmar, algunas telangiectasias y estrellas vasculares. No ictericia. Hígado tres traveses de dedo por debajo del reborde costal, duro, no doloroso e irregular. Se palpa polo inferior del bazo. No circulación colateral en pared abdominal. No ascitis ni matidez de declive.

Analítica general:

Hemat.: 4200000/mm³; Leucocitos: 6400/mm³; Hb: 13 gr. Fórmula leucocitaria: 2/52-1-0-42-3. Vel.Sed.: 15/34 mm. Glucemia 83 mg%.

Analítica especial (hígado):

Bilirrubina total: 0,9 mg% (Dir. 0,5; indir.: 0,4).
 Fosfatasas alcalinas: 3 Unid.Bod.
 Retención de BSP a los 45': 20 %.
 Hanger + ; Mac Lagan 9 U; Kunkel 18 U.
 Prot.Tot.: 8,1 gr% (Alb. 3,7 gr/alfa₁: 0,26/alfa₂: 0,78/heta 1,38/gamma 1,98)
 Transaminasas: GOT: 60 U.ml GPT 70 U.ml.
 Tiempo de protrombina: 84 %

Analítica especial (riñón)

Diuresis: 600- 1000 cc/dia.
 Densidad: 1026; pH 6,2
 No hay elementos anormales y el sedimento es normal.
 Recuento de Addis: normal.
 Pielografías: normales.
 Urea; 32 mg/100. Xantoproteica 5 U.- Sodio: 148 mEq/l; Potasio: 4,5 mEq/l
 Cl: 108 mEq/l.

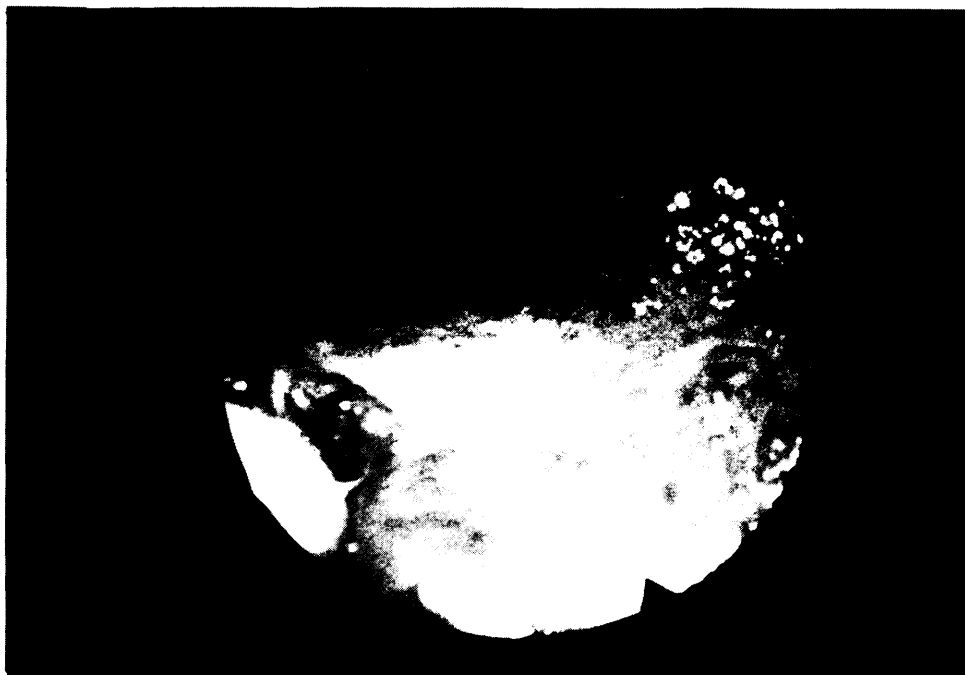


FIGURA M-3

Enfermo F.A.Z. Visión laparoscópica del lóbulo derecho del hígado con una amplia zona depresiva postcolapso.

Exploraciones complementarias:

Gammagrafía hepática: hepatomegalia con distribución irregular del material radiactivo, por lo que su silueta queda mal definida. Escaso depósito de Au-198 sobre bazo. Todo ello hace sospechar en un proceso infiltrativo difuso del hígado.

(Fig.
M-2)

LAPAROTOMIA: Hígado dos traveses de dedo por debajo del reborde costal, de superficie irregular, nodular, y engrosamiento fibroso de la cápsula.

BIOPSIA HEPATICA: Desaparición de la arquitectura lobulillar, formación deseudolóbulos de tamaño variable, separados por bandas de fibrosis de grosor irregular, muy infiltrados por linfocitos y conteniendo en su espesor abundantes ductos biliares neoformados. Escasas zonas de necrosis y regeneración celular. Se interpreta como CIRROSIS POSTNECROTICA.

RESUMEN: Enferma con historia previa de molestias en hipocondrio derecho interpretados como ocasionadas por una colelitiasis, de la que es operada, sin mejorar. Durante la intervención se descubre un hígado, que macroscópicamente parece corresponder a una cirrosis, lo que es confirmado por el estudio histológico de la biopsia quirúrgica y encuadrada dentro del grupo de las postnecróticas. En la actualidad el estudio analítico de la enferma parece indicar una escasa actividad inflamatoria de esta Hepatopatía. Se la encuadra dentro del GRUPO I-A.

Los estudios clínicos, analíticos y radiográficos no parecen indicar que existe afectación primaria orgánica del riñón.

- - - - -

F.A.Z. Enfermo de 53 años. Con antecedentes de lesión cavitaria tuberculosa en el pulmón izquierdo, e infarto de miocardio hace dos años, acude a la clínica por presentar molestias en el epigástrico y ambos hipocondrios sin relación con las comidas; astenia intensa y orinas colúricas. Bebedor de dos litros de vino diarios. En la exploración encontramos ligera ictericia de piel y marcada de escleróticas, telangiectasias malares, arañas vasculares y manchas rubias diseminadas. Abdomen sin circulación colateral, oleada ascítica y sin matidez declive. El hígado alcanzaba los cuatro traveses de dedo por debajo del reborde costal, de borde cortante, no doloroso, irregular y duro. No se palpaba el bazo. Eritema palmar.

Análítica general:

Sangre: Hematíes: 4.500.000 mm³; Leucocitos: 10.000/mm³; V. de S. 15/34 mm. Fórmula: 6/63-1-0-28-2. ; glucemia basal: 70 mg%.

Análítica especial (hígado):

Bilirrubina total: 3,47 mg% (directa 2,14 mg%; indirecta 1,33 mg%)

Fosfatasas alcalinas 7 U. Bod.

Retención de la BSP a los 45' : 70 %

HANGER ++ ; Mac Lagan 10 U; Kunkel 15 U.

Prot. Tot. 7,7 gr% (Alb.: 3,34 gr/alfa₁ 0,7/alfa₂, 0,84/beta 0,94/gamma 2,0)

GOT 180 U; GPT 170. U/ml. LDH 407 U.W.

Tiempo de protrombinas: 44%.

Análítica especial (riñón)

Diuresis 550-800 cc/día.

Densidad 1.027. pH 5,5.

Elementos anormales: Urobilina y Urobilinógeno ++ ; resto normal

Sedimento normal. Recuento de Addis: normal.

Urea; 20 mg%. Sodio 140 mEq/l; Potasio 3,5 mEq/l. Cloro 96 mEq/l.

Pielografías normales.

Exploraciones complementarias:

GAMMAGRAFIA HEPATICA: hepatomegalia con distribución irregular del material radiactivo, que hace a sus bordes irregulares.

LAPAROSCOPIA (Figura M-3) Superficie sumamente irregular por nódulos de todos los tamaños, separados por incisuras cicatriciales profundas. La porción más anterior del lóbulo derecho está transformada en una lámina adelgazada y fibrosa.

HISTOLOGIA: Arquitectura distorsionada por la existencia de múltiples bandas fibrosas infiltradas por células redondas y algunos polimorfocelulares, que separan los distintosseudolóbulos. Hay signos degenerativos y necróticos celulares así como proliferación de los conductillos y angiogénesis. **CIRROSIS HEPATICA POSTNECROTICA.**

RESUMEN: Enfermo con antecedentes alcohólicos que ingresa por presentar molestias en hipocandrio derecho y orinas colúricas. La exploración analítica así como la gamagráfica, endoscópica e histológica demostró la existencia de una CIRROSIS POSTNECROTICA EN ACTIVIDAD. No encontramos signos que hicieran pensar en una lesión orgánica renal.

- - - - -

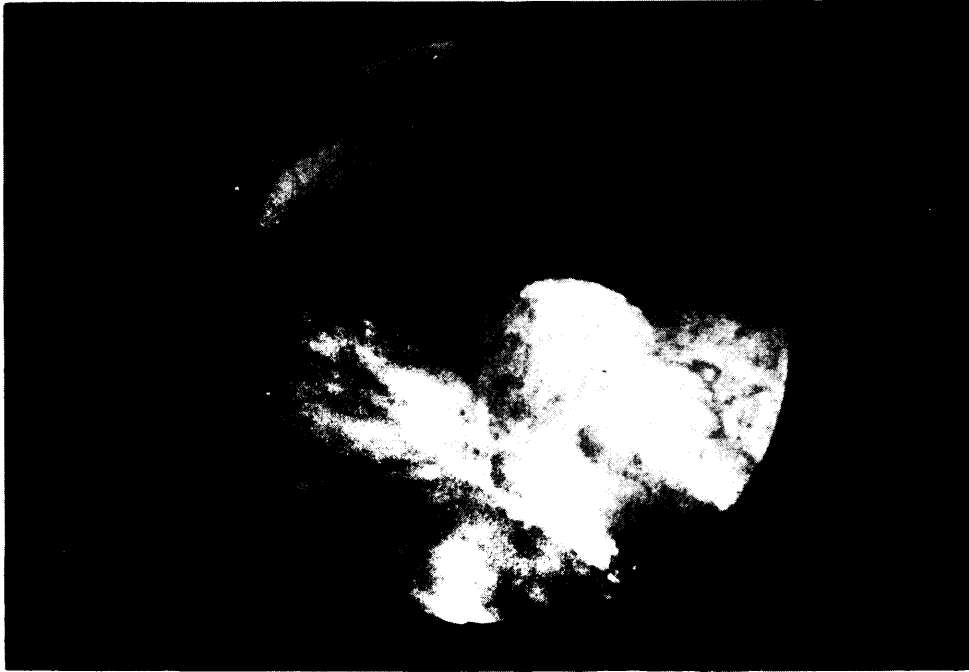


FIGURA M-4

Enfermo P.M.Q.- Lóbulo izquierdo del hígado con grandes nódulos separados por depresiones profundas.

P.M.Q. Enferma de 56 años. Hace 10 ictericia escleral con febrícula y molestias en el hipocondrio derecho; desde entonces pesadez postprandial, intolerancia para las grasas; orinas colúricas. No tenía antecedentes valorables. Subictericia escleral, lengua seca y saburral. Telangiectasias malares arañas vasculares, manchas rubies diseminadas y eritema palmar y plantar. Hepatomegalia preferentemente de la porción mas lateral del lóbulo derecho, que es duro, irregular y no doloroso. Se palpa el polo inferior del bazo.

Analítica general:

Sangre: Hematíes $3700000/\text{mm}^3$; Leucocitos $5200/\text{mm}^3$; Veloc. Sed. 13/30 mm.
Fórmula leucocitaria: 4/56-1-0-38-1. Glucosa: 85 mg%.

Analítica especial (hígado):

Bilirrubina total: 2,14 mg% (dir.: 1,21/indir, 0,93).
Fosfatasa alcalinas: 4,67 U. Bod. LAP 38,9 mU/ml.
Retención de la BSP a los 45' : 28%
Hanger +++ ; Mc Lagan 20,5 U; Kunkel 34,5 U.
Prot. tot.: 8,3 gr% (Alb 3,1 gr/alfa₁: 0,4/alfa₂: 1,1; beta: 1,4/gamma: 2,3 gr%.)
Transaminasas; GOT 100; GPT 103 U W.
LDH 570 U.W.
Tiempo de protrombina: 44%

Analítica especial (riñón).

Urea: 20 mg%
Sodio 140 mEq/l; potasio 4,2 mEq/l; Cloro 99 mEq/l.
Diuresis: 400- 800 cc/dia.
Densidad. 1027.; pH 5,7. No hay elementos anormales. Sedimento normal.
Pielografías normales, sin signos inflamatorios
Recuento de Addis: normal.

Exploraciones complementarias.

GAMMAGRAFIA HEPATICA; Hígado muy aumentado de tamaño, principalmente en la porción lateral del lóbulo derecho. Captación irregular, no uniforme con bordes mal definidos. Bazo aumentado de tamaño.

LAPAROSCOPIA: (Fig.M-4) Hígado de superficie desestructurada, con multitud de nódulos de tamaños variables separados por incisuras en las que la cápsula está engrosada. En el lóbulo izquierdo cicatriz de hepatonecrosis antigua. Bazo de gran tamaño grisáceo.

HISTOLOGIA HEPATICA: Ha desaparecido la arquitectura normal y sustituida por nódulos de tamaño variable separados por bandas fibrosas infiltradas por células redondas, linfocitos y plasmáticas. Angiogénesis y regeneración ductal. En los nódulos signos degenerativos y necróticos así como infiltración intralobulillar por células inflamatorias.



FIGURA M-5

Enfermo I.G.L.I.- Lóbulo derecho del hígado mostrando grandes nódulos separados por cicatrices profundas e irregulares.

RESUMEN: Enferma de 56 años que padece una CIRROSIS POSTNECROTICA EN ACTIVIDAD, clasificable en el GRUPO I-A, sin que encontremos bases que hagan pensar en una lesión concomitante del sistema urinario.

- - - - -

I.G.Ll. Enferma de 65 años de edad. Desde hace 6 años molestias ligeras en el epigástrico, y frecuentemente orinas colúricas. Ingresa en el Servicio de urgencia por presentar un episodio de hematemesis y melena. No tiene antecedentes de ictericia ni de alcoholismo. Al ingreso mostraba palidez intensa de piel y mucosas, ligera ictericia escleral, eritema palmar y estrellas vasculares en cuello y hombros. Oleada ascítica, matidez de declive y ligera circulación colateral en los flancos de la pared abdominal fueron hallados en la exploración abdominal. El hígado sobrepasaba el reborde costal en 3 traveses de dedo y el bazo en dos.

Analítica general: Hematíes: 2300000. Leucocitos: 3400/mm³; Veloc. Sed. 26/62 mm. Glucosa; 102 mg%. Fórmula leucocitaria: 1/59-1-0-37-2.

Analítica especial (hígado):

Bilirrubina total: 1,8 mg% (dir: 1,1; indir: 0,7)

Fosfatasa alcalinas: 3,98 U. Bod.

Retención de BSP a los 45' : 12 %.

HANGER ++; Mac Lagan 8 U; Kunkel 17 Unidades.

Proteínas totales: 6,6 gr%; (alb: 3/alfa₁ 0,36/alfa₂ 0,7/beta 0,76/gamma 1,78).

Transaminasas: GOT 59 U; GPT 40 U/ml.

Tiempo de protrombina 76%.

Analítica especial (riñón):

Diuresis: 400-800 cc/día.

Densidad: 1032. pH 5,5.

No hay elementos anormales y el sedimento es normal.

Recuento de Addis normal.

Urea 20 mg%; Sodio 138 mEq/l; Potasio 4,3 mEq/l; Cloro: 99 mEq/l

Pielografías normales.

Exploraciones complementarias:

Esófago: varices esofágicas.

GAMMAGRAFIA HEPATICA; Hepatomegalia con distribución irregular del material radiactivo, que sugiere proceso infiltrativo difuso del hígado.

Captación esplénica: aumentada.

LAPAROSCOPIA (Fig. M-5) Borde anterior dos traveses de dedo por debajo del reborde costal. Superficie irregular, nodular con cicatri-

ces profundas de colapso. El parenquima tiene un tinte claramente amarillento que sugiere la existencia de una degeneración grasa sobre-añadida a la cirrosis.

HISTOLOGIA; Arquitectura lobulillar modificada por la presencia de bandas fibrosa, de variable grosor, que separan nódulos de diversos diámetros, en los que sus hepatocitos muestran todo tipo de signos degenerativos, así como de infiltración grasa. Las bandas fibrosas contienen un moderado grado de infiltración inflamatoria, y signos de regeneración ductal y angiogénesis. No se ve colestasis.

RESUMEN: Enferma de 65 años con mínimos antecedentes, que ingresa en la clínica por un cuadro hemorrágico ocasionado por rotura de sus varices esofágicas. En ese momento presentaba ascitis, que respondió a los diuréticos, por lo que la incluimos en el GRUPO I-B de nuestra clasificación. Los estudios analíticos y exploraciones complementarias confirmaron la existencia de una CIRROSIS POSTNECROTICA y degeneración grasa moderada con escasa actividad inflamatoria.

- - - - -

J.P.B. Enferma de 52 años, Ingresa en el hospital por presentar un cuadro de pérdida del conocimiento y ligero temblor de extremidades superiores. Recuperada con el tratamiento sigue con vómitos biliosos, dolor en el hipocondrio derecho e ictericia. Este cuadro se le ha repetido varias veces en los últimos años. En algunas ocasiones aumento de diametro abdominal y oliguria. En la exploración encontramos ictericia escleral, telangiectasias malares y nasales, estrellas vasculares en el cuello, manchas rubies y palmas hepáticas. El hígado se palpaba tres traveses de dedo por debajo del reborde costal y el bazo dos. Matidez de declive y oleada ascítica.

Analítica general: Hematíes 4000000 mm³/Leococitos 5400 mm³/Vel.Sed.35/66.
Fórmula leucocitaria:3/45-4-0-39-9. Glucemia:89 mg%; tras la sobrecarga oral de 100 gr. de glucosa: curva diabética.

Analítica especial: (Hígado).

Bilirrubina total 2,6 mg%(Dir.:1,7;indir.: 0,9 mg%)

Fosfatasas alcalinas: 9,6 U.Bod.

Retención de la BSP a los 45': 40%.

Hanger +++; Mac Lagan 20 U; Kunkel 39 U.

Prot.Tot.7,3 gr%/Alb.3,1/alfa₁ 0,61/alfa₂ 0,73/beta 0,81/gamma 2,05

GOT 170 U.W. GPT 81 U.W.

Tiempo de protrombina 46%.



FIGURA M-6

Enfermo J.P.B.- Lóbulo derecho del hígado, mostrando su irregularidad y la tonalidad oscura de su superficie.

Analítica especial (riñón)

Diuresis: 500-1000 cc/día.

Densidad: 1029 pH 5,4

No hay elementos anormales (Si urobilina y urobilinógeno) y el sedimento es siempre normal.

Recuento de Addis: normal.

Urea 23 mg%, Sodio: 140 mEq/l; Potasio 4,6 mEq/l; Cloro 100 mEq/l.

Bicarbonato: 27 mEq/l.

Pielografías: normales:

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS:

Radiografías de ESOFAGO: imágenes sospechosas de varices.

GAMMAGRAFIA HEPATICA: hepatomegalia con distribución irregular del material radiactivo y bordes desflecados sospechosos de un proceso infiltrativo difuso. Captación esplénica aumentada.

LAPAROSCOPIA(Fig.M-6): Hígado tres traveses de dedo por debajo del reborde costal, de borde fibroso e irregular. Superficie irregular, nodular de color rojo oscuro y engrosamiento reticular de la cápsula. Esplenomegalia.

HISTOLOGIA HEPATICA: Arquitectura lobulillar fragmentada por bandas fibrosas en nódulos de variable tamaño, algunos constituidos solamente por unas pocas células aisladas. Los hepatocitos presentan signos degenerativos y necróticos y entre ellos infiltración inflamatoria similar a la que se encuentra en las bandas de fibrosis, esto es de tipo linfo-plasmocitario.

RESUMEN: Enferma de 52 años, repetidas veces ingresada en el hospital en los últimos cuatro años por molestias en hipocandrio derecho, episodios de obnubilación y pérdida del conocimiento y por aumento del diametro abdominal con oliguria. Se ha podido comprobar por endoscopia e histología hepática que padece una CIRROSIS HEPATICA POST-NECROTICA EN ACTIVIDAD. Por remitir fácilmente su ascitis la incluimos en el grupo I.B. No hay evidencias de lesión renal orgánica concomitante.

- - - - -

J.M.C. Enfermo de 46 años de edad. Desde hace varios años nota, principalmente en primavera y otoño molestias epigástricas y pirosis retroes-ternal con ritmo ulceroso. Intolerancia a las grasas y al alcohol. Nunca ha estado icterico. El en último tiempo nota oliguria y edemas maleolares. No hay antecedentes de etilismo. Ictericia escleral, telangiectasias malares, eritema palmar y plantar y estrellas vasculares en cuello y hombros. Ligera ginecomastia. El hígado se palpa tres traveses de dedo por debajo del reborde costal, duro, doloroso e irregular. Bazo se palpa el polo inferior. Edemas maleolares.

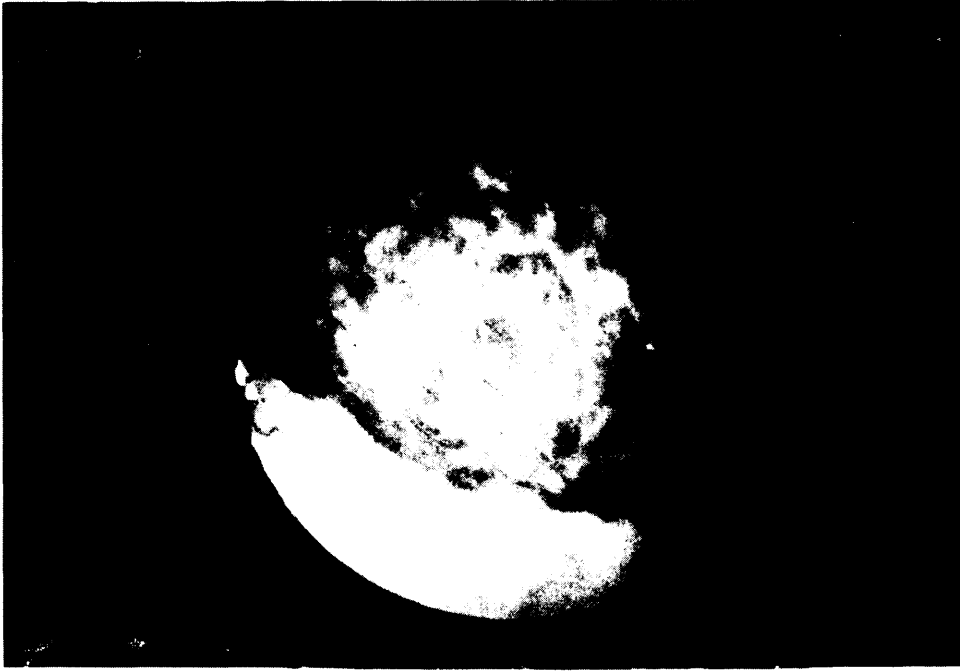


FIGURA M-7

J.M.C.- Aspecto laparoscópico del lóbulo izquierdo del hígado; en esta fotografía puede reconocerse la irregularidad de la superficie.

Analítica general: Hematíes: 3300000/mm³; Leucocitos 5000/mm³; Vel. Sed. 21/47 mm; Fórmula: 4/46-2-0-47-1 ; Glucemia basal: 96 mg%.

Analítica especial (hígado);

Bilirrubina total: 6,8 mg% (dir.: 4,6/indir.: 2,13)

Fosfatasa alcalinas.: 8,3 U. Bod.

Retención de BSP a los 45' en periodos no icterico: 37%.

HANGER: ~~+++~~ ; Mac LAGAN 11,9 U; KUNKEL 27,7 U.

Proteína tot. 6,8 gr%/Alb. 2,6/alfa₁ 0,33/alfa₂ 0,57/beta. 0,93/gamma 2,28 gr.

GOT 96 U.ml GPT 105 U.ml. LDH 620 U.W.

Tiempo de protrombina : 46%.

Analítica especial (riñón).

Diuresis: 300-600 cc/dia.

Densidad 1029 pH 6

No albuminuria, Sedimento urinario normal.

Recuento de Addis: normal.

Urea. 30 mg% ; Sodio: 134 mEq/l; Potasio 3,5 mEq/l; Cloro: 96 mEq/l

Bicarbonato: 25 mEq/l

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS:

NO VARICES ESOFAGICAS. No imagen de Ulcus gastroduodenal. GASTRITIS ATROFICA (Biopsia gástrica).

Pielografía: sin signos inflamatorios.

LAPAROSCOPIA (Fig.M-7): Hígado tres traveses de dedo por debajo del reborde costal . Borde fino y fibroso, consistencia aumentada; superficie irregular, con nódulos de tamaño comprendido entre los 5 y 10 mm. de color rojo verdoso. Bazo aumentado de tamaño, de color azul-gris.

HISTOLOGIA HEPATICA: Desestructuración de la arquitectura lobulillar, por la presencia de bandas colágenas gruesas, irregulares, infiltradas por linfocitos y plasmáticas y algunos polinucleares. En ellas se puede observar gran proliferación de los ductos biliares y fenómenos de neoangiogénesis. Las células de los lobulillos que son de tamaño y forma irregular, tienen caracteres degenerativos, y muchas de ellas pigmento biliar en su interior.

RESUMEN: Enfermo sin antecedentes hepáticos que ingresa en el servicio por molestias aparentemente gástricas, pero en el que descubrimos una hepatomegalia y esplenomegalia, además de otros estigmas hepáticos. Las exploraciones complementarias confirman esta impresión inicial, comprobando por laparoscopia e histología que se trataba de una CIRROSIS HEPATICA EN ACTIVIDAD INCLUIBLE EN EL GRUPO I-B, ya que existía alguna retención hídrica que requería la toma de diuréticos, a los cuales respondía bien.

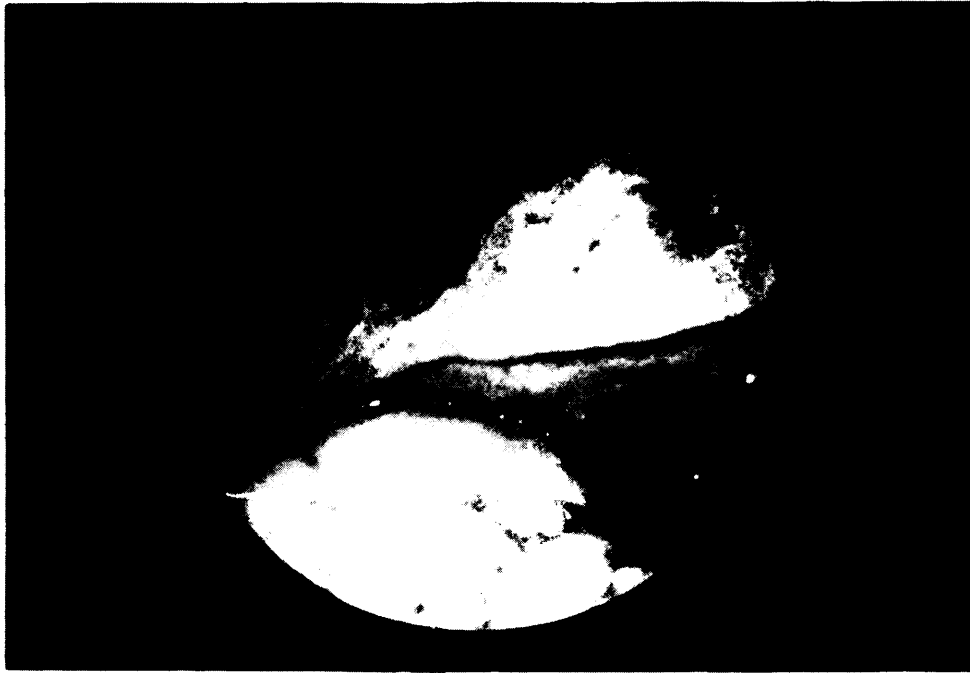


FIGURA M-8

Enfermo I.C.P.- Lóbulo derecho del hígado mostrando su borde fibroso engrosado y la superficie nodular con engrosamiento de su cápsula.

I.C.P. Enferma de 60 años de edad. Sin antecedentes de interés, hace cinco meses comienza a notar aumento del diametro abdominal, edemas y oliguria, que con la administración de diuréticos mejoró, últimamente ha perdido peso y ha vuelto a recidivar de su cuadro inicial por lo que ingresa en este Hospital. Presentaba a su ingreso ictericia escleral, telangiectasias malares y eritema palmar. En abdomen se palpaba el hígado cuatro traveses de dedo por debajo del reborde costal, duro, abollonado, y no doloroso. Bazo un través de dedo por debajo del reborde costal. Matidez de declive.

Analítica general: Hematíes : $3900000/\text{mm}^3$; Leucocitos.: $5700/\text{mm}^3$; Vel/Sed: 58/82 mm.

Fórmula leucocitaria: 3/62-1-0-29-5. Glucemia basal: 115 mg%.

Analítica especial (hígado).

Bilirrubina total: 3,2 mg% (dir.: 2,0; Indir.: 1,21)

Fosfatasas alcalinas: 4,2 U.Bod.

Retención de la BSP a los 45': 27%.

HANGER +++; MAC LAGAN 6,4 U ; KUNKEL 22 U.

Prot. Tot.: 8,4 gr%; Alb. 4,2/alfa₁.0,4/alfa₂.0,65/heta 0,73/gamma 2,34 gr.

GOT 90 U.ml. GPT 110 U.ml. LDH.: 650 U.W.

Tiempo de protrombina: 66%

Analítica especial (riñón)

Diuresis: 400-1000 cc/dia.

Densidad: 10 25 pH 5,6

No albuminuria. Sedimento y recuento de Addis normal.

Urea: 20mg%. Sodio 139 mEq/l; Potasio 3,8 mEq/l. Cloro 99 mEq/l

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS;

ESOFAGO: Varices.

Pielografías: normales.

GAMMAGRAFIA HEPATICA: Distribución irregular del material radiactivo por todo el parenquima hepático, y depósito en áreas extrahepáticas del SRE. Esplenomegalia. Se sospecha una hepatopatía crónica indurativa.

LAPAROSCOPIA(Fig.-M-8): Borde anterior engrosado e irregular sobrepasa el reborde costal cuatro traveses de dedo. Superficie hepática parcialmente adherida a pared abdominal, irregular, nodular y engrosamiento parcialmente cartilaginoso de la cápsula. Esplenomegalia. Ascitis en partes declives. Circulación colateral portal.

HISTOLOGIA HEPATICA: Destrucción de la arquitectura, con formación deseudolóbulos de tamaños variables, en los que existe proliferación e hipertrofia de las células de Kupffer y formación de acú-



FIGURA M-9

Enfermo A.M.L.- Lóbulo izquierdo del hígado en el que se aprecia con toda claridad el aspecto nodular de sus superficie y el ligamento falciforme sin ingurgitación vascular.

mulos inflamatorios rodeando a hepatocitos degenerados o necróticos. Ligero acúmulo de pigmento biliar. En las bandas colágenas infiltración por células redondas, linfocitos, plasmáticas y segmentados y fibroblastos. Angiogénesis y ligera proliferación ductal.

RESUMEN: Enferma que ingresa por presentar un síndrome de retención hídrica que responde fácilmente a la terapéutica diurética, y en la que por los estudios realizados se demuestra objetivamente que padece una CIRROSIS HEPÁTICA EN ACTIVIDAD DE TIPO POSTNECRÓTICO.
(GRUPO I-B).

- - - - -

A.M.L. Enferma de 58 años de edad. Desde hace diez años viene notando dolor en hipocondrio, vacío y fosa iliaca izquierda acompañado en ocasiones de vómitos alimenticios o jugos verdosos. En ocasiones orinas oscuras, oliguria y últimamente ha notado hinchazón abdominal. Nunca ictericia. No tiene antecedentes familiares ni personales de interés. Nunca ha notado molestias urinarias. En la exploración no encontramos ictericia ni estigmas hepáticos. Abdomen globuloso con protusión umbilical, oleada ascítica y matidez de declive. Hígado 4 traveses bajo el reborde costal, doloroso, duro, cortante e irregular. Bazo tres traveses de dedo.

Analítica general.:

Hematies: 3600000/mm³; Leucocitos: 7500/mm³; Vel/sed.: 18/35 mm.; Fórmula leucocitaria: 1/22-2-0-74-1.

Analítica especial (hígado):

Bilirrubina total: 1,8 mg% (dir. 0,9/indir.: 0,9)

Fosfatasas alcalinas.: 12,4 U.Bod.

Retención de BSP al los 45': 23,4%.

HANGER: ~~4111~~; MAC LAGAN 13,4 U; KUNKEL 23 U.

Prot. Tot. 8,8 gr%/alb.: 3,4gr/alfa₁. 0,31/alfa₂. 1,09/beta.: 1,3/gamma.
2,66 gr.

GOT: 102 U.ml. /GPT.: 57 U.ml. LDH 500 U.W.

Tiempo de protrombina: 70 %.

Analítica especial (riñón):

Diuresis : 200-800 cc/dia.

Densidad: 1027 pH.5.

No albumina, ni leucocituria. Recuento de Addis normal.

Urea.: 24 mg%; Sodio 138 mEq/l; Potasio : 3,9 mEq/l. Cloro: 99 mEq/l.

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS:

RADIOGRAFIAS DE ESOFAGO; No hay varices.

PIELOGRAFIAS: NORMALES.

LAPAROSCOPIA. (Fig.M-9): Tres traveses de dedo por debajo del reborde costal. Borde romo e irregular. Superficie nodular, de tamaños y colores diversos. Esplenomegalia. No circulación colateral portal.

HISTOLOGIA.; La arquitectura lobulillar ha sido sustituida por un conjunto de seudonódulos de variable tamaño, separados entre si por bandas fibrosas ricas en elementos inflamatorios -linfoplasmocitarios-asi como por elementos de proliferación ductal y vascular. Los hepatocitos frecuentemente degenerados y necrosados estan a veces rodeados por nódulos inflamatorios.

RESUMEN: Enferma que desde hace diez años aqueja molestias en hipocondrio izquierdo y últimamente retención de líquido con oligúria en la que demostramos por laparoscopia y histologia que padece una CIRROSIS HEPATICA ACTIVA que incluimos en el GRUPO I B. No encontramos signos ni síntomas de un padecimiento concomitante de una nefropatia primaria.

- - - - -

E.E.F.- Enfermo de 51 años de edad. En el último año viene presentando una serie de cuadros consistentes en pérdida progresiva de la conciencia, desorientación, ligero temblor, que dura varios dias, tras los que mejora sin llegar a recuperarse totalmente para caer en otro similar. En uno de estos episodios ingresa en el hospital. Tiene antecedentes de haber presentado orinas colúricas, oligúria, aumento del diametro abdominal. Al ingresar presenta una desorientación de tiempo y espacio. Ligero temblor aleteante, hiperreflexia, reflejo plantar normal, y rigidez, con signo de la rueda dentada. No foetor hepático, Telangiectasias, eritema palmar, estrellas vasculares. Hepatomegalia de tres traveses de dedo, dura, no dolorosa e irregular. No se palpa bazo.

Analítica general: Hematies: $3.200000/\text{mm}^3$; Leucocitos: $4000/\text{mm}^3$; Vel.Sed. 35/76mm.

Fórmula leucocitaria: 3/61-1-0-31-4. Glucemia basal: 82 mg%.

Analítica especial (hígado):

Bilirrubina total: 1,9 mg% (dir.: 0,9/indir.: 1,0)

Fosfatasas alcalinas: 2,8 U.Bod. LAP: 21mU/ml.

Retención de la BSP al los 45' : 28%

Prot.Tot: 7,50 gr%/alb.: 2,92/alfa₁: 0,41/alfa₂: 0,57/beta: 1,14/gamma: 2,45 gr%.

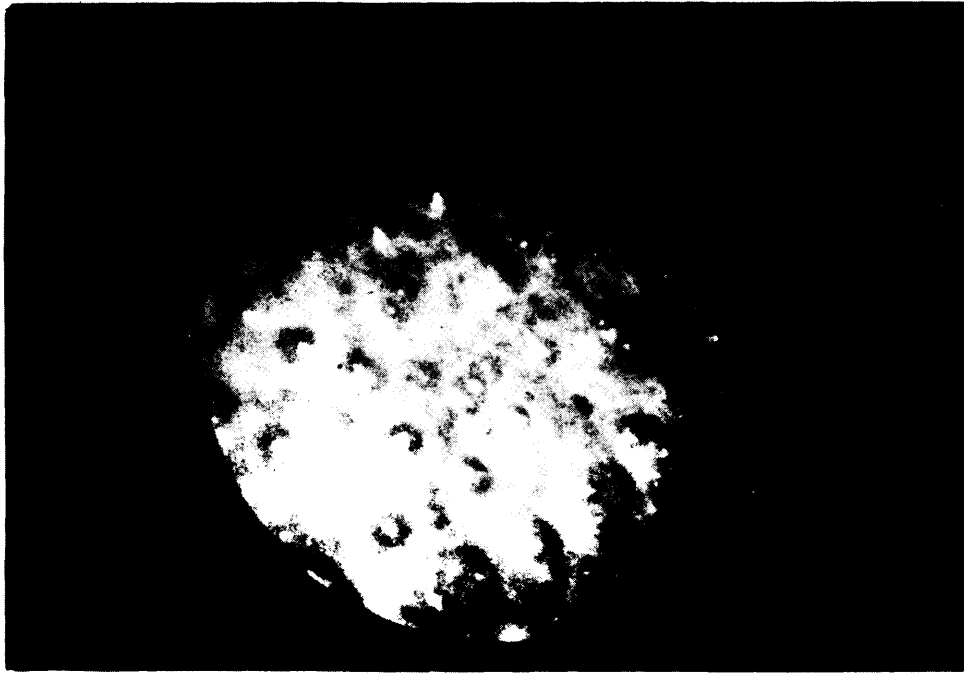


FIGURA M-10

Enfermo E.E.F.- Fotografía tomada a muy corta distancia en la que se aprecian los nódulos de pequeño diametro que siembran toda la superficie.

HANGER +++ ; MAC LAGAN 7,2 U./KONKEL 19 U.
GOT: 85 U.ml. ; GPT 50 U.ml. LDH:420 U.W.
Tiempo de protrombina: 60%

Analítica especial (riñón)

Diuresis: 400-1000 cc/dia .

Densidad: 1028 pH:5,4

No albuminuria; Sedimento y recuento de Addis normales.

Urea: 15 mg/100: Sodio:142 mEq/l; Potasio 3,6 mEq/l; Cloro 100 mEq/l

Bicarbonato: 20 mEq/l.

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS:

ESOFAGO: VARICES.

PIELOGRAFIAS: normales.

LAPAROSCOPIA:(Fig. M-10) Borde anterior romo e irregular se situa tres traveses de dedo por debajo del reborde costal. Superficie granulada; los nódulos tienen todos un tamaño comprendido entre los 1 y 2 mm. Abundante circulación colateral portal. Bazo aumentado de tamaño sin sobrepasar el reborde costal.

HISTOLOGIA: Desestructuración lobulillar por quedar fragmentados por septos fibrosos finos, que desde los espacios portas se dirigen hacia la zona centrolobulillar. En estos existe infiltración linfoplasmocitaria, fibroblástica, así como regeneración ductal y neoangiogénesis. En los seudolúbulos fenómenos de cariorexis, cariólisis y necrosis celulares con reacción del SRE intralobulillar.

RESUMEN: Enferma que ingresa por presentar episodios de desorientación en el tiempo y en el espacio, que responden a la terapéutica dirigida a combatir el coma hepático. Al mismo tiempo retención hídrica que cede bien a los diuréticos. Las exploraciones analíticas y complementarias tanto endoscópicas como histológicas demuestran la existencia de una cirrosis de tipo portal en actividad, así como la ausencia de enfermedad renal primaria. La clasificamos en el GRUPO IB.

- - - - -

M.F.G. Enferma de 62 años de edad. Sin antecedentes de interés, ingresa en el hospital por presentar un cuadro de desorientación en el tiempo y en el espacio, así como oliguria e hinchazón abdominal. Exploración general negativa excepto la presencia de eritema palmar, algunas estrellas vasculares, y en abdomen dilataciones vasculares, casi varicosas, de curso hepatógeno; no se logró demostrar hepatomegalia, aunque si una esplenomegalia de tres traveses de dedo por debajo del reborde costal.

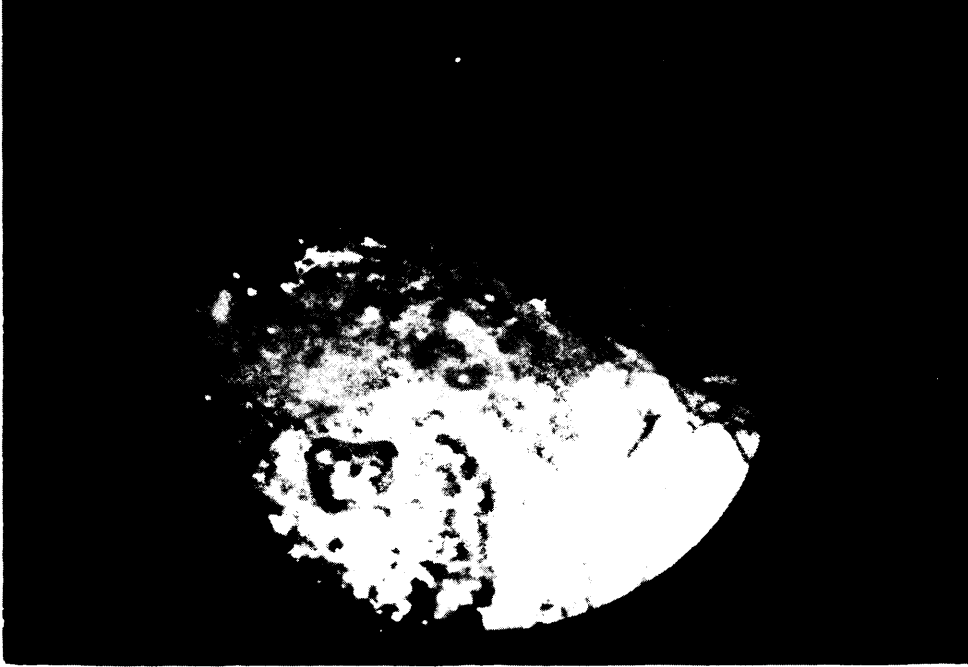


FIGURA M-11

Enfermo M.F.G.- Lóbulo izquierdo reducido de tamaño, irregular.
En ligamento falciforme y superficie abdominal
diagragmática circulación colateral.

Análítica general: Hematíes: 3800000/mm³/; Leucocitos: 4200/mm³; Vel. Sed.: 28 /42 mm.

Fórmula leucocitaria: 2/57-1-0-38-2. Glucemia basal: 86 mg%.

Análítica especial (hígado).;

Bilirrubina total: 1,3 mg% (dir.: 0,7/indir.: 10,6)

Fosfatasa alcalinas 2,3 U. Bod.

Retención de la BSP a los 45' : 38%.

HANGER + ; MAC LAGAN 6 U.; KUNKEL 11 U;

Prot. tot. : 5,7 gr% (alb.: 3,0/alfa₁: 0,2/alfa₂: 0,9/beta: 0,9/gamma.: 1,1 gr%).

GOT: 56 U. ml. GPT 37 U. ml.

Tiempo de protrombina 65%

Análítica especial (riñón):

Diuresis: 500-900 cc/día.

Densidad: 1031 p H: 6,2

En ningún momento encontramos leucocituria, hematuria ni albuminuria.

El recuento de Addis fué normal.

Urea: 20 mg%; Sodio: 139 mEq/l.; Potasio 3,8 mEq/l.; Cloro: 96 mEq/l.

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS:

RADIOGRAFIA DE ESOFAGO: VARICES.

LAPAROSCOPIA: (Fig.M-11) Hígado que no alcanza el reborde costal, reducido su lóbulo izquierdo a un pequeño muñón, irregular y deformado. Lóbulo derecho con superficie nodular, en algunas zonas, hundimientos parenquimatosos de aspecto estrellado unos, longitudinales otros. Abundantísima circulación colateral portal por pared abdominal y en los ligamentos redondo y falciforme. Esplenomagalia de color azul grisáceo.

HISTOLOGIA HEPATICA: Desaparición de la arquitectura lobulillar, que esta sustituida por seudonódulos de pequeño tamaño, irregulares, algunos constituidos únicamente por pequeños grupos hepatocitarios. Las bandas que separan los seudolóbulos son toscas, muy fibrosas, pero con escasa cantidad de infiltrados inflamatorios, estos estan constituidos solamente por células redondas y poca cantidad de linfocitos y plasmáticas. Más abundan los fibroblastos. Tambien es llamativa la proliferación ductal y la neoangiogénesis. En los seudolóbulos hay escasa actividad mesenquimal y pocas necrosis, aunque si degeneración turbia y anisocitosis.

RESUMEN: Enferma que ingresa con un cuadro de sicosis exógena en la que se descubren algunos signos clínicos que hacian sospechar la existencia de una hepatopatía con repercusión principal sobre la circulación portal, y apertura de vias portosistémicas. La analítica en relación



FIGURA M-12

Enfermo P.T.A.- Lóbulo derecho del hígado mostrando la irregularidad de su superficie.

con la actividad mesenquimal y con las necrosis celulares fué normal, sin embargo la relacionada con el funcionalismo global hepático (BSP, Albumina., Protrombina) estuvo alterada. La exploración laparoscópica confirmó la existencia de una CIRROSIS HEPATICA POSTNECROTICA ATROFICA CON GRAN CIRCULACION COLATERAL. La Histología demostró la escasa actividad inflamatoria y necrótica, aunque sí la total desestructuración parenquimatosa. La incluimos en el GRUPO I B.

- - - - -

P.T.A.- Siempre sano hasta que hace 4 años nota astenia y ligera ictericia. Explorado se le descubre una hepatopatía, por la que se somete a tratamiento. Ingresa por aumentar su ictericia; las orinas son colúricas, y a la vez que hinchazón abdominal nota oliguria marcada (300-500 cc/día). En la exploración llamaba la atención su melanosís, presente también en otros familiares, las estrellas vasculares, algunas telangiectasias malares, eritema palmar y la ictericia escleral. En el abdomen, no doloroso, destaca la hepatomegalia de tres traveses de dedos y la esplenomegalia de uno.

Analítica general: Hematíes: $4020000/\text{mm}^3$; Leucocitos $10100/\text{mm}^3$; Vel: Sed: 14/33 mm.

Glucemia basal: $103\text{mg}\%$; Curva de glucemia tras sobrecarga oral: diabética.

Analítica especial (hígado):

Bilirrubina: $3,21\text{ mg}\%$ (dir.: 1,87; indir.: 1,34)

Fosfatasas alcalinas: 6,3 U. Bod.

Retención de la BSP a los 45' : 40% .

HANGER ++++ ; MAC LAGAN 13 U; KUNKEL 31 U.

Prot. Tot.: $7\text{ gr}\%$ (alb. 3,29/alfa₁: 0,15/alfa₂: 0,41 (beta: 0,9/gamma: 2,25 gr%).

GOT: 90 U GPT: 80 U. ml./LDH : 560 U. W.

Tiempo de protrombina: 23% .

Sideremia: 236 gamma/100; Saturación de la Siderofilina 95% .

Analítica especial (riñón):

Diuresis: 300-500 cc/día.

Densidad: 1030. pH: 6

Sedimento normal; no albúmina, ni glucosuria. Recuento de Addis normal.

Urea: $22\text{ mg}\%$; Sodio: 136 mEq/l; Potasio: 5 mEq/l; Cloro 97 mEq/l.

EXPLORACIONES ESPECIALES:

No varices esofágicas.

Pielografías normales.

Biopsia gástrica: gastritis superficial. Abundante pigmento férrico en los fondos glandulares, así como en la submucosa.

Pielografías normales.

LAPAROSCOPIA (Fig. M-12).- Borde anterior del hígado dos traveses de dedo por debajo del reborde costal, irregular y nodular, así como toda la superficie, que en algunos lugares presenta zonas cicatriciales postcolapso. Bazo aumentado de tamaño sobrepasa el reborde costal.

BIOPSIA HEPATICA: Alteración completa de la arquitectura lobulillar que se encuentra sustituida porseudolóbulos de tamaño variable, y separados por bandas conjuntivas, fibrosas ricas en células inflamatorias de estirpe linfoplasmocitarias, así como en fibroblastos, ductos y vasos neofomados. Los hepatocitos, con múltiples signos degenerativos, presentan sus nucleos vacuolados y su citoplasma con moderada cantidad de depósito adiposo. La reacción para la demostración de acúmulo férrico fué fuertemente positiva, tanto en las células del mesenquima como en las parenquimatosas, en las que predomina.

RESUMEN: Enfermo poco sintomático que acude a la clínica por mostrar unos análisis, practicados a raíz de una ligera ictericia escleral, sumamente patológicos. En sus antecedentes familiares llama la atención la melanosis familiar, y la incidencia diabética, él mismo, explorado en este sentido, se mostró como tál. Las exploraciones realizadas confirman el padecimiento de una CIRROSIS POSTNECROTICA ACTIVA que se apoya sobre una HEMOCROMATOSIS probablemente primaria, dado los antecedentes familiares. Puesto que presentó en algún momento retención hídrica y respondió rápidamente a los diuréticos, le clasificamos en el GRUPO I B. No pudimos encontrar ningún signo ni síntoma que hiciera sospechar en una nefropatia orgánica primaria.

- - - - -

B.M.A. Enferma de 43 años de edad. Hace dos años nota ictericia que la duró dos meses. Hace seis meses nota nuevamente ictericia a la vez que ascitis y edemas maleolares, prurito generalizado, oliguria, coluria y gran astenia. En la actualidad, aunque con el mismo cuadro, se encuentra mejor que al comienzo. Ictericia de escleróticas, ligero eritema palmar. Resto de exploración general normal. En abdomen circulación colateral en flancos hepatófuga. Hígado dos traveses de dedo por debajo del reborde costal, duro, no doloroso e irregular. Bazo tres traveses de dedo por debajo del reborde costal. Marcada ascitis.



FIGURA M-13

Enfermo B.M.A.- Aspecto parcial de la superficie del lóbulo derecho.

Analítica general: Hematíes: $3620000/\text{mm}^3$; Leucocitos: $2800/\text{mm}^3$; Vel. Sed.: 25/50 mm.

Glucemia basal: 1,06 mg%; Fórmula leucocitaria: 3/65-1-0-28-3

Analítica especial: (Hígado):

Colemia: 1,86 mg% (dir: 1,26/ indir: 0,6)

Fosfatasas alcalinas: 4,2 U. Bod.

Retención de la BSP a los 45': 29%

HANGER +++ ; MAC LAGAN 17 U; KUNKEL 25,5 U.

Prot. Tot.: 6,5 gr% (alb.: 2,19/alfa₁: 0,64/alfa₂: 0,79/beta: 0,87/gamma: 2,01 gr%).

GOT: 80 U. ml. GPT 50 U. ml. LDH: 320 U. W.

Tiempo de protrombina: 100%

Analítica especial (riñón)

Diuresis: 500-800 cc/día.

Densidad: 1028 pH 6,8

No albuminuria ni leuco- o hematuria. Recuento de Addis normal.

Urea: 37 mg%; Sodio 135 mEq/l; Potasio: 3,8 mEq/l; Cloro 97 mEq/l.

Exploraciones especiales:

RADIOGRAFIA DE ESOFAGO: VARICES.

PIELOGRAFIAS NORMALES.

LAPAROSCOPIA: (Fig, M-13) Borde anterior del hígado romo, irregular, tres traveses de dedo por debajo del reborde costal. Superficie irregular, con nódulos de tamaño y color variables y cicatrices estrelladas y longitudinales. Bazo muy aumentado de tamaño.

HISTOLOGIA HEPATICA: Arquitectura lobulillar totalmente alterada, transformada en múltiplesseudolóbulos de variable diámetro, separados por bandas de conjuntivo muy pobres en células, puesto que contienen solamente algunos linfocitos y fibroblastos. Los hepatocitos presentan signos de regeneración y pocos degenerativos. Las células de Kupffer tienen aspecto normal.

RESUMEN: Enferma que ingresa por haber presentado un cuadro de ictericia previa y posteriormente ascitis y oliguria. Se la descubre una CIRROSIS HEPATICA aparentemente inactiva en la actualidad, pero con gran transtorno hemodinámico portal que ocasiona una circulación colateral muy extensa, un hiperesplenismo y una tendencia a la retención de líquidos.

La hemos incluido en el GRUPO II A, pues la ascitis respondió muy parcialmente a la terapéutica salurética y antialdosterónica. No había evidencias de lesión orgánica renal.

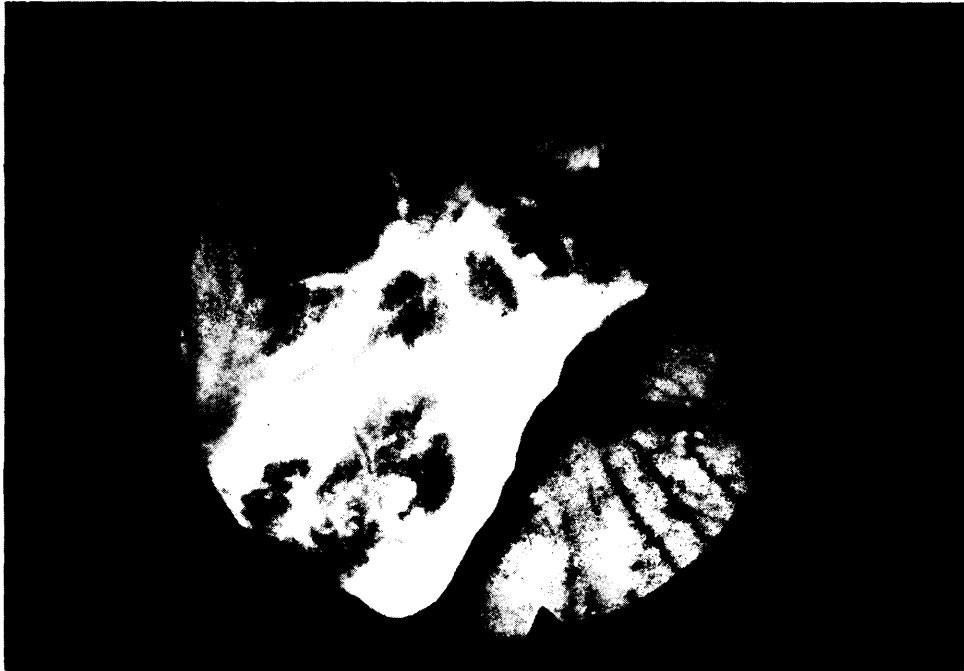


FIGURA M-14

Enfermo F.M.G.- Lóbulo izquierdo del hígado de pequeño tamaño, nodular y parcialmente reducido a láminas fibrosas que suponen la totalidad del espesor del lóbulo. Son visibles los vasos estásicos de la curvatura menor.

F.M.G. Enferma de 50 años. Con antecedentes desde hace ocho años de edemas maleolares y en muslos, quince días antes de su ingreso nota aumento del diametro abdominal, ictericia, oliguria y coluria. En la exploración encontramos múltiples estrellas vasculares, telangiectasias, eritema palmar y plantar, ictericia de piel y mucosas, así como una ascitis a tensión, con protusión umbilical, que provocaba disnea respiratoria. Hígado y bazo no se palpaban por la ascitis.

Analítica general:

Hemates: $3200000/\text{mm}^3$; Leucocitos: $4200/\text{mm}^3$; Velocidad de sed: 22/45 mm.
Fórmula leucocitaria: 8/70-0-0-14-8. Glucemia basal: 75 mg%.

Analítica especial (hígado):

Bilirrubina total: 3,3 mg% (dir.: 1,6/indir.: 1,7)
Fosfatasas alcalinas: 10 U.Bod.
Retención de la BSP a los 45': -
HANGER +++ ; KUNKEL 24 U; MAC LAGAN 9,4 U.
Prot.Tot.: 6,8 gr%/Alb.: 2,59/Alfa₁: 0,35/alfa₂: 0,43/beta: 1,1/gamma: 2,32 gm%.
GOT: 63 GPT: 34U.mo. LDH. 100 U.W.
Tiempo de protrombina: 47%

Analítica especial (riñón):

Diuresis: 100-300 cc.
Densidad: 1032 pH 6
No leuco- ni hematuria. No albúmina en orina. Recuento de Addis: normal.
Urea: 30 mg%; Sodio: 132 mEq/l ; Potasio: 5 mEq/l. Cloro: 96 mEq/l.
Bicarbonato: 28 mEq/l.

ESTUDIOS ESPECIALES:

NO VARICES ESOFAGICAS.

PIELOGRAFIAS NORMALES.

LAPAROSCOPIA: (Figura M-14): Borde anterior del hígado por encima del reborde costal. Superficie completamente irregular, con algunos nódulos de gran tamaño, otros pequeños. El lóbulo izquierdo es casi totalmente atrófico. Circulación colateral muy extensa. Ascitis. Bazo de gran tamaño.

Histología hepática: Desaparición de la arquitectura lobulillar, substituida por seudonódulos, con hepatocitos degenerados o necróticos, y gran hipertrofia de las células de Kupffer que con otras células mesenquimales llegan a formar nódulos intralobulillares. En las bandas conjuntivas que los rodean hay abundante colágena, infiltrados inflamatorios y regeneración ductal y vascular.

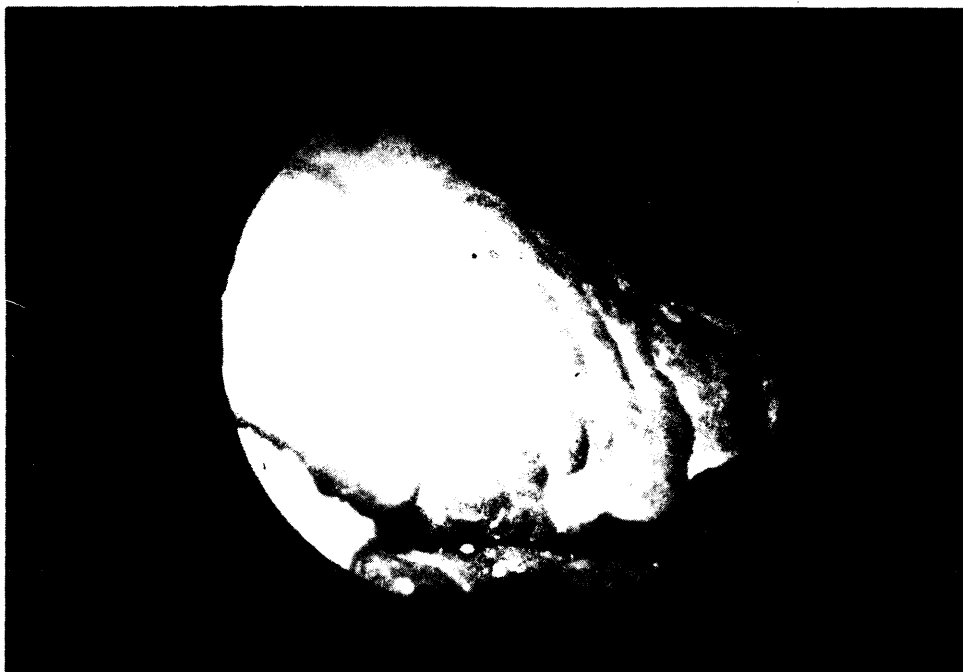


FIGURA M-15

Enfermo P.R.M.- Lóbulo izquierdo irregular en el que pueden apreciarse alguna cicatriz.

RESUMEN:

Enferma que ingresa por cuadro de retención hídrica e ictericia, de reducida respuesta a los diuréticos (GRUPO II A) , sin retención ureica y sin lesión primaria renal - como demostró posteriormente la necropsia que padecía una cirrosis postnecrótica, atrófica muy activa, demostrada en vida por la laparoscopia e histología y más tarde por la autopsia.

- - - - -

P.R.M. Enferma de 45 años. Hace 6 años comienza a notar aumento del diámetro abdominal, así como ligera ictericia escleral, colúria y prurito. Desde entonces la enferma ha ingresado repetidas veces en el servicio con ascitis a tensión resistente a los diuréticos, y varios episodios de coma hepático. Muere en coma hepático endógeno. En la exploración mostraba moderado grado de desnutrición, estrellas vasculares, telangiectasias y eritema palmar. Subictericia e ictericia escleral. Circulación colateral parietal hepatófuga. Ascitis a tensión con protusión umbilical. No se palpaba hígado pero sí un bazo de 5 traveses de dedo por debajo del reborde costal.

Análítica general: Hematíes:4200000/mm³; Leucocitos:7100/mm³; Vel.Sed.:20/43mm.

Fórmula Leucocitaria:7/59-2-0-30-2. Glucemia:85 mg%

Análítica especial (hígado):

Bilirrubina total:7,8 Mg% (dir.:3,93-Indir.:3,07)

Fosfatasa alcalinas:8,3 U.Bod.

Retención de la BSP a los 45 min.:—

HANGER ++++ ; MAC LAGAN 21 U; KUNKEL 38 U.

Prot.Tot, :6,6 gr% (alb:2,73/alfa₁:0,19/alfa₂:0,56/heta:0,79/gamma:2,33 gr%).

GOT: 60 U/GPT 78 U ml. LDH 575 U.W.

Tiempo de protrombina: 54%

Análítica especial: (riñón)

Diuresis:100-300 cc/dia.

Densidad: 1030 pH 6.

No albuminuria ni leuco- o hematuria. Recuento de Addis normal.

Urea: 25 mg%. Sodio: 131 mEq/l; Potasio: 3,8 mEq/l ; Cloro:89 mEq/l.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

ESOFAGO: VARICES.

PIELOGRAFIAS: NORMALES.

GAMMAGRAFIA HEPATICA: Hígado de pequeño tamaño, pues su borde no alcanza el reborde costal, es irregular, desflecado y el material radiactivo se distribuye de forma irregular por el parénquima.

LAPAROSCOPIA: (Fig. M-15). Hígado de pequeño tamaño, atrófico, con borde y superficie totalmente irregulares, nódulos de un centímetro de diámetro, de color rojo, en algunos lugares oscuros o verdosos; gran cantidad de cicatrices longitudinales y estrelladas.

HISTOLOGIA: Arquitectura lobulillar completamente desaparecida. La preparación esta cruzada por bandas colágenas conjuntivas ricas en elementos inflamatorios linfo-plasmocitarios y en fenómenos de capilarogénesis y regeneración ductal. En losseudolóbulos signos degenerativos, necróticos y cierto grado de colestasis.

RESUMEN: Enferma que padece una cirrosis hepática postnecrótica en fase atrófica activa, que ingresa repetidas veces en la clínica con un síndrome de retención hídrica resistente a los diuréticos (GRUPO II A), en situación de precoma hepático. No encontramos evidencias de lesión renal primaria. La necropsia lo confirmó así como también el diagnóstico de su hepatopatía.

- - - - -

J.C.F. Enferma de 60 años. Ingresa por aquejar astenia intensa, oliguria, colúria e hinchazón abdominal y de extremidades inferiores. En la exploración hallamos un abdomen globuloso, a tensión, con protusión umbilical. Hígado tres o cuatro traveses de dedo por debajo del reborde costal. No bazo. Edemas llamativos en ambas piernas. No eritema palmar, ni telangiectasias o estrellas vasculares.

Analítica general: Hematios: $3680000/\text{mm}^3$; Leucocitos: $6200/\text{mm}^3$; Vel.Sed.: 25/47 mm.

Fórmula leucocitaria: 2/63-4-0-28-3; Glucemia basal: 94 mg%.

Analítica especial: (hígado)

Bilirrubina total: 1,02 mg% (Dir.: 0,26; /Indir.: 0,76)

Fosfatasas alcalinas: 2,4 U. Bod.

Retención de la BSP a los 45': 30 %.

HANGER: ~~+++~~ ; MAC LAGAN 8; KUNKEL 16 U.

Prot.Tot.: 6,4 gr.% (Alb: 2,46/alfa₁: 0,13/alfa₂: 0,53/beta: 1,27/gamma: 2,01 gr%.)

Transaminasas: GOT: 68 U. /GPT : 37 U.ml.

Tiempo de protrombina : 45 %



FIGURA M-16

Enfermo J.C.F.- Superficie irregular finamente granulada, imagen típica de una cirrosis septal.

Analítica especial (riñón):

Diuresis: 300-500 cc/día.

Densidad: 1028 pH 5,6

No leucocituria ni hematuria. No albúmina ni cilindros.

Recuento de Addis normal.

Urea: 25 mg%; Sodio: 133 mEq/l; Potasio: 5; Cloro 92 mEq/l.

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS:

ESOFAGO: VARICES

PIELOGRAFIAS: NORMALES

GAMMAGRAFIA HEPATICA: hepatomegalia de bordes irregulares y distribución irregular del material radiactivo.

LAPAROSCOPIA: (Fig. M-16) Borde anterior del hígado tres traveses de dedo por debajo del reborde costal. Borde y superficie irregular, con múltiples nódulos de medio a un milímetro de diámetro, todos ellos del mismo tamaño. Color rojo oscuro. Esplenomegalia sin alcanzar el reborde costal. Circulación colateral muy marcada.

HISTOLOGIA HEPATICA: Los lobulillos están fragmentados, por haber sido cruzados por bandas conjuntivas que unen los espacios portas con las venas centrolobulillares. Los fragmentos presentan signos regenerativos y otros degenerativos, pero son escasas las necrosis. Moderado grado degeneración grasa. Infiltrados linfoplasmocitarios en los espacios conjuntivos y moderada hiperactividad del mesénquima intralobulillar.

RESUMEN: Enferma que padeciendo una CIRROSIS HEPATICA TIPO PORTAL, con moderada actividad inflamatoria ingresa varias veces en la clínica por presentar ascitis resistente a la terapéutica (GRUPO II A). No hay signos de lesión renal primaria.

- - - - -

F.B.S. Enferma de 50 años de edad. En febrero de 1967 comienza a notar astenia y mareos matutinos y tras ello aumento progresivo del diámetro abdominal, con oliguria intensa. Por este cuadro ingresó repetidas veces en el servicio. Durante uno de ellos se practicó la exploración de su función renal. Posteriormente en febrero del 69 desarrolla un cuadro de insuficiencia renal y coma en el que muere. En las sucesivas exploraciones se halló a una enferma desnutrida con telangiectasias malares, eritema palmar y plantar muy marcado, estrellas vasculares y ascitis a tensión con protusión umbilical. El hígado se palpaba a dos traveses de dedo por debajo del reborde costal, duro y no doloroso. Del bazo se palpaba su polo inferior.

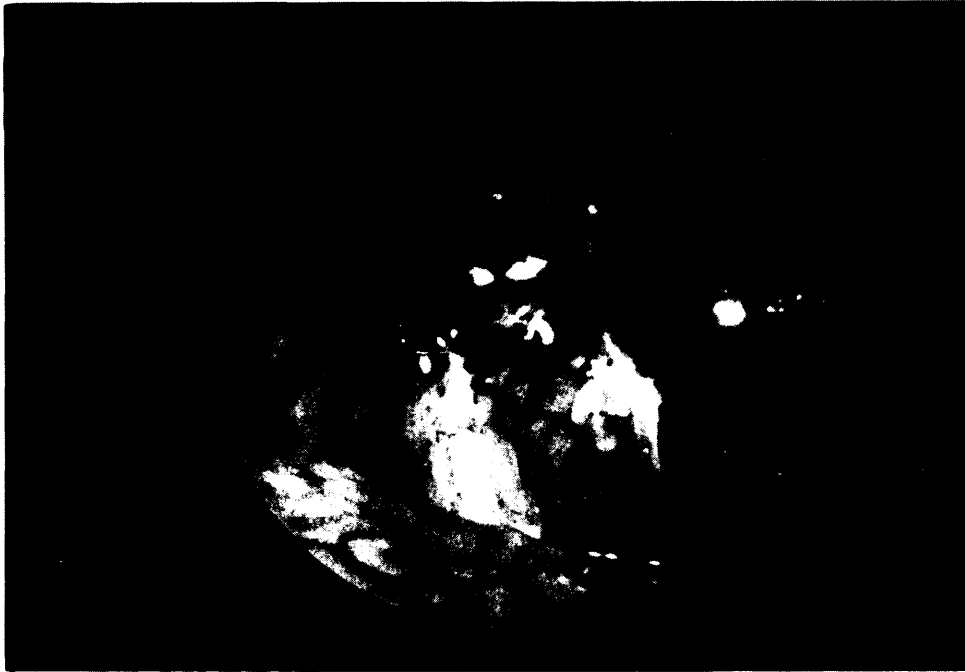


FIGURA M-17

Enfermo F.B.S.- Lóbulo derecho del hígado, irregular, con adherencias muy vascularizadas a nivel de su borde anterior.

Analítica general:

Hemáticas: 3800000/mm³; Leucocitos: 6700/mm³; Vel. Sed.: 80/120 mm.
Fórmula leucocitaria: 9/56-3-0-28-4. Glucemia: 86 mg%.

Analítica especial:

Bilirrubina total: 1,32 gr% (Dir: 0,44/indir.: 0,88)
Fosfatasas alcalinas: 5,2 U. Bod.
Retención de la BSP a los 45' : 42%
HANGER ~~++~~ ; MAC LAGAN 15 U. ; KUNKEL 27 U.
Prot. Tot.: 7,15 gr% (Alb.: 2,9/alfa₁: 0,2/alfa₂: 0,9/beta: 1,0/gamma: 2,15.
GOT: 135 U ; GPT 75 U.
Tiempo de protrombina: 52%

Analítica especial (riñón)

Diuresis: 300-500 cc/día.
Densidad: 1028 pH 5,7
Urea: 20 mg% Sodio: 132 mEq/l; Potasio: 4,2 mEq/l; Cloro: 91 mEq/l

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS:

ESOFAGO: VARICES

PIELOGRAFIAS: NORMALES.

LAPROSCOPIA: (Fig. M-17) Borde anterior dos traveses de dedo por debajo del reborde costal. Superficie irregular con cicatrices de fondo blanquecino.

Esplenomegalia. Circulación colateral muy llamativa.

HISTOLOGIA HEPATICA: Desaparición de la arquitectura lobulillar. Formación de sudolóbulos de diverso tamaño con signos degenerativos, necróticos y regenerativos. En el mesénquima intralobulillar hipertrofia de las células de Kupffer. Infiltración inflamatoria, regeneración ductal y angiogénesis.

RESUMEN: Enferma con CIRROSIS HEPATICA POSTNECROTICA en actividad, que ingresa repetidas veces, hasta su muerte, por presentar un cuadro de retención hídrica resistente a los diuréticos. Aunque la enferma murió con un cuadro de insuficiencia renal y anúria, el estudio de la función renal se practicó fuera de él.

- - - - -

R.L. Enfermo de 52 años de edad. Ingresado en el servicio por un proceso respiratorio (bronquitis crónica, bronquiectasias), y sin haber tenido nunca antecedentes de ictericia, coluria o ascitis, se le descubre en la exploración general eritema palmar, telangiectasias y una esplenomegalia de 7 traveses de dedo por debajo del reborde costal. En ingresos pos-

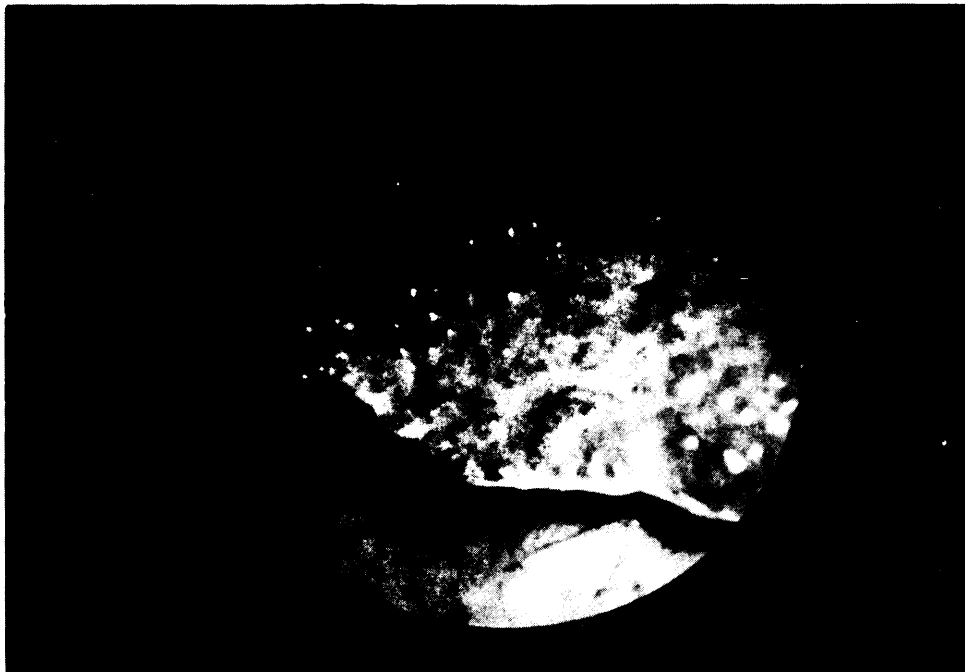


FIGURA M-18

Enfermo R.L.- Superficie del lóbulo izquierdo. Nódulos de medio tamaño. En las proximidades del borde anterior cicatriz estrellada.

teriores acude por notar dificultad respiratoria, aumento del diámetro abdominal y oliguria. En la exploración los mismos hallazgos de las veces anteriores, junto con circulación colateral muy marcada en ambos flancos abdominales, protusión de cicatriz umbilical y ligero tinte icterico en escleróticas.

Analítica general: Hematies: 3200000/mm³; Leucocitos: 3400/mm³; Velocidad Sed: 18/34 mm; Fórmula leucocitaria: 2/65-1-0-29-3; Glucemia basal: 90 mg%.

Analítica especial (hígado)

Bilirrubina total: 2,0 (1,2 mg%; 0,8 mg%)

Fosfatasa alcalinas: 5,8 U. Bod.

Retención de la BSP a los 45': 35%

HANGER ++++; MAC LAGAN 10 U; KUNKEL 22 U.

Prot. Tot.: 6,8 gr% (alb.: 2,8/alfa₁: 0,2/alfa₂: 0,7; beta: 1,1/gamma: 2,0 gr%)

GOT 80 U. ml; GPT 109 U ml. ; LDH: 480 U. W.

Tiempo de protrombina: 60%

Analítica especial (riñón):

Diuresis: 100-300 cc/dia.

Densidad: 1030

No leucocituria, no hematuria; no cilihruria ni albuminuria.

Recuento de Addis: normal.

Urea: 23 mg%; Sodio: 132 mEq/l; Potasio: 4,2 mEq/l; Cloro .96 mEq/l.

EXPLORACIONES ESPECIALES:

ESOFAGO: VARICES.

PIELOGRAFIAS: NORMALES.

ESPLENOPORTOGRAFIA: Dilatación de esplénica y porta, ambas permeables y de trayecto serpenteantes. Circulación colateral por coronaria estomáquica. Red vascular intrahepática muy pobre.

GAMMAGRAFIA HEPATICA: hígado de pequeño tamaño con distribución irregular de material radiactivo.

LAPAROSCOPIA: (Fig. M-18) Hígado de pequeño tamaño de borde y superficie nodular, surcada por cicatrices profundas. Lóbulo izquierdo casi completamente desaparecido.

HISTOLOGIA HEPATICA: lobulillos fragmentados por bandas colágenas, infiltradas por elementos inflamatorios. Hepatocitos con signos evidentes de necrosis y degeneración. Ligera colestasis.

RESUMEN: Enfermo que, explorado por un proceso pulmonar se le descubre una cirrosis hepática postnecrótica; posteriormente desarrolla una ascitis resistente a los medios diuréticos habituales (GRUPO II A). No tenemos evidencias de padecimiento de una nefropatia orgánica primaria.

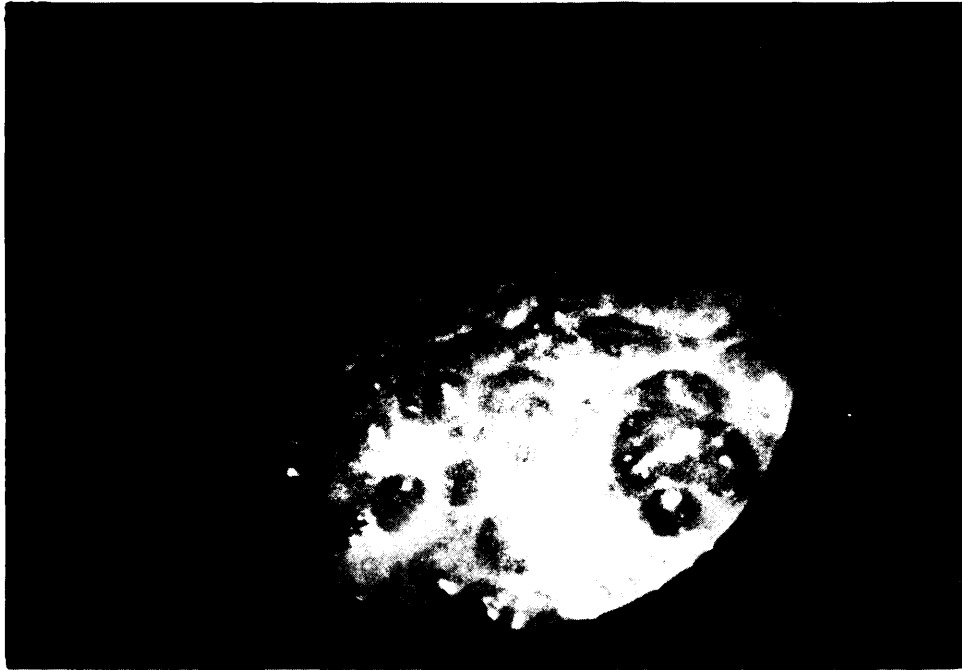


FIGURA M-19

Enfermo E.E.M.- Detalle de la superficie del lóbulo derecho en el que se aprecia junto a nódulos de mediano tamaño alguna zona cicatricial.

E.E.M. Enfermo de 48 años, que a su ingreso en el 1965, aquejaba molestias en hipocondrio derecho y aumento progresivo del diámetro abdominal con oliguria. No ictericia. Etilismo crónico. Telangiectasia malares. Eritema palmar. Estrellas vasculares. No se palpaba hígado, y si un bazo de tres traveses de dedo. Ascitis a tensión y circulación colateral en flancos. Posteriormente la ascitis se hizo resistente a toda terapéutica, tuvo varios episodios de hematemesis, y melenas de poca importancia y, estando fuera del hospital, tras un abuso de alcohol sufrió un empeoramiento con ictericia y murió.

Analítica general.:

Hematies: 3,370.000/mm³; Leucocitos: 5100/mm³; Vel. Sed: 27/57mm. Fórmula leucocitaria: 55-1-1-35-8. Glucemia basal: 108 mg%.

Analítica especial (hígado):

Bilirrubina total: 0,31 (dir.: 12; indir: 0,19)

Fosfatasas alcalinas: 3.U.Bod.

Retención de la BSP a los 45': 30%

HANGER: ~~44~~; MAC LAGAN 11 U.; KUNKEL 25U.

Prot. Tot.: 6,2 gr% (alb: 3,2/alfa₁: 0,3/alfa₂: 0,6/beta: 0,9/gamma: 1,2)

GOT: 31; GPT: 22 U.ml.

Tiempo de protrombina: 30 %.

Analítica especial (riñón)

Diuresis. 300-600 cc/día.

Densidad: 1028 pH: 6

Sedimento sin elementos anormales: NO albuminuria

Recuento de Addis: normal.

Urea: 20 mg% ; Sodio: 133 mEq/l / Potasio: 4 mEq/l; Cloro 98 mEq/l.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

ESOFAGO : VARICES.

PIELOGRAFIAS: NORMALES.

LAPAROSCOPIA: (Fig. M-19) Borde hepático tres traveses de dedo por debajo del reborde costal; superficie ondulada formando grandes nódulos, que a su vez están finamente granuladas. Sobre la cápsula finos depósitos de fibrina. Ascitis. Esplenomegalia. Circulación colateral.

HISTOLOGIA HEPATICA: Estructura hepática reemplazada por nódulos de diverso tamaño, entre los que existen bandas fibrosas infiltradas por linfocitos y plasmáticas / regeneración de vasos y ductos. Anisocitosis y anisocariosis. Moderada hiperplasia de células de Kupffer.

RESUMEN: Enfermo con antecedentes alcohólicos que ingresa repetidas veces por presentar un cuadro de ascitis resistente a los diuréticos (GRUPO II A), en el que se demuestra por endoscopia, e histología que porta una CIRROSIS HEPATICA, clasificable como mixta, con moderada actividad inflamatoria. No hay signos de lesión renal.

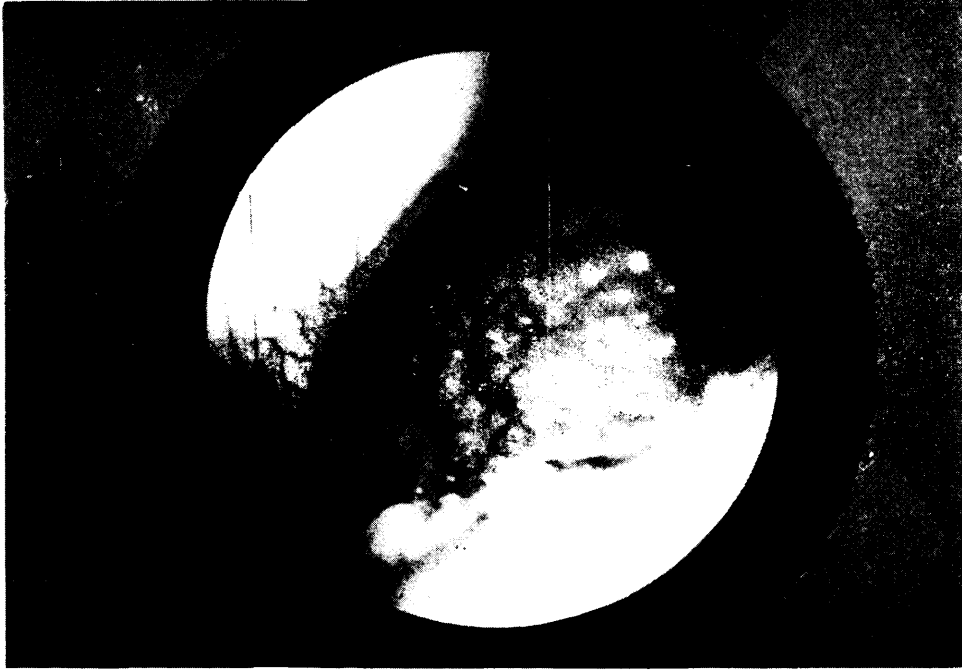


FIGURA M-20

Enfermo J.G.P.- Lóbulo izquierdo atrófico. En ligamento falci-
forme circulación colateral.

J.G.P. Enferma de 47 años. Desde dos meses antes de su ingreso en el 1967 comienza a notar hinchazón abdominal y dolores en el hipocondrio derecho. Ligera cianosis de labios, eitema palmar, telangiectasias malares. Spiders en cuello y tronco. Ascitis a tensión y protusión de ombligo. Hígado seis traveses de dedo por debajo del reborde costal. Superficie irregular, con grandes nódulos, dolorosa, y dura. Bazo se palpa el polo inferior. Circulación colateral en flancos.

Analítica general:

Hematies: $3700000/\text{mm}^3$; Leucocitos: $10200/\text{mm}^3$; Velocidad Sed.: 44/80 mm.
Fórmula leucocitaria: 4/56-2-1-35-2. Glucemia basal: 85 mg%.

Analítica especial (hígado):

Bilirrubina total: 1,45 mg% (dir.: 1,0/ indir.: 0,45)
Fosfatasas alcalinas: 2 U.Bod.
Retención de la BSP a los 45': 29%.
HANGER -; MAC LAGAN: 3 U; KUNKEL 10 U.
Port. Tot.: 7,7 gr% (alb: 3,9/ alfa₁: 0,43/ alfa₂: 0,92/ beta: 0,96/ gamma: 1,47)
GOT 22 U; GPT 18 U.
Tiempo de protrombina: 58%

Analítica especial (riñón)

Diuresis : 400-700 cc/dia
Densidad.: 1829 pG: 6
No leucocituria ni hematuria. Sedimento normal. No albuminúria.
Recuento de Addis normal.
Urea: 25 mg%; Sodio: 135 mEq/l; Potasio: 3,8 mEq/l; Cloro: 94 mEq/l.

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS:

VARICES ESOFAGICAS.

PIELOGRAFIAS: NORMALES

GAMMAGRAFIA HEPATICA: Hepatomegalia de 6 traveses de dedo, con distribución irregular del material radiactivo. En borde anterior del lóbulo derecho imagen de defecto.

LAPAROSCOPIA: (Fig.-M-20) Borde anterior 5 traveses de dedo. Superficie del borde y de la cara superior completamente irregular, nodular y con cicatrices profundas. Superficie fibrosa. En cara inferior formación adenomatosa, de superficie lisa blanquecina. Circulación colateral marcada.

HISTOLOGIA HEPATICA: Estructura lobulillar desaparecida, con formación deseudolóbulos separados entre sí por bandas conjuntivas, fibrosas, pobres en elementos celulares. Los hepatocitos presentan solamente ligeros signos degenerativos, pero no se observan necrosis.

RESUMEN: Enferma que ingresa con un cuadro de ascitis que responde pobremente al tratamiento diurético, en la que demostramos la presencia de una cirrosis hepática del tipo postnecrótico sin actividad inflamatoria, sobre la que se había implantado una formación adenomatosa, de aspecto benigno como la evolución de la enferma parece confirmar, ya que en la actualidad sigue viviendo.

- - - - -

A P A R T A D O T E R C E R O

=====

M E T O D O

M E T O D O

Como hemos indicado más arriba nuestra intención es estudiar el sistema concentrador de los enfermos hepáticos, su papel en la génesis de la oliguria y las posibles causas del aumento de su actividad, si la hubiera, como de los estudios de sobrecarga hídrica parece suponerse.

En otra parte de nuestro estudio expondremos de forma detallada todos nuestros conocimientos anatómicos y fisiológicos relacionados con el proceso de la concentración de la orina. No queremos incurrir en repeticiones pero si debemos señalar brevemente que en él intervienen tres fases: la primera localizada en el asa de Henle, entre la rama ascendente, intersticio y rama descendente, que tiene por resultado el aumento de la concentración osmolar e iónica en estas dos últimas estructuras, y su descenso en la primera. La segunda que radica principalmente en el contorneado distal, y parte también en la porción alta del asa de Henle y del colector. Aquí, la orina diluida en el ascendente de Henle, por lo tanto casi exclusivamente en las nefronas yuxtamedulares, alcanza la isotonia con el plasma. Por último la fase III tiene lugar en el tubo colector en su trayecto a través de la medula renal hipertónica, equilibrándose su osmolaridad con la médula. Para que las fases II y III tengan lugar es necesario que exista HAD, aunque también en su ausencia tiene lugar cierto grado de concentración, aún cuando no tan marcado y perfecto como cuando está presente. Este dato es importante pues cuando el flujo a través del colector es escaso, por ejemplo hidropenia pueden alcanzarse concentraciones altas osmolares de la orina, a pesar de que la capacidad concentradora del riñón no sea excesiva (50). Por esto es necesario estudiar esta aptitud sometiendo al aparato concentrador a una sobrecarga volumétrica de orina isotónica, esto es aumentando el Cosm.

1) Cálculo de la capacidad máxima de concentración o de reabsorción de agua libre. ($T_m^C_{H_2O}$). (50)

Tanto los individuos sanos que nos sirvieron de control, como los cirróticos permanecieron en ayunas desde la noche anterior y se comenzó el estudio aproximadamente a las nueve de la mañana.

A cada enfermo se le colocó una sonda vesical con la finalidad de extraer completamente toda la orina formada en cada uno de los periodos.

Durante toda la prueba se mantuvo una vena canalizada y perfundida, con suero glucosado al 5%, que nos facilitaba la toma repetida de muestras de sangre para su estudio.

A través de otra vena se administró una infusión continua de Manitol al 20 % hasta que la diuresis alcanzó una tasa comprendida entre los 20 y 30 ml/mt/1,73 m². De esta manera intentamos lograr una sobrecarga de la fase III de la concentración, por alcanzar el fluido procedente del tubo contorneado distal tasas del orden de los 30-40 ml/mt. Dado que el T^o m H₂O nos expresaría de forma indirecta la hiperosmolaridad medular, es necesario para que esta información fuera fiel, que la membrana celular, que supone la pared del tubo colector, sea permeable al paso del agua. Por esta razón añadimos a la infusión de Manitol HAD (Pitressina- Parke Davis) a razón de 1mU /Kg/hora, cuidando bien de que los enfermos no recibieran dosis mayores, puesto que como se sabe esta hormona administrada en dosis suprafisiológicas tiene acciones vasculares que pueden disminuir la capacidad de concentración.

La orina fué cuidadosamente extraída y mediada por periodos de treinta minutos. Al mismo tiempo, aproximadamente en la mitad de cada periodo de recolección de orina se hicieron extracciones de sangre venosa.

Tanto en el suero de las muestras de sangre como en las de orina determinamos la osmolaridad, por medio del osmómetro: KNAUER MICROOSMOLARIMETER que provocando una rápida congelación del líquido examinado, y captando el punto crioscópico, expresa directamente en una escala la osmolaridad del fluido problema en mOsm/Kg de agua.

Conocidos ambos datos (osmolaridad del suero y osmolaridad de la orina), así como el volúmen minuto, es fácil calcular el aclaramiento osmolar, es decir el fluido que puede excretarse de forma isotónica unido a las sustancias osmolares de la orina.

Aclaramiento osmolar (C_{osm})

Se obtiene de la fórmula $C_{osm} = \frac{\text{Osm. orina}}{\text{Osm. suero}} \cdot V/\text{mt.}$

Como las sustancias osmóticas que aparecen en orina pueden considerarse casi iguales a las que llegan al tubo colector, procedente del contorneado distal, su cuantía expresa bastante fielmente el volúmen del fluido que alcanza el colector.

Esta fórmula aplicada a cada muestra nos proporcionó el fluido del contorneado distal en cada momento de la prueba.

Si no existiera proceso concentrador la osmolaridad del plasma y de la orina serian idéntica, es decir la orina permanecería isotónica. En estos casos el cociente Osm. Orina / Osm. plasma equivaldría a la uni-

dad, y el aclaramiento osmótico y el volúmen minuto urinario serian similares.

Cuando por el contrario existe algún grado de concentración, el volúmen minuto debe ser inferior al C.osm. es decir al fluido que alcanza el tubo colector. La diferencia $C_{osm} - V/mt$ nos expresa la cuantía de la reabsorción de agua libre de substancias osmóticas. Si hemos logrado un aumento importante del C.osm., el aclaramiento concentrador de agua libre ($C_{H_2O}^C$) obtenido, podemos considerarlo como máximo ($T_{mH_2O}^C$). Esto en realidad podemos reconocerlo porque en varios periodos, a pesar de que aumenta el C.osm., no se logra aumentar el $C_{H_2O}^C$.

2) Metódica de estudio de los factores que intervienen en el aparato concentrador de la orina.

Hemos intentado esclarecer en estos enfermos la causa del aumento de la capacidad concentradora de sus riñones si la hubiera. Si se excluye el papel de la HAD, por los estudios anteriormente citados, y suponemos que un aumento concentrador se debe a una mayor osmolaridad medular, debemos investigar que factor es el causante del disturbio. Si los citamos rápidamente tenemos que ello puede ocurrir por un aumento de la actividad de la rama ascendente de Henle, o bien por enlentecimiento de la circulación medular. Por el contrario el descenso de la concentración podría ocasionarse por un cese de la filtración glomerular yuxtamedular (grave hipotensión); por una anulación funcional del asa de Henle (hipopotasemia; pielonefritis; diuréticos; hipercalcemia; deficiencia de Mg) o por un aumento de la circulación medular ya sea espontánea (desviación del flujo sanguíneo de la corteza hacia la medula) o bien farmacológica (fármacos hipertensivos, xantinas, etc.).

Nosotros hemos procurado que en los enfermos cirróticos no existieran causas accesorias que modificaran el $T_{mH_2O}^C$. Evitamos las hipopotasemias, hipoproteinemias, enfermos urémicos, pielonefríticos o nefrópatas en general, y por supuesto la exploración se realizó tras un mínimo de 7 días de suprimirles los medicamentos diuréticos, preferentemente en fases de retención hídrica.

Para diferenciar si el aumento del $T_{mH_2O}^C$ se debía a una hiperactividad del asa de Henle, o bien se debía a un cambio hemodinámico, que cursase con enlentecimiento de la sangre a través de la vasa recta, nos hemos aprovechado de los efectos que la aminofilina tiene sobre la circulación medular.

Prueba de la aminofilina.-

Todos los sujetos estudiados fueron sometidos a una prueba consistente en la administración de 0,24-0,48 mg. i.v. de eufilina lo más rápidamente posible, pero procurando evitar molestias subjetivas y descensos de la tensión arterial.

La administración de la eufilina se realizó a continuación del estudio del $T_m^{C} H_2O$, comparando su efecto en periodos de 15 minutos.

La razón del empleo de este preparado, así como de otros derivados de la xantina, se basa en sus efectos diuréticos, que junto a un probable descenso de la reabsorción tubular de $ClNa$ (DAVIS y SHOCK) y a efectos homodinámicos extrarenales que pudieran aumentar la filtración glomerular y el flujo plasmático renal, parecen deberse principalmente a un aumento del flujo sanguíneo medular (71). BUCHBORN, ANASTASAKIS y EDEL (48) comparan el efecto diurético de la aminofilina con la hidroclorotiazada. En sus sujetos estudiados y sometidos a diuresis osmótica comprueban que la eufilina, además de aumentar ligeramente el filtrado glomerular y el flujo plasmático renal, descendía muy llamativamente, a veces hasta 0, el $T_m^{C} H_2O$. Este efecto de la aminofilina que disminuye o anula la capacidad concentradora del riñón pudiera ocasionarse por un efecto sobre la permeabilidad del tubo colector, quizás por inhibición de la HAD endógena, sin embargo estos estudios se hacen durante la administración de HAD exógena. Tampoco parecía probable que la diuresis fuera provocada por una inhibición del transporte tubular de Na en el asa de Henle, ya que un estudio concomitante con un salidiurético, demostró una natriuresis mucho más potente, y un descenso del $T_m^{C} H_2O$ menor que el provocado por la Aminofilina. La interpretación de estos autores es que el descenso del $T_m^{C} H_2O$ tiene lugar a través de un aumento de la circulación intramedular con limpieza del almacén salino-osmolar de esta zona.

c) Otras determinaciones

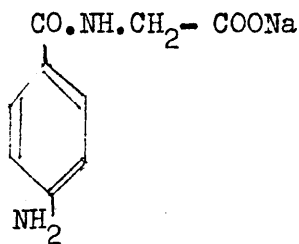
En todos nuestros enfermos realizamos concomitantemente al cálculo de C_{osm} y del $T_m^{C} H_2O$, otros estudios dirigidos a conocer el flujo plasmático y sanguíneo renal y filtración glomerular, natriuresis, equilibrio h hidrosalino, fracción de filtración, C_{Na} ; Na/K ; $C_{Na}/C_{osm} \cdot 100$; O/P_{osm} ; flujo sanguíneo medular; $T_m^{C} H_2O / C_{in} \cdot 100$; $C_{osm}/C_{in} \cdot 100$;
 $T_m^{C} H_2O / C_{osm} \cdot 100$

Na reabsorbido ; Na reabsorbido. 100/Na filt.; F.S.R; Na filtrado;
 Na excretado.

Flujo plasmático renal

Para su cálculo hemos empleado la depuración plasmática de para-amino-hipurato sódico, método generalizado en la literatura universal como adecuado para medir fielmente el flujo plasmático renal.

El para-amino-hipurato es un benzógluco que posee en la posición para del núcleo fenólico un grupo amino (Ver fórmula):



Con el nitrito sódico tiene lugar la diazotación del grupo amino. El ácido amino sulfúrico extrae el nitrito sódico sobrante; y el hidrobromuro de N-Etil- α naftilamina lo conjuga dando un color rojizo que es constante entre los 40 y 120 minutos.

Se puede hacer la lectura en tubos de 10 mm. en un fotómetro Pulfrich con filtro 353 verde, o bien otros similares. Nosotros hemos utilizado un Espectronic con filtro 530, y fondo de agua.

Nosotros hemos determinado el aclaramiento de PAH en condiciones basales, durante la diuresis osmótica máxima y durante el periodo que siguió a la administración intravenosa de Eufilina.

a) Depuración del PAH basal

Media hora antes del comienzo de la prueba, y estando el enfermo en ayunas desde la noche anterior, los pacientes toman unos 600 ml. de líquidos con la finalidad de aumentar la diuresis. Trás ser sondados y tomada una vena que permita sucesivas extracciones de sangre, se les inyecta 2 ml. de solución al 20 % de PAH (NEPHROTEST^R Cassella Riedel Pharma Gm bH), a la vez que 20 cc. de otra solución al 10 % de Inulina (Inulin purissimum^R Boehringer Mannheim) para la determinación simultánea del filtrado glomerular. Trás esto se coloca un goteo continuo de suero glucosado de 250 cc. al 5 % a razón de 20 gotas/15 segundos, que contiene 4ml. de PAH y 15 ml. de Inulina.

Durante este tiempo se realizan dos recolecciones de orina, cada una de 30 minutos, así como dos extracciones de sangre en las que determinamos entre otros, la concentración de PAH.

b) Depuración de PAH durante diuresis osmótica.-

Trás este periodo basal provocábamos en todos los enfermos la diuresis osmótica con manitol, con la que calculábamos el $T_m^c H_2O$. En cada bolsa de manitol, al 20 % añadíamos 5 cc. de PAH (20 %) y 10 cc. de Inulina al 10 %.

En todas las extracciones de sangre realizadas para la determinación de la osmolaridad, así como en todas las muestras de orina determinamos la concentración de PAH.

c) Depuración plasmática de PAH tras la aminofilina.-

A la vez que recogiamos sangre y orina para determinar el T_m^C H₂O tras la administración de Aminofilina, determinamos en esas muestras la concentración de PAH.

Los principios de la reacción química utilizada para determinar la concentración de PAH han sido expuestos hace un momento. Nosotros hemos seguido la metódica aconsejada por la firma Cassella Riedel, productora del preparado Nephrotest (para-aminohipurato sódico) basada en el método de CZOK, KREIENBERG y MERTZ (66). Los detalles de la metódica, sumamente sencillos de realizar, son fáciles de encontrar por lo que no creemos necesario especificarlos.

El suero, una vez centrifugado, durante el proceso de desproteínización con Sulfato de Zinc (10 %), hidróxido sódico (N/2) y agua destilada, queda diluido al 1:10. La orina requiere la previa dilución antes de la práctica de la reacción. El grado de dilución lo hicimos en razón del flujo urinario por minuto, a saber:

DIURESIS MINUTO	DILUCION
1,5 - 2,5 ml/mt	1/250
2,5 - 5,2 "	1/200
5,2 - 10,5 "	1/100
mas de 10,5 "	1/50

Para el cálculo de la depuración plasmática de PAH utilizamos la fórmula general de depuraciones:

$$C = \frac{\text{Orina}}{\text{Plasma}} \cdot \text{Vol/mt.} \quad \text{esto es } C_{\text{PAH}} = \frac{O_{\text{PAH}}}{P_{\text{PAH}}} \cdot \text{Vol/mt}$$

El 87 % del PAH administrado y presente en la sangre es eliminado del mismo, el resto queda fijo a las proteínas y células hemáticas, por lo que no es liberado al paso de la sangre a través del riñón.

De este 87 % que se elimina, una parte lo hace a través del filtrado glomerular, al igual que la inulina, creatinina endógena o el manitol, pero otra parte lo hace a través de una excreción tubular desde la sangre circulante por los capilares peritubulares. Por esto el C_{PAH} nos indica el flujo plasmático renal. Si se tiene en cuenta la proporción plasma: células hemáticas, esto es el hematocrito, podemos calcular la cantidad de la sangre que pasa a través del riñón por unidad de tiempo. La fórmula que lo rige es:

$$\frac{C_{PAH} \cdot 100}{100 - \text{Hematocrito}} = \text{Flujo sanguíneo renal}$$

100 - Hematocrito

En nuestros enfermos se practicó simultáneamente esta determinación.

Se ha dudado de que esta prueba exprese realmente el flujo plasmático renal, y ello por varias razones:

4) En los enfermos oligúricos, y este es el caso del grupo de enfermos motivo de estudio por nosotros, JIRKA y col. (145) y BALINT y col. (13) han llamado la atención sobre el escaso valor que tienen las técnicas de depuración, por permanecer la sustancia de prueba (PAH; inulina, manitol, creatinina, etc.) en las vías urinarias y sistemas tubulares renales, estancada por la llegada de un flujo urinario muy pobre. Indudablemente esto es cierto, sin embargo nosotros intentamos aumentar la diuresis administrando agua previamente a la prueba. Nosotros no dudamos de que, dada la dificultad para la excreción de agua, la prueba basal quedara falseada en cierto grado, sin embargo durante la diuresis osmótica, con un flujo urinario que pueda llegar a alcanzar los 30 ml/mtm., esta posibilidad de error puede excluirse. Lo mismo podemos decir para la prueba con aminofilina.

β) Se ha hablado también de que en los enfermos cirróticos existe un trastorno tubular que impide la excreción del PAH a pesar de que el flujo plasmático renal fuera normal. A estas conclusiones llegan SHEAR y col. (272) y SCHROEDER y col (266) de sus estudios de extracción tubular de PAH (E_{PAH}). Sin embargo hay diversas razones para creer que ello no es así, En primer lugar otros autores que han determinado el E_{PAH} no lo han podido demostrar (BALDUS y col 9). DITTRICH (78) calcularon en estos enfermos la capacidad máxima de excreción tubular de PAH ($T_m PAH$), aumentando la tasa plasmática de PAH hasta 45 mg %, y aplicando la fórmula:

$T_m PAH = O_{PAH} \cdot V - C_{in} \cdot C_{PAH} \cdot 0,83$. De esta forma comprobaron que era totalmente normal. Por último el estudio del flujo plasmático renal por otros métodos, tales como los de dilución de colorante o las del óxido nitroso (TRISTANI y COHN 320 ; TYLER y col 324), han demostrado que estos cambios del C_{PAH} corresponden a la realidad.

γ) La tercera crítica que se puede exponer al C_{PAH} como medida del flujo plasmático renal total es que tanto el PAH, como otras sustancias como el Diodrast son excretadas únicamente por los túbulos corticales y no por los medulares, por lo que es dudoso que nos exprese el paso de sangre a través de la médula renal. SLOTKOFF y col (280) han podido demostrar que los tubos medulares, dependientes de las nefronas yuxtamedulares, no pueden transportar el Diodrast, y CROSS y TAGGAST lo mismo para el PAH (65) en cortes de tejido renal.

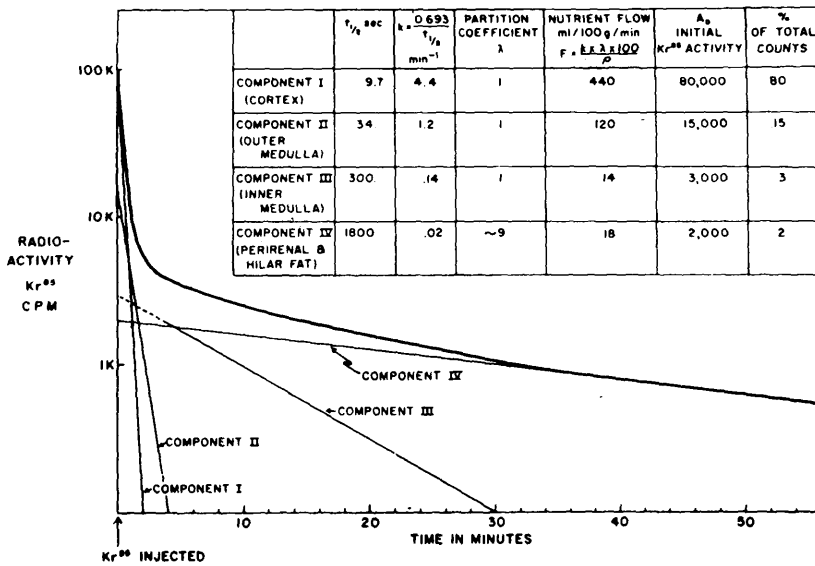


FIGURA ME-1.- CURVA DE DESAPARICION DE Kr^{85} , TRAS SU INYECCION EN LA ARTERIA RENAL DEL PERRO. (Tomado de THORBURN y col. ³⁰³)

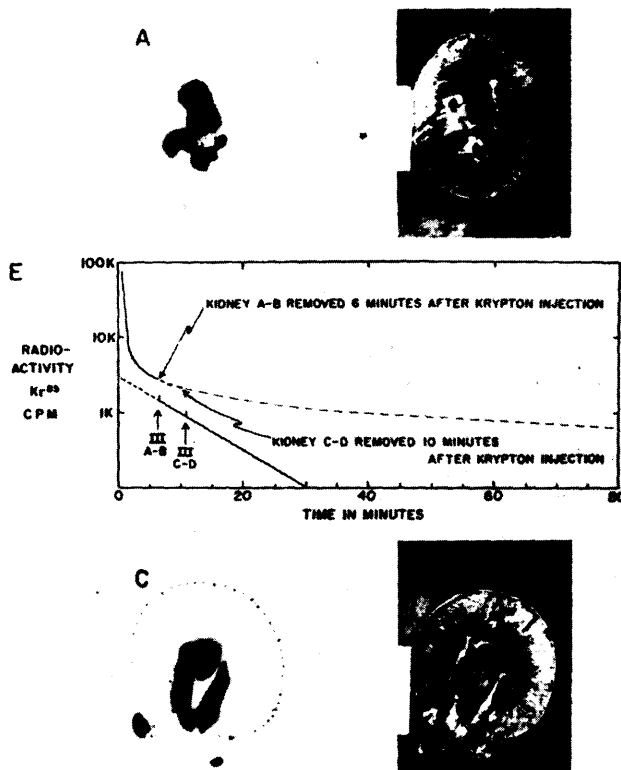


FIGURA ME-2.- CURVAS DE DESAPARICION DEL Kr^{85} Y AUTORADIOGRAFIAS RENALES CORRESPONDIENTES MOSTRANDO LA MAXIMA RADIOACTIVIDAD EN LA MEDULA INTERNA. (Tomado de THORBURN y col ³⁰³).

Según esto los C_{PAH} vienen con un error de defecto, correspondiente al flujo plasmático medular, que supone aproximadamente un 10% del flujo total, que aunque pequeño en proporción es de gran significado en relación con el sistema concentrador.

Flujo plasmático medular.-

Es la determinación del flujo medular uno de los mayores problemas a resolver dentro de la fisiopatología renal, que si bien en el animal, se cuentan con métodos experimentales suficientemente fieles, su aplicación al hombre vivo y consciente son impracticables, por lo que siempre debemos recurrir a medios cuya fidelidad es criticable.

De la más valorable está la de THORBURN y col (303) que emplea en el perro Kr⁸⁵, inyectado a través de la arteria renal y obtienen una curva de desaparición de la radiación gamma, con varios segmentos, cada uno de ellos correspondiente al paso de la sangre a través de los diversos compartimentos vasculares del riñón (Figura - ME-1 y ME-2)

De esta manera y aplicando la fórmula

$$F \text{ (ml/100 gr./mt)} = \frac{k \cdot \lambda \cdot 100}{P}$$

[F = flujo arterial medular; K = pendiente de la curva de desaparición;
 λ = coeficiente de difusión del gas entre la sangre y los tejidos;
 P = peso específico del tejido.]

calcularon que en el perro el flujo sanguíneo a través de la médula interna era de 17 ml. /100 gramos de tejido /mt. (= 170 μ l/gr. de tejido/mt), lo que suponía en este animal no anestesiado aproximadamente un 0,6 % del flujo sanguíneo renal. El flujo a través de la médula externa era superior, de 132 ml/100 gr/mt (1320 μ l /gr/mt = 5,3 % del flujo total).

KRAMER y su grupo (170) han elaborado unas técnicas, (Figuras M-2, M-3) unicamente aplicables al animal, que les permite determinar el tiempo de circulación a través de la corteza y médula renal, y de ello el flujo medular:

$$F \text{ (ml /100 gr/mt)} = \frac{\text{Vol.vascular/ 100 gr.}}{\text{Tiempo medio de circulación}}$$

$$\text{Vol.vascular/100 gr. de tejido} = \frac{[\text{Hb}] \text{ en tejido}}{[\text{Hb}] \text{ en sangre}}$$

Estos autores encuentran flujos medulares de: 29 ml/100 gr/mt = 290 μ l /gr. de tejido/mt.= 1 % del flujo sanguíneo renal total.

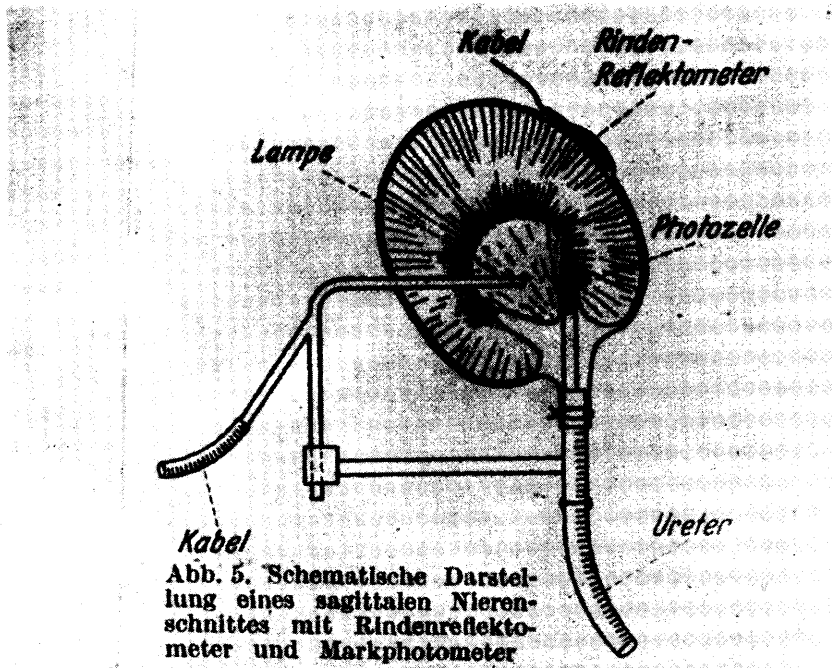


FIGURA ME-3 REPRESENTACION ESQUEMATICA DEL METODO UTILIZADO POR EL GRUPO DE KRAMER PARA DETERMINAR EL FLUJO SANGUINEO MEDULAR (KRAMER y col. ¹⁷⁰).

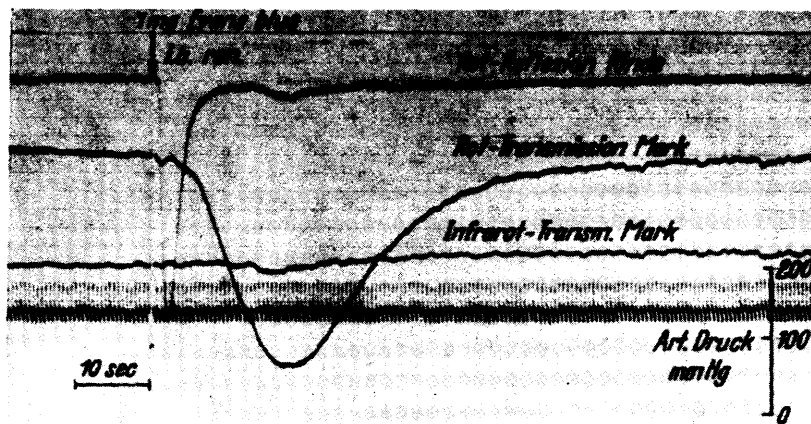


FIGURA ME-4 REGISTRO DE LA TRANSMISION LUMINOSA A CORTEZA Y PAPILA TRAS LA INYECCION DE AZUL EVANS EN LA ARTERIA RENAL DE UN PERRO CON LA TECNICA DE KRAMER y col. (Figuras tomadas de estos autores ¹⁷⁰)

LILIENTFIELD y col (315) por otro método calcularon un flujo medular de 22 ml/100 gr/mt. (220 μ l/gr/mt).

La íntima correlación existente entre la concentración osmolar de la papila renal y el flujo sanguíneo medular puede utilizarse en la clínica para conocer este último.

GÜNZLER (308) presentó una fórmula excesivamente compleja, y con factores difíciles de conocer en el hombre, para determinar el flujo sanguíneo medular (ver nota), pero que mostraba como este último era inversamente proporcional a la concentración osmolar en la papila renal, y por ello también a la concentración osmolar de la orina en presencia de HAD.

THURAU y DEETJEN han correlacionado el cociente osmolar Orina/ plasma con el flujo sanguíneo medular determinado por métodos directos, pudiendo elaborar en el animal una curva por la cual conocido el O/P osml., se puede calcular el flujo sanguíneo medular en μ l/gr de tejido/mt. (Fig. M-4).

Nosotros hemos utilizado este cociente osmolar Orina/Plasma durante la sobrecarga osmolar y tras la administración de aminofilina, (O/P osm) para intentar formarnos una idea de la cuantía del flujo sanguíneo medular en nuestros enfermos.

Queremos hacer constar que la gráfica obtenida por THURAU y DEETJEN (308) ha sido realizada en animales, y no en el hombre, por lo que en principio no podemos asegurar que las tasas de flujo sanguíneo calculadas correspondan a lo que realmente tiene lugar en esos sujetos. Sin embargo hay razones para creer que estos datos no son excesivamente erróneos.

En los individuos sanos se obtienen flujos a través de la médula interna que oscila entre los 200 y 250 μ l/gr de tejido/mt., lo cual supone un 3,6 % del flujo sanguíneo renal, que según los datos proporcionados por THURAU es aproximadamente de 4 ml/gr de riñón/mt. (= 6,89 ml/gr de tejido/mt.). Este flujo medular concuerda totalmente con el que se considera normal durante la diuresis osmótica por manitol, determinado por la extracción renal de PAH (E_{PAH}) (HARSING y BARTHA 130).

Por otra parte los flujos medulares obtenidos por diversos autores en animales de especie diferente y con métodos variados arrojan tasas muy similares, lo que nos hace suponer que el flujo sanguíneo medular, en circunstancias similares no está en relación con la especie animal. Por lo que la correlación O/P osmolar/flujo medular es aplicable al hombre, aún cuando se hayan obtenido en otra especie animal.

(Nota)

$$C_1 = C_0 + \frac{\phi}{F} ma \left(1 + 2 \frac{P_{mi}}{F} L \right) x - \frac{\phi}{F^2} \frac{ma P_{mi}}{x^2}$$

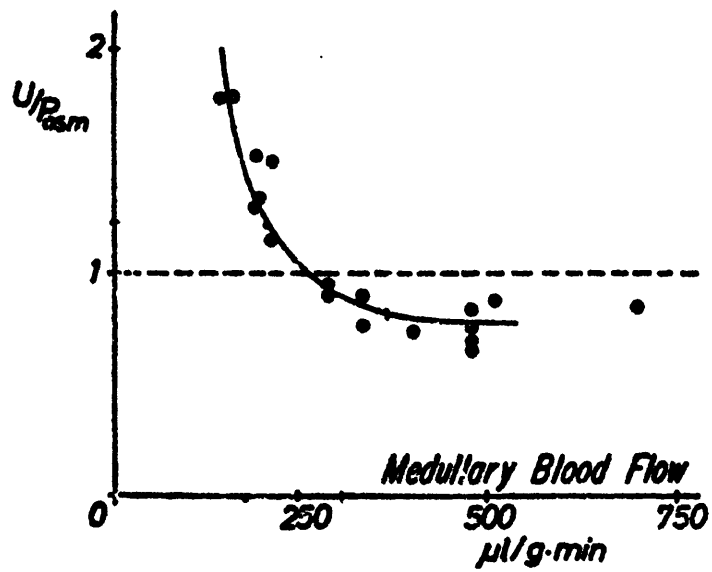


FIGURA ME-5 . RELACION OSMOLAR ORINA/PLASMA COMO FUNCION DEL FLUJO SANGUINEO MEDULAR. (de THURAU y DEETJEN ³⁰⁷).

C_1 = Concentración osmolar en papila medular; C_0 = osmolaridad del plasma; ϕ ma = influjo de sustancias osmóticamente activas sobre la sangre de la vasa recta por unidad de longitud; P_{mi} = difusión contracorriente de sustancias osmoactivas por unidad de longitud; L = longitud del asa; X = distancia desde el comienzo del asa ; F = flujo sanguíneo.

- - - - -

Esta correlación flujo sanguíneo/ gr. de riñón o gr. de tejido renal, ha sido comprobado también por HAINING y TURNER (125) empleando el método del Hidrógeno de AUKLAND, en relación con el flujo cortical independientemente de la especie animal (en todos ellos - ratas, perros, hombre - fué de 3,84- 4,9 ml/gr de riñón/mt.).

Creemos aceptables en principio los valores de flujo medular /gr de tejido/mt. que nos proporciona el cociente osmolar Orina/Plasma, pues en el peor de los casos, es decir si suponemos que cuantitativamente no es totalmente fiel, nos servirá como índice comparativo con el obtenido de manera similar en los sujetos normales tomados como control.

De esta manera hemos calculado el flujo plasmático medular en condiciones basales, tras diuresis osmótica y tras la administración intravenosa de aminofilina.

Los valores basales no los hemos dado excesivo valor, pues consideramos que siendo la velocidad de tránsito a través de los colectores excesivamente lento, el cociente osmolar puede ser superior a lo que realmente le correspondería por la cuantía del flujo medular.

Filtrado glomerular.-

En todos nuestros enfermos cirróticos, así como también en los que nos sirvieron de control determinamos el filtrado glomerular aprovechando la depuración plasmática de Inulina y de creatinina endógena.

a) Depuración de Inulina :

A pesar de unos trabajos de SHEHADEH y col (273) aparecidos en 1964 que parecían demostrar que la inulina inyectada en los contorneados proximales podía reabsorberse y pasar a la circulación, lo que anularían infinidad de trabajos clínicos de fisiología renal, otros estudios muy cuidadosos de GUTMAN, GOTTSCHALK y LASSITER (123) realizados tras la inyección en los túbulos proximales de Inulina C^{14} o H^3 ; demostraron que escasa cantidad de Inulina aparecía en el riñón contralateral, menos del 1%, creyendo que esa posible absorción tubular de inulina se debería a artefactos aparecidos por la inyección extratubular, en pleno intersticio renal. Muchos trabajos se han realizado en este sentido, por lo que podemos concluir con THURAU, VALTIN y SCHUERMANN (315) que la depuración de inulina sigue expresando

la cuantía del filtrado glomerular.

La técnica seguida por nosotros para determinar la inulina en el plasma y en la orina es la aconsejada por Führ (99), que se funda en la propiedad que tiene esta substancia para formar con el reactivo de Antrona una coloración azul verdosa si se calienta a 55°C.

Para esto, desproteinizado el suero (0,6 ml) con ac. tricloroacético al 4% (3,4 ml), y centrifugando para formar precipitado, se añaden a 1 ml del suero sobrenadante 10 ml. de reactivo antrona (0,2 gr. hasta 100 ml. de ac. sulfúrico). Trás agitar el tubo, mantenerlo 10 minutos en baño Maria a 55° C y enfriado en agua con hielo, se lleva al colorímetro con filtro de 620, empleando como control un tubo que contiene suero desproteinizado basal y antrona.

Con la orina se hace algo similar, pero ha de ser diluida previamente según el flujo urinario minuto, tal y como indicamos en relación con la determinación de PAH en orina. A un mililitro de orina diluida se agregan 10 ml. del reactivo antrona que se le trata de la misma forma que el suero.

Los resultados en suero y orina, realizados las correcciones correspondientes según la dilución que se había hecho previamente, se llevan a la formula general:

$$C = \frac{O}{P} \cdot V \qquad C_{IN} = \frac{O_{IN}}{P_{IN}} \cdot \text{Vol/mt.}$$

b) Depuración plasmática de creatinina endógena:

Al mismo tiempo que determinamos la filtración glomerular con inulina, calculamos el aclaramiento plasmático de creatinina endógena.

Para la determinación del contenido plasmático y urinario de creatinina empleamos el método de Van PILSUM para lo cual empleamos el filtrado sérico desproteinizado con Sulfato de Zinc, utilizado también para la valoración del PAH, y la orina diluida según el flujo urinario. Al mismo tiempo realizamos la reacción en una serie de patrones de creatinina (0,25- 0,5- 0,75- 1 mg %)

Cada tubo de centrifuga es tratado como sigue:

- 4 cc de suero, orina, o soluciones patrones
- 0,4 ml. de ac. oxálico
- 15 a 20 mgr. de reactivo de Lloyd

Centrifugar y tirar sobrenadante

- Añadir al centrifugado 4 ml. de picrato alcalino:

- 1 parte de NaOH al 10 %
- 5 partes de ac. picrico 0,04 M
- 12 partes de agua destilada

- Agitar y centrifugar

El sobrenadante se colorimetra con filtro 500 m μ .

Cada depuración de inulina y creatinina endógena se realizó en los 3 periodos: basal, tras diuresis osmótica y tras administración de aminofilina. Para esto, al iniciar la exploración se les inyecta por vía venosa, con el para aminohipurato sódico 20 cc. de Inulina al 10% (Inulin purissimum^R Boehringer Mannheim), y tras ello, en el suero glucosado que se le coloca, otros 15 ml. de la misma substancia.

Durante los periodos de diuresis osmótica y de aminofilina en cada bolsa de Manitol al 20 % se añaden los cc. de Inulina al 10 %.

FRACCION DE FILTRACION

Se calculó según la fórmula general:
$$F.F. = \frac{C_{IN}}{C_{PAH}}$$

DETERMINACIONES ELECTROLITICAS

Durante las tres fases de nuestro estudio determinamos las concentraciones de Na y K en sangre y orina, para ello empleamos el método fotométrico de llama;

La cantidad absoluta por minuto excretada de cada electrolito fué calculada a partir de la fórmula

$$\frac{[Na_o] \cdot Vol/mt}{1000} = mEq/mt; \quad mEq/mt. \cdot 1000 = \mu Eq/mt.$$

La depuración plasmática de Na se calculó:

$$C_{Na} = \frac{Na_o}{Na_p} \cdot V$$

El Porcentaje de Na en el aclaramiento osmolar por:

$$\% = \frac{C_{Na}}{C_{osm.}} \cdot 100$$

El porcentaje de filtrado glomerular que alcanza el tubo colector por :

$$\frac{C_{\text{osm}}}{C_{\text{IN}}} \cdot 100 = \%$$

El porcentaje de filtrado glomerular que se reabsorbe en forma de agua libre:

$$\frac{C_{\text{H}_2\text{O}}^c}{C_{\text{IN}}} \cdot 100 = \%$$

Porcentaje de fluido isoosmótico que se reabsorbe en forma de agua libre:

$$\frac{C_{\text{H}_2\text{O}}^c}{C_{\text{osm}}} \cdot 100 = \%$$

Todos los aclaramientos fueron referidos a una superficie corporal de 1,73 m³.

En cada grupo de sujetos explorados (normales, grupo IA, IB, y IIA) calculamos:

1) La MEDIA ARITMETICA (\bar{X}), según la fórmula:

$$\bar{X} = \frac{1}{N} \sum (x)$$

En donde N= número de sujetos

S (x) = Suma de los valores individuales obtenidos.

2) La DISPERSION de valores: (σ^2 o S^2) (fluctuación o "variance") según :

$$\sigma^2 = \frac{1}{N-1} (\sum (x^2) - \bar{x} \sum (x))$$

3) La DESVIACION TIPO O MARGEN CUADRATICO O "STANDARD DEVIATION" representado por σ o S:

$$\sigma = \sqrt{\sigma^2}$$

4) PROBABILIDAD DE LOS PROMEDIOS (P) : En cada grupo de explorados se calculó la probabilidad de los promedios (P) obtenidos durante la diuresis osmótica y tras la administración de aminofilina, con la finalidad de diferenciar si la diferencia de los promedios fué obra de la casualidad o por el contrario un efecto propio del medicamento. De la misma forma calculamos la probabilidad de los promedios (P) obtenidos tras la comparación de cada grupo de enfermos con el normal, intentando de es-

ta manera reconocer si una situación funcional anormal de riñón, fué causa de esta diferencia de los promedios o en el caso contrario obra exclusiva de la casualidad.

Siguiendo las normas de las Tablas Científicas Documenta Geigy hemos tomado los valores de P inferiores a 0,05 como expresivos de una diferencia significativa, y los superiores a 0,05 como probablemente expresivos de lo contrario, aunque no negando absolutamente la significación del promedio.

En el cálculo de la probabilidad (p) hemos partido del cálculo del $S^2_{x,x'}$

$$S^2_{x,x'} = \frac{S(x^2) - \bar{x} S(x) + S(x'^2) - \bar{x}' S(x')}{N + N' - 2}$$

En donde x y x' son los valores individuales de cada grupo de probandos, y motivo de la comparación

Trás ello obtuvimos el S_D por la fórmula:

$$S_D = \sqrt{\frac{S^2_{x,x'}}{N} + \frac{S^2_{x,x'}}{N}}$$

Con ello podemos conocer la significación (t) de la diferencia entre los dos promedios (\bar{x} y \bar{x}') aplicando a cada caso la fórmula:

$$t = \frac{\bar{x} - \bar{x}'}{S_D}$$

Una vez obtenida esta significación t, y conociendo el grado de libertad (n)

$$n = N + N' - 2$$

acudimos a la tabla de la página 25 de la citada Documenta Geigy en donde correlacionando los t con los n nos proporciona la probabilidad P.

A P A R T A D O C U A R T O

=====

R E S U L T A D O S

R E S U L T A D O S

I) ACLARAMIENTO CONCENTRADOR DE AGUA LIBRE ($C^c_{H_2O}$) (Fig. R-1)

Su cálculo en condiciones basales es poco expresivo , ya que siendo función de la cuantía del fluido isotónico que alcanza el tubo colector, nunca podremos encontrarlo aumentado si a este último sector de la nefrona llega poca cantidad de fluido tubular.

Los resultados individuales para cada enfermo han sido expuestos en la Tabla I, los promedios de cada grupo de explorados los exponemos en la Tabla I-A.

TABLA I A
ACLARAMIENTO CONCENTRADOR DE AGUA LIBRE. PERIODO BASAL

GRUPOS	PROMEDIOS \bar{x}	DESVIACION TIPO, s
NORMALES	2,3 ml/mt	\pm 0,848 ml/mt
I A	3,8 "	\pm 2,25 "
I B	3,06	\pm 2,28 "
II A	1,22 "	\pm 0,83 "

1,73 m² superficie corporal.

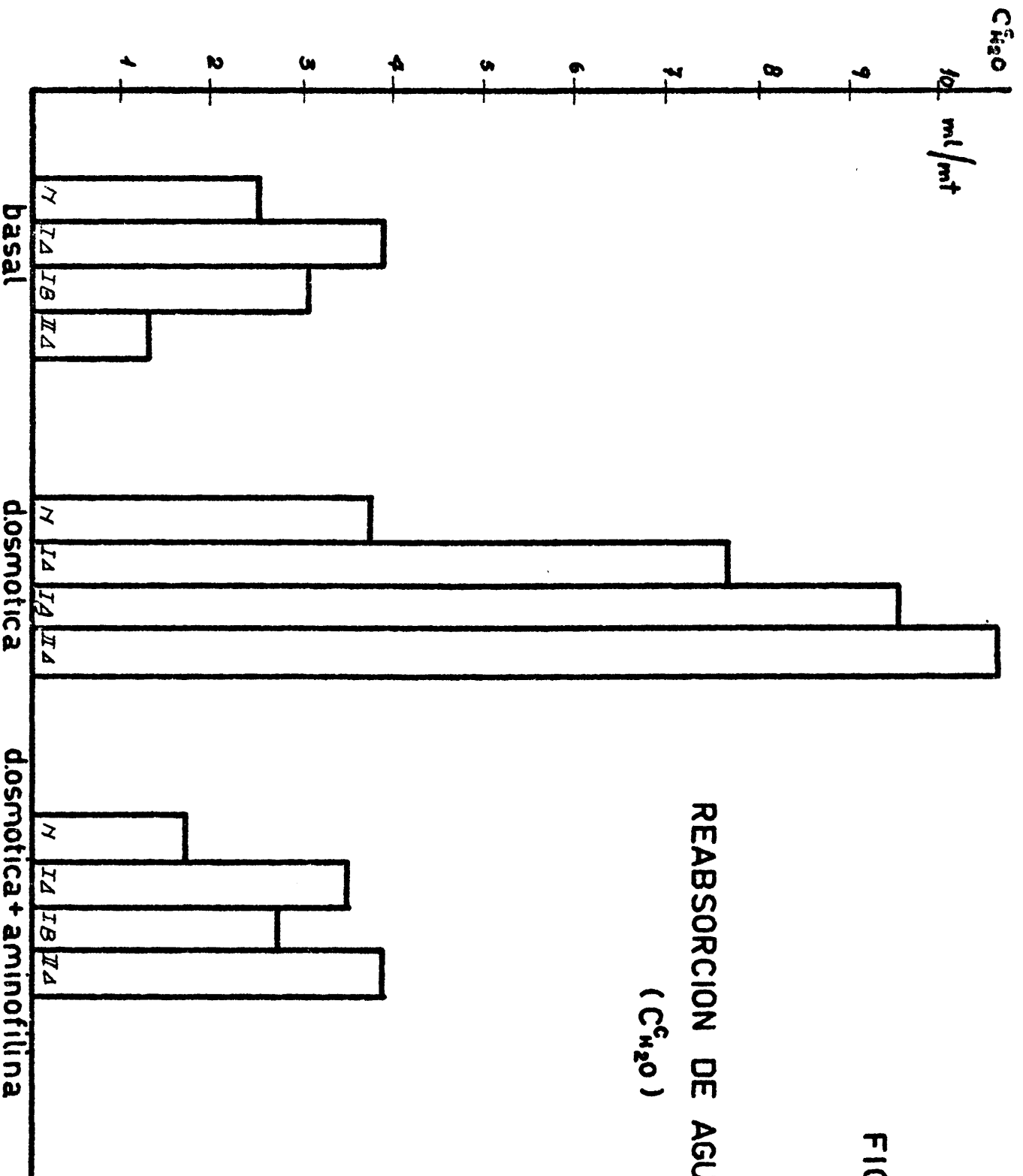
Los promedios del $C^c_{H_2O}$ de cada grupo es similar al de los demás, a la vez que la dispersión tipo era frecuentemente amplia, por lo que sus diferencias no tenían significación estadística ($P > 0,05$). Si quisieramos sacar conclusiones de estos resultados deberíamos decir que en el grupo II-A la reabsorción de agua libre en el colector está disminuida, sin embargo, dado que en estos casos este segmento recibe escaso volumen fluido no podemos esperar encontrarlo mayor, por esto será más útil correlacionarlo con el filtrado glomerular o mejor aún con el aclaramiento osmolar de cada grupo.

La relación $C^c_{H_2O}/C_{in} \cdot 100$ (resultados individuales en la Tabla II) fué en estos casos también poco expresiva, ya que como vemos en la Tabla II-A, las diferencias de los promedios no tuvieron significación estadística ($P > 0,05$), y la fracción del filtrado glomerular absorbida en el colector de los pacientes del Grupo II-A, fué menor que la del grupo normal. (Figura R-2).

Como la cuantía del filtrado glomerular puede llegar a reducirse enormemente antes de llegar al colector, para formarnos una idea más concreta de la importancia de esta absorción de agua libre en el colector la correlacionamos con el C_{osm} (Tabla III A) (Figura R-3).

FIGURA R-1

REABSORCION DE AGUA LIBRE
(C_{H_2O})



C_{H_2O}

$C_{H_2O} / \text{cm.}$

DIURESIS OSMOTICA AMINOFILINA

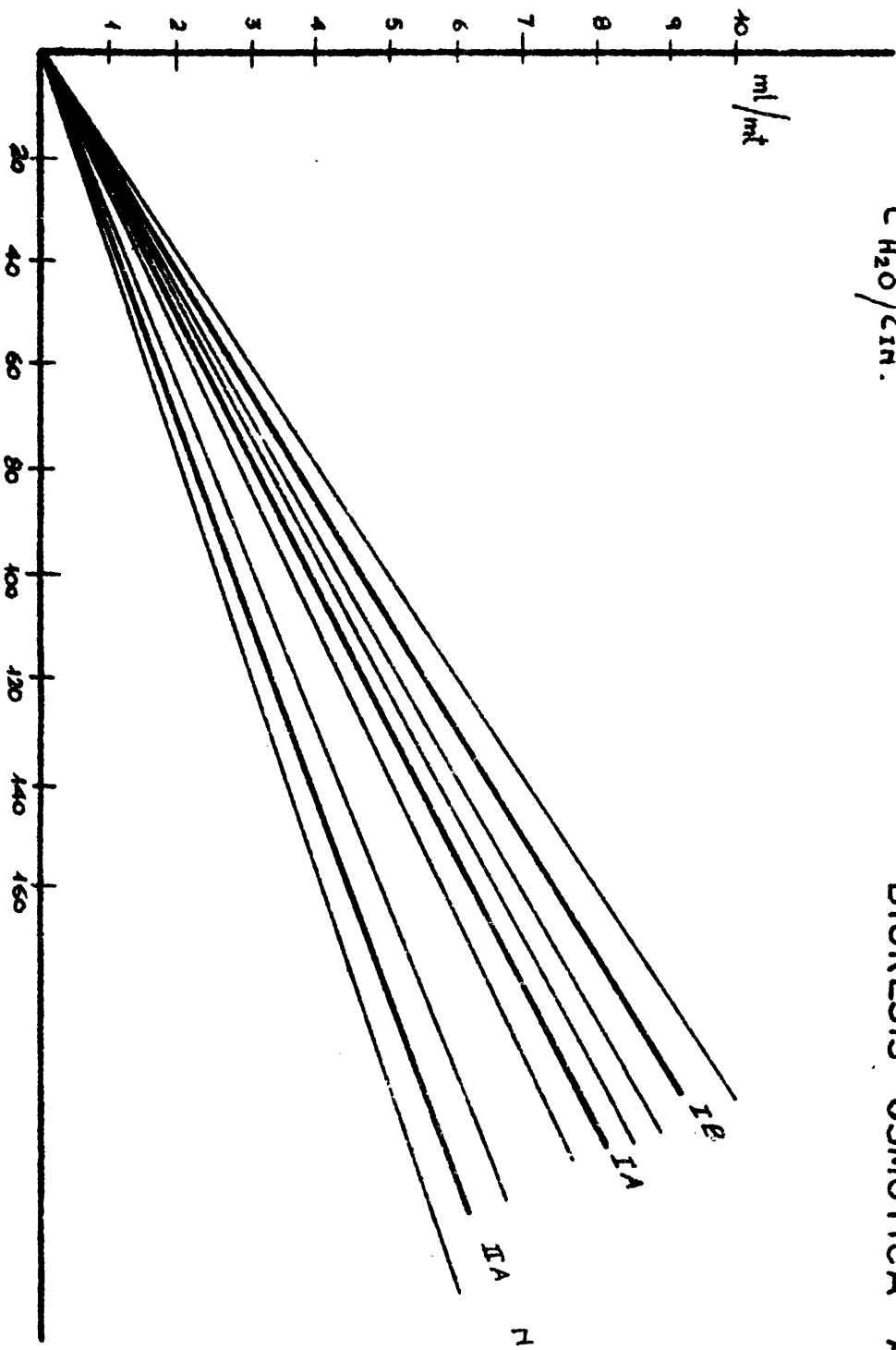


FIGURA R-2

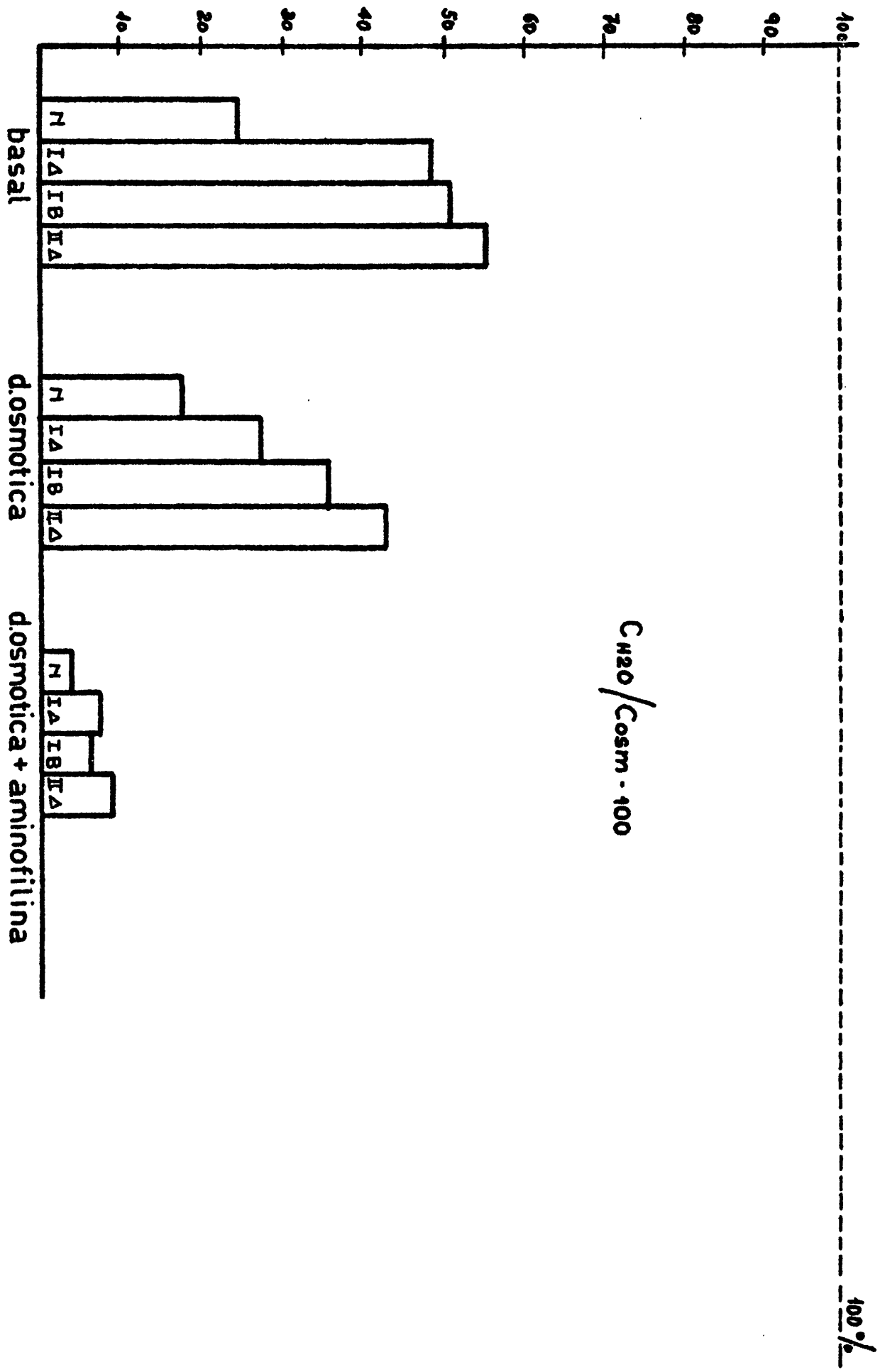


FIGURA R-3

TABLA I
REABSORCION TUBULAR DE AGUA LIBRE ($C_{H_2O}^C$)

ENFERMOS	BASAL	D.OSMOTICA	AMINOFILINA
J.R.	3,10 ml/mt	3,82 ml/mt	1,20 ml/mt
D.C.	1,14 "	4,1 "	1,86 "
E.C.	1,95 "	2,0 "	0,38 "
L.A.	2,78 "	4,5 "	2,8 "
T.H.	2,55 "	3,38 "	0,43 "
media	2,3 \pm 0,8	3,56 \pm 0,63	1,33 \pm 1,01

GRUPO I-A

J.P.O.	5,34 ml/mt	9,40 ml/mt	5,10 ml/mt
P.L.C.	3,30 "	5,60 "	2,10 "
F.A.Z.	1,61 "	7,20 "	3,30 "
P.M.Q.	4,95 "	7,50 "	1,60 "
media	3,88 \pm 2,2	7,64 \pm 0,4	3,02 \pm 2,1

GRUPO I-B

I.G.Ll.	3,90 ml/mt	9,50 ml/mt.	4,80 ml/mt.
J.P.B.	0,6 "	2,60 "	
J.M.C.	0,8 "	9,30 "	3,2 "
I.C.P.	2,0 "	11,2 "	2,4 "
A.M.L.	3,0 "	8,5 "	4,2 "
E.E.F.	2,3 "	9,2 "	3,2 "
M.E.G.	7,7 "	13,4 "	7,2 "
P.T.A.	4,1 "	10,5 "	2,5 "
media	3,06 \pm 2,28	9,2 \pm 3,2	3,9 \pm 2,8

GRUPO II-A

B.M.A.	0,40 ml/mt	7,30 ml/mt	4,10 ml/mt
F.M.G.	2,00 "	10,2 "	6,1 "
P.R.M.	0,78 "	12,3 "	2,5 "
J.C.F.	0,19 "	10,6 "	3,9 "
F.B.S.	1,78 "	8,7 "	3,1 "
R.L.	0,78 "	16,0 "	2,2 "
E.E.M.	0,77 "	13,2 "	3,4 "
J.G.P.	3,10 "	9,1 "	1,6 "
Media	1,22 \pm 0,83	10,9 \pm 2,84	3,36 \pm 0,43

TABLA II

$$T_{H_2O}^c / c_{In} \cdot 100$$

ENFERMOS	BASAL	D. OSMOTICA	AMINOFILINA
GRUPO CONTROL			
J.R.	2,9 %	4,4 %	0,99 %
D.C.	1,1	3,4	1,50
E.C.	1,7	1,6	0,29
L.A.	3,0	4,8	2,60
T.H.	2,7	3,1	0,37
media	2,28 ± 0,8 %	3,46 ± 1,24%	1,15 ± 0,94 %
GRUPO CIRROTICO I-A			
J.P.O.	4,40 %	8,00 %	3,90 %
P.L.C.	2,50	5,18	1,70
F.A.Z.	1,53	6,10	2,60
P.M.Q.	5,20	6,80	1,40
media	3,40 ± 1,6 %	6,52 ± 1,06%	2,40 ± 1,1%
GRUPO CIRROTICO I-B			
I.G.LL.	7,40 %	11,3	4,9
J.P.B.	0,70	2,5	-
J.M.C.	1,30	11,0	3,0
I.C.P.	3,00	15,0	3,0
A.M.L.	4,10	8,9	4,0
E.E.F.	3,10	11,7	3,7
M.F.G.	7,80	11,6	5,8
P.T.A.	4,50	10,6	2,08
media	3,96 ± 2,1%	10,32 ± 3,6 %	3,78 ± 1,8 %
GRUPO CIRROTICO II-A			
B.M.A.	1,4 %	12,0 %	7,1 %
F.M.G.	3,1	13,4	7,4
P.R.M.	1,1	15,0	2,6
J.C.F.	1,2	14,0	4,5
F.B.S.	3,4	11,1	4,07
R.L.	2,1	18,0	2,3
E.E.M.	1,3	18,4	3,9
J.G.P.	3,8	9,7	1,4.
media	2,1 ± 1,9 %	15,9 ± 4,6 %	4,15 ± 2,17 %

TABLA III

$$T_{H_2O}^C / C_{osm.} \cdot 100$$

ENFERMOS	BASAL	D. OSMOTICA	AMINOFILINA
GRUPO CONTROL			
J.R.	29,0 %	16,6 %	2,8 %
D.C.	18,0	15,0	5,3
E.C.	24,0	12,2	1,0
L.A.	25,7	15,2	6,5
T.H.	25,8	11,5	1,0
media	24,5 \pm 1,1 %	14,1 \pm 2,0 %	3,32 \pm 2,4 %
GRUPO I-A			
J.P.O.	47,0 %	29,0 %	11,0 %
P.L.C.	50,0	19,0	5,8
F.A.Z.	41,0	23,0	8,2
P.M.Q.	52,3	23,0	4,3
media	45,0 \pm 6,6 %	23,0 \pm 5,7 %	7,3 \pm 2,9 %
GRUPO I-B			
I.G.LI.	55,0 %	29,1%	11,4 %
J.P.B.	24,0	16,0	-
J.M.C.	47,0	27,0	8,5
I.C.P.	57,0	30,0	5,5
A.M.L.	42,8	31,1	11,0
E.E.F.	56,0	27,0	7,9
M.F.G.	56,0	36,0	19,0
P.T.A.	44,4	30,8	6,4
media	47,7 \pm 9,3 %	28,3 \pm 5,8 %	7,2 \pm 8,1 %
GRUPO II-A			
B,M.A.	66,0 %	24,0 %	10,7 %
F.M.G.	50,0	30,9	15,2
P.R.M.	54,0	41,1	8,2
J.C.F.	54,0	41,0	9,1
F.B.S.	45,0	33,3	9,0
R.L.	56,0	44,0	5,6
E.E.M.	52,3	35,9	9,1
J.G.P.	50,0	25,9	3,8
media	53,3 \pm 6,6 %	34,5 \pm 7,2 %	8,8 \pm 3,3 %

TABLA II A

$$C_{H_2O}^c / C_{IN} \cdot 100 \text{ BASAL}$$

GRUPOS	PROMEDIO \bar{x}	DESVIACION TIPO	PROBABILIDAD
NORMALES	2,28 %	0,84 %	
I-A	3,40 "	1,69 "	0,001 < P < 0,01
I-B	3,96 "	2,15 "	0,1 < P < 0,2
II-A	2,10 "	1,93 "	0,8 < P < 0,9

TABLA III A

$$C_{H_2O}^c / C_{osm} \cdot 100 \text{ BASAL}$$

GRUPOS	PROMEDIOS \bar{x}	DESVIACION TIPO	PROBABILIDAD
NORMALES	24,5 %	1,19 %	
GRUPO IA	45, "	6,6 "	P < 0,01
I-B	47, "	9,3 "	0,02 < P < 0,05
II-A	53,3 "	6,64 "	P < 0,001

TABLA I B

$$T_m^c_{H_2O}$$

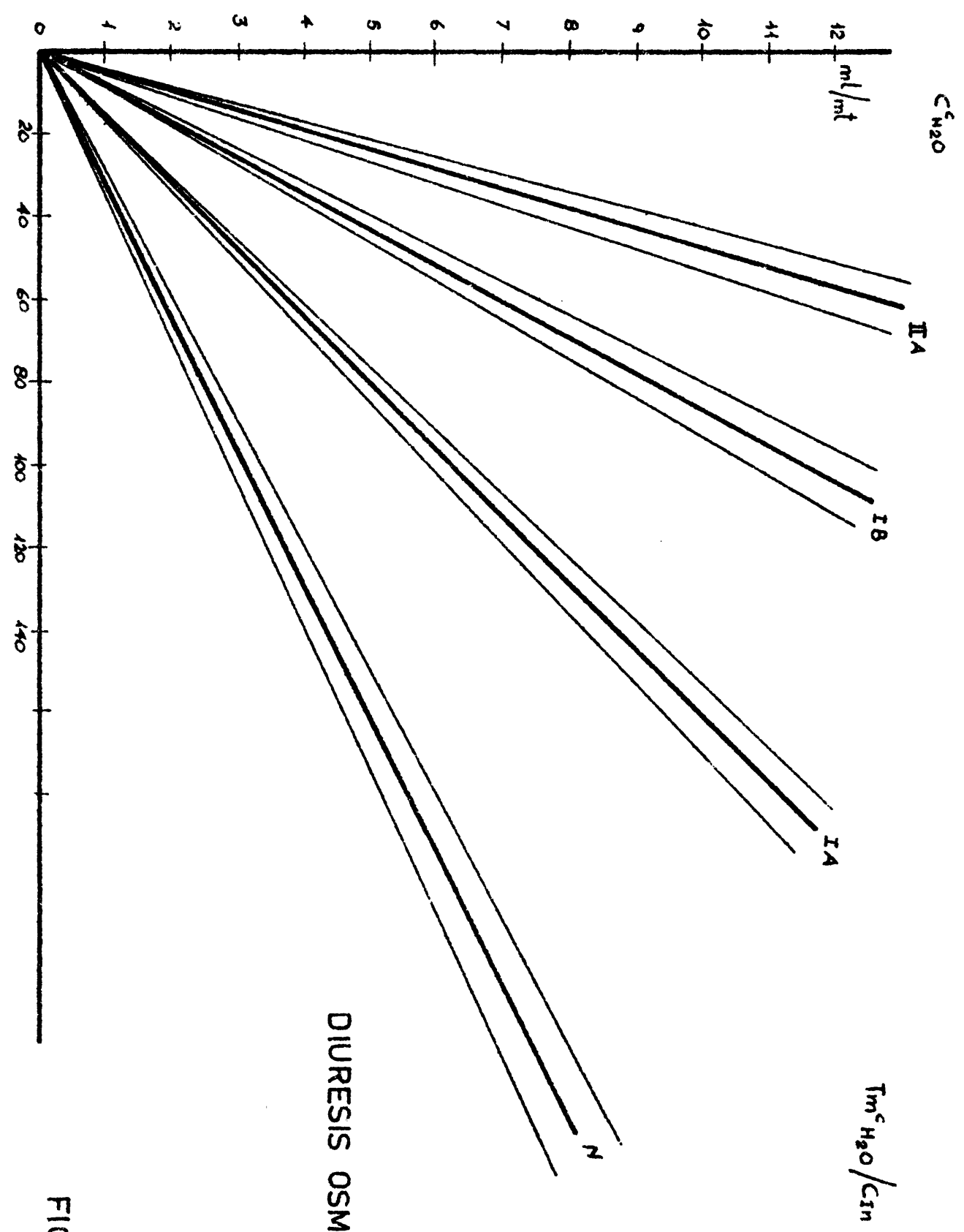
GRUPOS	PROMEDIOS \bar{x}	DESVIACION TIPO	PROBABILIDAD
NORMALES	3,56 ml/mt	0,63 ml/mt	
I-A	7,46 "	0,48 "	0,05 > P > 0,001
I-B	9,2 "	3,20 "	P < 0,01
II-A	10,9 "	2,84 "	P < 0,001

1,73 m² superficie corporal

TABLA II B

$$T_m^c_{H_2O} / C_{IN} \cdot 100$$

GRUPO	PROMEDIO \bar{x}	DESVIACION TIPO	PROBABILIDAD
NORMALES	3,46 %	1,24 %	
I-A	6,52 "	1,06 "	0,01 > P > 0,001
I-B	10,32 "	3,63 "	0,01 > P > 0,001
II-A	15,94 "	4,69 "	P < 0,001



DIURESIS OSMOTICA

FIGURA R-4

En esta tabla podemos ver como el promedio de la fracción del aclaramiento osmolar que se absorbe en forma de agua libre en la nefrona distal, está aumentada en todos los grupos de enfermos, con respecto al grupo normal. Las probabilidades son siempre inferiores a 0,05, lo que nos hace sospechar que realmente existe en estas nefronas algún factor que condiciona este aumento de absorción de agua libre, es decir una situación de hiper-concentración. En efecto, mientras el grupo normal reabsorbía un 24,5 % del C. osmolar, los del grupo I-A y I-B, lo hacen en proporción del 45 y 47 % respectivamente, lo cual asciende en el II-A hasta un 53,3 %.

Es decir por estos porcentajes podemos deducir que aunque la cantidad absoluta de $C^{\circ}H_2O$ pueda ser baja en el grupo ascítico, es alta en relación con el fluido que alcanza el sector concentrador de la nefrona.

Aunque este dato ya nos hace sospechar un actitud concentradora aumentada, tiene un valor únicamente cualitativo y no cuantitativo. Por esto, para obtener un conocimiento cuantitativo de esta capacidad, sometimos a este segmento distal a una sobrecarga de fluido isoosmolar, pudiendo en estas circunstancias determinar la reabsorción máxima de agua libre.

En la Tabla I exponemos el $Tm^{\circ}_{H_2O}$ para cada enfermo en esta nueva situación, y en la I B los promedios de los diversos grupos. (ver figura R-1)

Como se puede ver por estos resultados, la máxima capacidad concentradora la presentaban los enfermos comprendidos en el grupo II-A, es decir los ascíticos resistentes a los diuréticos, ya que fueron capaces de reabsorber una media de 10,9 ml/mt de agua libre. Ligeramente inferior fué la reabsorción de agua en el grupo I-B (9,2ml/mt), y más aún en el I-A (7,46 ml/mt). Sin embargo en todos estos grupos de cirróticos la absorción fué muy superior a la media obtenida en el grupo normal (3,56 ml/mt), teniendo en todos los casos significación estadística puesto que el P fué siempre inferior a 0,05.

Con esto vemos que, no solo tenemos la impresión de que cualitativamente la absorción de agua esta aumentada, sino que medida cuantitativamente, está indudablemente alta (en algunos casos individuales de hasta 16 ml/mt frente a los 4,8 ml/mt encontrados como valores superiores en el grupo sano).

En la Tabla II B hemos intentado expresar la fracción del filtrado glomerular que se ha reabsorbido en forma de agua libre.

También aquí encontramos un aumento significativo de la fracción del filtrado absorbido en el colector, ya que, frente el 3,46 % encontrado en los normales, alcanzó el 6,52 % en los del Grupo I-A, y el 10,32% y 15,94 % en los grupos I B y II-A respectivamente. (Fig.R-4)

Por último la tabla III-B expone la correlación del $Tm^c_{H_2O}$ con el aclaramiento osmolar, con la finalidad de conocer el porcentaje de absorción de agua libre a partir del flujo isotónico tubular. También esta correlación nos aporta resultados similares a los anteriores, es decir, un aumento significativo de la capacidad de absorción de agua libre que es tanto mayor cuanto más llamativa es la retención hídrica de los enfermos. Frente a un 14,1 % en los normales, el $Tm^c_{H_2O}$ supone un 23%, 28,3% o 34,5% del C_{osm} , respectivamente según que se trate del grupo I-A, I-B o II-A. (Figura R-3)

RESUMEN

- 1) En situación basal el $C^c_{H_2O}$ de cada grupo de enfermos aparece cuantitativamente similar al que se obtiene en los grupos de sujetos sanos utilizados como control. Más bien parece, aunque la diferencia de sus promedios no tiene valor estadístico, que en los del grupo II -A está reducido.
- 2) Puesto que la cuantía de agua libre absorbida en el colector es función del fluido que alcanza esta porción de la nefrona, la correlación del $C^c_{H_2O}$ con el C_{osm} , mostró una reabsorción proporcionalmente más alta en los grupos cirróticos que en los normales.
- 3) La fracción del filtrado glomerular que se reabsorbe en forma de agua libre, no parece que esté más aumentada en los grupos cirróticos que en los normales, ello se debe probablemente a que en los primeros, entre el glomérulo y el tubo colector, se añaden factores tubulares que contribuyen a reducir el volumen del fluido que alcanza la nefrona concentradora,
- 4) Durante la diuresis osmótica, el $Tm^c_{H_2O}$ estuvo francamente elevado en los cirróticos, tanto cuando se valoró aisladamente, como cuando se interpretó en relación con el volumen del filtrado glomerular isosmótico que alcanzó el colector. ($Tm^c_{H_2O}/C_{IN} \cdot 100$; $Tm^c_{H_2O}/C_{osm} \cdot 100$)

TABLA IV

DEPURACION PLASMATICA OSMOLAR

ENFERMOS	BASAL	D.OSMOTICA	AMINOFILINA
GRUPO CONTROL			
J.R.	10,4 ml/mt	22,9 ml/mt	41,2 ml/mt
D.C.	6,34	27,3	32,8
E.C.	7,9	16,3	38,3
L.A.	10,7	29,5	42,8
T.H.	9,8	29,3	43,4
medida	9,05 ml/mt	25,06 ml/mt	39,7 ml/mt
GRUPO I-A			
J.P.O.	11,34 ml/mt	31,7 ml/mt	44,4 ml/mt
P.L.C.	6,60	29,6	36,1
F.A.Z.	3,91	31,2	40,5
P.M.Q.	9,45	32,5	34,6
media	10,3 ml/mt	24,9 ml/mt	38,4 ml/mt
GRUPO I-B			
I.G.Ll.	3,98 ml/mt	9,55 ml/mt	4,8 ml/mt
J.P.B.	2,64	15,60	7,9
J.M.C.	1,70	34,30	37,5
I.C.P.	3,50	37,20	43,4
A.M.L.	7,00	26,80	36,2
E.E.F.	4,10	33,60	40,4
M.F.G.	13,70	34,70	38,0
P.T.A.	9,36	34,00	38,7
media	5,74 ml/mt	28,21 ml/mt	43,3 ml/mt.
GRUPO II-A			
B.M.A.	0,6 ml/mt	29,6 ml./mt	38,1 ml/mt
F.M.G.	4,0	33,2	40,1
P.R.M.	1,4	29,8	30,0
J.C.F.	0,37	25,6	42,9
F.B.S.	3,93	26,1	34,1
R.L.	1,38	36,0	39,2
E.E.M.	1,47	33,9	37,0
J.G.P.	6,20	35,1	41,9
media	2,41 ml/mt	31,1 ml/mt	37,8 ml/mt

TABLA III B

$$T_m^c_{H_2O} / C_{osm} \cdot 100$$

GRUPOS	PROMEDIO \bar{x}	DESVIACION TIPO	PROBABILIDAD
NORMALES	14,1 %	2,06 %	
I-A	23,0 "	5,70 "	0,02 > P > 0,01
I-B	28,3 "	5,83 "	P < 0,001
II-A	34,5 "	7,23 "	P < 0,001

Resultados referidos a 1,73 m² superficie corporal.

TABLA IV A

DURACION PLASMATICA OSMOLAR; PERIODO BASAL (C_{osm})

GRUPOS	PROMEDIOS \bar{x}	DESVIACION TIPO	PROBABILIDAD
NORMALES	9,05 ml/mt	1,9 ml/mt	
I-A	10,3 "	2,4 "	P > 0,05
I-B	5,7 "	2,1 "	0,05 > P > 0,02
II-A	2,4 "	1,3 "	P < 0,01

Resultados referidos a 1,73 m² superficie corporal

TABLA IV B

DEPURACION PLASMATICA OSMOLAR; PERIODO DIURETICO

GRUPOS	PROMEDIOS \bar{x}	DESVIACION TIPO	PROBABILIDAD
NORMALES	25,06 ml/mt	3,2 ml/mt	
I-A	31,22 "	3,6 "	P > 0,05
I-B	28,21 "	3,1 "	P > 0,05
II-A	31,16 "	2,4 "	P > 0,05

Resultados referidos a 1,73 m² de superficie corporal.

TABLA V A

$$C_{osm} / C_{IN} \cdot 100$$

GRUPOS	PROMEDIOS	PROBABILIDAD
NORMALES	8,96 %	
I-A	9,19 "	P > 0,05
I-B	7,6 "	P > 0,05
II-A	4,87 "	P < 0,05

Resultados referidos a 1,73 m² de superficie corporal.

FIGURA R-5

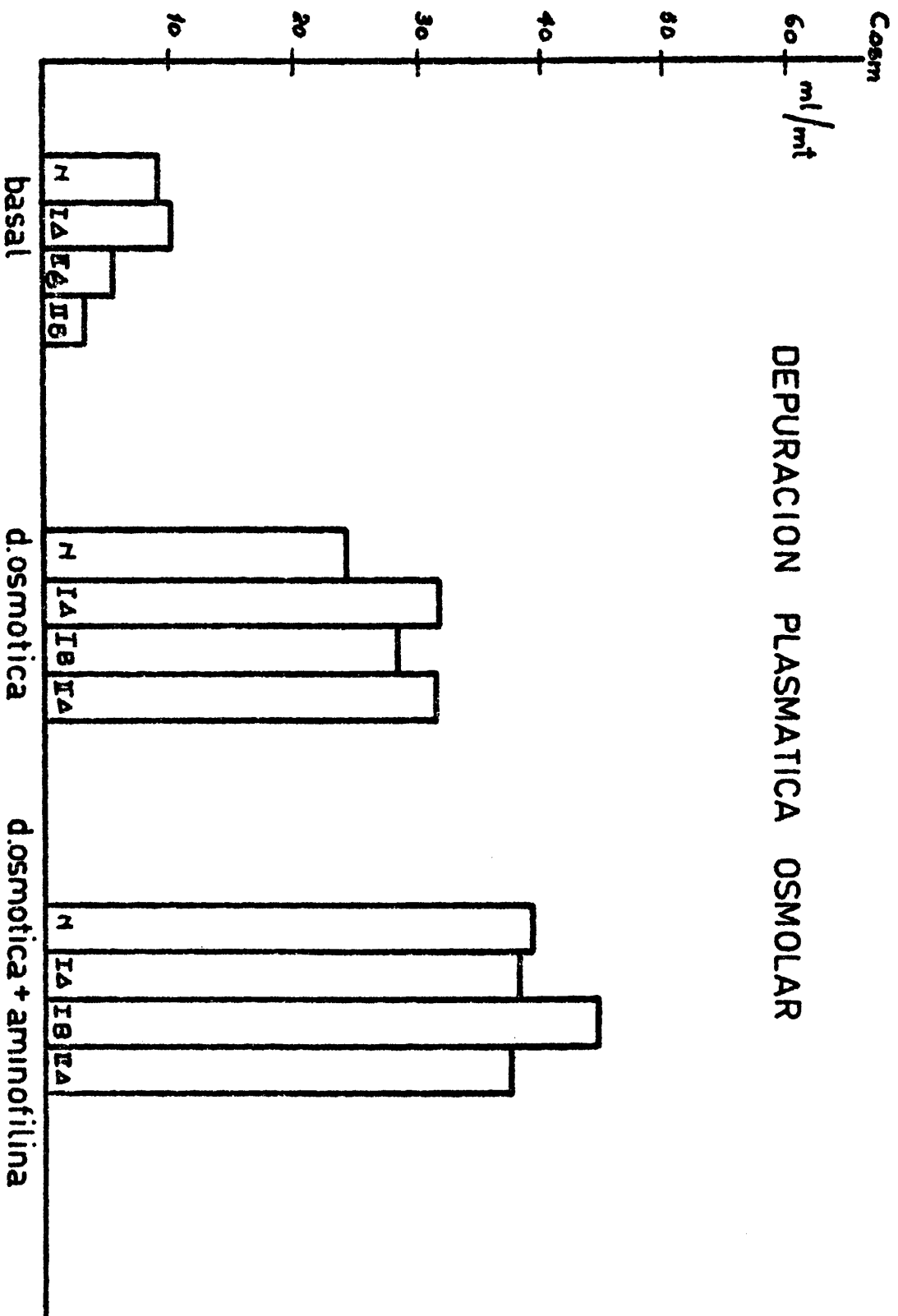


FIGURA R-6

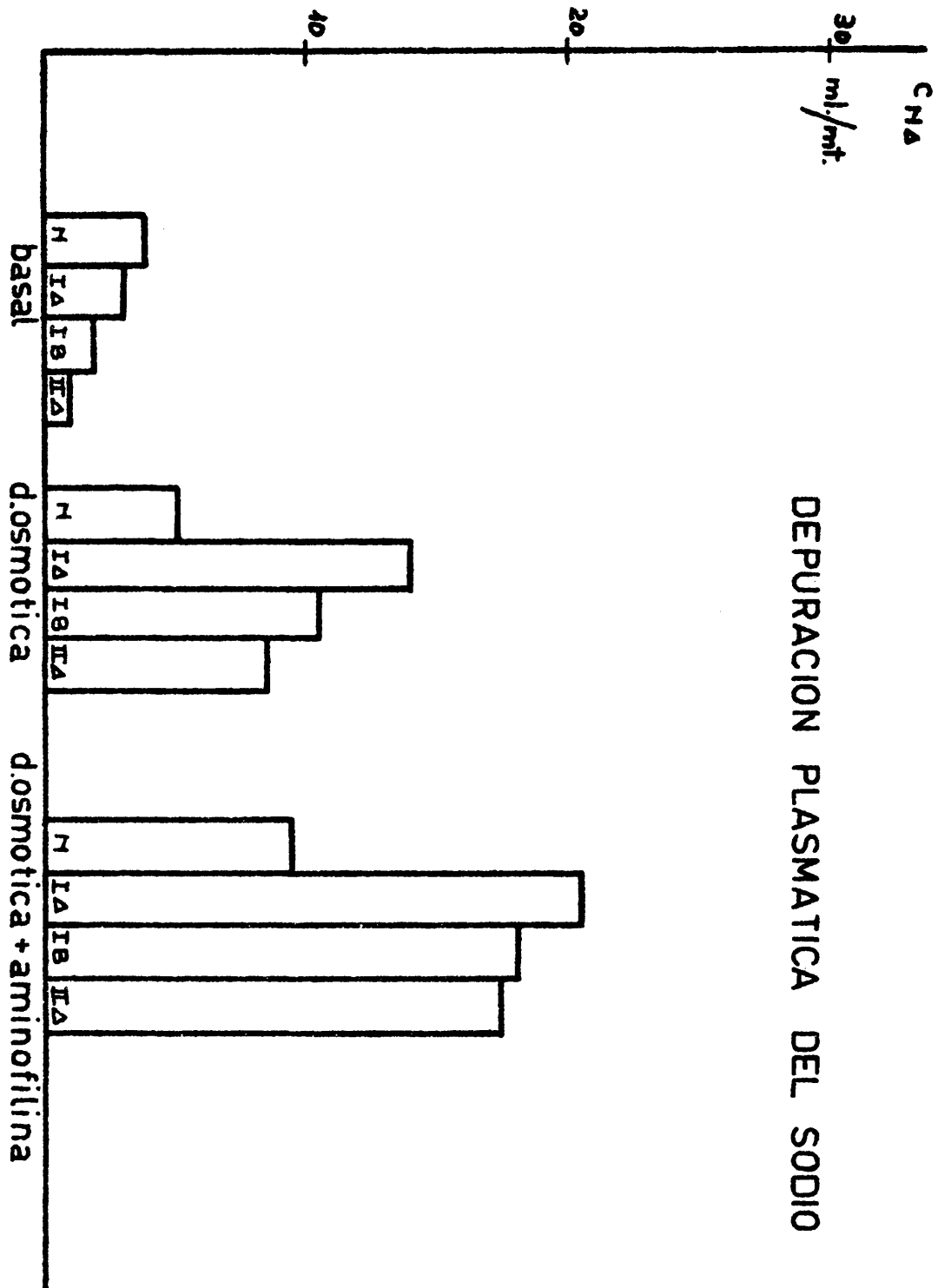
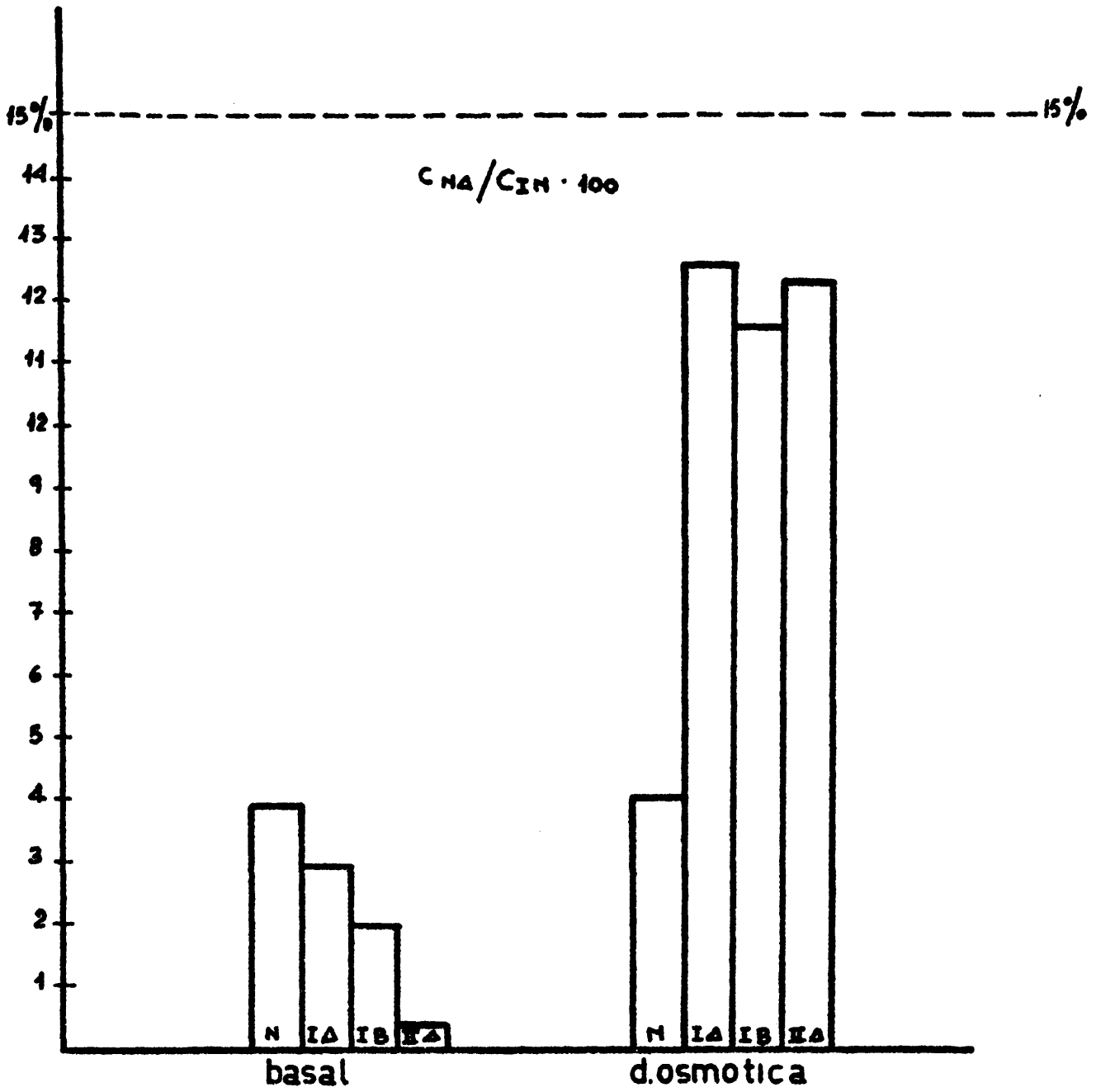


FIGURA R-7



II) DEPURACION PLASMATICA OSMOLAR (Figura R-5)

Durante el periodo basal, no hidropénico, pues a los enfermos se les somete a una sobrecarga previa de 600 cc. de agua por via oral, y posteriormente, durante la hora de recogida de orina, se les infunde suero glucosado 5% i.v., el aclaramiento osmolar medio fué de 9,05 cc/mt en los normales, y de 10,3 cc. en los del grupo I-A ($P > 0,05$). En los grupos I-B y II-A descendió a 5,74 y 2,41 cc/mt. con significación estadística ($0,05 > P > 0,02$; $P < 0,01$), como se puede ver en la Tabla IV A, en donde presentamos estos resultados.

Durante la diuresis osmótica el C_{osm} fué similar en todos los grupos estudiados (ver Tabla IV B), ya que ello fué logrado voluntariamente para poder formarnos un juicio correcto sobre la capacidad para reabsorber agua libre, ofreciendo a todos los grupos un flujo tubular similar.

Dado que en los grupos cirróticos con ascitis la depuración plasmática de sustancias osmoactivas está disminuida, (Tabla IV A), ello nos puede hacer sospechar que este descenso de aporte fluido al aparato concentrador se debe a una reabsorción isoosmótica en la nefrona proximal y distal. Pero valorarlo correctamente interesa conocer de antemano si esto es un falso fenómeno debido a un descenso de la filtración glomerular, para lo que calculamos en cada grupo el porcentaje del fluido isoosmótico filtrado que alcanza el sistema concentrador, esto es, el cociente $C_{osm}/C_{IN} \cdot 100$ (Tabla V A). Por esta correlación podemos ver que la depuración osmolar en relación con la filtración difiere poco en los grupos I-A y I-B, de los individuos normales por lo que se debe pensar que ese aparente descenso que observamos en el I-B (Tabla IV A) era un falso descenso, que en realidad se debía a una reducción de la filtración glomerular. En el grupo II-A, por el contrario, no solo encontramos un descenso de los valores absolutos de C_{osm} , sino también relativo, puesto que en éste el C_{osm} solo representó el 4,87 % del filtrado glomerular, muy reducido si lo comparamos con el 8,96 % encontrado en los normales.

Dado que el Na es el componente osmolar principal, determinamos simultáneamente el C_{Na} en cada grupo (Tabla VI A; Fig. R-6). Vemos en ella que es evidente que a medida que la hepatopatía es más avanzada, y mayor la retención hídrica, el C_{Na} se reduce progresivamente, pasando desde los 3,9 ml/mt, en los normales, hasta los 0,28 ml/mt. en los cirróticos resistentes a la terapéutica diurética. Interesa, igual que en el caso anterior, conocer si este descenso absoluto, se mantiene también en relación con el filtrado glomerular. La correlación $C_{Na}/C_{IN} \cdot 100$

TABLA VI
DEPURACION PLASMATICA DE SODIO (1,73 m² sup.corp)

ENFERMOS	BASAL	D.OSMOTICA	AMINOFILINA
GRUPO CONTROL			
J.R.	4,6 ml/mt	3,02 ml/mt	8,60 ml/mt
D.C.	2,8	4,75	6,88
E.C.	3,6	2,78	10,60
L.A.	3,7	5,60	11,50
T.H.	4,8	5,38	10,90
media	3,9 ± 0,8 ml/mt	4,30 ± 1,3 ml/mt	9,69 ± 2,6ml/mt
GRUPO I-A			
J.P.O.	3,7 ml/mt	15,00 ml/mt	31,50 ml/mt
P.L.C.	2,5	15,10	18,50
F.A.Z.	1,5	13,70	19,00
P.M.Q.	3,0	13,20	12,70
media	2,67 ± 0,9 ml/mt	14,00 ± 2,3 ml/mt	20,40 ± 7,9 ml/mt
GRUPO I-B			
I.G.Ll.	1,8 ml/mt.	12,6 ml/mt	15,00 ml/mt
J.P.B.	0,5	7,44	7,6
J.M.C.	0,1	1,9	11,0
I.C.P.	0,6	16,0	28,0
A.M.L.	1,2	9,8	19,0
E.E.F.	0,9	11,0	21,0
M.F.G.	5,9	18,0	26,0
P.T.A.	1,4	5,8	7,6
media	1,56 ± 1,7 ml/mt	10,44 ± 5,0 ml/mt	16,9 ± 7,8 ml/mt
GRUPO II-A			
B.M.A.	0,08 ml/mt	16,4 ml/mt	23,1 ml/mt
F.M.G.	0,40	12,0	30,8
P.R.M.	0,04	3,3	4,7
J.C.F.	0,002	6,5	9,0
F.B.S.	1,1	13,6	13,3
R.L.	0,06	4,4	8,0
E.E.M.	0,05	5,5	7,5
J.G.P.	0,54	6,5	8,5
media	0,28 ± 0,3 ml/mt	8,5 ± 4,8 ml/mt	13,2 ± 11 ml/mt

TABLA VII

$$C_{Na} / C_{In} \cdot 100$$

ENFERMOS	BASAL	D. OSMOTICA	AMINOFILINA
GRUPO CONTROL			
J.R.	4,00 %	2,6 %	6,5 %
D.C.	2,70	4,1	5,7
E.C.	3,10	2,2	8,1
L.A.	4,00	6,2	10,9
T.H.	5,10	4,9	9,4
media	3,78 %	4,0 %	8,1 %
GRUPO I-A			
J.P.O.	3,08 %	13,3 %	24,0 %
P.L.C.	1,90	13,0	15,0
F.A.Z.	1,40	11,0	15,0
P.M.Q.	3,10	12,0	11,2
media	2,72 %	12,4 %	16,3 %
GRUPO I-B			
I.G.Ll.	3,40 %	15,0 %	16,0 %
J.P.B.	0,50	7,2	6,9
J.M.C.	0,22	2,4	12,0
I.C.P.	0,95	21,0	35,0
A.M.L.	1,60	10,3	18,0
E.E.F.	1,30	14,0	25,0
M.F.G.	6,00	16,0	20,0
P.T.A.	1,50	5,8	6,3
media	1,83 %	11,4 %	17,4 %
GRUPO II-A			
B.M.A.	0,29 %	28,70 %	35,00 %
F.M.G.	0,63	17,7	37,50
P.R.M.	0,05	4,10	5,05
J.C.F.	0,01	8,90	10,50
F.B.S.	0,38	17,40	17,70
R.L.	0,15	5,05	8,60
E.E.M.	0,08	7,60	8,60
J.G.P.	0,69	6,90	7,80
media	0,28 %	12,04 %	17,59 %

TABLA VIII

 $C_{Na} / C_{osm.} \cdot 100$ (1,73 m² sup.corp)

ENFERMOS	BASAL	D.OSMOTICA	AMINOFILINA
GRUPO CONTROL			
J.R.	44,2 %	13,2 %	21,0 %
D.C.	44,0	17,4	21,3
E.C.	45,0	17,1	28,0
L.A.	32,7	19,0	27,0
T.H.	48,0	19,0	25,5
media	42,7 %	17,1 %	26,5 %
GRUPO I-A			
J.P.O.	32,0 %	47,0 %	71,0 %
P.L.C.	37,8	51,0	51,2
F.A.Z.	39,0	43,0	46,0
P.M.Q.	31,0	40,6	36,7
media	34,9 %	45,4 %	51,2 %
GRUPO I-B			
I.G.Ll.	25,4 %	38,0 %	35,0 %
J.P.B.	18,0	47,0	94,0
J.M.C.	8,2	5,5	29,0
I.C.P.	17,0	43,0	65,0
A.M.L.	17,0	36,0	52,0
E.E.F.	23,0	32,0	51,9
M.F.G.	43,0	52,9	68,0
P.T.A.	14,0	17,0	19,0
media	20,7 %	33,9 %	51,7 %
GRUPO II-2			
B.M.A.	13,3 %	55,4 %	60,6 %
F.M.G.	10,0	36,0	77,0
P.R.M.	2,7	11,0	15,6
J.C.F.	0,5	25,0	75,0
F.B.S.	5,2	6,3	16,3
R.L.	4,3	12,0	20,6
E.E.M.	3,4	16,0	20,2
J.G.P.	8,7	18,0	20,2
media	6,01 %	22,4 %	38,1 %

TABLA IX

SODIO FILTRADO (μ Eq/mt. 1,73 m² sup.corp.)

ENFERMOS	BASAL	D. OSMOTICA	AMINOFILINA
GRUPO CONTROL			
J.R.	15225 μ Eq/mt	15792 μ Eq/mt	18733 μ Eq/mt
D.C.	14523	16100	16898
E.C.	16416	17303	18850
L.A.	13306	13206	14700
T.H.	13254	15696	16445
media	14544 μ Eq/mt	15619 μ Eq/mt	17125 μ Eq/mt
GRUPO I-A			
J.P.O.	16320 μ Eq/mt	16614 μ Eq/mt	17544 μ Eq/mt
P.L.C.	19388	14688	15678
F.A.Z.	15805	16402	17262
P.M.Q.	13536	15042	15008
media	16262 μ Eq/mt	15686 μ Eq/mt	16373 μ Eq/mt
GRUPO I-B			
I.G.Ll.	7392 μ Eq/mt	11035 μ Eq/mt	12038 μ Eq/mt
J.P.B.	11947	12852	13750
J.M.C.	8296	10428	10742
I.C.P.	8710	9709	10270
A.M.L.	10220	12920	13802
E.E.F.	9576	10296	11050
M.F.G.	13916	15755	16616
P.T.A.	12880	13066	15840
media	10367 μ Eq/mt	12007 μ Eq/mt	13013 μ Eq/mt
GRUPO II-A			
B.M.A.	3456 μ Eq/mt	7410 μ Eq/mt	8712 μ Eq/mt
F.M.G.	8694	9956	10496
P.R.M.	8576	9796	11439
J.C.F.	2208	10074	11900
F.B.S.	7072	10296	9880
R.L.	4752	10710	11904
E.E.M.	7560	9360	11486
J.G.P.	10764	12555	14256
media	6660 μ Eq/mt	10019 μ Eq/mt	11258 μ Eq/mt

TABLA X

SODIO EXCRETADO ($\mu\text{Eq}/\text{mt. } 1,73 \text{ m}^2 \text{ sup.corp.}$)

ENFERMOS	BASAL	D.OSMOTICA	AMINOFILINA
GRUPO CONTROL			
J.R.	678 $\mu\text{Eq}/\text{mt}$	420 $\mu\text{Eq}/\text{mt}$	2200 $\mu\text{Eq}/\text{mt}$
D.C.	405	663	961
E.C.	524	400	1521
L.A.	657	775	1600
T.H.	542	754	1548
media	561 $\mu\text{Eq}/\text{mt}$	602 $\mu\text{Eq}/\text{mt.}$	1566 $\mu\text{Eq}/\text{mt}$
GRUPO I-A			
J.P.O.	504 $\mu\text{Eq}/\text{mt}$	2230 $\mu\text{Eq}/\text{mt}$	4290 $\mu\text{Eq}/\text{mt}$
P.L.C.	382	2064	2482
F.A.Z.	234	1896	2604
P.M.Q.	441	1825	1683
media	390 $\mu\text{Eq}/\text{mt}$	2003 $\mu\text{Eq}/\text{mt}$	2764 $\mu\text{Eq}/\text{mt}$
GRUPO I-B			
I.G.Ll.	252 $\mu\text{Eq}/\text{mt}$	1770 $\mu\text{Eq}/\text{mt}$	2034 $\mu\text{Eq}/\text{mt}$
J.P.B.	68	648	951
J.M.C.	19	1450	2503
I.C.P.	84	2210	3690
A.M.L.	180	1354	2592
E.E.F.	127	1561	2790
M.F.G.	840	2470	3696
P.T.A.	208	799	1013
media	222 $\mu\text{Eq}/\text{mt}$	1532 $\mu\text{Eq}/\text{mt}$	2408 $\mu\text{Eq}/\text{mt}$
GRUPO II-A			
B.M.A.	10,0 $\mu\text{Eq}/\text{mt}$	2140 $\mu\text{Eq}/\text{mt}$	3051 $\mu\text{Eq}/\text{mt}$
F.M.G.	64,0	1564	3950
P,R.M.	25,0	420	588
J.C.F.	2,5	900	1260
F.B.S.	27,0	835	2130
R.L.	9,0	560	1036
E.E.M.	7,0	721	1002
J.G.P.	71,3	884	1128
media	24,4 $\mu\text{Eq}/\text{mt}$	1003 $\mu\text{Eq}/\text{mt}$	1768 $\mu\text{Eq}/\text{mt}$

TABLA VI A
DEPURACION PLASMATICA DE SODIO (C_{Na})

GRUPO	PROMEDIO \bar{x}	DESVIACION TIPO	PROBABILIDAD
NORMALES	3,9 ml/mt	0,812 ml/mt	
I-A	2,67 "	0,93 "	0,1 > P > 0,05
I-B	1,56 "	1,79 "	0,02 > P > 0,01
II-A	0,28 "	0,38 "	P > 0,001

Referidos a $1,73 \text{ m}^2$ superficie corporal

TABLA VII A
 $C_{Na} / C_{IN} \cdot 100$

GRUPOS	PROMEDIOS \bar{x}	PROBABILIDAD
NORMALES	3,78 %	
I-A	2,72 "	P > 0,05
I-B	1,83 "	0,05 > P > 0,02
II-A	0,28 "	P < 0,001

Referidos a $1,73 \text{ m}^2$ de superficie corporal

TABLA VIII A
 $C_{Na} / C_{osm} \cdot 100$

GRUPOS	PROMEDIOS \bar{x}	PROBABILIDADES
NORMALES	42 %	
I-A	34 "	P < 0,05
I-B	20 "	P < 0,01
II-A	6 "	P < 0,001

Referidos a $1,73 \text{ m}^2$ de superficie corporal

TABLA IX A
Na Filtrado $\mu \text{Eq/mt}$

GRUPOS	PROMEDIOS \bar{x}
NORMALES	14,544
I-A	16,262
I-B	10,367
II-A	6,660

Referidos a $1,73 \text{ m}^2$ de superficie corporal

FIGURA R-8

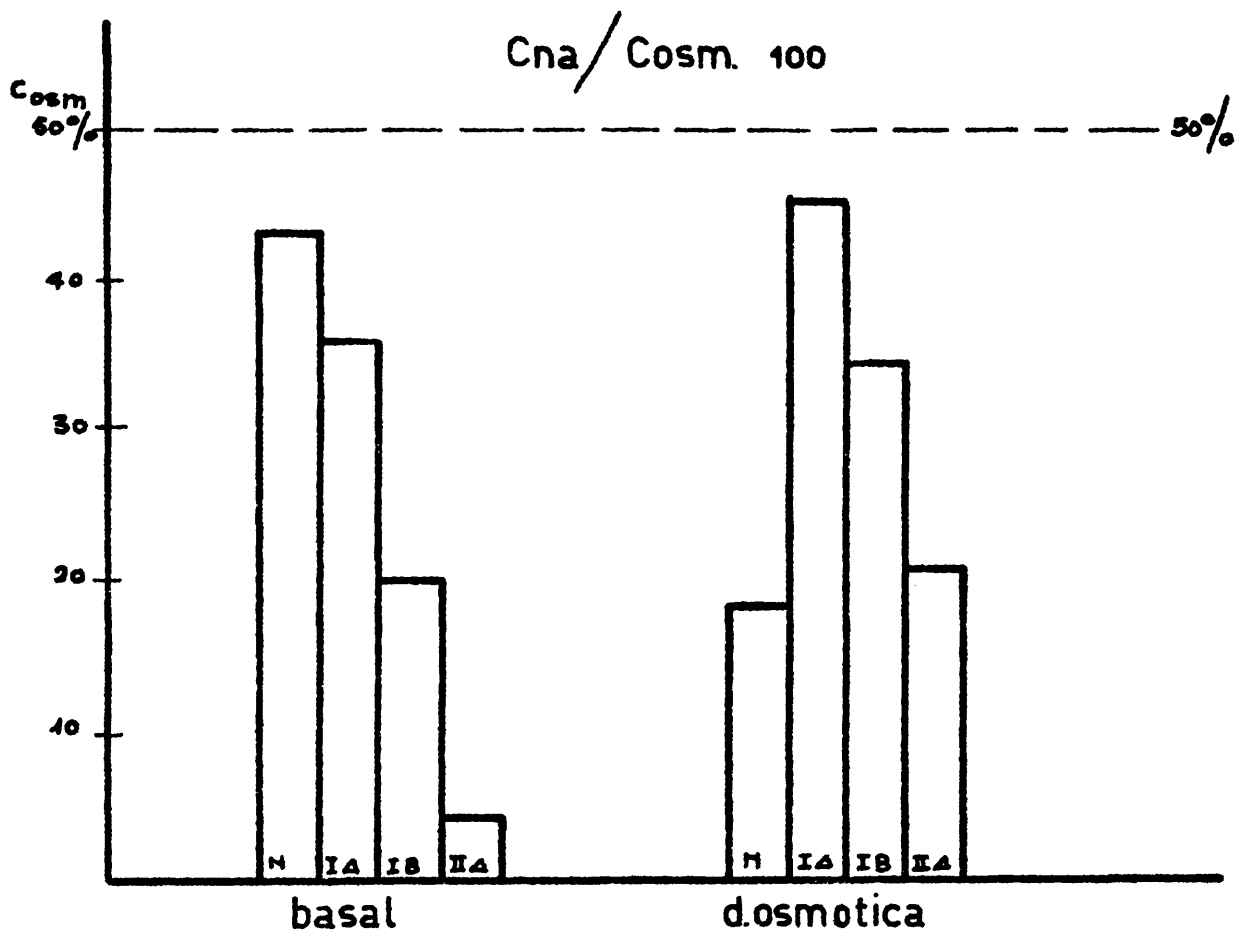


TABLA XI
SODIO REABSORBIDO (μ Eq/mt 1,73 m² sup.corp.)

ENFERMOS	BASAL	D. OSMOTICA	AMINOFILINA
GRUPO NORMAL			
J.R.	14547 μ Eq/mt	15372 μ Eq/mt	16533 μ Eq/mt
D.C.	14118	15437	15937
E.C.	15892	16903	17329
L.A.	12764	12431	13100
T.H.	12597	14942	14897
media	13983 μ Eq/mt	15017 μ Eq/mt	15559 μ Eq/mt
GRUPO I-A			
J.P.O.	15816 μ Eq/mt	14384 μ Eq/mt	13254 μ Eq/mt
P.L.C.	19006	12624	12196
F.A.Z.	15571	14506	14658
P.M.Q.	13095	13217	13325
media	15872 μ Eq/mt	13682 μ Eq/mt	13358 μ Eq/mt
GRUPO I-B			
I.G.Ll.	7140 μ Eq/mt	9265 μ Eq/mt	10004 μ Eq/mt
J.P.B.	11879	12204	12799
J.M.C.	8277	8978	8239
I.C.P.	8626	7499	6580
A.K.L.	10040	11566	11210
E.E.F.	9449	8745	8260
M.F.G.	13076	13285	12920
P.T.A.	12672	12267	14827
media	10019 μ Eq/mt	10476 μ Eq/mt	10604 μ Eq/mt
GRUPO II-A			
B.M.A.	3446 μ Eq/mt	5270 μ Eq/mt	5661 μ Eq/mt
F.M.G.	8630	8392	6546
P.R.M.	8571	9376	10851
J.C.F.	2205	9174	10640
F.B.S.	7045	9461	7750
R.L.	4743	10150	10868
E.E.M.	7553	8639	10482
J.G.P.	10693	11671	13128
media	6610 μ Eq/mt	9026 μ Eq/mt	8865 μ Eq/mt

centaje del filtrado glomerular que alcanza la nefrona concentradora fijo al Na disminuye progresivamente a medida que la hepatopatía se descompensa. Mientras que en los enfermos del Grupo I-A el descenso era poco llamativo, y en los del I-B tenía ya alguna significación estadística ($0,05 > P > 0,02$), en los del II-A, esta fracción estaba sumamente disminuida, puesto que el C_{Na} suponía únicamente un 0,28 % del filtrado glomerular.

Cuando correlacionamos el C_{Na} con el C_{osm} , vemos que a pesar de que el C_{osm} disminuye progresivamente con la hepatopatía, el C_{Na} lo hace en tasa aún mayor, puesto que el porcentaje del primero con respecto al segundo es extremadamente bajo en el Grupo II-A. Estos hallazgos los hemos expresado en la Tabla VIII A, y figura R-8. Vemos con esto que la reducción del C_{osm} observado en estos grupos más afectados se hace por disminuir especialmente el C_{Na} , además de que otras sustancias osmoactivas puedan reabsorberse también en mayor proporción que lo normal.

En las Tablas IX, X, XI se exponen los resultados individuales de todos los enfermos estudiados relacionados con el Na filtrado, excretado por orina y reabsorbido respectivamente.

La filtración basal media de Na para cada grupo la exponemos en la Tabla IX A. En ella vemos que, aunque estaba reducida en los grupos I-B y II-A, no fué excesiva, y ello relacionable con el descenso del filtrado glomerular.

La excreción basal de Na, que presentamos en la Tabla X A, se reducía progresivamente con el estado del enfermo, de forma similar a lo que observamos cuando analizamos la evolución del C_{Na} .

La reabsorción tubular de Na (Tabla XI A) expresada en valores absolutos tiene poco valor, ya que debe estudiarse en función del Na filtrado (Tabla XII A). De esta manera vemos que el porcentaje de reabsorción de Na está tan aumentado que en algunos cirróticos alcanza el 99,9 % del filtrado, mientras que en los normales no superó la media de 96,1%.

Quedando con esto claro que la reabsorción tubular de Na estaba aumentada, y que el agua acompañante que se reabsorbía contribuía a disminuir el C_{osm} , nos interesaba conocer que papel jugaba en ello la reabsorción tubular distal de Na, intercambiándose por el ión K, favorecido ello por la presencia de Aldosterona. De forma indirecta el cociente Na/K en orina nos puede servir para proporcionarnos una idea a este respecto. (Tabla XI bis). En situación basal observamos que tanto en el Grupo I-A, como en el I-B, el Na/K era muy superior a la unidad, y similar al encontrado entre los normales. Por el contrario los del Grupo II-A, que a su vez tenían una reducción mucho mayor del C_{Na} , el cociente fué muy inferior a la unidad, (media de 0,6), alcanzando en algunos enfermos tasas de 0,1. Esto nos induce a pensar que, en este último grupo, la reabsorción distal de Na, bajo la intervención de la aldosterona, es muy

Na excretado μ Eq/mt

GRUPOS	PROMEDIOS \bar{x}
NORMALES	561 μ Eq/mt
I-A	390 "
I-B	222 "
II-A	24,4 "

Referido a $1,73 \text{ m}^2$ de superficie corporal

TABLA XI A
REABSORCION TUBULAR DE Na

GRUPOS	PROMEDIOS \bar{x}
NORMALES	13.983 μ Eq/mt
I-A	15.872 "
I-B	10.019 "
II-A	6.610 "

Referido a $1,73 \text{ m}^2$ de superficie corporal

TABLA XII A
Na reabsorbido / Na filtrado .100

GRUPOS	PROMEDIOS \bar{x}
NORMALES	96,1 %
I-A	99,2 "
I-B	97,2 "
II-A	99,4 "

TABLA XVI A
FILTRACION GLOMERULAR BASAL

GRUPOS	PROMEDIOS \bar{x}	DESVIACION TIPO	PROBABILIDAD
NORMALES	101 ml/mt	9,1 ml/mt	
I-A	112 "	16,3 "	P = 0,4
I-B	75,2 "	15,9 "	0,001 < P < 0,01
II-A	49,3 "	21,0 "	P < 0,001

Referidos a $1,73 \text{ m}^2$ de superficie corporal

TABLA XVI B
FILTRACION GLOMERULAR . DIURESIS OSMOTICA

GRUPOS	PROMEDIOS	DESVIACION TIPO	PROBABILIDAD
NORMALES	110 ml/mt	10,4 ml/mt	
I-A	113 "	5,2 "	P > 0,05
I-B	90 "	12,7 "	P > 0,05
II-A	76,5 "	2,8 "	P < 0,05

Referidos a $1,73 \text{ m}^2$ de superficie corporal.

FIGURA R-9

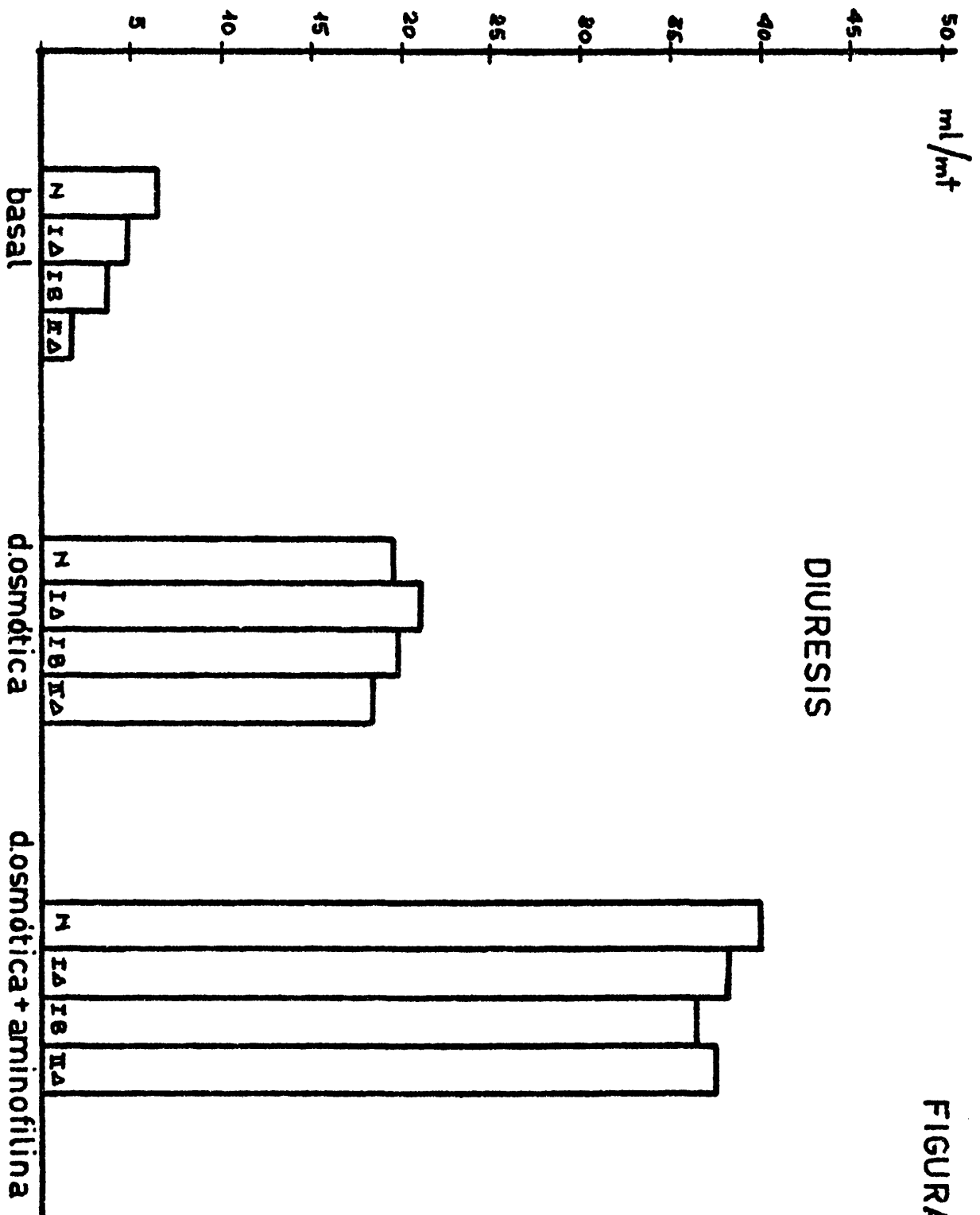


TABLA XI bis
COCIENTE URINARIO Na/K

ENFERMOS	BASAL	D.OSMOTICA	AMINOFILINA
J.R.	2,9	2,1	7,8
D.C.	3,1	1,7	3,2
E.C.	3,7	2,7	4,3
L.A.	2,7	1,7	3,2
T.H.	5,2	2,2	4,1
media	3,52	2,08	4,52
GRUPO I-A			
J.P.O.	4,9	10,0	13,0
P.L.A.	5,2	13,0	24,3
F.A.Z.	3,6	19,0	35,0
P.M.Q.	3,1	7,3	8,2
media	4,2	12,3	20,1
GRUPO I-B			
I.G.Ll.	3,3	8,4	7,6
J.P.B.	0,4	1,2	4,3
J.M.C.	0,4	1,8	3,0
I.C.P.	0,7	2,0	2,8
A.M.L.	4,1	7,4	11,0
E.E.F.	3,5	12,0	25,0
M.F.G.	14,0	16,0	17,0
P.T.A.	1,9	2,1	7,0
media	3,53	6,3	9,7
GRUPO II-A			
B.M.A.	1,5	4,0	5,1
F.M.G	0,6	2,1	6,3
P.R.M.	0,1	4,8	5,3
J.C.F.	0,4	6,0	6,4
F.B.S.	0,3	3,4	10,9
R.L.	0,17	2,1	4,6
E.E.M.	0,74	2,3	3,3
J.G.P.	1,0	1,6	3,1
media	0,6	3,27	6,8

TABLA X II

SODIO REABSORBIDO / SODIO FILTRADO x 100

GRUPO	BASAL	DIURESIS OSMOTICA	AMINOFILINA
NORMAL	96,1%	96,2%	91,5%
GRUPO I-A	99,2%	88,2%	82,0%
GRUPO I-B	97,2%	87,3%	81,5%
GRUPO II-A	99,2%	90,2%	79,1%

DIURESIS

Los resultados que hemos obtenido nosotros los hemos expuesto en la Tabla XIII, y en la figura R-9.

Durante el periodo basal (Tabla XIII A) aparece reducida en todos los cirróticos que presentaban una ascitis resistente al tratamiento diurético (Grupo II A) hasta alcanzar flujos urinarios de 1,19 ml/mt, mientras que en los de los grupos I-A y I-B fué solamente de 4,02 y 3,1 ml/mt respectivamente.

Es significativo el hecho de que ya en el grupo I-A, en el que no veíamos descenso del C_{osm} , ni en valores absolutos ni en relación al filtrado (Tablas IV A y V A), y más llamativo aún en el I-B, la diuresis se redujo desde 6,78 ml/mt a 4,02 y 1 ml/mt respectivamente. El hecho de que sin existir un descenso del C. osmolar, representativo del fluido que alcanza la nefrona concentradora, exista una reducción de la diuresis, ha de hacer pensar que es en esta última porción de la nefrona en donde se está reduciendo el fluido tubular. Vimos al principio que efectivamente, ya en estos grupos de enfermos se podía demostrar bajo diuresis osmótica un aumento de la actitud concentradora de estos riñones.

RESUMEN:

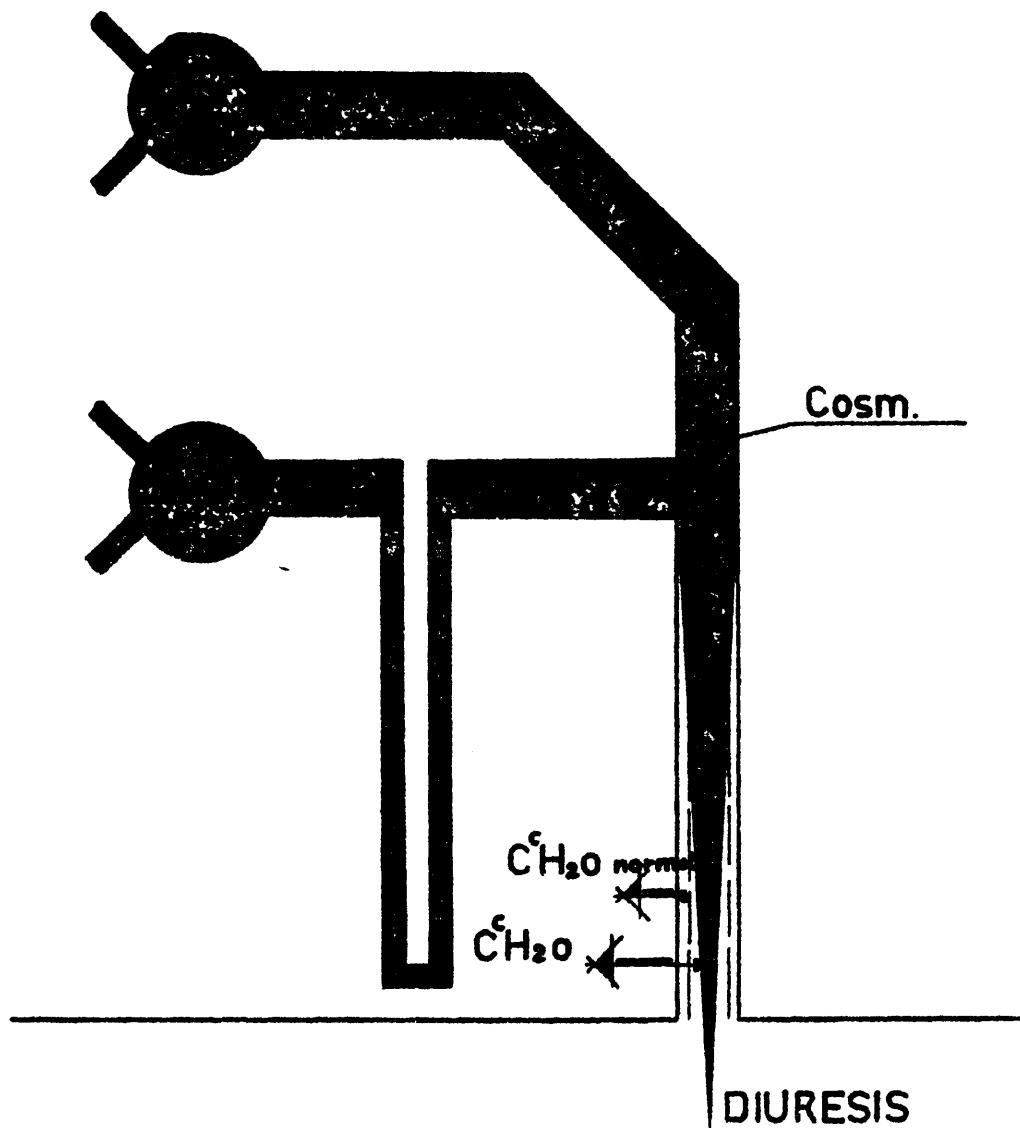
- 1) El volúmen minuto de orina es más bajo en todos los cirróticos, pero la reducción es más marcada cuanto más descompensada está la hepatopatía.
- 2) A pesar de lo anterior los enfermos cirróticos sin descompensación hídrica (grupo I-A) el C_{osm} estaba ligeramente aumentado, indicando con ello que la reducción de la diuresis en estos casos solamente se podía deber a un aumento de la absorción de agua libre. En los enfermos de los grupos I-B y II-A existía también un descenso, a veces importante del C_{osm} .
- 3) El descenso del C_{osm} en el grupo I-B parece deberse principalmente a un descenso de la filtración glomerular, pues el cociente C_{osm}/C_{In} se distanció poco de la normalidad. En el grupo II A el descenso del C. osmolar fué debido a una mayor absorción tubular, siguiendo pasivamente a otras sustancias osmolares, ya que este mismo cociente estaba muy descendido.
- 4) El descenso del C. osmolar se acompañó de un descenso del C_{Na} , no solo de forma absoluta, sino también en relación con el filtrado glomerular y con el C. osmolar, del cual en los enfermos del grupo II-A suponía solamente un 6%, por lo que hace pensar que el descenso del C_{osm} se hace por disminuir el C_{Na} .

TABLA XIII

DIURESIS / MINUTO (1,73 m² sup.corp.)

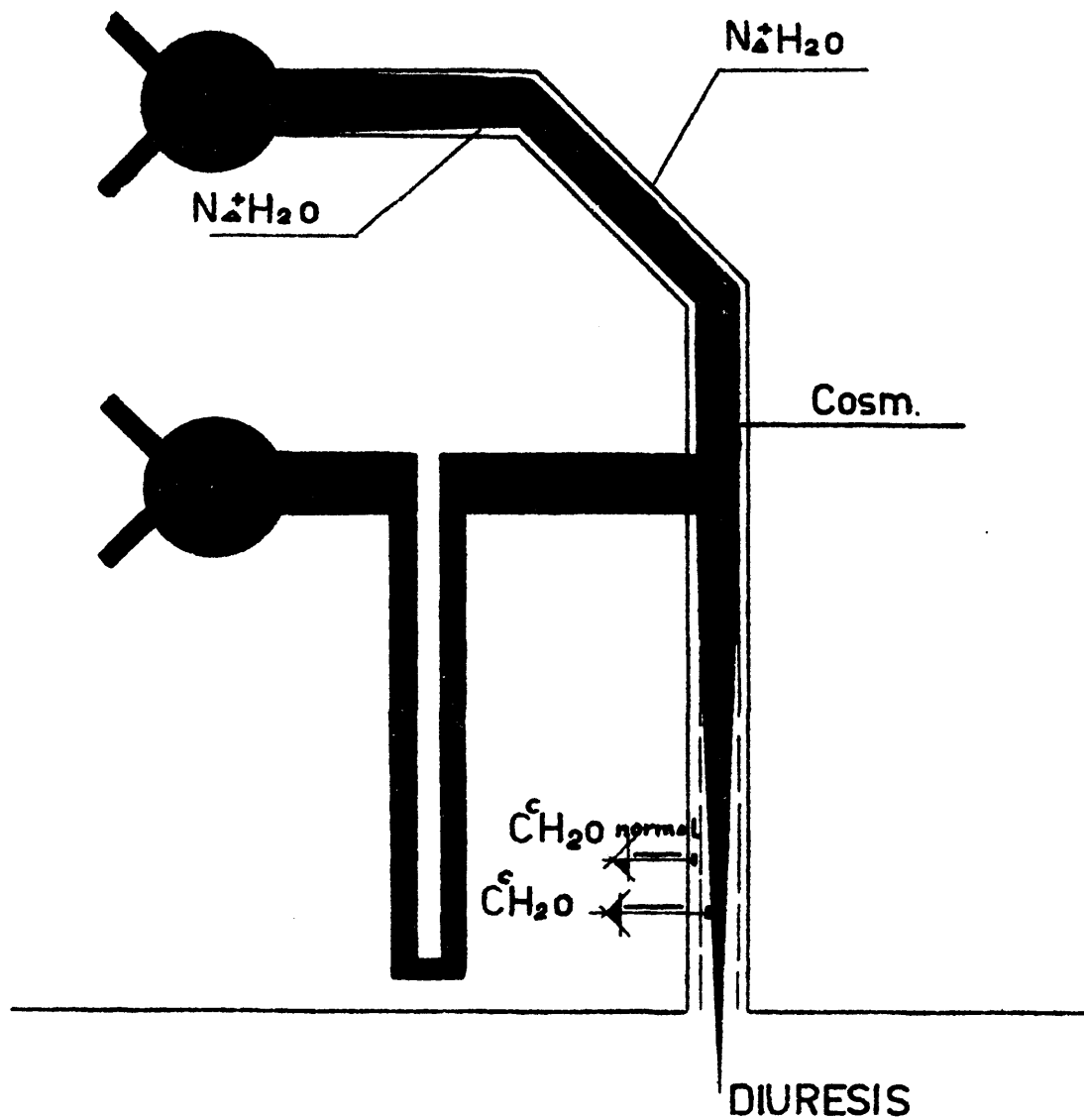
ENFERMOS	BASAL	D. OSMOTICA	AMINOFILINA
GRUPO CONTROL			
J.R.	7,3 ml/mt	19,1 ml/mt	40,0 ml/mt
D.C.	5,2	23,2	31,0
E.C.	6,0	14,3	38,0
L.A.	8,1	25,0	40,0
T.H.	7,3	26,0	43,0
media	6,78 ml/mt	21,52 ml/mt	38,4 ml/mt
GRUPO I-A			
J.P.O.	6,0 ml/mt	22,3 ml/mt	39,3 ml/mt
P.L.C.	3,3	24,0	34,0
F.A.Z.	2,3	24,0	37,2
P.M.Q.	4,5	25,0	33,0
media	4,02 ml/mt	23,8 ml/mt	35,6 ml/mt
GRUPO I-B			
I.G.Ll.	3,1 ml/mt	23,3 ml/mt	37,0 ml/mt
J.P.B.	2,0	13,0	18,3
J.M.C.	0,7	25,0	34,3
I.C.P.	1,5	26,0	41,0
A.M.L.	4,0	18,3	32,4
E.E.F.	1,8	24,4	37,2
M.F.G.	6,0	21,3	30,8
P.T.A.	5,2	23,5	36,2
media	3,1 ml/mt	21,8 ml/mt	33,4 ml/mt
GRUPO II-A			
B.M.A.	0,20 ml/mt	22,3 ml/mt	34,0 ml/mt
F.M.G.	2,00	23,0	34,0
P.R.M.	0,60	17,5	27,6
J.C.F.	0,18	15,0	39,0
F.B.S.	2,15	17,4	31,0
R.L.	0,60	20,6	37,0
E.E.M.	0,70	20,0	33,0
J.G.P.	3,10	26,0	40,3
media	1,19 ml/mt	20,2 ml/mt	34,5 ml/mt

FIGURA R-10



ESQUEMA DE LA ABSORCION DE AGUA y
SUSTANCIAS OSMOTICAS EN ENFERMOS
DEL GRUPO I-A

FIGURA R - 11



ESQUEMA DE LA ABSORCION DE AGUA
SUSTANCIAS OSMOTICAS EN ENFERMOS
DEL GRUPO II-A

- 5) La reabsorción tubular Na^+ estaba aumentada porcentualmente, pues en nuestros cálculos supuso un 99,2 % del filtrado.
- 6) Solamente los enfermos del grupo II-A (ascíticos resistentes) presentaron un cociente Na/K en orina inferior a 1 (promedio 0,6); coincidiendo ello mismo con un C_{Na} aumamente reducido (0,28 ml/mt).

TABLA XIII A
D I U R E S I S

GRUPOS	PROMEDIOS \bar{x}	
NORMAL	6,78	ml/mt
I-A	4,02	"
I-B	3,1	"
II-A	1,19	"

FIGURA R-12

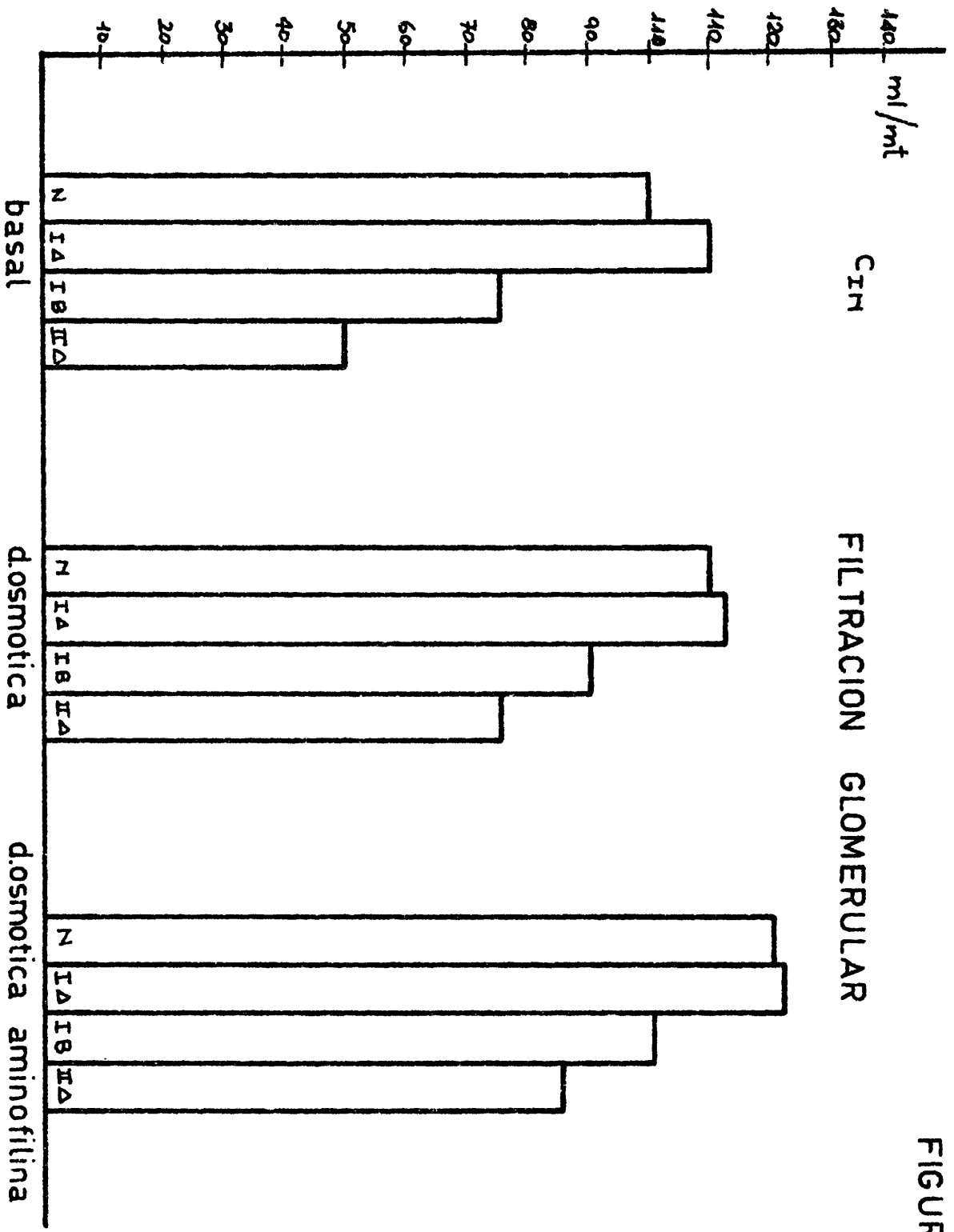


FIGURA R-13

FLUJO PLASMÁTICO RENAL

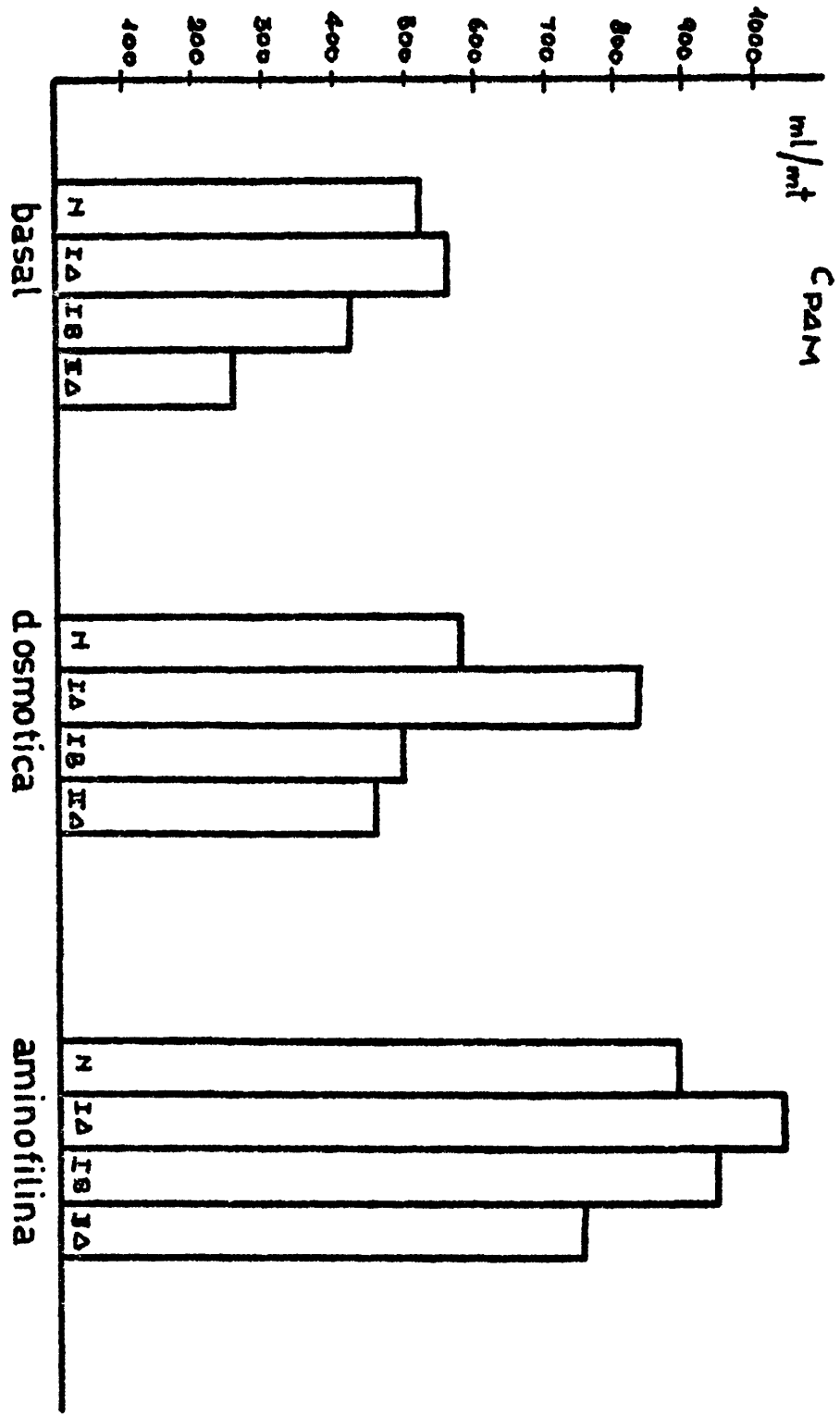


TABLA XIV

DEPURACION PLASMATICA DE PARA-AMINO-HIPURICO(1,73 m³.sup,corp)

ENFERMOS	BASAL	D. OSMOTICA	AMINOFILINA
GRUPO CONTROL			
J.R.	530 ml/mt	575 ml/mt	705 ml/mt
D.C.	530	598	790
E.C.	505	518	943
L.A.	583	640	915
T.H.	491	501	1100
media	527 ± 16,4 ml/mt	566 ± 30 ml/mt	890 ± 47,6 ml/mt
GRUPO I-A			
J.P.O.	816 ml/mt	1027 ml/mt	1431 ml/mt
P.L.C.	478	620	850
F.A.Z.	510	830	956
P.M.Q.	445	610	861
media	564 ± 53,8 ml/mt	771 ± 62,5 ml/mt	1024 ± 87,1 ml/mt
GRUPO I-B			
I.G.Ll.	844 ml/mt	897 ml/mt	970 ml/mt
J.P.B.	325	406	1290
J.M.C.	223	310	720
I.C.P.	327	410	885
A.M.L.	362	420	760
E.E.F.	356	431	752
M.F.G.	480	473	1093
P.T.A.	430	480	1010
media	418 ± 59,1 ml/mt	478 ± 63,5 ml/mt	935 ± 61 ml/mt
GRUPO II-A			
B.M.A.	212 ml/mt	581 ml/mt	754 ml/mt
F.M.G.	257	383	674
P.R.M.	383	410	821
J.C.F.	140	316	750
F.B.S.	273	528	961
R.L.	254	420	612
E.E.M.	254	400	870
J.G.P.	339	465	830
media	264 ± 26 ml/mt	437 ± 26,5 ml/mt	784 ± 34,7 ml/mt

TABLA XVI

DEPURACION PLASMATICA de INULINA (1,73 m² sup.corp)

ENFERMO	BASAL	D.OSMOTICA	AMINOFILINA
GRUPO CONTROL			
J.R.	105 ml/mt	112 ml/mt	131 ml/mt
D.C.	103	115	119
E.C.	114	121	130
L.A.	91	93	105
T.H.	94	109	115
media	101 ± 9,1 ml/mt	110 ± 10,4 ml/mt	120 ± 10,8ml/mt
GRUPO I-A			
J.P.O	120 ml/mt	117 ml/mt	129 ml/mt
P.L.C.	131	108	117
F.A.Z.	105	118	126
P.M.Q.	94	109	112
media	112 ± 16,3 ml/mt	113 ± 5,2 ml/mt	121 ± 7,8 ml/mt
GRUPO I-B			
I.G.Ll.	52,8 ml/mt	83,6 ml/mt	91,2 ml/mt
J.P.B.	88,5	102,7	110,3
J.M.C.	61,0	79,0	82,0
I.C.P.	65,0	73,0	79,0
A.M.L.	73,0	95,0	103,
E.E.F.	72,0	78,0	85,0
M.F.G.	98,0	115,0	124,0
P.T.A.	92,0	99,0	120,0
media	75,2 ± 15,9 ml/mt	90,6 ± 12,7 ml/mt	99,3 ± 17,7ml/mt
GRUPO II-A			
B.M.A.	27,0 ml/mt	57,0 ml/mt	66,0 ml/mt
F.M.G.	63,0	76,0	82,0
P.R.M.	67,0	79,0	93,0
J.C.F.	16,0	73,0	85,0
F.B.S.	52,0	78,0	76,0
R.L.	36,0	85,0	93,0
E.E.M.	56,0	72,0	87,0
J.G.P.	78,0	93,0	108,0
media	49,3 ± 21 ml/mt	76,5 ± 12,8 ml/mt	86,0 ± 12,5ml/mt

III) FILTRADO GLOMERULAR (Figura R-12)

Determinado por el test de la depuración de inulina, y en alguna ocasión también por el de creatinina endógena, fué normal o muy ligeramente descendido entre los cirróticos sin ascitis (promedio 112 ml/mt) mientras que en los ascíticos estaba muy descendido, principalmente entre aquellos que eran resistentes a los diuréticos; así en los del grupo I-B la filtración glomerular media fué de $75,2 \pm 15,9$ ml/mt; y en los del grupo II-A de $49,3 \pm 21$ ml/mt.

Durante la diuresis osmótica las tasas de filtración glomerular se normalizaron o se acercaron lo suficiente a la normalidad, como para que la diferencia de sus promedios dejara de tener significación estadística. Este fué el caso de los enfermos del grupo I-A y I-B; sin embargo los del grupo II-A, a pesar de que mejoraron la filtración glomerular, esta continuó estando muy por debajo de la normalidad. (Tabla XVI B).

Tras la administración intravenosa de Aminofilina la filtración glomerular de todos los grupos mejoró, al igual que lo hizo el flujo plasmático renal, sin embargo, mientras que este aumentó a veces hasta casi el doble, a veces mas, del valor que alcanzó durante la diuresis osmótica, la filtración glomerular evolucionó con un aumento más moderado, del 5-10% solamente. Las tasas medias de filtración glomerular en esta situación las exponemos en la tabla XVI C.

IV) FLUJO PLASMÁTICO RENAL

Lo calculamos a partir de la depuración plasmática de PAH en las tres situaciones, basal, diuresis osmótica y tras la inyección de aminofilina. (Tabla XIV y Figura R-13)

En condiciones basales (Tabla XIV A) los enfermos del grupo I-A presentaron cierta tendencia a las tasas altas de flujo plasmático renal, ya que si bien el promedio se diferenció poco de la normalidad (564 ml/mt), hubo algunos con tasas de hasta 816 ml/mt. Por el contrario los del grupo I-B, y más aún los del II-A, la tasa del flujo plasmático renal estuvo muy reducida, pues en el primero de ambos fué de 418 ml/mt, y en el segundo de 264 ml/mt.

Durante la diuresis osmótica hubo un aumento moderado del C_{PAH} , que probablemente se debia a un descenso de las resistencias vasculares intrarenales (Tabla XIV B). En estas circunstancias el flujo plasmático renal, que estaba especialmente disminuido en los grupos I-B y II-A, acercose a la normalidad, aunque sin alcanzarla.

Tras la inyección de Aminofilina i.v. hubo en todos los casos un aumento muy significativo ($P < 0,001$), aunque transitorio, del flujo plasmático renal, que en el grupo normal ascendió hasta los 890 ml/mt, y en los cirróticos, I-A, I-B, II-A, alcanzó los 1024, 935 y 784 ml/mt respec-

TABLA XVI C

FILTRACION GLOMERULAR. DIURESIS OSMOTICA, AMINOFILINA (1,73 m² sup.corp.)

GRUPOS	PROMEDIOS	DESVIACION TIPO	PROBABILIDAD
NORMALES	120 ml/mt	10,8 ml/mt	
I-A	121 "	7,8 "	P > 0,05
I-B	99 "	17,7 "	P > 0,05
II-A	86 "	12,5 "	P,05 > P > 0,02

TABLA XIV A

FLUJO PLASMATICO RENAL. BASAL (1,73 m² sup.corp.)

GRUPOS	PROMEDIOS	DESVIACION TIPO	PROBABILIDAD
NORMALES	527 ml/mt	16,4 ml/mt	
I-A	564 "	53,8 "	0,1 < P < 0,2
I-B	418 "	59,1 "	P < 0,05
II-A	264 "	26,0 "	P < 0,001

TABLA XIV B

FLUJO PLASMATICO RENAL. DIURESIS OSMOTICA (1,73 m² sup.corp.)

GRUPOS	PROMEDIOS	DESVIACION TIPO
NORMALES	566 ml/mt	30 ml/mt
I-A	771 "	62,4 "
I-B	478 "	63,5 "
II-A	437 "	26,5 "

TABLA XIV C

FLUJO PLASMATICO RENAL. D.OSMOTICA.AMINOFILINA (1,73 m² sup.corp.)

GRUPOS	PROMEDIOS	DESVIACION TIPO
NORMALES	890 ml/mt	47,6 ml/mt
I-A	1024 "	87,1 "
I-B	935 "	61,9 "
II-A	784 "	34,7 "

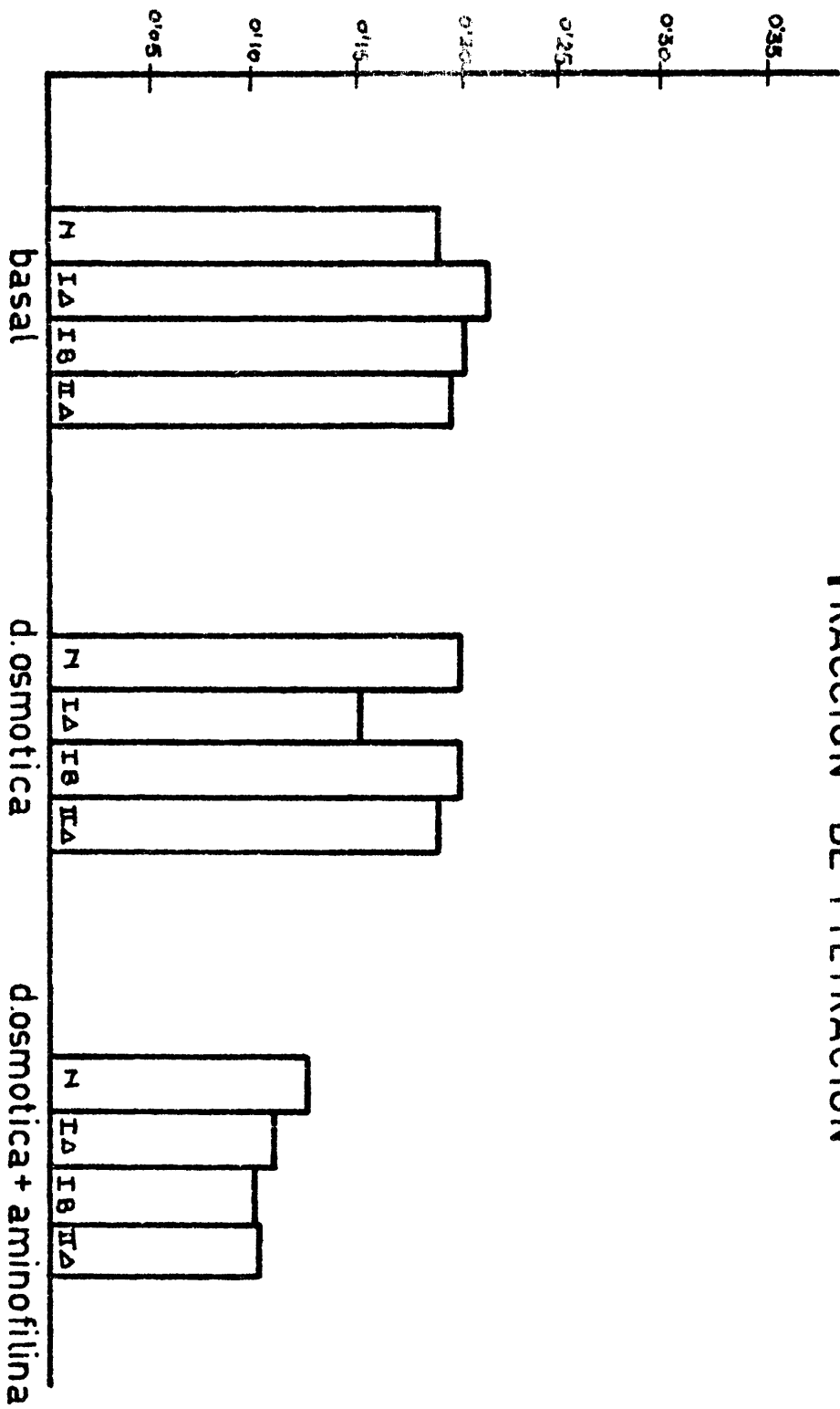
TABLA XV

FLUJO SANGUINEO RENAL

ENFERMOS	BASAL
GRUPO CONTROL	
J.R.	1000 ml/mt
D.C.	898
E.C.	918
L.A.	1005
T.H.	876
media	939 ml/mt
GRUPO I-A	
J.P.D.	1360 ml/mt
P.L.C.	810
F.A.Z.	879
P.M.Q.	799
media	944 ml/mt
GRUPO I-B	
I.G.Ll.	1406 ml/mt
J.P.B.	483
J.M.C.	345
I.C.P.	473
A.M.L.	574
E.E.F.	531
M.F.G.	750
P.T.A.	704
media	658 ml/mt
GRUPO II-A	
B.M.A.	307 ml/mt
F.M.G.	395
P.R.M.	524
J.C.F.	200
F.B.S.	379
R.L.	379
E.E.M.	375
J.G.P.	555
media	389 ml/mt

FIGURA R-14

FRACCION DE FILTRACION



La tasa del C_{PAH} no se diferenci6 en cada grupo excesivamente de la normalidad, excepto en el II-A que, aunque aument6 en relaci6n con su tasa inicial, no alcanz6 los valores encontrados en los individuos del grupo normal. Parece pues que la aminofilina aument6 el flujo plasmático renal aún más de lo que ya durante la infusi6n de manitol habia aumentado previamente, alcanzando en casi todos los grupos tasas normales.

Cuando relacionamos el C_{PAH} con el hematocrito obtuvimos el flujo sanguineo renal, cuyos resultados presentamos en la tabla XV. Todas las tasas de flujo sanguineo obtenidas fueron comparables con la encontradas para el flujo plasmático renal, pues mientras fué normal en el grupo sin ascitis, estuvo descendido en ambos ascíticos, más si eran resistentes a los diuréticos.

TABLA XV
FLUJO SANGUINEO RENAL (1,73 m² sup.corp.)

GRUPOS	PROMEDIOS \bar{x}	DESVIACION TIPO	PROBABILIDAD
NORMALES	939 ml/mt	146 ml/mt	
I-A	944 "	189 "	0,2 > P > 0,1
I-B	658 "	133 "	P < 0,01
II-A	389 "	188 "	P < 0,001

TABLA XVII A
FRACCION DE FILTRACION (1,73 m² sup.corp)

GRUPOS	PROMEDIOS \bar{x}	DESVIACION TIPO	PROBABILIDAD
NORMALES	0,18	0,02	
I-A	0,21	0,007	0,02 > P > 0,01
I-B	0,20	0,06	0,05 > P > 0,02
II-A	0,18	0,05	P > 0,05

TABLA XVII B
FRACCION DE FILTRACION. DIURETIS OSMOTICA (1,73 m² sup.corp.)

GRUPOS	PROMEDIOS \bar{x}	DESVIACION TIPO	PROBABILIDAD
NORMALES	0,18	0,03	
I-A	0,15	0,007	P > 0,05
I-B	0,19	0,05	P > 0,05
II-A	0,17	0,06	P > 0,05

FIGURA R-15

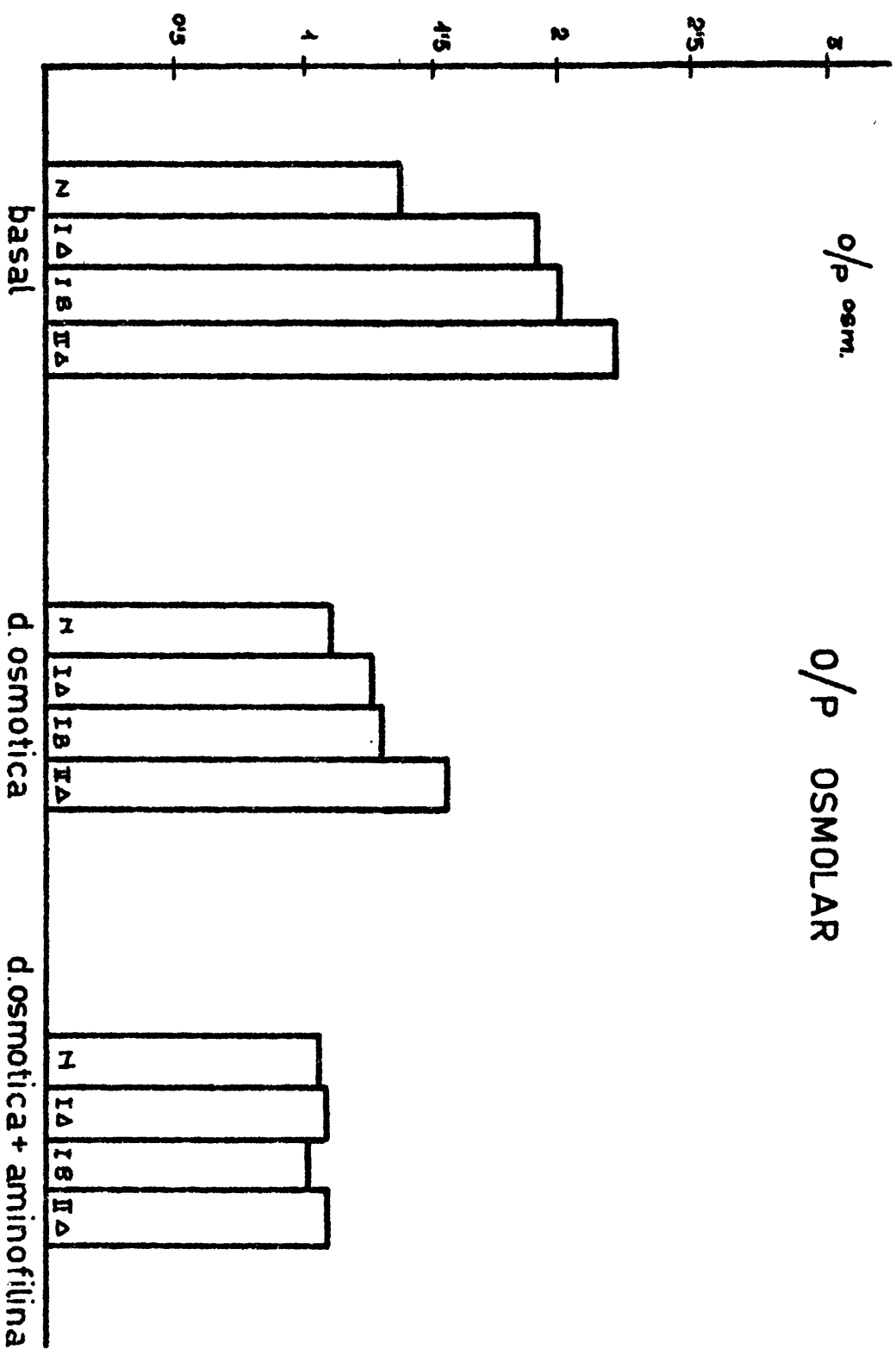


TABLA XVII

FRACCION DE FILTRACION (1,73 m² sup.corp)

ENFERMOS	BASAL	D.OSMOTICA	AMINOFILINA
GRUPO CONTROL			
J.R.	0,19	0,16	0,18
D.C.	0,19	0,19	0,14
E.C.	0,22	0,23	0,13
L.A.	0,15	0,14	0,11
T.H.	0,19	0,21	0,10
media	0,188 ± 0,02	0,186 ± 0,03	0,132 ± 0,003
GRUPO I-A			
J.P.O.	0,14	0,11	0,08
P.L.C.	0,31	0,15	0,13
F.A.Z.	0,20	0,14	0,13
P,M.Q.	0,21	0,18	0,13
media	0,215 ± 0,007	0,15 ± 0,007	0,117 ± 0,024
GRUPO I-B			
I.G.Ll.	0,06	0,09	0,09
J.P.B.	0,27	0,25	0,08
J.M.C.	0,27	0,25	0,11
I.C.P.	0,19	0,17	0,09
A.M.L.	0,20	0,22	0,13
E.E.F.	0,20	0,18	0,11
M.F.G.	0,20	0,20	0,11
P.T.A.	0,21	0,20	0,11
media	0,20 ± 0,06	0,195 ± 0,05	0,13 ± 0,01
GRUPO II-A			
B.M.A.	0,12	0,09	0,08
F.M.G.	0,24	0,19	0,12
P.R.M.	0,17	0,19	0,11
J.C.F.	0,11	0,22	0,11
F.B.S.	0,22	0,14	0,07
R.L.	0,14	0,20	0,15
E.E.M.	0,22	0,18	0,10
J.G.P.	0,22	0,20	0,13
media	0,18 ± 0,05	0,17 ± 0,06	0,108 ± 0,01

En situación basal apareció ligeramente superior a lo encontrado entre los normales en los cirróticos del grupo I-A y I-B, sin embargo en los del II-A era completamente normal (promedio 0,18). En los dos primeros grupos la diferencia de los promedios fué siempre inferior a 0,05 por lo que se puede sospechar que en ese ascenso interviene algún factor que modifica la hemodinamica renal, con respecto a los normales. (Tabla XVII A)

Durante la diuresis osmótica se observó, como cabria esperar, ya que las infusiones hipertonicas de Manitol descienden las resistencias renales, una disminución bastante marcada de la fracción de filtración en todos los grupos cirróticos (Tabla XVII B).

VI) COCIENTE OSMOLAR ORINA/PLASMA (TABLA XVIII Y FIGURA R-15)

Se obtuvo en cada paciente, como digimos más arriba, con la finalidad de calcular el flujo sanguíneo medular, atendiendo a la curva de correlación de THURAU y DEETJEN.

El cociente medio en el grupo normal, en condiciones basales, es decir tras la administración de 600 cc de agua previamente a la exploración y de suero fisiológico glucosado durante esta, fué de $1,33 \pm 16$. El grupo cirrótico sin escitis presentó un claro aumento del mismo con respecto a este, pues alcanzó los $1,9 \pm 0,18$, con una diferencia de sus promedios de significación estadística indudable ($P < 0,001$). Este cociente osmolar alto está íntimamente ligado a un ascenso de la reabsorción del agua libre, y a un descenso de la diuresis y de la respuesta a la sobrecarga de agua, defectos que no pueden explicarse en estos enfermos, como hemos visto hace unos momentos, por el descenso de la filtración glomerular, del aclaramiento osmolar o de la depuración plasmática de sodio, ya que todos ellos estaban en estos enfermos normales o aumentados.

En la Tabla XVIII A podemos ver que este cociente es tanto más alto cuanto más avanzada es la hepatopatía, y cuanto más se acompaña de acúmulo hídrico.

En el grupo I-B el cociente osmolar medio fué de $1,9 \pm 0,36$; y en el II-A de $2,19 \pm 0,34$; en ambos casos con diferencia de promedios estadísticamente significativa ($P < 0,01$).

Durante la diuresis osmótica y en presencia de HAD el cociente fué progresivamente mayor a medida que la cirrosis se descompensaba y acumulaba líquidos en la cavidad peritoneal. Así obtuvimos que mientras el cociente O/P era de $1,16 \pm 0,03$ en los normales, en el grupo I-A era de $1,35 \pm 0,08$, en los del I-B de $1,38 \pm 0,11$ y por último en los del II-A de $1,55 \pm 0,18$. Todos estos promedios se diferenciaron de la normalidad lo suficiente como para tener significación estadística, por ello es interesante el hecho, ya observado por otros cálculos, de que los enfermos del grupo I-A, sin retención hídrica aparente, pero en los que era habitual encontrar opsiuria y respuesta anormal a la sobrecarga de agua, ésta cociente se presentaba ya aumentado, indicando con ello una mayor concentración de orina, retención de agua y oliguria. (Tabla XVIII B).

TABLA XVIII

O/P OSMOLAR (1,73 m² sup.corp.)

ENFERMOS	BASAL	D.OSMOTICA	AMINOFILINA
GRUPO CONTROL			
J.R.	1,43	1,20	1,06
D.C.	1,22	1,18	1,06
E.C.	1,32	1,14	1,01
L.A.	1,37	1,18	1,07
T.H.	1,35	1,13	1,01
media	1,33 ± 0,1	1,16 ± 0,03	1,04 ± 0,03
GRUPO I-A			
J.P.O.	1,8	1,40	1,10
P.L.C.	2,01	1,23	1,06
F.A.Z.	1,7	1,30	1,09
P.M.Q.	2,10	1,30	1,05
media	1,90 ± 0,1	1,35 ± 0,08	1,07 ± 0,02
GRUPO I-B			
I.G.Ll.	2,20	1,40	1,13
J.P.B.	1,32	1,20	0,43
J.M.C.	2,40	1,30	1,04
I.C.P.	2,30	1,40	1,05
A.M.L.	1,75	1,40	1,10
E.E.F.	2,07	1,37	1,08
M.F.G.	2,20	1,60	1,26
P.T.A.	1,80	1,45	1,07
media	2,00 ± 0,3	1,39 ± 0,1	1,01 ± 0,2
GRUPO II-A			
B.M.A.	3,00	1,30	1,10
F.M.A.	2,00	1,40	1,17
P.R.L.	2,25	1,70	1,09
J.C.F.	2,10	1,70	1,10
F.B.S.	1,83	1,50	1,10
R.L.	2,30	1,80	1,06
E.E.M.	2,10	1,65	1,10
J.G.P.	2,00	1,35	1,04
media	2,19 ± 0,3	1,55 ± 0,1	1,09 ± 0,03

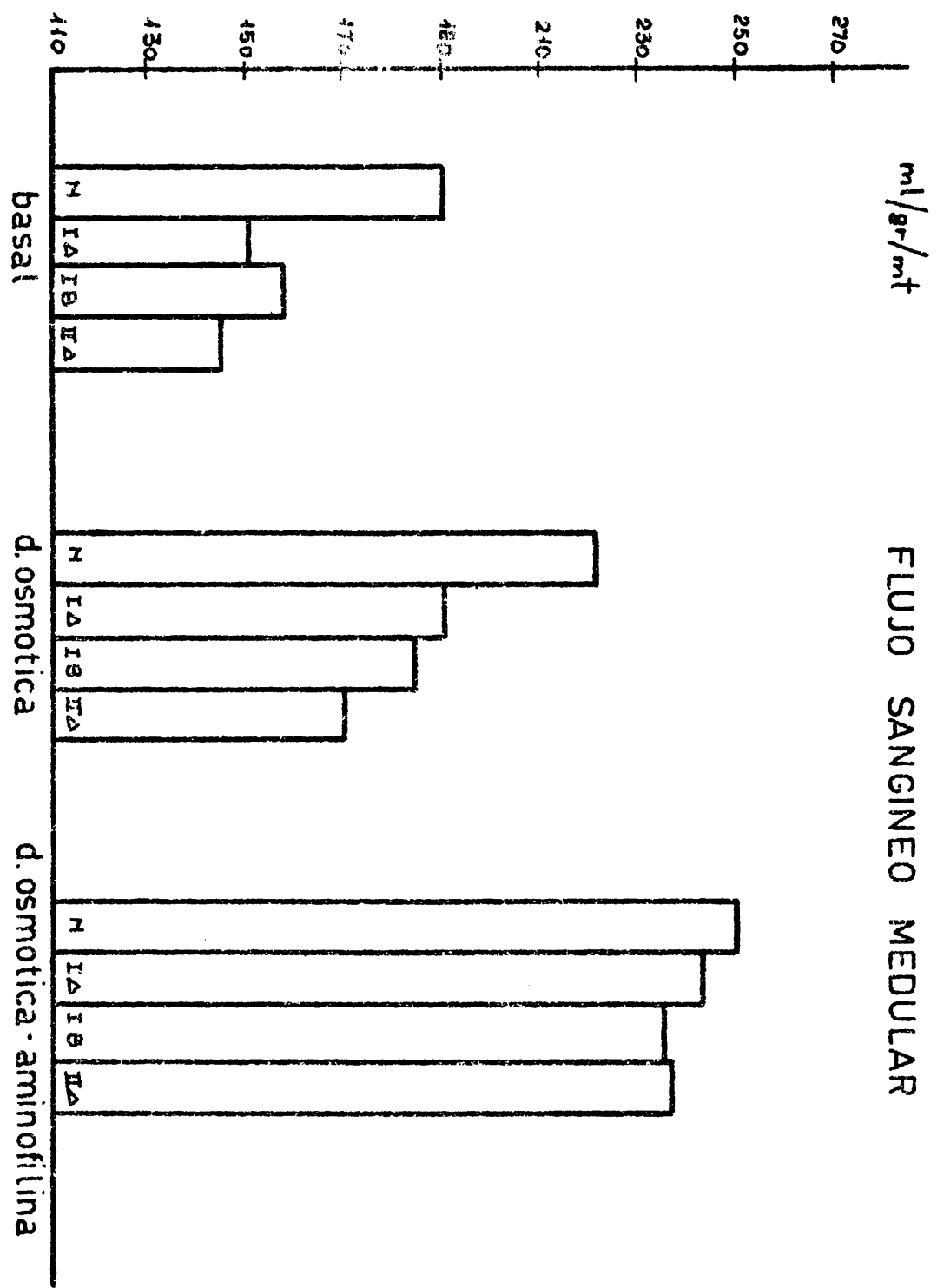


FIGURA R - 16

TABLA XVIII A

COCIENTE OSMOLAR ORINA / PLASMA (1,73 m² sup. corp.)

GRUPOS	PROMEDIOS \bar{x}	DESVIACION TIPO	PROBABILIDAD
NORMALES	1,33	0,16	
I-A	1,90	0,18	P < 0,001
I-B	2,00	0,36	P < 0,01
II-A	2,19	0,34	P < 0,01

TABLA XVIII B

COCIENTE OSMOLAR ORINA / PLASMA. D. OSMOTICA (1,73 m² sup. corp.)

GRUPOS	PROMEDIOS \bar{x}	DESVIACION TIPO	PROBABILIDAD
NORMALES	1,16	0,03	
I-A	1,35	0,08	0,02 > P > 0,01
I-B	1,38	0,11	0,01 > P > 0,001
II-A	1,55	0,18	P < 0,001

VII) FLUJO SANGUINEO MEDULAR (Tabla XIX- Figura R-16)

Calculado de la forma indicada en el apartado dedicado al método, a partir del cociente O/P OSMOLAR, obtuvimos en los individuos normales un flujo que osciló entre los 177 $\mu\text{l/gr/mt}$ y los 204 $\mu\text{l/gr/mt}$ ($187 \pm 9,4 \mu\text{l/gr/mt}$). En los individuos del grupo I-A fué de 148 $\pm 7,8 \mu\text{l/gr/mt}$, esto es un flujo sanguíneo medular muy inferior al encontrado entre los normales. En los del grupo I-B, fué similar, 153 $\pm 19 \mu\text{l/gr/mt}$ (P < 0,001), y en los del II-A de 140 $\pm 10,58 \mu\text{l/gr/mt}$ (P < 0,001). (Tabla XIX).

TABLA XIX A

FLUJO SANGUINEO MEDULAR (1,73 m² sup. corp.)

GRUPOS	PROMEDIOS \bar{x}	DESVIACION TIPO	PROBABILIDAD
NORMALES	187 $\mu\text{l/gr/mt}$	9,4 $\mu\text{l/gr/mt}$	
I-A	148 "	7,8 "	P < 0,01
I-B	153 "	19,0 "	P < 0,001
II-A	140 "	10,58 "	P < 0,001

TABLA XIX

FLUJO SANGUINEO MEDULAR ($\mu\text{l/gr/mt } 1,73 \text{ m}^2 \text{ sup.corp.}$)

ENFERMOS	BASAL	D.OSMOTICA	AMINOFILINA
GRUPO CONTROL			
J.R.	177 $\mu\text{l/gr/mt}$	208 $\mu\text{l/gr/mt}$	240 $\mu\text{l/gr/mt}$
D.C.	204	200	241
E.C.	190	220	255
L.A.	182	210	238
T.H.	182	225	252
media	187 $\mu\text{l/gr/mt}$	218,6 $\mu\text{l/gr/mt}$	245 $\mu\text{l/gr/mt}$
GRUPO I-A			
J.P.O.	150 $\mu\text{l/gr/mt}$	180 $\mu\text{l/gr/mt}$	230 $\mu\text{l/gr/mt}$
P.L.C.	147	203	248
F.A.Z.	155	190	231
P.M.Q.	141	190	245
media	148 $\mu\text{l/gr/mt}$	190,7 $\mu\text{l/gr/mt}$	238 $\mu\text{l/gr/mt}$
GRUPO I-B			
I.G.Ll.	140 $\mu\text{l/gr/mt}$	180 $\mu\text{l/gr/mt}$	225 $\mu\text{l/gr/mt}$
J.P.B.	190	210	-
J.M.C.	132	192	244
I.C.P.	140	180	245
A.M.L.	152	179	230
E.E.F.	143	182	235
M.F.G.	141	160	198
P.T.A.	150	175	238
media	153 $\mu\text{l/gr/mt}$	182,2 $\mu\text{l/gr/mt}$	230 $\mu\text{l/gr/mt}$
GRUPO II-A			
B.M.A.	125 $\mu\text{l/gr/mt}$	189 $\mu\text{l/gr/mt}$	299 $\mu\text{l/gr/mt}$
F.M.G.	143	179	215
P.R.H.	143	156	231
J.C.F.	141	156	228
F.B.S.	149	170	232
R.L.	136	150	240
E.E.M.	141	160	228
J.G.P.	145	182	245
media	140 $\mu\text{l/gr/mt}$	167 $\mu\text{l/gr/mt}$	231 $\mu\text{l/gr/mt}$

DIURESIS OSMOTICA AMINOFILINA

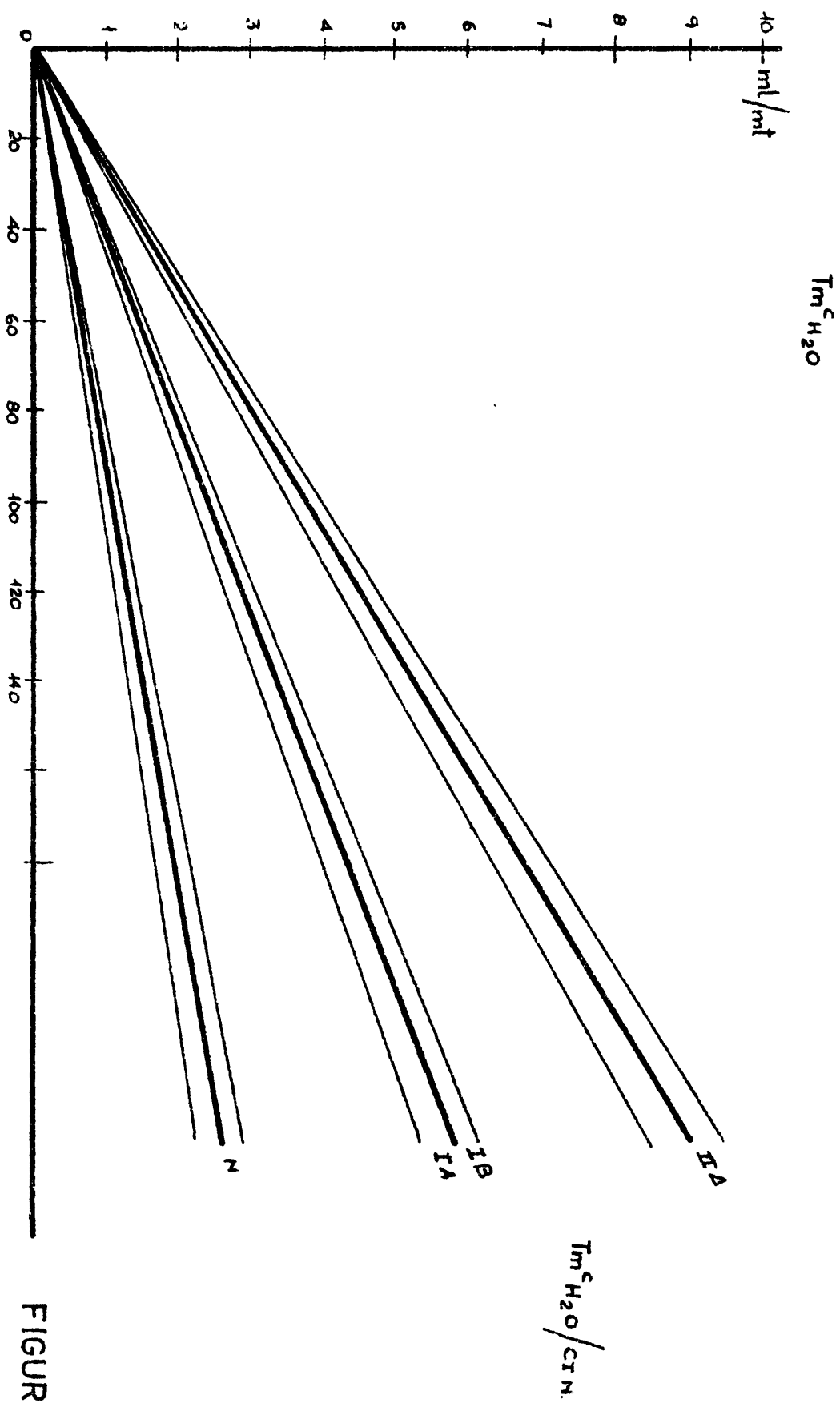


FIGURA R-17

Durante la diuresis osmótica, situación en la que sabemos aumenta el flujo renal, el flujo medular calculado fué de $218 \pm 15,9$ l/gr/mt, frente a los cirróticos que fué de 190,182 y $167 \mu\text{l/gr/mt}$, según que se tratara de enfermos incluidos en el grupo I-A, I-B o II-A (Tabla XIX B). En esta misma tabla podemos ver que el promedio de cada grupo cirrótico se desviaba del normal lo suficiente ($P < 0,05$) como para adquirir significación estadística. Es decir, en los cirróticos, durante la diuresis osmótica, a pesar de que esta aumenta el flujo medular, este era inferior al que se observaba en los sujetos tomados como control. Esta circunstancia, según los conocimientos actuales referentes a la fisiología renal nos puede justificar el hallazgo nuestro sobre el aumento llamativo y precoz de la reabsorción del agua libre a nivel de la nefrona concentradora.

TABLA XIX B
FLUJO SANGUINEO MEDULAR EN DIURESIS OSMOTICA ($1,73 \text{ m}^2$, sup.corp.)

GRUPOS	PROMEDIOS \bar{x}	DESVIACION TIPO	PROBABILIDAD
NORMALES	$218 \mu\text{l/gr/mt}$	$15,9 \mu\text{l/gr/mt}$	
I-A	190 "	16,7 "	$0,05 > P > 0,02$
I-B	182 "	17,8 "	$0,01 > P > 0,001$
II-A	167 "	18,6 "	$P < 0,001$

VIII) PRUEBA DE LA AMINOFILINA

Mas arriba expusimos que al calcular la reabsorción tubular máxima de agua libre de elementos osmoactivos en los individuos normales y en los cirróticos, en estos últimos fué muy superior al obtenido en los primeros. En efecto, mientras que en los normales el $Tm^c_{H_2O}$ medio calculado fué de $3,56 \pm 0,63$ ml/mt (otros autores como máximo normal hasta 7 ml/mt), en los del grupo I-A (sin ascitis) fué de 7,46 , y en el I-B y II-A de 9,2 y 10,9 ml/mt respectivamente.

Este aumento de absorción de agua libre, que se mantiene cuando lo correlacionamos con el filtrado glomerular o con el flujo tubular isoosmótico que alcanza la nefrona concentradora, encontrado en el grupo cirrótico puede deberse a un aumento de la actividad del asa de Henle para formar un "pool" hiperosmolar potente, o bien a un flujo sanguíneo medular escaso. Para diferenciar ambos hemos procedido a la administración de Aminofilina a las dosis indicadas en el apartado dedicado al método, y observado las modificaciones inducidas sobre el $Tm^c_{H_2O}, C_{In}, C_{PAH}, C_{Na}, O/P$ osmolar, Flujo sanguíneo medular.

A) REPERCUSIÓN SOBRE LA REABSORCION DE AGUA LIBRE OSMOLAR (TABLA I C)

En todos los enfermos, sanos o enfermos, hubo un descenso muy marcado del $Tm^c_{H_2O}$ ($P < 0,001$) reduciéndose en los enfermos hasta la normalidad, pues en el grupo I-A, I-B y II-A se redujo a 3,02, 3,9 y 3,36 ml/mt respectivamente (antes de la administración de Aminofilina el grupo normal tenía un $Tm^c_{H_2O}$ de 3,56 ml/mt). Dado que el efecto diurético de la aminofilina es preferentemente vascular (como BUCHOLD y col. pudieron demostrar, debemos suponer que este aumento del $Tm^c_{H_2O}$ se debe a una modificación vascular. (Figura R-1)

TABLA I C

EFEECTO DE LA AMINOFILINA SOBRE EL $Tm^c_{H_2O}$ ($1,73 m^2$ sup.corp.)

GRUPOS	A	B	PROBABILIDAD
NORMALES	3,56 \pm 0,63 ml/mt	1,33 \pm 1,01 ml/mt	$P < 0,001$
I-A	7,46 \pm 0,48 "	3,02 \pm 2,1 "	$P < 0,001$
I-B	9,20 \pm 3,2 "	3,90 \pm 2,8 "	$P < 0,001$
II-A	10,9 \pm 2,8 "	3,36 \pm 0,43 "	$P < 0,001$

A: antes de la aminofilina

B: despues de la "

Los resultados de la correlación del $Tm^c_{H_2O}$ tras la inyección de Aminofilina con el filtrado glomerular y con el C_{osm} los hemos expuesto en las tablas II-C y III-C respectivamente. Los resultados deducidos de ellos son similares a los citados anteriormente. (Figuras R-17 y R-3)

TABLA II C

EFEECTO DE LA AMINOFILINA SOBRE EL $Tm^c_{H_2O} / C_{In}$

GRUPOS	A	B	PROBABILIDAD
NORMALES	3,46 \pm 1,24 %	1,15 \pm 0,94 %	$0,02 > P > 0,01$
I-A	6,52 \pm 1,06 "	2,40 \pm 1,12 "	$P < 0,001$
I-B	10,32 \pm 3,63 "	3,78 \pm 1,80 "	$P < 0,001$
II-A	15,94 \pm 4,69 "	4,15 \pm 2,17 "	$P < 0,001$

A: Antes de la Aminofilina

B: Despues de la "

La administración de aminofilina se acompañó de un aumento moderado del agua ligada al Na, como puede observarse en la Tabla VI C, mayor en los

cirróticos que en los normales (tabla VI C y Figura R-6)

TABLA III C

EFFECTOS DE LA AMINOFILINA SOBRE EL $T^c_{H_2O/C_{osm} \cdot 100}$

GRUPOS	A	B	PROBABILIDAD
NORMALES	14,1 \pm 2,06 %	3,3 \pm 2,46 %	P < 0,001
I-A	23 \pm 5,7 "	7,3 \pm 2,94 %	P < 0,001
I-B	28 \pm 5,8 "	7,2 \pm 8,10 %	P < 0,001
II-A	38 \pm 7,2 "	8,8 \pm 3,3 %	P < 0,001

TABLA VI C

EFFECTOS DE LA AMINOFILINA SOBRE EL C_{Na} (1,73 m² sup.corp.)

GRUPOS	A	B	PROBABILIDAD
NORMALES	4,3 \pm 1,33 ml/mt	9,69 \pm 2,6 ml/mt	P > 0,05
I-A	14 \pm 2,3 "	20,40 \pm 7,9 ml/mt	0,2 > P > 0,1
I-B	10,4 \pm 5,01 "	16,90 \pm 7,86 "	0,02 > P > 0,01
II-A	8,5 \pm 4,86 "	16,3 \pm 11,06 "	P < 0,01

B) REPERCUSION SOBRE EL FLUJO PLASMATICO RENAL (TABLA XIV C y Fig.R-13)

Muy llamativos fueron los efectos sobre el flujo plasmático renal, ya que en muchos casos se duplicó y a veces triplicó con respecto a la tasa encontrada en el periodo basal.

TABLA XIV C

EFFECTOS DE LA AMINOFILINA SOBRE EL C_{PAH} (1,73 m² sup.corp.)

GRUPOS	A	B
NORMALES	566 \pm 30 ml/mt	890 \pm 47 ml/mt
I-A	771 \pm 62 "	1024 \pm 87 "
I-B	478 \pm 63 "	935 \pm 61 "
II-A	437 \pm 26 "	784 \pm 34 "

Los promedios logrados tras la administración de la Aminofilina en los cirróticos superó las tasas más altas consideradas como normales, y en

ningún caso el flujo plasmático renal permaneció por debajo de lo normal.

C) EFECTO SOBRE LA TASA DE FILTRACION GLOMERULAR (TABLA XVI C y Fig.R-12)

En filtrado glomerular, aunque aumentó, lo hizo en grado mínimo, sin que en ningún caso la diferencia de los promedios tuviera significación estadística ($P > 0,05$).

TABLA XVI

EFECTO DE LA AMINOFILINA SOBRE EL FILTRADO GLOMERULAR

GRUPOS	A	B	PROBABILIDAD
NORMALES	110 ml/mt	120 ml/mt	$0,3 > P > 0,2$
I-A	113 "	121 "	$0,6 > P > 0,5$
I-B	90 "	99 "	$P > 0,05$
II-A	76,5 "	86 "	$P > 0,05$

Por estas razones, aumento marcado del C_{PAH} y ligero del C_{In} , la fracción de filtración se redujo en todos los grupos hasta valores de 0,13, 0,11, 0,10 y 0,10 (grupos: normal, I-A; I-B y II-A respectivamente), lo que hace pensar que en ese tiempo han disminuido las resistencias vasculares postglomerulares. (Figura R-14)

D) EFECTO SOBRE EL COCIENTE OSMOLAR ORINA/PLASMA (TABLA XVIII C y F.R-15)

Como era de esperar habiendo visto la evolución del $T_{H_2O}^C$, el cociente O/P osmolar se redujo hasta tasas cercanas a la unidad, es decir la orina se hizo isotónica tras anularse el mecanismo concentrador de la orina, por su intervención sobre el sistema vascular.

TABLA XVIII C

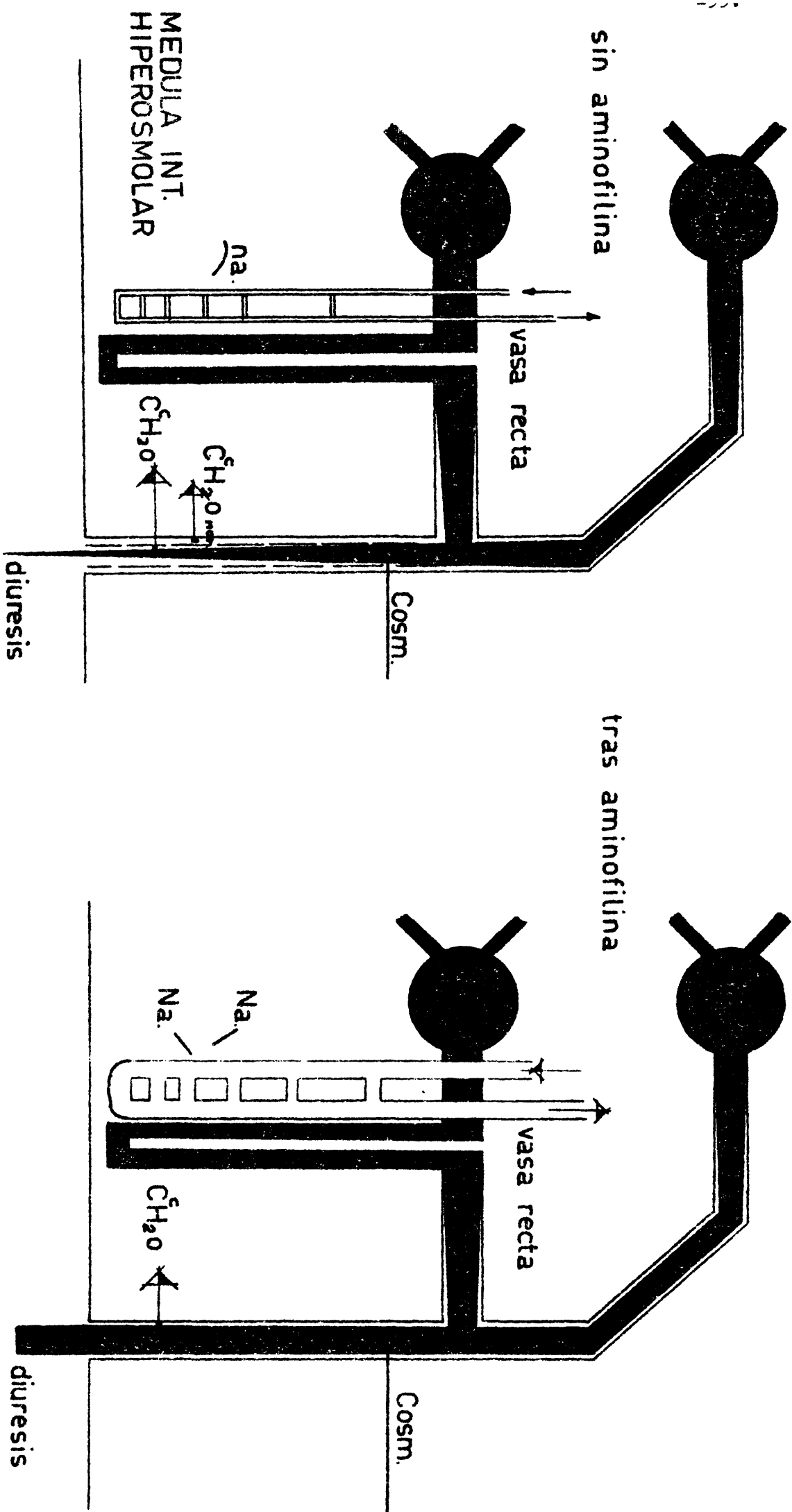
EFECTO DE LA AMINOFILINA SOBRE EL O/P OSMOLAR

GRUPOS	A	B	PROBABILIDAD
NORMALES	$1,16 \pm 0,03$	$1,04 \pm 0,03$	$0,05 > P > 0,02$
I-A	$1,35 \pm 0,08$	$1,07 \pm 0,02$	$0,02 > P > 0,01$
I-B	$1,39 \pm 0,11$	$1,01 \pm 0,24$	$P < 0,05$
II-A	$1,55 \pm 0,18$	$1,09 \pm 0,03$	$P < 0,05$

E) EFECTO SOBRE EL FLUJO SANGUINEO MEDULAR (TABLA XIX C y Fig. R-16)

Por último, y en estrecha relación con lo anterior, el flujo sanguíneo medular ascendió de manera muy significativa, tanto en los normales como en los cirróticos, permaneciendo en estos últimos durante el escaso tiempo que duró el efecto del fármaco, dentro de los límites de la normalidad.

FIGURA R-18



EFFECTO DE LA AMINOFILINA SOBRE EL FLUJO SANGUINEO
HIPEROSMOLARIDAD MEDULAR $Im^{\circ}H_2O$ Y DIURESIS EN

TABLA XIX C

EFEECTO DE LA AMINOFILINA SOBRE EL FLUJO SANGUINEO MEDULAR

GRUPOS	A		B		PROBABILIDAD
NORMALES	218 ± 15,9	μl/gr/mt	245	μl/gr/mt	P < 0,01
I-A	190 ± 16,7	"	238	"	P < 0,001
I-B	182 ± 17,8	"	230	"	P < 0,001
II-A	167 ± 18,6	"	231	"	P < 0,001

A: antes de la administración de la Aminofilina

B: tras la " " "

Referido a 1,73 m² de superficie corporal.

RESUMEN DE LA PRUEBA DE LA AMINOFILINA

Esta prueba parece confirmarnos que el aumento del Tm^c_{H2O} y del O/P osmolar encontrado en los cirróticos, aún cuando no tengan retención hídrica, se debe a un trastorno vascular intrarenal que condiciona un flujo sanguíneo medular excesivamente lento, lo que facilitando la retención de sustancias osmoactivas en la médula renal aumenta la capacidad concentradora del riñón. Esta droga parece que tras disminuir las resistencias vasculares renales, principalmente las postglomerulares, aumenta el flujo sanguíneo renal total, y con él también el flujo medular, que realiza una limpieza medular de todas las sustancias osmoactivas acumuladas en su interior, y por ello disminuye, aunque brevemente, este ascenso de la actividad hiperconcentradora de estos riñones. (Figura R-18).

A P A R T A D O Q U I N T O

=====

N O C I O N E S S O B R E A N A T O M I A Y F I S I O L O G I A

D E L

A P A R A T O C O N C E N T R A D O R D E O R I N A

Antes de comentar los resultados anteriormente expuestos y buscar una interpretación adecuada para los mismos hemos creído imprescindible realizar una amplia revisión, nunca excesiva, que nos sirva para actualizar nuestros conocimientos sobre el complejo mecanismo que conduce a la concentración urinaria, única manera, a nuestro entender, de lograr una explicación, si no correcta, si al menos actual. Para ello comenzamos por el estudio de la circulación renal que tanta transcendencia tiene en la génesis de la insuficiencia renal del cirrótico, así como en el sistema concentrador. En este primer apartado, junto con los detalles anatómicos, estudiamos los mecanismos autoreguladores y su significación funcional. En el segundo apartado revisamos la anatomía y función del sistema tubular de la nefrona comprometida de alguna manera en el proceso concentrador.

Circulación renal

La arteria renal da origen a varias ramas, cada una de las cuales se divide a su vez en otras que desde la zona hilar se dirigen hacia la corteza entre las pirámides renales. A estas arterias se las conoce como arterias interlobales. Cuando alcanzan la base de las pirámides toman un trayecto paralelo a la superficie convexa del riñón, en forma de arcos, por lo que se las denomina arterias arciformes. De estas parten otras perpendiculares a la superficie, conocidas como arterias interlobulares.

A diversos niveles de su trayecto las arterias interlobulares originan pequeñas ramas laterales que tras su ramificación forman el ovillo glomerular. Estas son pues las arterias glomerulares aferentes.

A) DIFERENCIAS ENTRE CIRCULACION CORTICAL Y MEDULAR

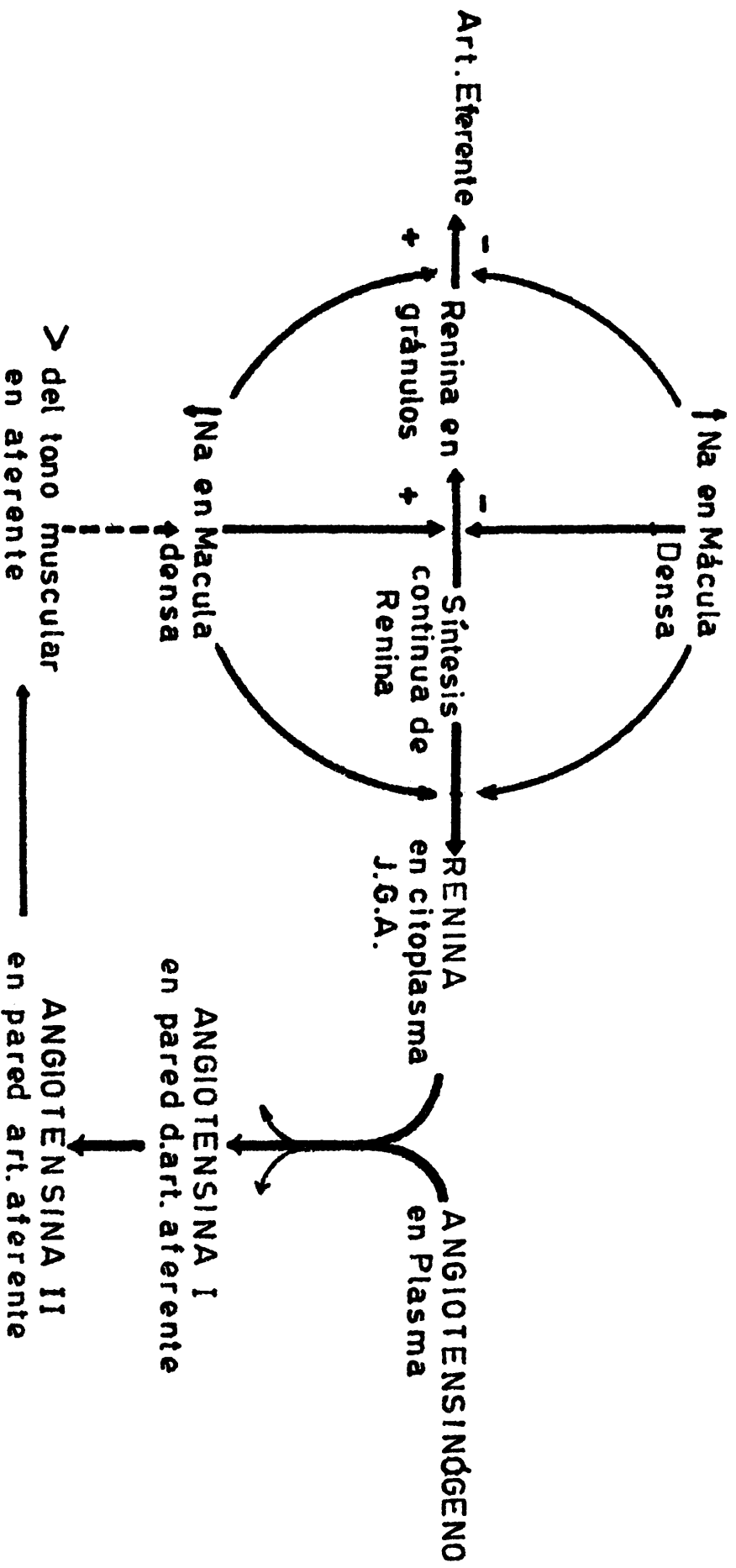
Desde los estudios de TRUETA y col. (321,323) sabemos que hay grandes diferencias entre la distribución vascular en las nefronas corticales y en las yuxtamedulares. Estas diferencias anatómicas, que también se hallan en el componente tubular de la nefrona, las volvemos a encontrar en este lugar, en el tramo vascular, y las encontraremos en otros lugares, autorregulación, etc., lo que en principio debe hacer suponer que ambas nefronas tienen una significación funcional totalmente diferente.

ARTERIAS AFERENTES GLOMERULARES

Ya la arteria aferente de los glomerulos corticales, que en ocasión se dirige a dos o varios glomérulos al mismo tiempo, es más larga y unas dos veces más ancha que la eferente. Por el contrario la aferente de las yuxtamedulares, que en total no suponen más del 15% de todos los glomérulos, tiene un calibre igual o mayor que el de la arteria eferente.

APARATO YUXTAGLOMERULAR

Está constituido por una porción tubular, perteneciente al final del asa de Henle y comienzo del tubo contorneado distal, que se aproxima al hilio glomerular. En este lugar las células tubulares son más delgadas y con los núcleos más próximos unos a otros. A esta zona se la conoce con la denominación de mácula densa. La porción vascular de este aparato está formado por otras células que contienen unos gránulos, situados en el polo vascular de la misma. Se considera que estos gránulos se desarrollan en el aparato de Golgi, por acúmulo de unos precursores, y que contienen renina, como ha podido demostrar COOK por microdissección (60). Las granulaciones están íntimamente relacionadas con la arteria eferente, de



AUREGULACION RENAL POR EL APARATO YUXTAGLOMERULAR

FIGURA F-1 (Según BRITTON)

tal manera que es posible su descarga en esta última, y por ello que en el trayecto postglomerular aparezcan sus efectos vasculares.

Ambos tipos de células, las tubulares de la mácula densa y las de la arteria aferente, están en contacto íntimo, lo que hace suponer que ambos tienen un papel funcional común, principalmente relacionado con el sistema de "feedback" que coordina la función glomerular con la tubular.

VANDER (336) observó que cuando se inhibía la reabsorción proximal de Na, administrando diuréticos mercuriales o provocando una diuresis osmótica, se prevenía el aumento de renina en la vena renal, que se obtiene cuando se liga la aorta, por encima de la salida de las arterias renales, o tras la infusión de catecolaminas o por estimulación de los nervios renales. Esto hace suponer que los cambios de concentración de Na en el fluido tubular distal repercuten sobre la secreción de renina, quizás a través de la mácula densa. En este sentido THURAU y SCHNERMANN (313) empleando técnicas de micropunción del túbulo proximal, y perfusión del mismo, con fluidos ricos en Na (mayor de 75 mEq/l), pudieron observar un cese de la filtración glomerular. Este efecto solo se logra con el ión Na, y no es dependiente de la osmolaridad. Según esto parece que de esta manera la nefrona ajusta el filtrado glomerular y la carga tubular de Na, así como también la reabsorción de este ión.

BRITTON (36) (Figura F-1) ha lanzado recientemente una hipótesis que trata de explicar las correlaciones entre mácula densa secreción de renina filtrado glomerular y reabsorción de Na. Este autor supone que la renina se forma constantemente en las células yuxtaglomerulares, pero se puede liberar en su citoplasma o acumularse en forma de gránulos dependiendo de la concentración de Na. Este ión se considera que juega un papel muy importante en los procesos de transporte de sustancias a través de las membranas, no solo a este nivel sino también en otros lugares, por ejemplo en el intestino para la reabsorción activa de glucosa o aminoácidos. Su presencia favorece el paso de renina al citoplasma, su ausencia el acúmulo en forma de gránulos que pueden soltar su carga en la arteria eferente.

En presencia de Na, la renina pasa al citoplasma celular y actúa sobre la superficie luminal de la arteria aferente en donde obrando sobre el angiotensinógeno plasmático, y en presencia de convertasa, favorece la formación local de angiotensina II, y con ello el vasoespasmo preglomerular y cese o reducción de la filtración. Así se puede explicar el hallazgo de THURAU y SCHNERMANN citado más arriba (313). En el caso contrario, en ausencia de Na en la célula yuxtaglomerular, el mecanismo de transporte dependiente del Na, queda inhibido, por lo que el

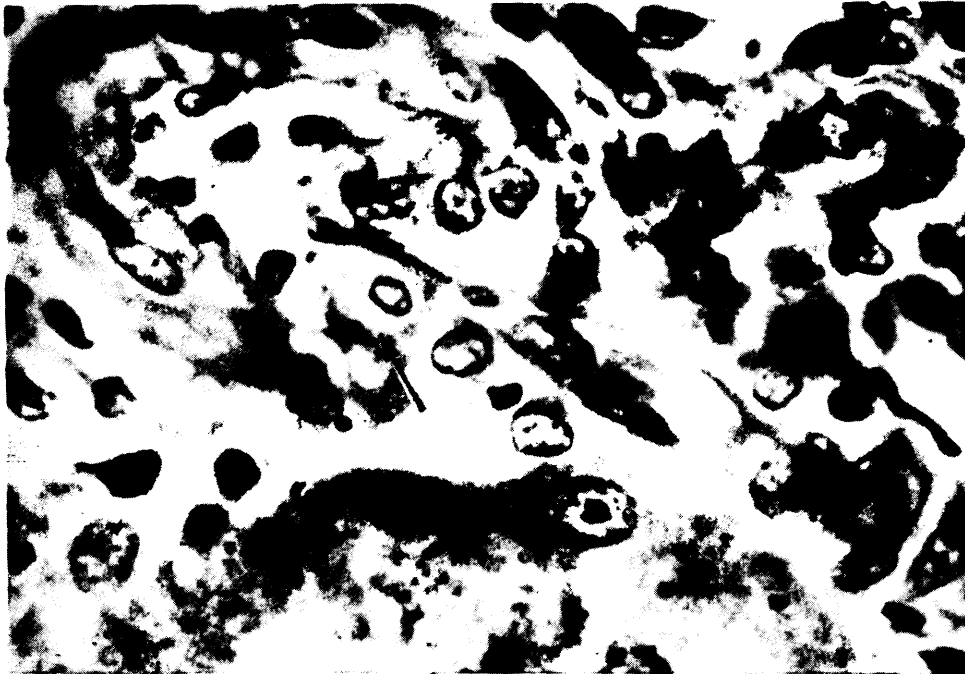


FIGURA F-2.- BARRERA EPITELIAL A NIVEL DE LA SALIDA DE LA AFERENTE YUXTAMEDULAR DESDE LA RADIATA EN LA RATA. (de ADEBAHR ¹)

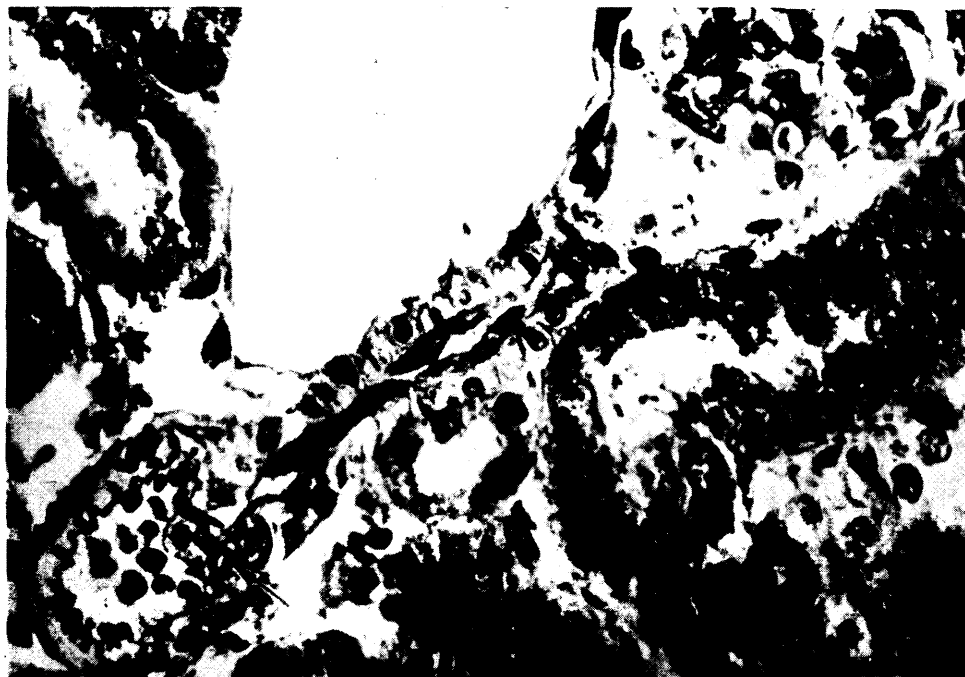


FIGURA F-3.- BARRERA EPITELIAL EN FORMA DE VALVULA EN LA ARTERIA AFERENTE YUXTAMEDULAR DESDE LA RADIATA EN UNA RATA. (de ADEBAHR ¹)

el paso de renina al citoplasma se detiene, y se acumula en las células en forma de gránulos. THURAU citó como el descenso de Na en la mácula densa se seguía de un aumento de las granulaciones en las células yuxtglomerulares al mismo tiempo que un descenso de la renina en la arteriola aferente con aumento de la filtración glomerular (305).

Según esto, la concentración de Na en la célula yuxtglomerular puede regular el flujo glomerular, descendíéndole cuando su concentración aumenta, y aumentándole en el caso contrario.

La concentración de Na en estas células es fiel reflejo de la existente en el citoplasma de las células de la mácula densa, y en la luz tubular a su nivel. En favor de ello habla la íntima vecindad entre ambas células y la falta de membrana basal entre ellas.

Cuando la renina no pasa al citoplasma, por descenso de la concentración de Na en la luz tubular, y se acumula en forma de gránulos, estos liberan su contenido en la arteria eferente, en donde, tras la formación de angiotensina, ejerce su acción vasopresora, enlenteciendo el flujo sanguíneo por estos segmentos. Su paso a la circulación sistemática aumenta la secreción adrenal de aldosterona, que secundariamente mejora la reabsorción de Na en el túbulo distal, y el aumento de las resistencias periféricas, el flujo glomerular y con ello la carga de Na filtrado, y de esta manera también la concentración de Na en la mácula densa. Este último efecto vuelve a mejorar el paso de renina al citoplasma y arteriola aferente, con descenso de su liberación del eferente, lo que descendiende nuevamente el filtrado glomerular.

De esta manera el aparato yuxtglomerular interviene en la regulación del filtrado glomerular, de las resistencias renales postglomerulares, y de la reabsorción de Na por el túbulo renal.

PEART (234), BROW y col (39) han podido demostrar que el contenido de renina de las células yuxtglomerulares de las nefronas yuxtamedulares es muy inferior al de las corticales. Este hecho probablemente tiene alguna significación en el mecanismo de autorregulación de la hemodinámica intrarrenal, como tendremos ocasión de analizar posteriormente.

VALVULA ARTERIAS AFERENTES Y SHUNT

Los trabajos de TRUETA y col., por los que llegaron a la idea de que existían dos circulaciones sanguíneas intrarrenales fueron realizados en conejos, en donde por estímulos nerviosos lograban desviar la circulación desde la corteza hacia la médula, ello fué confirmado por otros autores en los mismos animales, pero los intentos de reproducirlo en la rata fracasaron completamente. (HÓRPKEE; MEESEN ; ROLLHÁUSER, VOGELL). Dado el diferente comportamiento de la circulación intrarrenal según la especie animal se buscó alguna estructura anatómica que pudiera jus-

tificar este hecho. ADEBAHR (1) encontró que el riñón de la rata presenta, a nivel del punto de partida de la art. aferente, de los glomerulos yuxtamedulares, unas células de aspecto muscular y epiteliode, que pueden considerarse como una barrera de flujo sanguíneo. (Figs. F-2 y F-3). PICARD y CHAMBERT (238) encontraron un dispositivo semejante en el riñón de gato, perro y rata. Por el contrario en el conejo fueron incapaces de ver alguna estructura que pudiera interpretarse como una barrera al flujo por las art. aferentes yuxtamedulares.

Esta estructura puede explicar que mientras algunos animales pueden desviar la circulación desde la corteza hacia la médula, cuando por estímulo nervioso o humoral, se provoca una contracción de la red cortical, otras especies, por poseer estas barreras epiteliodes en la entrada en los yuxtamedulares esten incapacitados para desviar el flujo sanguíneo desde la corteza hacia la médula. Al primer grupo pertenecía el conejo, al segundo la rata, perro y gato.

Es posible que el riñón del hombre, en este aspecto al menos, se comporte como el del conejo, pues hasta ahora no se ha demostrado en él, que en el punto de partida de las art. aferentes yuxtamedulares, exista barrera alguna que impida la desviación de la circulación cortical a la medular. Por el contrario, recientemente SIEGELMAN y GOLDMAN (276) han demostrado radiográficamente en el hombre, este hecho que hasta ahora le había sido negado. En efecto, estos autores han visto como trás la embolia renal se produce una isquemia cortical, mientras que se mantiene la medular. Es decir en esta zona existe menor resistencia vascular, por donde se desviaría la sangre que no pudo pasar por la corteza.

LJUNQVIST (194) describe en el hombre unos dispositivos, en forma de esfínteres musculares situados en las arteria interlobulares a nivel del punto de partida de los glomerulos corticales, que responden a los estímulos del simpático y adrenérgicos (también a la angiotensina), y que podrían causar la isquemia cortical.

Otro aspecto interesante de la hemodinámica renal la han aportado el grupo sueco de GRANBERG, LAGERGREN y LJUNQVIST (121) cuando demuestran con microangiografías que la sangre puede pasar directamente de la arteria aferente a la eferente yuxtamedular, a través de un shunt glomerular, que priva a estos de su flujo capilar. Este dato puede tener gran significado funcional. Por esta anastómosis puede desaparecer el filtrado glomerular yuxtamedular con lo que quedaría totalmente anulada la posibilidad de formarse una zona hiperosmótica en la médula renal, y con ello de concentrar la orina. Por otra parte aumenta el paso de la

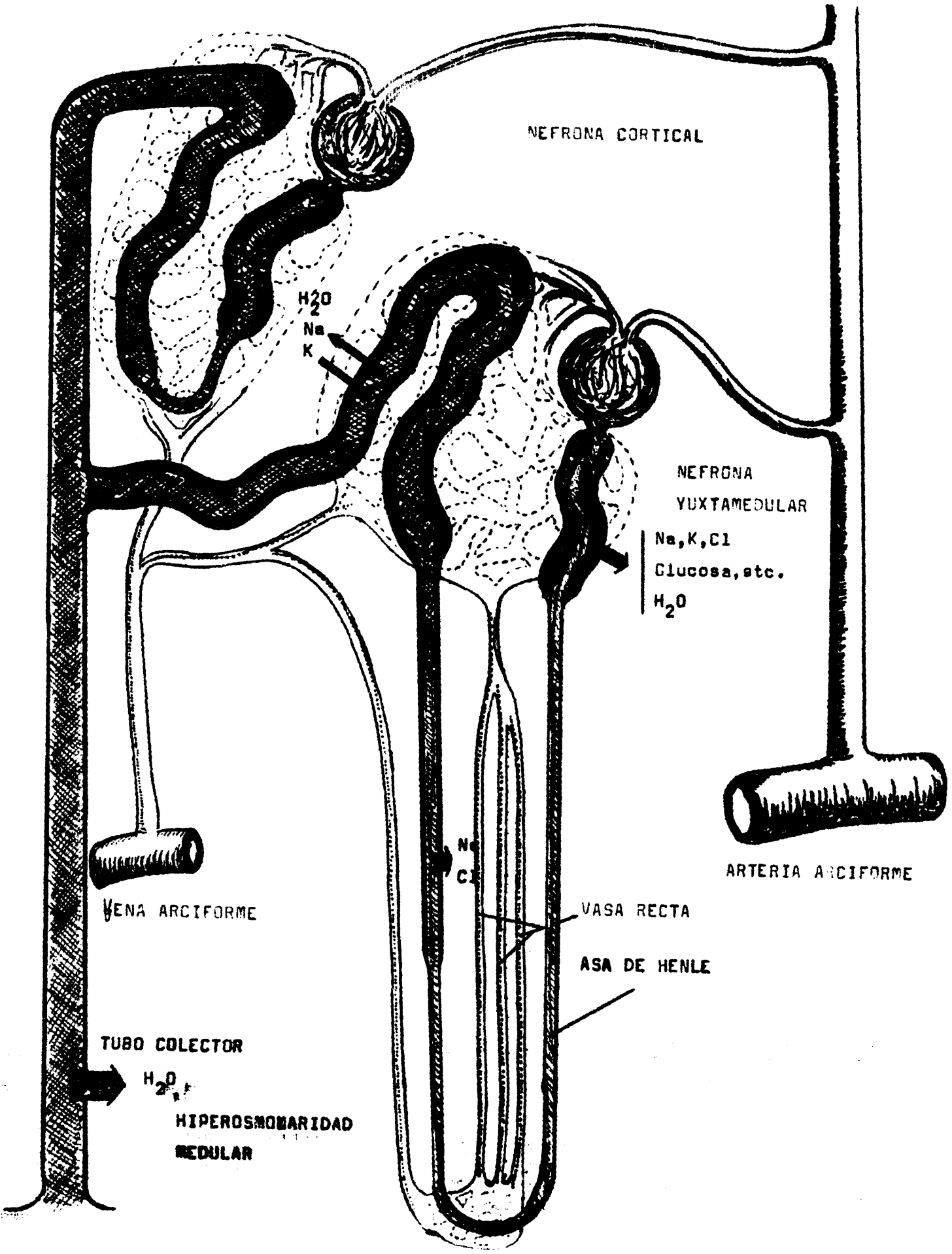


FIGURA F-5.- REPRESENTACION ESCHEMATICA DE LA NEFRONA SEGUN EL ESQUEMA, LIGERAMENTE MODIFICADO DE TRUETA

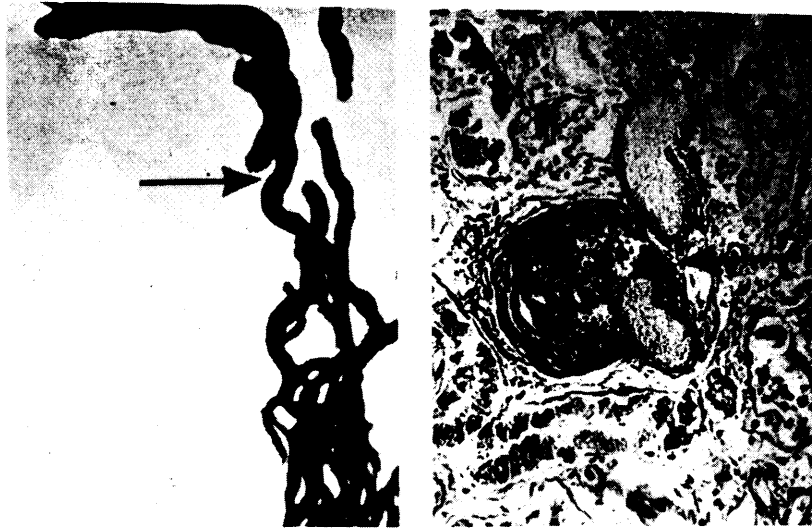


FIGURA F-4.- MICROANGIOGRAFIA DE LA ZONA YUXTAME-
DULAR DEL RIÑÓN HUMANO NORMAL MOS-
TRANDO UNA ARTERIOLA AGLOMERULAR .
(de GRANBERG y col. ¹²¹)

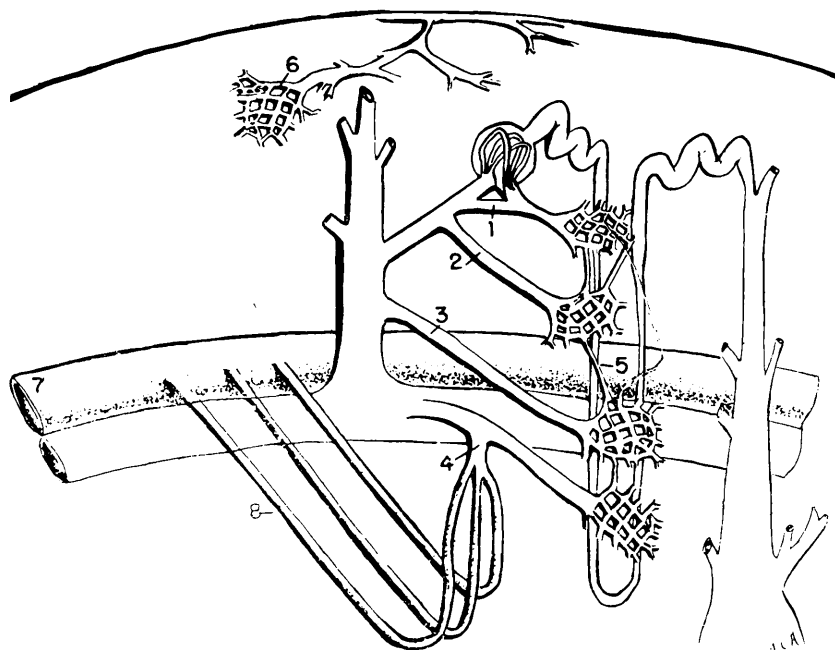


FIGURA F-6.- DIVERSOS TIPOS DE SHUNT ARTERIOVENO-
SOS INTRARENALES (de ALLEN ⁴)



FIGURA F-7 GLOMERULOS CORTICALES HUMANOS. ARTERIOLAS AFERENTES Y EFERENTES (de GRANBERG, LAGERGREN y LJUNQVIST 121)

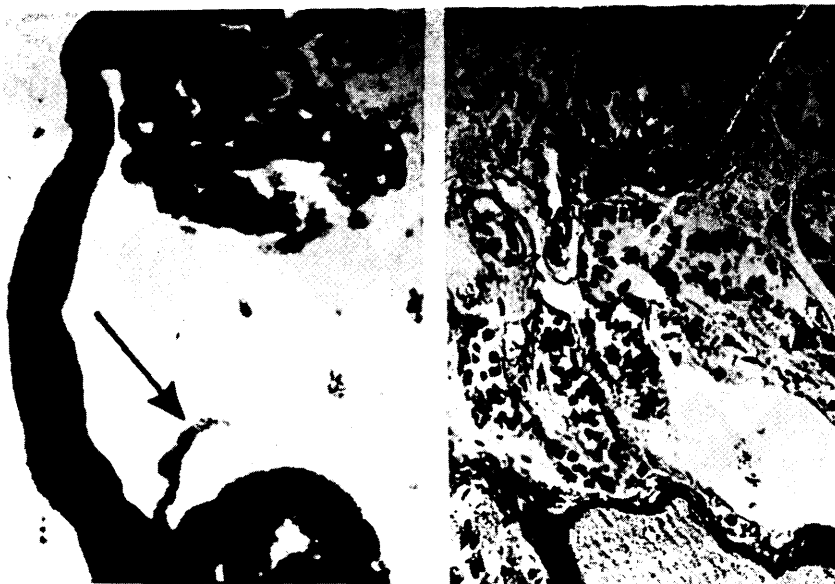


FIGURA F-8.- AFERENTE DE UN GLOMERULO CORTICAL. (de GRANBERG y col. 121)

sangre y su velocidad a través de la vasa recta, lo que, como más tarde veremos, es causa de un lavado medular, extrayendo sus iones osmoactivos. Estas anastómosis demostradas también por ZLABEK (264), son raras en el riñón normal, en cambio aumentan a medida que lo hace la edad del individuo estudiado, probablemente por hialinización de sus glomérulos. En las edades avanzadas puede demostrarse microangiográficamente (121) gran cantidad de arterias aferentes aglomerulares (Fig. F-4), hecho que explicaría la progresiva pérdida de la capacidad de concentración de la orina que se instaura en el hombre con la edad. Funcionalmente se ha argüido que en ciertas circunstancias especiales de hipovolemia, shock, fiebre o tras la administración de fármacos vasoactivos como el nitrito de amilo o la apresolina, circunstancias en las que, a la vez que disminuye la fracción de filtración, el flujo renal aumenta o no desciende proporcionalmente, pero estos shunt preglomerulares se abrirían y aumentaría el flujo medular descendiendo la capacidad para concentrar la orina.

Como se ha visto hasta ahora, ya en la arteria aferente glomerular se pueden observar algunas diferencias morfológicas según que el glomérulo sea cortical o medular. Estas diferencias se acentúan en la art. eferente.

ARTERIOLAS EFERENTES

La arteriola eferente de los glomérulos corticales forma una espesa red capilar alrededor de los tubos contorneados de las nefronas corticales. De esta red capilar peritubular surgen vénulas que confluyendo con los estrellados procedentes de la superficie cortical drenan en las interlobulares y estas en las arcuadas, siguiendo un patrón similar al de las arterias intrarrenales (Figura F-5 y F-6).

Las arteriolas eferentes de los glomérulos yuxtamedulares se distribuyen por dos territorios principales. Unas ramas cortas, en número aproximado de 7000 se dirigen hacia el parenquima yuxtamedular, en donde forman una fina red peritubular (zona interna de la médula externa en donde se localiza el segmento grueso del asa de Henle. En la externa de la médula externa se localizan los contorneados proximales (244), de donde parten vénulas renales. Las ramas eferentes largas, en mayor número que las anteriores, hasta 170000, descienden paralelas hacia la médula, constituyendo las vasa recta descendente, de los que a una profundidad mayor o menor cambian de sentido y se hacen ascendentes y paralelas al tramo anterior hasta desembocar en las venas arcuadas (figura F-6, F-7; y F-8).



FIGURA F-7.- GLOMERULO YUXTAMEDULAR (de GRANBERG y col. 121)



FIGURA F-8.- ZONA YUXTAMEDULAR.GLOMERULOS E INICIO DE LOS VASA RECTA.(de GRANBERG y col. 121)

VASA RECTA

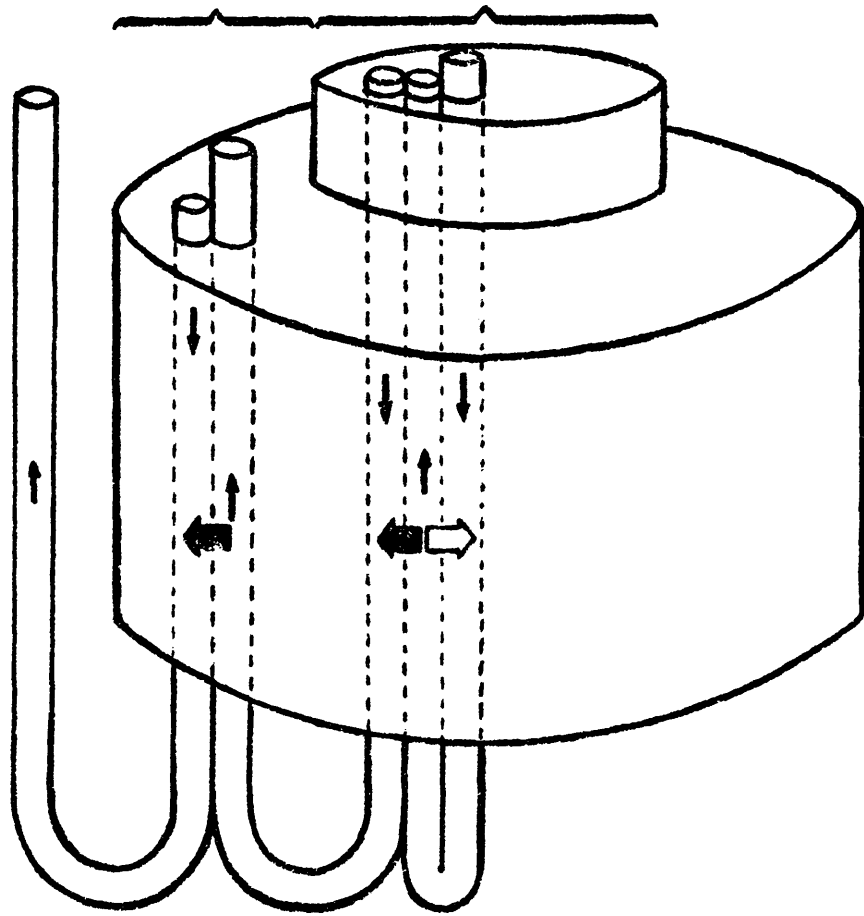
Este sistema del vasa recta tiene gran trascendencia funcional, pues constituye una de las piezas claves del aparato concentrador del riñón y por ello de gran importancia para esta tesis; este es el motivo por el que creemos necesario detenernos en su minuciosa descripción.

La vasa recta desciende a través de la zona externa de la médula formando un haz compacto, en el que LEVER y KRIZ (187) ven una disposición en forma de dos anillos concéntricos. El central lo encuentran integrado por una rama descendente vascular acoplada a una ascendente y esta nuevamente a otra descendente. En el anillo periférico alternaría la rama ascendente vascular con la descendente del asa de Henle (Ver figura de LEVER. F-9).

De esta manera habría un flujo sanguíneo y de fluido tubular paralelo y con cambios sucesivos de sentido, lo que hace pensar en un mecanismo contracorriente, que existe y que posteriormente estudiaremos.

De estudios hemodinámicos de la médula renal se sugirió que en la arteria eferente y a lo largo de la vasa recta pudieran haber esfínteres que modificaran o desviarán la sangre medular. En efecto, es sabido que en hidropenia disminuye el flujo medular, mientras que durante la sobrecarga hídrica u osmótica se seguían de un aumento importante del flujo medular. Esto ha sido comprobado en numerosas ocasiones, así FOURMAN y KENNEDY lo demostraron con Tioflavina S fluorescente (97). Por otra parte PAPPENHEIMER y KINTER (227;156) mostraron que la sangre que alcanzaba la punta de la papila tenía un hematocrito mucho más bajo que la sangre de la arteria renal. Esta observación, que ha sido confirmada por otros autores (ULLRICH, y col. (329) y SLOTKOFF y LILIENTHALL (281), sirvió de base a PAPPENHEIMER y KINTER para lanzar su hipótesis del deslizamiento plasmático para explicar la autoregulación renal. Ya que esta no es aceptada hoy en día se podría explicar este descenso del hematocrito y de la concentración de Hb por existir a lo largo del trayecto descendente de la vasa recta unos esfínteres que impidieran el paso de los hematies, desviándolos por anastómosis en la porción externa de la médula. Ello parece que debe ser necesario puesto que la alta osmolaridad de la médula y de la vasa recta a la altura de la papila podría destruir o alterar los hematies, corpúsculos éstos, que no son necesarios en esta parte del riñón, puesto que por tomar las células tubulares de esta zona su energía del metabolismo anaerobio no requieren la presencia en ella de hemoglobina.

n.periférico nucleo central



DISPOSICION DE LOS VASOS MEDULARES EN HACES (LEVER)

FIGURA F-9

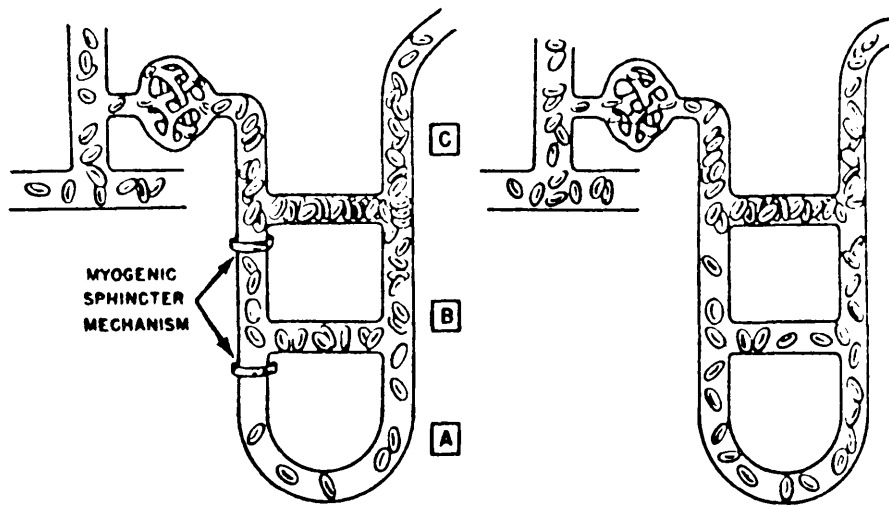


FIGURA F-10.- SEPARACION DE LOS ELEMENTOS FORMES SANGUINEOS A LO LARGO DE LOS VASOS MEDULARES. (de SLOTKOFF y LILIENFIELD²⁸¹)

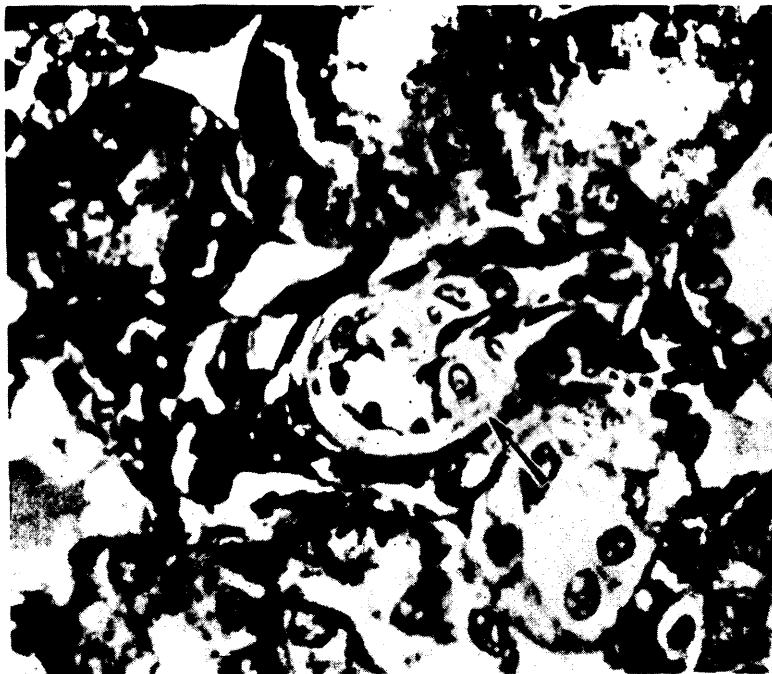


FIGURA F-11.- CELULAS EPITELOIDES EN FORMA ABIERTA A LA ALTURA DE LA DIVISION DE UN VASO EFERENTE YUXTAMEDULAR DEL CONEJO. (de ADEBAHR¹)

172

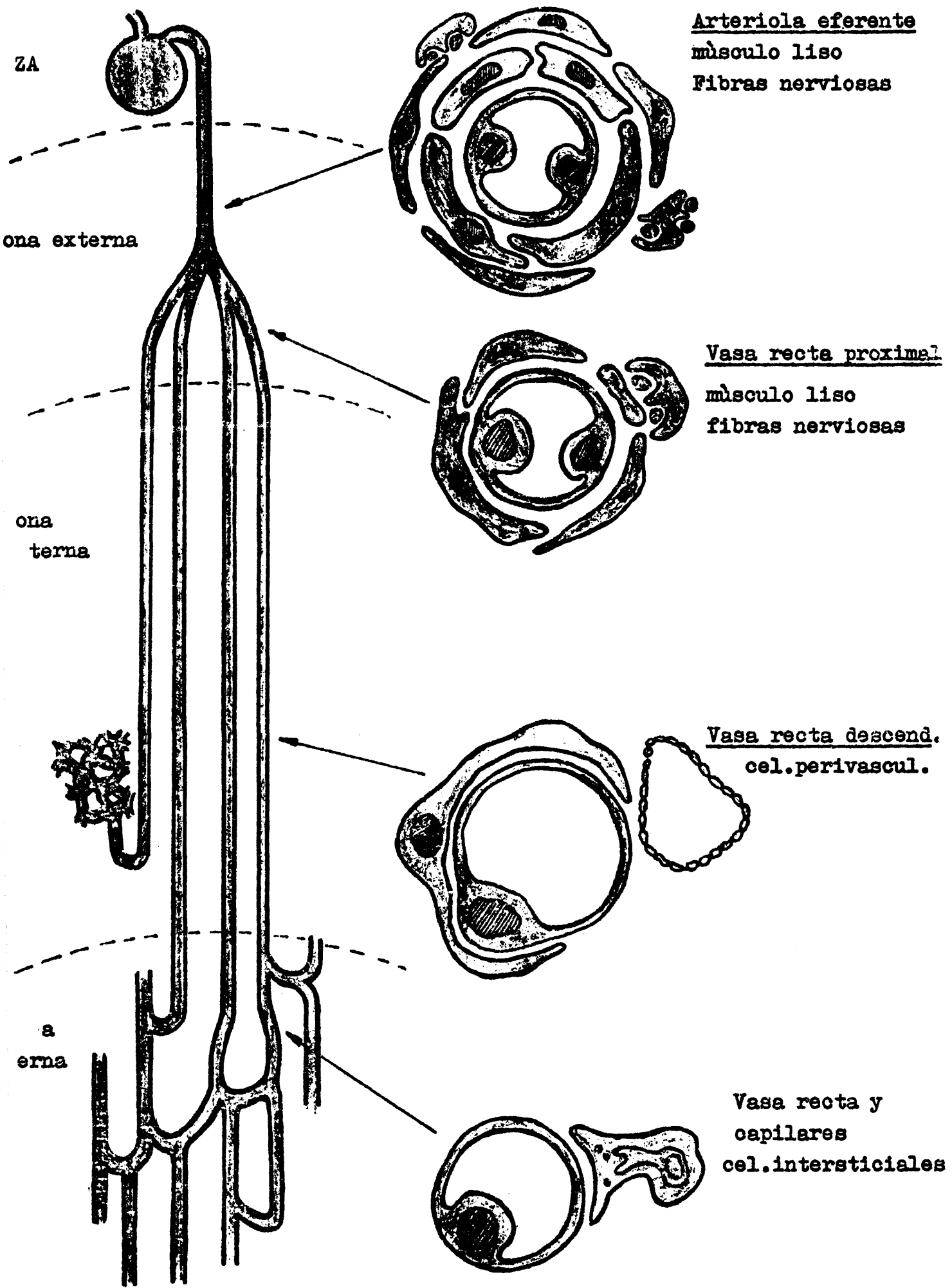
SLOTKOFF y LILIENTHALL demuestran su existencia, así como su naturaleza muscular, cuando observan que tras la inyección de papaverina en la arteria renal aumenta el hematocrito y la concentración de hemoglobina en los vasos de la papila renal sin cambiar en la médula externa ni en la corteza (281). (Fig. de SLOTKOFF F-10).

De estas observaciones fisiológicas se tenía la sospecha sobre la existencia de elementos musculares en las paredes de la vasa recta que pudieran regular el flujo medular.

Ya BENSLEY describió en 1929 en las paredes de las arterias eferentes yuxtamedulares y vasa recta unas células, "pericitos", con aspecto de células musculares lisas (20). MÖLLENDORF también habló de que existían vasos musculares y endoteliales en la médula renal (208). ADEBAHR (2) describe también en el riñón humano que las arterias eferentes yuxtamedulares poseen dos capas de fibras musculares lisas que van desapareciendo en sentido distal tras la división de la vasa recta. LONGLEY y col. (196) que estudian la red terminal de la vasa recta de la rata no logran descubrir ningún tipo de célula muscular ni perivascular, aunque sí algunas células intersticiales aisladas (F-11).

Recientemente MOFFAT (206) se ha ocupado del estudio de la estructura de los vasos dependientes de la arteriola yuxtglomerular (Figura F-12). El autor encuentra varios tipos celulares que van apareciendo gradualmente a lo largo de la vasa recta. En la médula externa, en su zona externa, las arteriolas eferentes presentan envolviendo a las células endoteliales fibras musculares lisas, colocadas, en dos o tres capas de dirección circular o helicoidal. En ellas las mitocondrias, Golgi y otros corpúsculos celulares se disponen en la porción central de la médula a uno y otro lado de la célula, el resto del citoplasma está ocupado por miofibrillas. En la superficie basal, luminal y lateral de estas fibras musculares se encuentran numerosas vesículas, que representan probablemente un proceso de pinocitosis. Junto a las células musculares suelen encontrarse algunas células que recuerdan a los fibroblastos y haces de fibras colágenas. En la periferia de estos vasos se hallaron algunas fibras nerviosas.

En la parte profunda de la capa externa de la médula externa las arteriolas eferentes se dividen para formar los vasos rectos descendentes, de diámetro similar al de la arteriola que los originó. Al principio la estructura de la pared vascular es la misma que la de la arteriola eferente, con la diferencia de que el número de capas musculares desciende a dos y a una. Una vez que tras varias divisiones, se han formado las vasas rectas finales, lo cual ocurre ya en la zona interna de la médula externa, la pared vascular está formada sólo por el endotelio algo más grueso, con mi-



Arteriola eferente
 mùsculo liso
 Fibras nerviosas

Vasa recta proximal
 mùsculo liso
 fibras nerviosas

Vasa recta descend.
 cel. perivascul.

Vasa recta y
capilares
 cel. intersticiales

FIGURA F-12

crovillis proyectados hacia la luz vascular, rodeados por una capa a veces no completa de células musculares. A este nivel de la zona interna de la médula externa todos los vasos descendentes y ascendentes se agrupan formando haces o anillos concentricos como describió LEVER (187). Entre unos y otros ramos vasculares hay grandes diferencias, puesto que mientras los descendentes poseen paredes gruesas, con las características descritas, los ascendentes, íntimamente adaptados a ellos, tienen una pared delgada, con endotelio delgado y parcialmente fenestrado lo que está estrechamente relacionado con la función de esta rama, y con la contribución que presta al mantenimiento de la hiperosmolaridad de la papila, y la hiperconcentración proteica en la vasa recta. Entre el endotelio de ambos ramos vasculares encontraba MOFFAT, cuando habia desaparecido las células musculares de la pared del descendente, unas células perivasculares que pueden llegar a rodear completamente la totalidad del vaso. En su citoplasma halló numerosos ribosomas, algunas mitocondrias, y escasa cuantía de retículo endoplásmico granular, excepto en la proximidad del núcleo, en donde tanto el retículo como el Golgi eran muy llamativos. Lo más llamativo de estas células es que poseen unas fibrillas, que recuerdan a las de las fibras musculares. Se sitúan preferentemtnee sobre el lado que contacta con el vaso descendente. En el lado opuesto se encuentran unas pequeñas vesículas, parecidas también a las que se encontraban en las células musculares.

En las capas profundas de la médula externa estas células perivasculares van escaseando, y se sustituyen ya en la médula interna por las células intersticiales medulares descritas por numerosos autores. Tienen un retículo endoplásmico granular llamativo, con algunas dilataciones en forma de cisternas; en el citoplasma gránulos osmiofilos y alguna fibrilla aislada que haria pensar que se tratara de células perivasculares transformadas, más cuando en las zonas intermedias puedan encontrarse células que tienen caracteres de ambos tipos celulares (fibrillas, vesículas, gránulos osmófilos y retículo endoplásmico llamativo). Son de significado aún dudoso.

Este sistema contractil colocado sobre la vasa descendente, una parte de él en relación con fibras nerviosas, y otra independientes de estas, es apto para regular el flujo sanguíneo medular y con ello la capacidad concentrante del riñón.

Las observaciones de SLOTKOFF y LILIENTFIELD (281) les hicieron pensar que debian existir comunicaciones o anastómosis entre la vasa eferente de los glomerulos yuxtamedulares y alguna via venosa de salida que desviara los hematies de su paso por la papila renal. Ya en el libro de Anatomia de VON MÖLLENDORF (208) fueron descritas y reafirmadas por TRUETA y col. posteriormente (322). En 1963 MOFFAT y FOURMAN (207) demos-

MEDULLA



FIGURA F-13



FIGURA F-14

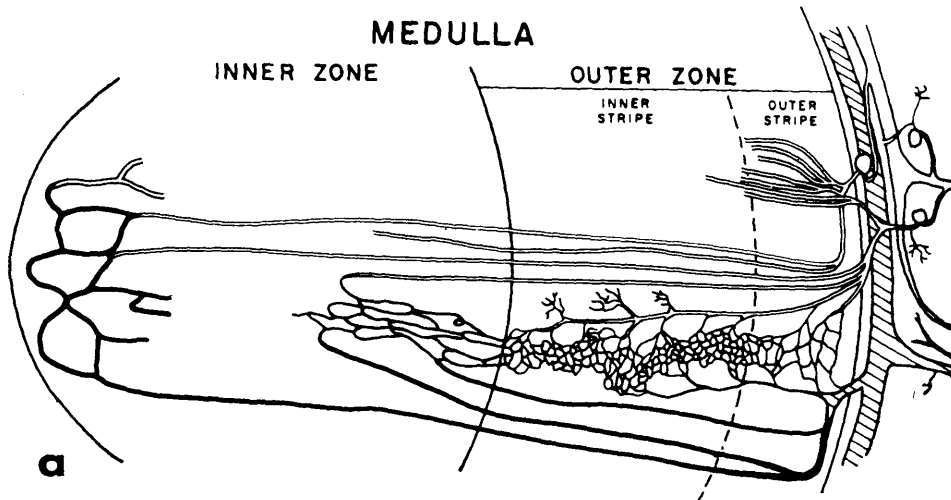


FIGURA F-15

FIGURAS F-13, F-14 y F-15.- PLEXO VASCULAR QUE SE INTERPONE ENTRE LAS RAMAS DESCENDENTES Y ASCENDENTES DE LA VASA RECTA. (de PLAKKE y PFEIFFER 244)

traron en el riñón de rata, pretratado con papaverina, e inyectados con Neoprene y tintura, que en la médula externa, principalmente en su zona interna, aparecía una extensa red o plexo capilar colocada entre los haces vasculares de esta zona. En la zona externa de esta misma médula, así como en la médula interna no existía tal plexo, a la vez observaron que el tránsito de la porción muy vascularizada a la pobre era muy brusco.

Tal paso capilar se desprendía de los haces vasculares descendentes a diversos niveles, y podrían representar las vías de derivación sanguínea. Una observación similar a ella ha sido citada por PLAKKE y PFEIFFER (244) en algunas especies animales, por ejemplo en el gato, rata y conejo, pero no en el cerdo. Es interesante que esta distribución zonal de la red capilar en las diversas especies animales estaba relacionada con la forma especial de situarse los diversos componentes de la nefrona yuxtamedular. En los casos en los que había zonación vascular todas las nefronas yuxtamedulares situaban los túbulos proximales y la porción ascendente ancha de Henle en la zona muy capilarizada, mientras que en la médula interna solo permanecían las asas de Henle delgadas y los tubos colectores, segmentos de la nefrona tubular cuyas células no requirieron O_2 para su actividad metabólica. Las especies cuya circulación medular no presentaba este aspecto zonal no mostraban tampoco esta colocación homogénea por capas de los diversos segmentos tubulares. Es también sumamente interesante que este dato anatómico se relacionó con el aumento de la capacidad del riñón para concentrar la orina cuando se administraba una dieta rica en proteínas, así como con el aumento de la concentración de urea en la médula. SCHMIDT-NIELSEN y O'DELL demostraron que en el carnero esta zona interna de la médula externa tenía una concentración alta de urea. También aquí se ha visto que está aumentada la concentración de $ClNa$ y de proteínas, lo que hace pensar en que este lugar debe jugar un papel importante en el mecanismo de concentración.

Mientras que en la zona externa de la médula externa y en una parte de la vasa recta en su trayecto por la médula interna, no se encuentra aumento de la concentración de esos mismos elementos. En relación con este hecho está que también en esta zona existe una espesa red capilar formada tras la división de las vasas rectas descendentes a diversos niveles de la médula interna. Las demostraciones de estos dos autores, y la confirmación de PLAKKE y PFEIFFER, han contribuido a eliminar la antigua idea de que la vasa recta descendente se continuaba de la ascendente después de haber cambiado su sentido. Actualmente se sabe que ninguna vasa recta cambia de sentido sin antes haberse disgregado en una fina red vascular capilar, perfectamente visible en las demostraciones coloreadas de MOFFAT

y FOURMAN y YUNG y col (360). Observaciones previas de STEINHAUSEN (293) habían mostrado como el verde de lisamina inyectado en la arteria renal descendía por la vasa recta, pero cuando llegaba a la papila, no ascendía rápidamente como podría esperarse si estuvieran ambas ramas, descendente y ascendente conectadas directamente, sino que en esta zona se retenía algún tiempo. Este retraso se debe al paso del colorante por la red capilar de la médula.

Mientras que en la médula externa los vasos rectos se disponen directamente, unos junto a otros, formando haces, sin haber prácticamente intersticio que les separe, en la médula interna, principalmente en la porción papilar, los vasos (360) y red capilar y asas de Henle, están sumergidas en un intersticio fluido, rico en iones e hiperosmolar, en el que tienen lugar una serie de intercambios fundamentales en el proceso de concentración urinaria.

La vasa recta ascendente presenta una estructura totalmente diferente de la descendente, mientras que esta aparecía con una pared gruesa, poco apta para el transporte transparietal de Na, colorantes o albúmina, aunque sí para agua, la pared de la primera está formada por células con citoplasma fino, casi laminar, que en algunos lugares es tan delgado que presenta poros o fenestraciones, sin llegar a desaparecer totalmente la membrana plasmática (196), por lo que sigue siendo una barrera continua que impediría el paso de sustancias de gran peso molecular, por ejemplo de la albúmina. Si, por el contrario, permitirán el paso de iones de Cl o Na⁺, de colorantes y por supuesto también del agua, siguiendo las fuerzas de difusión pasiva, de concentración, osmolaridad, presión hidrostática y coloidosmótica.

Este cambio en el aspecto de la vasa recta se aprecia ya en los vasos capilares de la papila (216).

WILDE y VORBURGER (352) suponen que quizás la hormona antidiurética pudiera actuar sobre el tamaño de los poros de estos vasos, modificando de esta manera la osmolaridad medular.

Las venas rectas ascendentes suelen drenar directamente en las venas arcuatas, -aunque a veces lo hacen en las interlobulares-, igual que las corticales, que desembocan también en las arcuatas. Mientras que la presión en estas es de unos 25 mm. Hg. en las venas interlobulares es solamente de 7 mm Hg. Este descenso de presión tiene lugar bruscamente en el punto de partida de estas últimas venas de las arcuatas.

A este nivel arcuato-interlobal KOSTER (163) demostró la existencia de una estructura esfinteriana que haciendo prominencia en la luz vascular la estenosaba y podía regular el flujo sanguíneo a su través. Este esfinter está constituido por fibras colágenas entrelazadas con fibras lisas y vasos sinusoides, que se podían comparar con un tejido eréctil.

Dentro de este capítulo de la anatomía de la circulación renal queremos decir unas palabras sobre su inervación. Es indudable que la circulación renal se modifica por los impulsos nerviosos, sin embargo la respuesta observada depende mucho de la especie animal de la que se trate. Ya vimos como TRUETA y col. obtenían en el conejo una desviación de la circulación sanguínea desde la corteza hacia la médula cuando se estimulaban los nervios renales. También vimos como en el hombre SIEGELMAN, y GOLDMAN (276) lo demostraban por angiografía tras la embolia renal, interpretándolo como consecuencia del estímulo nervioso perivascular. AUKLAND (6) por el contrario empleando un método original para medir el aclaramiento de hidrógeno en la médula externa observa una reducción global del flujo cortical y medular en el perro tras el estímulo de sus nervios renales. Estas observaciones, aunque discrepantes, indicaban un papel del sistema nervioso sobre la circulación renal. En otro lugar comentaremos más detalladamente el papel que el influjo nervioso tiene sobre la regulación del flujo renal, aquí nos limitaremos a describir algunos aspectos morfológicos. MOFFAT (206) encuentra fibras nerviosas en íntima relación con aquellos vasos medulares que poseían capa de fibras musculares, concretamente en las arteriolas eferentes yuxtamedulares y en la porción proximal de la vasa recta descendente (Figura F-12). Las fibras nerviosas estaban rodeadas por algunas células de SCHWANN, poseían neurofibrillas y numerosas vesículas. Los axones desprovistos de toda cubierta se colocan sobre la superficie externa de las células musculares lisas. En ningún caso estas fibras nerviosas se comportaron como adrenérgicas, mientras que otras fibras nerviosas que se encontraron acompañando a las grandes arterias corticales, arcuatas e interlobulares, si lo fueron.

Tanto los vasos carentes de fibras musculares (pero células perivasculares) como los de la médula interna carecían totalmente de fibras nerviosas, lo que hacía pensar en su respuesta exclusiva a los influjos humorales.

SPRIGGS y col. (290) empleando una técnica de fluorescencia tampoco fueron capaces de demostrar fibras adrenérgicas en la médula, aunque sí en los grandes vasos de la corteza. La distribución de la acetilcolinesterasa a lo largo de la vasa recta (353) coincide con la distribución de las fibras nerviosas descritas por MOFFAT.

TABLA F-1

	Peso % del total renal	Tiempo cir. intra. renal. min.	Vol. vascular ml./100gr. tejido	ml/100 gr. riñón	Tasa flujo ml/100 gr. tej./mt.	ml/100 gr. riñón/mt.	% del flujo sanguíneo renal total	Autor
CORTEZA	70	0,021	19,2	13,5	458	321,0	92,5	KRAMER y col.
	75	-	-	-	472	354,0	94,1	THORNBORN y col.
MEDULA EXTERNA	20	0,086	19,2	3,9	112	22,4	6,5	DEERTJEN y col.
	15	-	-	-	132	20,0	5,3	THORNBURN y col.
MEDULA INTERNA	10	0,75	22,0	2,2	29	2,9	1,0	KRAMER y col.
	10	-	-	-	17	2,0	0,6	THORNBURN y col.
					22		-	LILIENTHALD y col
COMPARTIMIENTO	-	0,095	-	17,3	-	209,5	96,9	OCHKARDT
I + II	-	(0,073)	-	-	-	-	-	"
COMPARTIMIENTO	-	1,4	-	6,1	-	6,5	3,1	"
III	-	(1.1.)	-	-	-	-	-	"

(Tomado de THURAU 307)

Es pues evidente que en el riñón existen dos tipos de inervación diferente, una adrenérgica que se distribuye exclusivamente por los vasos corticales, y otra colinérgica que lo hace por las eferentes medulares; queda una amplia zona de la vasa medular carente de fibras nerviosas, aunque si con elementos contractiles que se presume han de responder a estímulos exclusivamente humorales. Estas diferencias inervatorias contribuyen a comprender que existan motivos para que las características circulatorias sean diferentes en la corteza y en la médula renal.

Todos estos detalles anatómicos nos pueden ayudar a comprender el por qué tras la angiotensina, norepinefrina o estímulo nervioso la corteza se isquemia y la sangre se desvia hacia la médula renal, cuyos vasos no responden a estímulos simpáticos ni adrenérgicos.

Del estudio de los datos hemodinámicos que aparecen en la tabla F-1 se puede observar que hay grandes diferencias funcionales entre la circulación cortical y medular.

KRAMER y col. (170) empleando un método original (168) (Figuras Me-3 y Me-4) para medir el flujo cortical y medular demostraron que este último era mucho más bajo que el cortical; pues mientras la circulación era rápida en la corteza (0,021 mt), era lenta en la médula (0,75 mt) (tiempos medios de paso del colorante). Lo mismo observan DANIEL y col. (67,68). Los resultados de estos mismos autores, así como los de THORBURN y col (303), LILLIENFIELD (193) y OCHWADT (216) coinciden en cuanto a la tasa del flujo renal por cada uno de los compartimientos renales, mostrando que mientras es alta en la corteza (458- 472 ml/100 gr. tejido/mt), es menor en la médula externa (112-132 ml./10 gr tej./mt) y muy baja en la médula interna (29- 17- 22 ml/100 gr. tej/ mt) = (290- 170- 220 μ l/gr/mt).

REUBI, GOSSREIBER y GÜRTLER (251 bis) con azul Ewan o verde indo-cianina calculaban el flujo renal total, su distribución intrarrenal, tiempo de transito y volúmen sanguíneo intrarrenal en el hombre.

De esta forma encontraron un compartimiento rápido (corteza) cuyo volúmen sanguíneo supone el 52-78 % del total renal, y el tiempo medio de tránsito fué de 5-10 seg. 80-93 % de F.P.R. total.

Compartimiento lento (médula) fué el tiempo de 19- 25 segundos. PEDERSEN y BAERENHOBOT (234 bis) obtienen los mismos resultados en la arteria renal con hematies marcados y albúmina-131 que REUBI y col .

HAINING y col. (125) con el método del hidrógeno en ratas, encuentran un flujo cortical de 3,84- 4,9 ml/gr./mt (3840- 4900 μ l/gr/mt) similar a lo hallado en perros y hombres.

GRÄNGSJO y col. (121 bis) con hematies p³² determinan el flujo cortical y modular.

- Cortical = tiempo de flujo 3,2 seg $1/T = 0,31$
- Medular " " " 24 " $1/T = 0,04$

Aceptado que la médula renal recibe un flujo sanguíneo muy inferior al que recibe la corteza, queda establecido el problema de conocer su causa.

No puede hablarse de que ello radique en una red vascular pobre, puesto que de los datos de KRAMER (Tabla F-1) vemos que el volumen vascular por gr. de tejido renal es igual o aún mayor en la médula interna que en la corteza (22 ml/100 gr/tejido en la primera; 19,2 ml/100gr tejido en el segundo). Luego si el menor flujo no se debe a una pobreza vascular se ha de pensar que el descenso del flujo en la médula pueda deberse a un aumento de las resistencias. Una causa de resistencia puede ser la extraordinaria longitud de los vasos medulares, que en los perros puede llegar a ser de más de 40 mm. MEIER y col. empleando una modificación del método fotoeléctrico demostró que las resistencias de la vasa recta se localizaban preferentemente en su trayecto descendente, en donde sabemos que la estructura vascular posee elementos contractiles, por lo que el volumen sanguíneo en este sector vascular era solo el 30% de todo el que alcanza la médula. Más adelante estudiaremos las modificaciones que sufre la sangre a lo largo de la vasa recta, ya citamos en otro lugar el descenso del hemocrito a nivel de la papila (227; 156; 329; 281; 314; 328) y sus posibles causas. En este momento queremos señalar que las proteínas plasmáticas se concentran a lo largo de la vasa recta descendente, por lo que la sangre se hace más viscosa, y, si existe una separación de los hematies, como parece desprenderse del estudio de SLOTKOFF y LILLIENFIELD (281), ello solo puede ocurrir por una contracción de la pared vascular que fuerce su desvío por otros caminos y disminuy el flujo medular.

AUTORREGULACION

Otra diferencia fundamental entre ambas circulaciones es la referente a su autorregulación. Sabemos que el flujo sanguíneo total no se modifica cuando se producen cambios tensionales comprendidos entre los 90 y 200 mm Hg., lo que supone que el riñón posee un dispositivo capaz de mantener su flujo sanguíneo, y con él su filtrado glomerular, (96), mientras que la tensión arterial se mantenga entre ciertos límites (317; 307; 168; 316) Tampoco la presión de los capilares peritubulares sufre ninguna modificación. Estos hallazgos, confirmados por multitud de autores empleando técnicas diversas, suponen que en el riñón existe un mecanismo de autorregulación de su flujo sanguíneo.

Si lo visto hasta ahora es aplicable al flujo renal total, no lo es cuando se mide el flujo renal de corteza y médula por separado bajo situaciones tensionales, volémicas y volúmen cardiaco minuto diferentes. Así THURAU, DEETJEN y KRAMER (309) muestran como el flujo sanguíneo medular aumenta a medida que lo hace la tensión arterial, al mismo tiempo observan (308) como desciende progresivamente la capacidad concentradora del riñón, la cual se sabe que está íntimamente relacionada con el flujo medular (GÜNZLER 308, PINTER y SHONET 242 y BERLINER 23). Si a pesar de que existe esta clara dependencia entre la circulación medular y tensión arterial, no se observa ningún cambio en el flujo sanguíneo total con los cambios tensionales, se debe a que la circulación medular, incluida su parte externa, representa únicamente del 6 -8 % de toda la renal, lo que supone que cambios en ella apenas repercute sobre la total.

Siendo esto así vemos que la circulación medular, además de por su diferente disposición anatómica, se diferencia de la cortical por ser más escasa, más lenta, con más resistencias al flujo y por no estar autoregulada.

Del estudio del hematocito y de la concentración de Hb se deduce que por ella pasa escasa cantidad de hematies, lo que supone que esta zona del riñón requiere poco oxígeno para desarrollar su actividad. Efectivamente, mientras que la diferencia arterio-capilar de oxígeno en el riñón total es de 1,6 Vol %, en la médula es solo de 1,50 Vol % (360), por otra parte la concentración de ácido láctico en la vasa recta es de 21 mg % superior que en la vena o arteria renal (329). Por todo esto se puede suponer que la médula renal extrae la energía para su funcionamiento de la glicolisis anaerobia, hipótesis que veremos se confirma cuando estudiemos el metabolismo y estructura del asa de Henle.

AUTORREGULACION DE LA CIRCULACION CORTICAL

El mecanismo que regula el flujo glomerular en la corteza renal no está aún completamente aclarado y hay varias teorías que tratan de explicarlo. Dado que la corteza renal sigue regulando el flujo aún cuando se le prive de su inervación, se bloqueen sus ganglios intrarrenales o se les aisle en un sistema de perfusión extracorporeo, puede aceptarse sin reparo que se trata de una regulación autónoma que no requiere influjos nerviosos o humorales para su funcionamiento, aún cuando ello no quiera decir que estos no pueden modificar de alguna manera tal mecanismo (309;268;203;215;312;122).

También puede afirmarse sin dudas que este mecanismo es preglomerular, ya que las variaciones de presión arterial dentro de los límites mencionados, no repercutieron sobre la presión de filtración (75 mm Hg), la filtración glomerular, ni sobre la presión postglomerular, por ejemplo en los capilares peritubulares (15 mmHg) (96;268;317).

En último término la regulación la ejerce el tono miógeno de las fibras musculares de los vasos preglomerulares. Estas se contraen proporcionalmente al incremento de la presión arterial. Que la regulación es miógena lo demuestra el efecto que diversos fármacos paralizantes de la musculatura lisa ejercen sobre la circulación cortical. Tanto la papaverina (311) como la novocaina, cianida potásica (215), procaina, hidrato de cloral (343) o el SKT-525-A, o el fluoracetato (37) excluyen la autorregulación de forma que el flujo cortical aumenta de una manera lineal y proporcionada con la tensión arterial. El hecho de que a la vez que aumenta el flujo sanguíneo lo haga también la filtración glomerular, la presión intratubular y en los capilares peritubulares es indicio de que se debe a un verdadero aumento del flujo por las nefronas corticales y no solo expresión de un nuevo aumento sanguíneo por apertura de fistulas arterio-venosas, que desviarían la sangre de las nefronas y por ello la reducción del filtrado glomerular, y la presión peritubular, cosa que en ningún momento se ha podido evidenciar (311;317).

En favor de la idea de que la musculatura vascular regula el flujo por su contracción solo cuando la presión sanguínea supera los 90 mmHg y por lo tanto, bajo este nivel la fibra muscular no está contraída, está la observación de OCHWADT (215) THURAU y KRAMER (311) que no demuestran ningún aumento del flujo cortical tras la inyección de miorelajantes, si la tensión arterial era de 80 mmHg.

Según esto el estímulo que desencadena la contracción parece ser el simple aumento de la tensión sobre la pared vascular, que aumentaría la diferencia transmural de presiones. Esta hipótesis inicial de BAYLISS (18) parece confirmada cuando se observa que descensos de esta diferencia transmural, por diuresis osmótica, experimentos de "spot-flow", situaciones en las que aumenta la presión tisular intrarenal, se siguen de una vasodilatación renal y aumento del flujo sanguíneo renal (149; 26; 310; 135; 291; 307), a pesar de que el aumento de presión intrarenal entorpece la vía de salida venosa, aumentando a su nivel las resistencias. También parece evidente que la diferencia de presiones transmural sea el estímulo que directamente cause la contracción miógena. En efecto, múltiples autores, entre otros THURAU, KRAMER (312), SCHMIDT y SPENCER (261), han comprobado que el tiempo que discurre desde el aumento de presión arterial hasta que se presente la contracción vascular es de unos 5 a 10 segundos, que sabemos que es el que requiere el músculo para contraerse.

Otros autores (TAKEUCHI y col. 301) sin embargo creen que realmente es el gradiente de presión arteriovenosa el que determina las resistencias renales al flujo renal, ya que el aumento de presión venosa o linfática, que conducen a un descenso de ese gradiente se acompañan de un descenso de las resistencias renales, efecto que puede abolirse con la previa administración de papaverina, demostrando la naturaleza miógena de esta autoregulación.

Se han barajado otras posibilidades.

1) PAPPENHEIMER y KINTER (227;156) pensaron que la corriente sanguínea se disponía de forma laminar, esto es, los hematies en el centro de la corriente sanguínea y el plasma junto a las paredes, de forma tanto más llamativa cuanto más rápida era la corriente, por lo tanto cuanto mayor era la presión arterial. Esta disposición favorecería el que el plasma, con escasa cantidad de células, se escapara por las arterias aferentes que parten de las interlobulares en ángulo recto, y que a medida que la sangre se acerca a la corteza sería más rica en hematies, con hematocrito y viscosidad superior. Esta hipótesis, que explicaría el bajo hematocrito de los vasos medulares (329;281), trataría de explicar el aumento de las resistencias al flujo sanguíneo que aparecen con el ascenso tensional, por aumentar el hematocrito y viscosidad sanguínea en los territorios corticales.

Hay muchas razones para rechazar esta teoría de regulación pasiva de PAPPENHEIMER y KINTER; citaremos brevemente a continuación algunas de ellas:

a) Si es cierto que el hematocrito asciende a medida que la sangre se acerca a la corteza deberían existir diferencias entre la sangre de los glomérulos yuxtamedulares y corticales, sin embargo estas diferencias no la han podido evidenciar SLOTKOFF y LILLENFIELD (281).

b) El riñón perfundido artificialmente con plasma, desprovisto de células, también puede regular el flujo cortical ante modificaciones tensionales. Este hecho, que pone en evidencia el escaso papel de los hematies, tiene también valor en el sentido de que si en lugar de perfundir con plasma se hace con líquido no plasmático, el mecanismo autorregulador es activo solamente durante unos minutos, lo que hace pensar que en el plasma hay un factor o factores necesarios para el correcto funcionamiento de este sistema (311;343).

2) Tampoco parece aceptable la hipótesis de que la tasa metabólica del riñón, que para juzgarla puede tomarse como medida de reabsorción tubular de Na, pueda graduar el flujo sanguíneo. En otros órganos (músculo, corazón, etc.,) un aumento de su actividad se sigue de un aumento de su vascularización. En el riñón se observa todo lo contrario. En ex-

periencias de "Stop-flow" durante la diuresis osmótica se sabe que a la vez que decae la filtración glomerular, también lo hace la reabsorción tubular de Na, y el consumo renal de oxígeno; muestras ambas de un metabolismo renal descendido. En estas ocasiones, ya lo hemos dicho anteriormente, el flujo sanguíneo renal aumenta (169;307). También en el riñón diversos metabolitos del ATP, que normalmente se comportan como vasodilatadores (inosina, adenosina, ac. adenílico, etc.), se comportan como vasoconstrictores (307).

3) Está aún en discusión el papel que pueden jugar las modificaciones del fluido del túbulo contorneado distal a nivel de la mácula densa, sobre la circulación renal a través del aparato yuxtaglomerular.

El grupo de THURAU (307;313) mantienen la hipótesis de que un aumento de la concentración del Na \downarrow en el tubo contorneado distal, estimularía la liberación de renina por las células yuxtaglomerulares, que provocarían la vasoconstricción de la arteriola aferente, el descenso de la filtración, y con ello el Na que alcanza el tubo distal. La situación inversa, una baja concentración de Na en la mácula densa, daría lugar a la relajación arteriolar, por cesar la secreción de renina. Estos autores demuestran que cuando, por micropunción del túbulo contorneado distal, aumentan la concentración de Na en la mácula densa se provoca vasoconstricción renal. Este mecanismo probablemente podría explicar como las drogas saluréticas disminuyen la filtración glomerular y provocan vasoconstricción (342;243), en estos casos la concentración de Na en la mácula densa es mayor por no reabsorberse en el proximal.

4) Hay algunos autores como el grupo de GUYTON (105;85) que rechazan esta hipótesis de THURAU y col, y suponen que lo que realmente actúa sobre la circulación cortical es la osmolaridad del fluido en el túbulo contorneado distal. Las relaciones entre ellos se establecerían de forma que los aumentos de osmolaridad ocasionarían vasodilatación cortical y aumento del flujo renal, mientras que los descensos provocarían la respuesta inversa. También estos autores recurren al sistema renina-angiotensina para explicar los cambios del tono vascular. Tanto estos autores como muchos otros (26;149;281;310) han comprobado como la infusión de manitol hipertónico, urea, dextrán de bajo peso molecular, etc., causan aumento del flujo renal. Sin embargo la vasodilatación cortical que se observa tras la infusión de las soluciones hipertónicas no solo se puede explicar a través del aumento de la osmolaridad del fluido tubular, sino por un descenso de la concentración de Na en el mismo, aún cuando la solución infundida fuera de ClNa hipertónica, como ha demostrado GIEBISCH y col (105), o bien por el aumento de la presión tisular intrarenal, que sabemos tiene lugar durante estas situaciones de diuresis

osmótica, y que por descender la diferencia de presión transmural se sigue de relajación arteriolar.

Según el esquema BRITTON (36), (Figura F-1), los aumentos de concentración de Na en el fluido del tubo contorneado distal a nivel de la mácula densa, ya sea por un aumento de la filtración, ya sea por la administración de un diurético mercurial o por provocar una diuresis osmótica, facilitan el sistema transportador de renina, desde el lugar de su formación al citoplasma de la célula yuxtglomerular en la pared de la arteriola aferente, y tras ello a la formación local de angiotensina II, que provocará vasoconstricción preglomerular y descenso de la filtración glomerular.

En el caso contrario, cuando la llegada de Na al túbulo distal disminuye, la renina se acumula en forma de gránulos que pasan a la arteriola eferente, en donde, tras la formación de angiotensina origina vasoconstricción, aumento de las resistencias postglomerulares, favorece la filtración, y secundariamente, tras su llegada a la circulación sistemática, aumenta la presión arterial y con ello la presión de filtración. Por otro lado al cesar el paso de renina al citoplasma de la célula yuxtglomerular, disminuye la vasoconstricción de la arteriola aferente, y facilita la filtración glomerular, lo que aumentando la carga de Na en el túbulo distal tiende a frenar todo este mecanismo. De esta manera la concentración de Na a nivel de la mácula densa interviene en la regulación de la filtración glomerular.

Parece indudable que el efecto es realmente de ión Na, y no del Cl, puesto que si se perfunde el túbulo distal con cloruro de colina no se obtiene ningún cambio, y sí cuando se hace con NaBr (313).

El sistema renina-angiotensina intrarrenal parece que no solo regula el filtrado glomerular a partir de cambios del Na en el túbulo distal, sino también ante modificaciones de la tensión arterial. Es indudable que un aumento de la tensión arterial aumenta la filtración glomerular, y con ello la carga tubular de Na. Este aumento de Na a nivel de la mácula densa, a través de la liberación de renina, y formación preglomerular de angiotensina reduce secundariamente la filtración glomerular. El efecto opuesto se observa en caso de descenso de la tensión arterial, a la vez que se observa un espasmo postglomerular que aumenta la presión de filtración. Este último, provocado por la liberación de renina a la arteriola eferente.

5) Para terminar este capítulo de la regulación del flujo renal a nivel cortical queremos decir unas palabras sobre el papel del sistema nervioso.

Dijimos antes que tanto el riñón denervado, como el aislado, sigue regulando el flujo sanguíneo, y prueba de ello es que el riñón humano transplantado sigue manteniendo su flujo sanguíneo, sin embargo ello no significa que el sistema nervioso no actúe de alguna manera sobre él.

ENGELHORN (85) registró en los nervios renales salvas de impulsos nerviosos centrípetos, sincrónicos con el pulso. GAUER, HENRY y REEVES (103) provocan diuresis cuando dilataban la aurícula del perro con un balón. Este efecto se anulaba tras la vagotomía. Por otra parte el estímulo del nervio renal descende la diuresis, a la vez que se sigue de vasoconstricción renal y descenso del filtrado glomerular (6). DIETER (76) observa que la actividad de los nervios renales se frena cuando aumenta la presión arterial, y se eleva en el caso contrario. Este autor supone que el llenado auricular estimula algunos receptores que por vía vagal, y tras alcanzar el sistema nervioso central, se inhibiría el influjo nervioso sobre el riñón, con vasorelajación y diuresis. El vaciamiento de las aurículas por el camino inverso originaría vasoconstricción y descenso del filtrado glomerular.

En patología es posible que por mediación de influjos nerviosos la hipoxia da lugar a vasoconstricción, ya que esta respuesta no tiene lugar en el riñón denervado (164). Los quimiorreceptores de esta situación hipóxica parecen localizados en aorta y carótida, ya que la denervación del sinus carotideo anula toda respuesta renal a la hipoxia (165).

Si las modificaciones circulatorias renales provocadas por el ejercicio o la hemorragia e hipovolemia son mediadas por los nervios renales es aún motivo de controversia, aunque puede rechazarse casi con toda seguridad que en esta última situación juegan algún papel los nervios renales.

Sea como fuere los nervios renales parece que solo ejercen su influjo sobre la circulación cortical, en donde MOFFAT (206) descubría fibras adrenérgicas, y no en los vasos medulares en donde estaban ausentes.

REGULACION DE LA CIRCULACION MEDULAR

Ya hemos dicho más arriba que la circulación medular carece de mecanismo autorregulador, por lo que queda a merced de los cambios de la tensión arterial, de manera que aumenta de forma lineal con los ascensos de esta última. De esta manera puede explicarse el descenso de la capacidad de concentración que sigue el aumento de la tensión arterial, o la diuresis que puede observarse en ciertas crisis hipertensivas. En estas circunstancias se ha comprobado que existe un acortamiento del tiempo de tránsito medular (308).

Algunos autores como THURAU (307) relacionan la ausencia de autorregulación con la pobreza de gránulos de renina, demostrado por PEART (234) y BROWN y col. (39), en los glomerulos yuxtamedulares.

En estas condiciones no debe extrañar que el flujo sanguíneo en las nefronas yuxtamedulares quede expuesto a múltiples modificaciones según la situación del organismo, por ejemplo a la volemia, deshidratación, tensión arterial, o a influencias farmacológicas diversas (xantinas, diuresis osmótica, aminofilina, tiroxina, etc.).

THURAU, DEETJEN y KRAMER demuestran que el tiempo de tránsito medular, medido con su método original de curvas de dilución de colorantes, se acorta durante la diuresis acuosa (309). En estas circunstancias el flujo medular puede aumentar el 70%. Por el contrario la deshidratación enlentece el flujo medular, a pesar de que hasta ahora no se ha demostrado que la hormona antidiurética en concentraciones fisiológicas tenga efecto vasoconstrictor sobre los vasos medulares, aunque si puede tenerlo a concentraciones superiores.

Es difícil determinar en el hombre el flujo medular, probablemente el único método que proporciona resultados reales es el elaborado por THORBURN (303) empleando el Kr^{85} . (Figuras Me-1 y Me-2). En su ausencia ha venido utilizándose la tasa de extracción de PAH (E_{PAH}), que representa el tanto por ciento del PAH que llega por la arteria renal, que es extraído por el riñón. Como actualmente se sabe que el PAH, así como también el Diodrat, solamente es excretado por los túbulos contorneados corticales (280), el E_{PAH} es expresión del porcentaje de sangre que circula por la corteza renal. Aunque queda aún por esclarecer si la médula externa, es decir los túbulos de las nefronas yuxtamedulares, pueden o no extraer PAH, parece que este módulo (E_{PAH}) puede utilizarse como medida de la circulación medular, pues THURAU observa con el método fotométrico modificaciones paralelas a las obtenidas con el cálculo de la E_{PAH} (240).

Empleando este método de REUBI (251) se ha observado que la infusión de soluciones hiperosmóticas (240; 192; 34; 26), por ejemplo de manitol al 20%, provocan un descenso de la E_{PAH} , mientras que el C_{PAH} permanecía igual o aumentaba. Esto ha sido interpretado como expresión de la derivación de la circulación por terrenos renales que no extraen PAH, es decir por la médula. Según ellos hay un aumento del flujo medular. Poco se sabe sobre el mecanismo por el cual el manitol modifica la resistencia vascular, pero para BERMAN y col. (26), sería una acción directa del manitol sobre la circulación renal no demostrable en otros lechos vasculares (Quizás por aumento de la presión intrarrenal).

De la misma manera que el aumento de la tensión arterial produce un aumento de la perfusión medular, su descenso, la hipotensión, y también la hipovolemia, (PABST y GAUER 224; 225), disminuyen la velocidad de flujo medular y con ello, como veremos posteriormente se aumenta la capacidad concentradora del riñón. Así puede explicarse como en ciertas situaciones de la patología humana, como el enfermo cirrótico con ascitis o el nefrótico, en las que denomina la hipovolemia sistémica y frecuentemente también la hipotensión, es habitual encontrar un descenso de la eliminación renal de agua libre de sustancias osmoactivas.

A través del aumento del flujo medular es como se explica la poliuria que puede desencadenarse en el hombre y en los animales tras la inyección de adrenalina, angiotensina, aminofilina (48) y aún tras la vasopresina cuando esta se administra en dosis superiores a las fisiológicas (97;322). La cafeína y otras xantinas basarían su efecto diurético en el mismo principio (100).

De la HAD acabamos de decir que puede comportarse paradójicamente como diurético, descendiendo la concentración de la orina. Esto solo ocurre cuando se administra en dosis tales que provocan reacción hipertensiva y con ello aumento de la perfusión medular. Sin embargo en dosis fisiológicas su efecto antidiurético aumentando la reabsorción de agua libre a nivel del colector, no solo se debe a un efecto de la hormona sobre la pared tubular aumentando su permeabilidad, sino también por un efecto directo vasoconstrictor sobre las arteriolas eferentes de los glomérulos yuxtamedulares que enlentece el flujo medular permitiendo la retención de sustancias osmolares en la papila. En efecto, ya SCHAUMANN en 1937 mostró como la hormona reducía el flujo renal y la filtración glomerular sin que el descenso de la diuresis fuera proporcional a ello (258), THURAU, DEETJEN y KRAMER (309) demuestran que la HAD reducía el flujo medular. Recientemente FOURMAN Y KENNEDY (97) han confirmado este efecto sobre la circulación medular, afirmando que los vasos eferentes glomerulares, de los que se originan los vasos rectos, son sensibles a la HAD.

A pesar de todos estos datos muy poco es lo que sabemos sobre la hemodinámica de la circulación medular, principalmente en el hombre, en el que tenemos que recurrir a métodos que, además de incruentos son siempre poco exactos e indirectos.

SIGNIFICADO FUNCIONAL DE LA CIRCULACION MEDULAR

La circulación medular, su cuantía y su velocidad, repercute directamente sobre la capacidad concentradora de la médula, su principal y característica propiedad. Esta influencia la realiza a través de tres vías

principales: a) Mantenimiento de la hiperosmolaridad medular; b) concentración de urea en papila renal; c) concentración de albúmina. A su vez la médula influye sobre la circulación en la vasa recta.

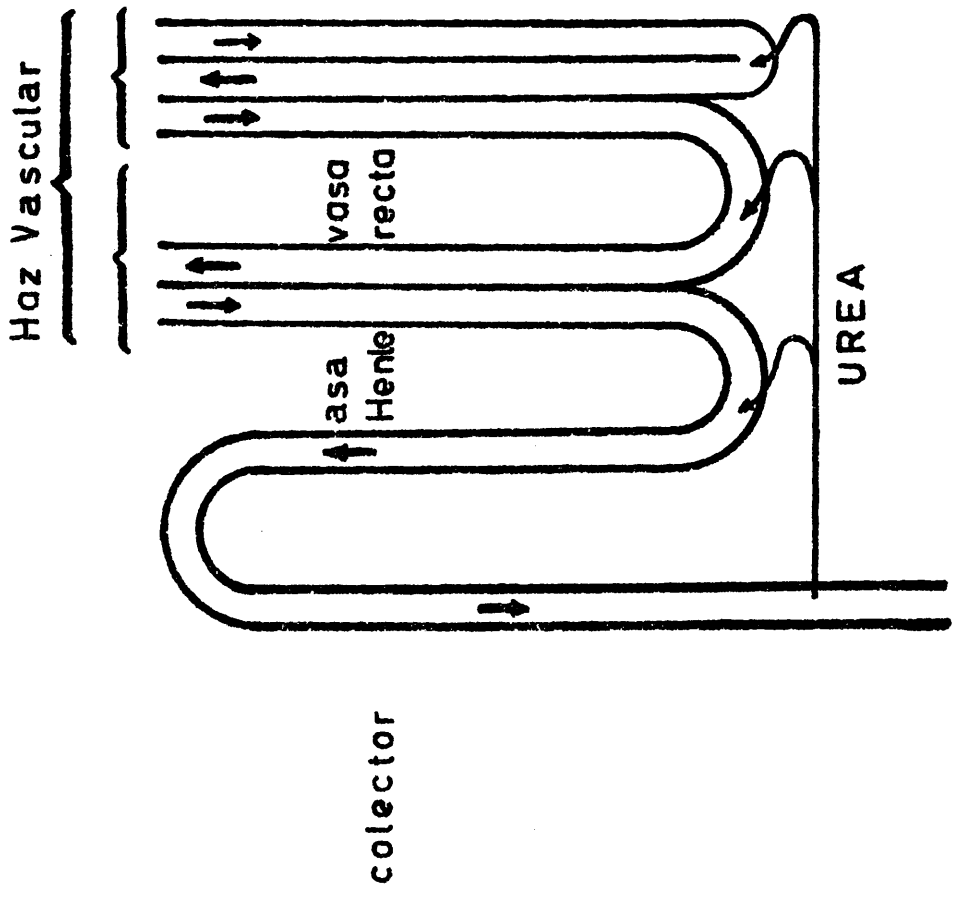
Entre estructuras tubulares de la médula, intersticio y vasos existe una serie de influencias mutuas que nos hacen ver a todas ellas, dependientes a su vez de las nefronas yuxtamedulares, como una unidad funcional dispuesta para regular la reabsorción de agua libre.

a) PAPEL DE LA CIRCULACION MEDULAR EN EL MANTENIMIENTO DE LA OSMOLARIDAD MEDULAR.

En todas las situaciones en las que sabemos que aumenta el flujo medular, por ejemplo durante la hipertensión arterial espontánea o farmacológica (noradrenalina, angiotensina, pitresina), hipervolemia, diuresis acuosa y osmótica, dextrán de bajo peso molecular, aminofilina y otras xantinas, etc., se puede observar un descenso de la capacidad de concentrar la orina y una diuresis de orina isotónica. En todas éstas circunstancias en las que sabemos que la circulación cortical no se modifica por estar autorregulada, se encuentra un acortamiento llamativo del tiempo de tránsito medular y un descenso del $T_m^c_{H_2O}$.

Este fenómeno viene explicándose por la limpieza que la vasa recta, en su trayecto por la papila renal, produce de sustancias osmoactivas, principalmente de Na (306;308). En efecto, todos estos iones pueden difundir pasivamente a través de la fina y porosa pared de los capilares de la papila renal y de la vasa recta ascendente. Cuando el tiempo de tránsito es largo, por ejemplo en la hipotensión deshidratación o hipovolemia, pronto se establece un equilibrio de concentración osmolar dentro y fuera del vaso, por lo que la circulación extrae una mínima cantidad de solutos medulares. Por el contrario en la situación opuesta, cuando el flujo es rápido, en ningún momento llega a establecerse una igualdad de concentraciones de Na entre el interior y el exterior de los vasos, de forma que se mantiene un gradiente osmolar que facilita el paso continuo de sustancias osmoactivas desde el intersticio hacia el interior de los vasos, que conduce a la deprivación, a veces absoluta, osmolar de la médula renal.

Esta relación entre flujo medular y osmolaridad medular ha sido expresada matemáticamente por diversos autores. BERLINER (23) encuentra que la concentración de la orina es inversamente proporcional al flujo medular. PINTER y SHONET (242) calculan también que la concentración de Na en la punta de la papila debe ser inversamente proporcional a la tasa del flujo medular.



**UREA Y SISTEMA CONTRACORRIENTE
(según LEVER y KRIZ)**

FIGURA F-16

Por razonamiento matemático GÜNZLER (308) elabora una fórmula más compleja que correlaciona la concentración osmolar en la punta de la papila con los valores del flujo sanguíneo y otros factores vasculares. Sobre ellas ya tuvimos ocasión de hablar cuando tratamos el capítulo dedicado al método.

La pared de la vasa recta en su trayecto ascendente, no solo es permeable para el Na, permitiendo su paso desde el intersticio hacia el interior del vaso, sino que también facilita su paso desde la luz vascular hacia el intersticio y rama descendente del asa de Henle que está íntimamente acoplada a ella en el anillo vascular periférico (Figura F-9). En efecto, CHINARD y ENNS (56) inyectando en la arteria renal un indicador del filtrado glomerular - la inulina - con Na isotópico, observaron que este ión aparecía en la orina final mucho antes que la inulina, lo que hacía pensar en la existencia de un shunt, bien de tipo intratubular o bien de tipo vascuлотubular. Mientras que el primer tipo no ha podido ser demostrado hasta la actualidad, la disposición anatómica de la vasa ascendente con la rama descendente del asa de Henle, en el anillo vascular periférico, descrito por LEVER (187), así como las características estructurales de la pared de ambos sistemas, permiten que exista una derivación del Na desde la vasa recta hasta el asa de Henle sin haberse filtrado por el glomérulo, y por ello que aparezca en la orina antes que la inulina. Lo mismo sugieren los estudios de MOREL y LECHENC (210) cuando inyectan el Na directamente en la vasa recta.

b) SISTEMA VASCULAR MEDULAR Y CONTRACORRIENTE DE UREA

Fueron LEVINSKY y BERLINER (188) los primeros que observaron que las dietas hipertónicas aumentaban la capacidad concentradora del riñón así como la excreción de urea. Las dietas carentes de proteínas originaban la situación inversa. (157). Esta observación que ha sido confirmada por otros autores, y que actualmente es aceptada por todos, fué explicada inicialmente por aumentar la concentración de urea en la papila renal, ya que también se reproducía la misma situación tras la adición de urea a la dieta (86).

Hoy se sabe que aproximadamente el 50 % de urea filtrada se reabsorbe por la circunvolución proximal, y que solo una pequeña fracción filtrada alcanza la orina final, ya que la urea difunde pasivamente desde el ducto colector hacia el intersticio medular. A estas conclusiones llegó SHANNON (270) por cálculos desde las relaciones $C_{urea}/C_{creatinina}$ y $C_{creatinina}^{orina}/C_{plasma}$, y LASSITER (117;183) de estudios de micropunción tubular.

Actualmente la mayoría de los autores admiten que la urea atraviesa

la pared del ducto colector de forma pasiva, así como también la de los vasos rectos de la médula y del asa de Henle; a pesar de esto algunos autores como SCHMIDT-NIELSEN(262) y BRAY y PRESTON (35) apuntan la posibilidad de que el transporte de la urea sea activo, ya que en ciertas circunstancias las ratas pueden desarrollar en el tejido papilar concentraciones de urea superiores a las de la orina excretada. Sin embargo esto no pudo ser comprobado por los estudios de PIGEON y EPSTEIN (239).

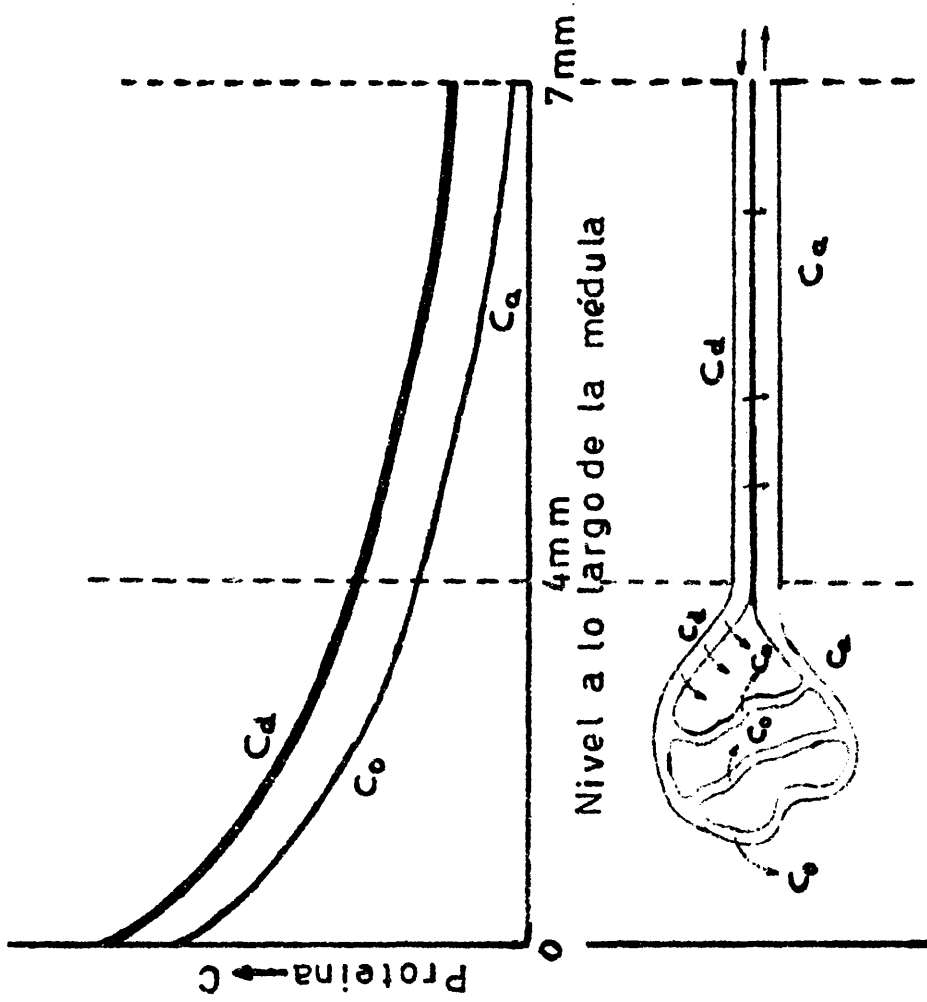
Por determinaciones directas de urea en el intersticio medular, así como en la vasa recta y asa de Henle (326), sabemos que en todos ellos la concentración de la misma es muy superior a la que presenta la sangre sistémica. Sin embargo esta hiperconcentración de urea, únicamente se encontró en aquellos animales en los que pudo demostrarse zonación de su circulación medular (ver más arriba), (por ejemplo en gato, rata, conejo, pero no en el cerdo que carece de zonación). Por esto la urea no solo aparece hiperconcentrada en la papila renal, sino también en la zona interna de la médula externa (262), en donde sabemos que una espesa red capilar rodea a los haces vasculares.

LEVER y KRIZ (187) con la descripción de la especial disposición en anillos concéntricos de la vasa recta, y sus relaciones con el asa ascendente de Henle y tubo colector parecen explicar el mecanismo contracorriente por el que la urea puede llegar a alcanzar las altas concentraciones a las que se la encuentra en la médula y demás estructuras medulares. Para estos autores la urea difundida desde el colector hacia el intersticio podía penetrar desde este, a través de los capilares medulares, al interior de los vasos ascendentes. Desde estos difundiría pasivamente a los descendentes de su inmediata vecindad. De esta manera se establecería un sistema contracorriente que concentraría la urea en la pars descendens de la vasa recta tanto más cuanto más se aproxime a la papila. Si esto tiene lugar en el anillo central vascular, algo similar ocurre en el periférico entre la rama ascendente vascular y la descendente fina del asa de Henle, que está en íntimo contacto con dicho vaso. Por ello la urea difunde pasivamente desde el vaso al tubo y adquiere concentraciones crecientes a medida que el asa de Henle profundiza en la papila.(Figura F-16).

Vemos pues que el sistema vascular de la médula no solamente juega un papel en el mantenimiento de la osmolaridad medular sino que también es capaz de crearla por sí misma, a través de la circulación contracorriente de urea.

c) CIRCULACION MEDULAR Y ALBÚMINA:

Hemos dicho que los animales alimentados con dietas hipoproteicas (188), así como también en el hombre en malnutrición se presenta un trans-



MULTIPLICACION CONTRACORRIENTE DE ALBÚMINA
 EN LA VASA RECTA (W.S.WILDE Y C.VORBURGER)

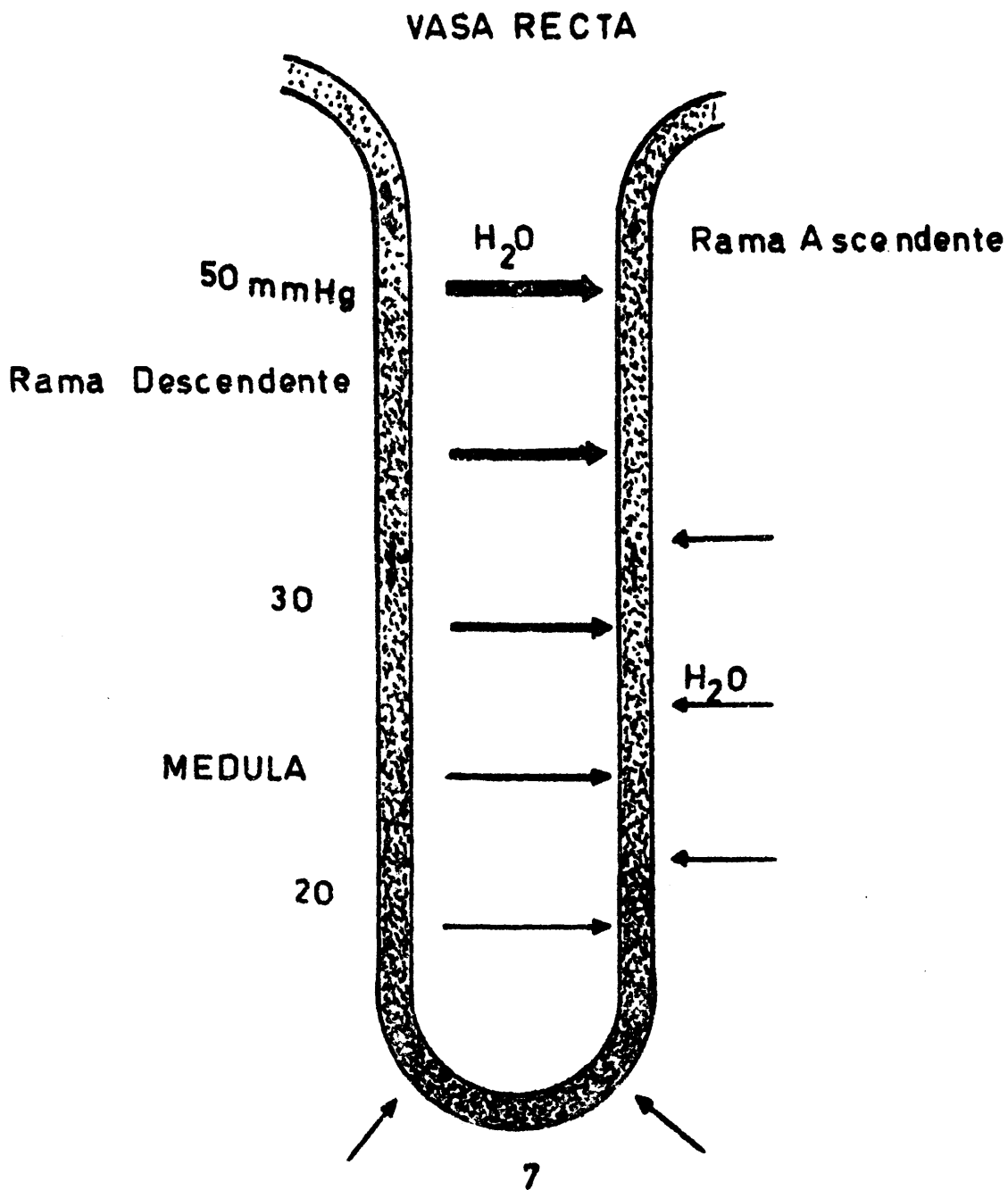
FIGURA F-17

torno de la concentración de la orina (157) que se ha interpretado como resultado del empobrecimiento medular en urea. Sin embargo actualmente se cree que no es ello todo puesto que a lo largo de la vasa descendente las proteínas intravasculares se van concentrando por lo que aumenta la presión coloidosmótica y con ello también el paso de agua desde el intersticio hacia los vasos ascendentes.

Por estudios autoradiográficos de cortes medulares inyectados previamente con Albúmina I^{131} se demuestra como en este sector renal se acumula un exceso de albúmina (28;181) que llega a ser dos o tres veces superior a la presente en la corteza. Las muestras de plasma obtenidas de la vasa recta por micropunción han demostrado que la albúmina aparecía con una concentración 1,26- 1,66 veces superior a la que estaba en la sangre venosa sistémica (GOTSCHALK y col. (118), THURAU y col (314); ULLRICH y col (328), WILDE y col (350), WILDE y VORBURGER (351) encuentran también un aumento de la concentración de la albúmina a lo largo de la vasa recta descendente, que en la papila llega a ser 3,3 veces el valor hallado en los capilares de control. (Figura F-17).

Ha habido discusión sobre la localización de la albúmina, ya que mientras unos autores creen que es parcialmente extravascular (352), otros creen que es totalmente intravascular (52). En principio viendo la estructura de la pared del vasa recta, que aunque fina y parcialmente fenestrada, en ningún momento desaparece la continuidad de la membrana plasmática (206) nos hace pensar que es difícil que a su través pueda existir un paso de grandes moléculas. Por otro lado si la albúmina se acumulara en el intersticio la oclusión linfática debería seguirse de su acúmulo en el mismo. Sin embargo las experiencias de este tipo no modifican el contenido medular de albúmina, y si lo aumentan en la corteza y médula externa renal, lo que probablemente se debe al acúmulo de proteínas normalmente filtradas por los glomérulos y reabsorbidas por los túbulos (53), CARONE y col. han investigado este problema administrando intravenosamente albúmina marcada con I^{131} o con fluoresceína, y encontrado que absolutamente toda la albúmina es intravascular (52).

La ultraestructura de la vasa recta puede servir para explicar como se concentra la albúmina a lo largo de la vasa recta. El endotelio del ramo descendente es grueso por lo que es improbable que permita el paso de Na, colorantes como el azul Evans, albúmina de una manera pasiva. En cambio no pueden impedir el paso del agua, si es que las fuerzas que intervienen en la ley de Starlin se inclinan en su favor. Por el contrario tanto los capilares de la médula renal como la vasa ascendente de la vasa recta poseen un recubrimiento endotelial de citoplasma fino y fenestrado que permite el paso no solo de agua, sino también de electrolitos y colorantes, aunque no de la albúmina.



GRAMA SOBRE EL PAPEL DE LA VASA RECTA EN LA CENTRACION DE LA ORINA. Intercambio de agua.

(de CARONE, EVERETT, BLONDELL, STOLARCYK)

FIGURA F-18

Dada esta disposición estructural nada tiene de particular que a lo largo de la vasa descendente exista una salida de agua, no acompañada de electrolitos ni de albúmina, favorecida por la presión hidrostática vascular y dificultada por la presión coloidosmótica del plasma y la presión osmótica de los electrolitos intravasculares. La presión hidrostática al comienzo de la vasa recta es de unos 50 mm Hg. mientras que la presión coloidosmótica plasmática es de 20-25 mm Hg. Dado que la presión osmótica intray extravascular es similar, existe una sobrepresión intravascular que fuerza la salida de agua desde el vaso hacia el intersticio. A lo largo del ramo descendente vascular la presión hidrostática intravascular desciende progresivamente hasta igualarse a la coloidosmótica. De forma paralela a la evolución de la presión hidrostática, la salida del agua va reduciéndose hasta anularse totalmente.

Por este movimiento de agua desde el interior hacia el exterior del vaso las proteínas plasmáticas van concentrándose hasta el grado encontrado por los autores que anteriormente hemos citado (Ver figura F-18).

La presión arterial, que al inicio de la vasa recta es de unos 50 mm Hg. desciende a razón de 6,5 mm Hg/mm. de rama descendente, hasta llegar a la papila y rama ascendente es donde es inferior a 7 mm Hg. (264). En estos lugares a través de los vasos de la papila, en todo el territorio del ascendente la diferencia de presiones permite que exista un paso constante de agua a su interior desde el intersticio, o desde la rama descendente vascular o desde el ducto colector. De esta manera las proteínas plasmáticas que se habían concentrado a lo largo de la rama descendente vuelven a diluirse en la papila y rama ascendente.

Este intercambio de agua en el sistema contracorriente de los vasos medulares también repercute sobre la capacidad concentradora del riñón. En efecto, a lo largo de la vasa recta hay un intercambio de agua que supone aproximadamente el 60% de la plasmática, lo que contribuye a reducir considerablemente el flujo medular, su velocidad y con ello también las posibilidades de limpieza medular de elementos osmoactivos. Por otro lado el aumento de viscosidad que sufre el plasma sanguíneo, aunque relativamente pobre en hematies, contribuye a prolongar el tiempo de tránsito a través de la médula, lo cual, como sabemos, repercute estrechamente sobre la osmolaridad medular, conservando el gradiente salino.

Hemos visto tres mecanismos por los que la circulación medular repercute sobre el grado de osmolaridad del intersticio papilar y por ello también sobre la capacidad concentradora del riñón.

Sin embargo sabemos también que el intersticio repercute sobre la circulación en la médula, de manera que al modificarse esta se acentúa la modificación intersticial.

En hidropenia el gradiente osmolar es mayor, por lo que la médula facilita la salida de agua desde la vasa descendente hacia el intersticio concentrándose el plasma vascular. De esta manera se enlentece el flujo sanguíneo contribuyendo a que el gradiente osmolar de la médula aumente aún más cerrando un circuito que tiende a retener agua en el animal hidropénico. Por el contrario en situaciones de sobrecarga acuosa u osmótica el flujo tubular es rápido, hay menor reabsorción de Na, y el intersticio medular posee menor osmolaridad, por ello la salida de agua desde la rama descendente vascular es menor, y menor también su viscosidad, de manera que la reducción del flujo es menor, y por ello tiende a descender aún más la osmolaridad de la médula.

Parece que también el intersticio repercute sobre la circulación medular, regulándola, pues WELLS y col. (345) han observado que cuando la osmolaridad papilar aumenta la circulación en la vasa recta se enlentece, sin embargo no podemos decir con seguridad como tiene ello lugar.

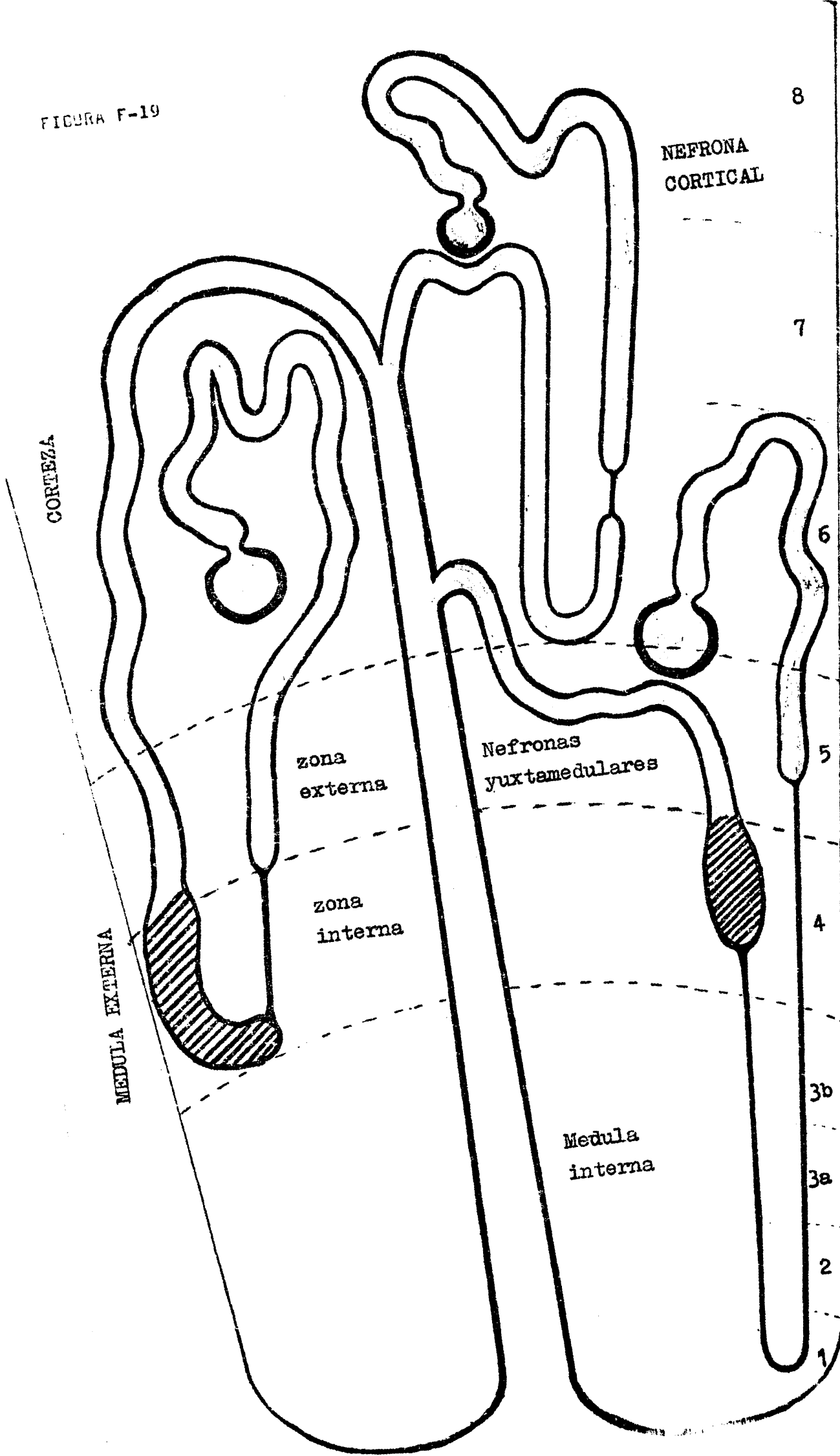
LA NEFRONA TUBULAR Y LA CONCENTRACION DE ORINA

Al referirnos al problema de la concentración de la orina y quererlo localizar es una porción especial de la nefrona, tenemos que recordar que es en el trayecto medular de los tubos colectores en donde tiene lugar la concentración definitiva de la orina, pero que para que esto tenga lugar es indispensable que en la médula exista un gradiente hiperosmolar que fuerce la salida de agua desde el interior del colector hacia la médula. Ya veremos que el origen del gradiente osmótico está en el asa de Henle, mantenido, potencializado o modificado por la circulación medular. Por otra parte también en los túbulos contorneados distales existe un cierto grado de concentración de orina, dependiente como en los colectores de la presencia de HAD, puesto que la orina que penetra en ellos es hipotónica y la que sale isotónica. Según esto existen tres fases en el mecanismo de concentración, aceptadas por multitud de autores (WENSSON y ANSLOW 346, WIRZ 356; ULLRICH 327; BUCHBORN 50,41,47).

La fase I tiene lugar en el asa de Henle en donde la orina que penetra en ella desde el contorneado proximal es isotónica con el plasma, mientras que el fluido que sale de ella por la rama ascendente es hipotónica. Si ello ocurre así, es por la reabsorción activa de Na^+ y Cl^- , sin ir acompañada de agua.

La fase II del proceso concentrador comienza en la rama ascendente de Henle, contorneado distal y parcialmente también en el colector. En esta fase se logra concentrar el fluido hipotónico que llega de la ra-

FIGURA F-19



ma ascendente de Henle hasta la isotonia. Pero esto solamente tiene lugar en presencia de la HAD; ya que permeabiliza el túbulo para que el agua siga al Na^+ (Cl^-) y demás iones tras su reabsorción activa, y que el fluido tubular se haga isoosmótico con respecto al plasma e intersticio circundante. En ausencia de HAD, como ocurre cuando existe sobrecarga acuosa, falta la permeabilidad del túbulo, por lo que la reabsorción de solutos ocasiona un descenso de la osmolaridad del fluido tubular y una orina hipotónica.

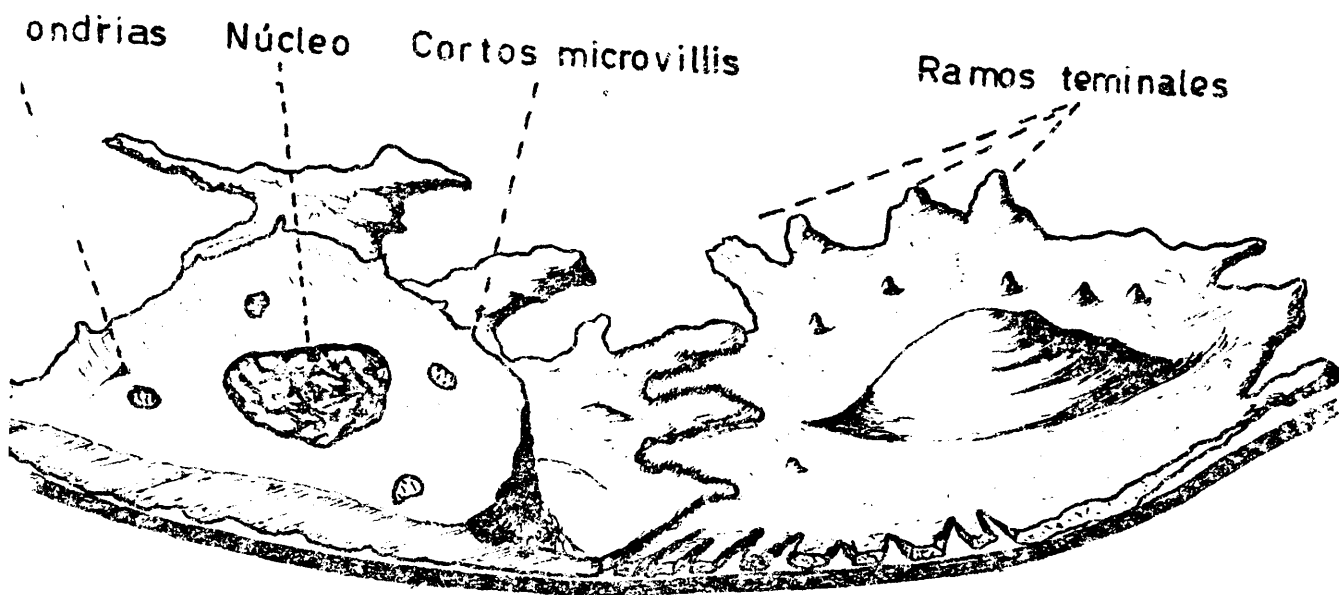
FASE III,- Tiene lugar en el colector, por reabsorción exclusiva de agua libre de sustancias osmóticamente activas. Como hemos dicho es dependiente de la presencia en la médula de un gradiente osmótico, y de HAD que permeabilice la pared al paso del agua. Por esto solo tiene lugar en situaciones de hidropenia.

Pero si está claro el lugar en el que se localiza cada una de estas fases, debemos de hacer la siguiente salvedad. Sabemos que no todas las nefronas tienen la misma constitución anatómica, puesto que solamente las asas de Henle de las nefronas yuxtamedulares penetran en la médula interna y alcanzan la papila : mientras que las asas de Henle de las nefronas corticales únicamente penetran por la médula externa. De esto se deduce que la fase I solamente tiene lugar en las nefronas yuxtamedulares, por lo que la III, solo depende de la actividad de estas mismas nefronas. Por otra parte en los túbulos distales de las corticales falta la fase II, ya que al no existir fase I en ellos tampoco el fluido que les alcanza llega hipotónico, y por ello falta la concentración. Este hecho, el que no todos los túbulos distales procedan de nefronas funcionalmente similares, ha de hacernos ser cautos al valorar los datos que las micropunciones proporcionan, y nos hagan incurrir en errores. (Fig. F-19).

Antes de estudiar detalladamente cada una de estas fases queremos detenernos un momento en la descripción de los detalles anatómicos, microscópicos y submicroscópicos de cada segmento tubular.

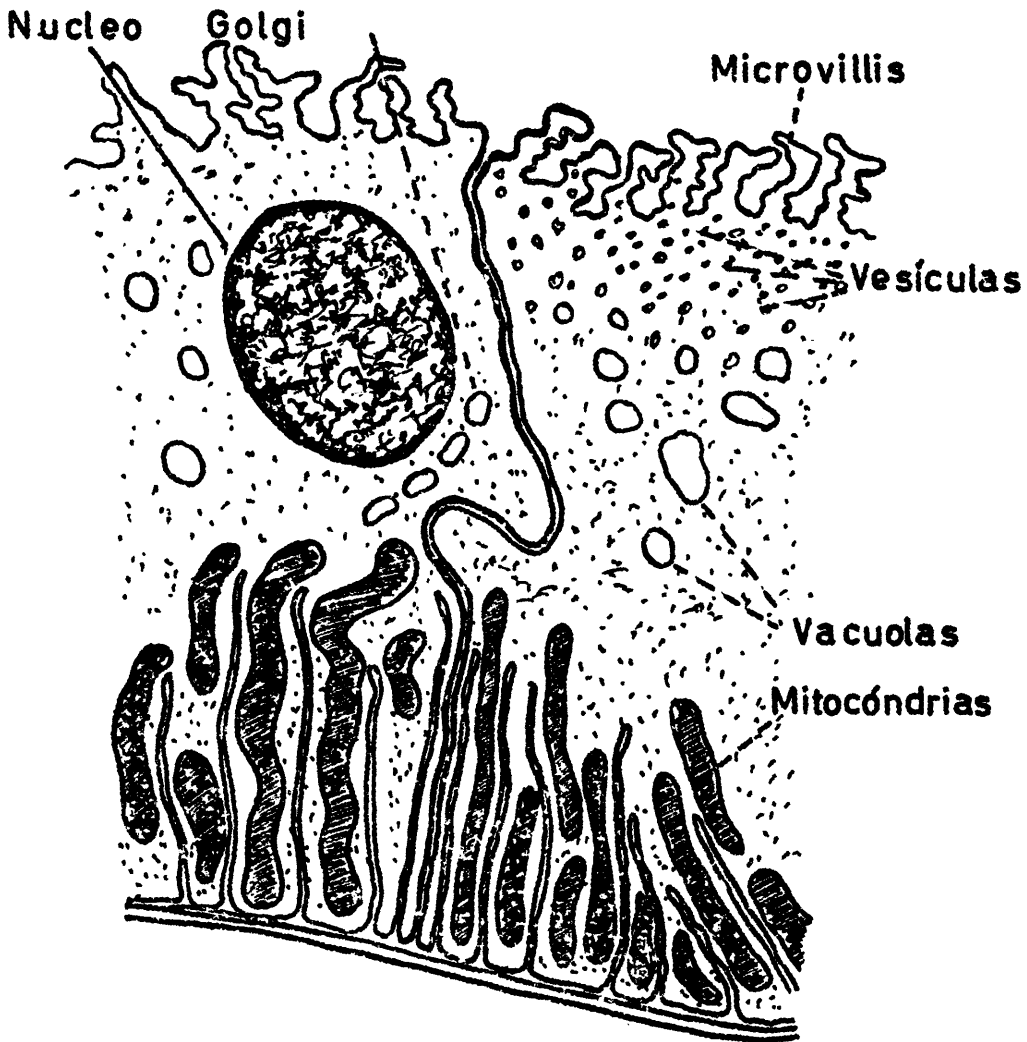
Asa de Henle: Comenzaremos por esta ya que en ella se localiza la primera fase del mecanismo concentrador diluyente.

Si tomamos como modelo de la misma la correspondiente a una nefrona yuxtamedular, que es en las que realmente está bien desarrollada, la vemos formada por una rama descendente recta, continuación del tubo contorneado proximal, que penetra en la médula hasta alcanzar el vértice de la papila, en la que cambia de sentido y se hace ascendente hasta alcanzar la corteza renal. En este trayecto a través de la médula ha tomado íntimo contacto con los ramos ascendentes de la vasa recta, principalmente con los del anillo vascular periférico (ver LEVER y figuras), y con los conductos colectores.



CELULA TUBULAR DEL ASA DE HENLE PROXIMAL
(de J.A.G.RHODIN)

Figura F-20



CELULA DEL SECTOR ANCHO DE LA RAMA DE HENLE
(de J.A.G. RHODIN)

Figura F-21

Mientras que el asa de Henle descendente, y el trayecto por la médula interna del ascendente, es de paredes finas, una vez que alcanza el límite entre médula interna y externa, el grosor del tubo epitelial aumenta (Ver figura F-19).

La pars descendens (252) posee una pared de células con citoplasma claro, con escasa cantidad de mitocondrias y ribonucleoproteínas; las células en su conjunto son planas, adaptadas a la membrana basal sin emitir rugosidades. La superficie luminal también es casi plana, aunque pueden observarse prolongaciones citoplasmáticas aisladas, cortas y romas, reminiscencias de las numerosas que se hallan en las células del túbulo proximal. Los bordes de las células aparecen aserradas y entrelazados con los de las células vecinas. La estructura de este epitelio, concretamente la escasez de mitocondrias y de ribonucleoproteínas, hace suponer que existe poca actividad metabólica a este nivel, principalmente relacionada con la glicolisis aerobia y con la síntesis proteica (Fig. F-20).

La porción fina del ascendente está constituida también por células planas, con citoplasma estrecho, que descansa sobre la membrana basal, y que por sus bordes digitiformes, semejantes a los de una estrella marina, se enlaza con las células vecinas. A este nivel existen uniones intercelulares conocidas como "barreras terminales" (Terminal bars) (RHODIN 253) de gran importancia funcional según las ideas actuales (FARQUHAR PALADE 9). Como las células de la pars descendens, también éstas tienen pequeño número de mitocondrias y muy pocos microvilis proyectados hacia la luz tubular.

A pesar de que ambas ramas del asa de Henle tienen una estructura aparentemente igual, recientemente OSVALDO, LATTA (223) y LAPP y NOLTE (179) han descrito algunas diferencias estructurales que hacen suponer que también existen diferencias funcionales.

Estos autores descubren en las células del descendente mayor número de microvillis en la superficie luminal y de ondulaciones en la basal, que en las del ascendente. Ello aumenta la superficie libre y basal y habla en favor de un paso de fluidos a su través.

En el ascendente LAPP y NOLTE describen una estratificación de la membrana basal que no existe en el descendente y que probablemente se relaciona con la impermeabilidad de este tubo para el agua.

En el sector grueso del ascendente, ya en la médula externa, las células tubulares tienen mayor altura y grosor, son ricas en mitocondrias que se agrupan en paquetes densos, cuyo eje longitudinal se dispone perpendicular a la membrana basal. En la superficie libre de la célula pueden encontrarse pequeño número de microvillis, lo mismo que el sector delgado de la misma rama. Mientras que la porción basal de la célula tiene aspecto oscuro por la gran cantidad de mitocondrias, y la membrana basal se introduce entre estas estructuras, el polo luminal de la célula es claro, sin mitocondrias, con algunas microvesículas, rodeadas por una membrana lisa, de la misma estructura que la celular, adheridas algunas a la superficie medular. (figura F-21).

Desde un punto de vista morfológico RHODIN (252) supone que la rama descendente no tiene reabsorción activa desde la luz tubular, ya que estas células poseen pequeña cantidad de mitocondrias y pocos pliegues basales y lumbales. También cree que las células finas del ascendente carecen de estructuras que justifiquen un transporte activo a su nivel, tal como mitocondrias con su carga enzimática.

Por el contrario el brusco cambio estructural de las células a nivel de la médula externa le hacen suponer que en ellas existe una actividad metabólica sumamente intensa, para la que las mitocondrias aportarían la energía necesaria. Se sabe que a este nivel hay síntesis y excreción activa de amoníaco, lo cual está a su vez relacionado con la acidificación de la orina. RHODIN relaciona las microvesículas del borde luminal de la célula con esta función de formación y excreción de amoníaco e hidrógeno.

Estos datos morfológicos, la aparente ausencia de diferencias entre la rama descendente y ascendente (214), ha dificultado la comprensión de la génesis de la hiperosmolaridad medular (283), sin embargo, ya hemos visto, que, entre ambas ramas del asa existen diferencias estructurales relacionables con la diferencia funcional.

Por una parte la impermeabilidad para el agua en la rama ascendente queda justificada por el mayor grosor de la membrana basal a ese nivel (179). Repetidamente (283) se ha rechazado un proceso de reabsorción activa de Na^+ (Cl^-) en la rama ascendente de Henle por faltar en ella mitocondrias, sin embargo sabemos que estos orgánulos celulares lo único que indican es que a ese nivel existe un proceso metabólico que utiliza la energía liberada por la glicólisis aerobia. Por ello su ausencia no descarta que la célula pueda tener una actividad que consuma energía liberada por otras vías metabólicas. Hay indicios de que ello sea así realmente, tales como la pequeña diferencia arterio-venosa de O_2 , la baja ten-

sión de O_2 (170), la producción de ácido láctico en la médula interna (256;257).

Actualmente se cree que el sistema metabólico requerido para el transporte activo de un catión está presente en todas las células de los mamíferos (162), mientras que la polaridad del tejido, la que define la dirección del transporte iónico desde la luz al intersticio, depende primordialmente de la membrana plasmática y de las uniones intercelulares. Para FARQUHAR y PALADE (91) serían las denominadas "terminal bars" o uniones intercelulares descritas por RHODIN exclusivamente en la rama ascendente fina de Henle (252=253) las que caracterizan morfológicamente el transporte activo a través del tejido epitelial.

Por lo que hemos visto hasta ahora los caracteres morfológicos de la rama fina ascendente han dejado de ser motivo de oposición a la reabsorción activa de Na en esa zona. Si la porción gruesa de la misma zona discrepa tanto de la que le precede es sin duda porque en ella se localizan otros procesos que requieren del metabolismo aerobio para la obtención de energía.

Tubo contorneado distal: Es en ellos en los que se localiza la mayor parte de la II fase de la concentración de orina, sin embargo ni comienza ni termina en él, puesto que lo primero tiene lugar en el asa ascendente y lo segundo en el colector. En todo caso nos referimos a los contorneados de las nefromas yuxtamedulares, puesto que las corticales, al carecer de asas de Henle que profundicen en la médula, no reciben orina hipotónica, y por ello no pueden concentrarla hasta la isotonia. Es posible que en estos tubos corticales únicamente se localice el sistema diluyente por reabsorción de Na^+ (Cl^-) no seguido de agua en ausencia de HAD.

Tales tubos están constituidos por células que gradualmente van transformando sus caracteres morfológicos desde los que tenían en la rama ascendente de Henle hasta los suyos definitivos. Son células de menor altura lo que permite que la luz tubular sea mayor. En la superficie luminal existen microvillis de longitud variable y en el polo luminal gran número de microvesículas, probablemente también relacionadas con el proceso de excreción de amoniaco e hidrógeno. El polo basal presenta también pliegues no excesivamente grandes, por lo que no se introducen entre las mitocondrias, que aunque numerosas son de menor tamaño que en el asa de Henle. Como en los sectores anteriores el citoplasma es pobre en ribonucleoproteínas por lo que le confiere un aspecto claro.

La membrana basal es más delgada que en el túbulo proximal, lo que probablemente es relacionable con la permeabilidad para el agua, que

en este lugar es modificable por la HAD. Realmente no hay mucha información sobre el mecanismo de actuación de la HAD, ya que nuestros conocimientos se han adquirido por comparación con sus efectos sobre la piel de rana y vejiga del sapo (162) en los que se cree que aumenta el tamaño de sus poros. Sin embargo hay actualmente suficientes evidencias para creer que esta hormona modifica la permeabilidad de la membrana tras afectar el metabolismo celular, estimulando la formación de adenosina -3',5' - fosfato (AMP cíclico) (ORLOFF y HANDLER 222; BROWN y col 38; JONES y WELT 148) y la actividad fosforilasa(129). La AMP cíclica puede aumentar la permeabilidad para el agua (ORLOFF y HANDLER 222).

Corrientemente se describe en este lugar a la mácula densa, sin embargo sabemos actualmente que las nefronas yuxtamedulares poseen un aparato yuxtglomerular muy pobre, y concretamente PEART (61;234) encuentra en ellas escasa cantidad de renina, lo que algunos autores (307) relacionan con la ausencia de autorregulación circulatoria en esas nefronas. Por ello esta estructura debe descubrirse en los tubos contorneados distales de las nefronas corticales. Aparecen en estos túbulos, cuando se colocan entre los vasos aferentes y eferentes del glomérulo, unas células más estrechas y más altas, con núcleos apretados unos a otros. Entre ellos y las células yuxtglomerulares hay íntimas relaciones, aún de contacto, que son interpretadas como si las células tubulares fueran quimiorreceptores, sensibles a los cambios de la orina, principalmente a su contenido en Na, y ello repercutiera sobre la secreción de renina por las células yuxtamedulares. Entre ambas células se sitúan algunos fibroblastos similares a los que se encuentran en el pedículo del glomérulo.

En el trayecto cortical del tubo colector tiene lugar aún la II fase de la concentración, en ellos se pueden diferenciar dos tipos celulares, unas oscuras, que se sitúan en la porción basal de la pared, entre la membrana basal y las otras células claras, que las tapan casi completamente. Las "células oscuras" o "cel. intercalares" poseen abundantes mitocondrias esféricas, dispuestas en la proximidad del núcleo. En su polo apical, siguen encontrándose microvesículas, y en su superficie luminal microvillis. Todo el citoplasma posee un abundante retículo rico en nucleoproteínas, y su núcleo, que se sitúa en el centro de la célula, es grande y ocupa los dos tercios de la misma.

Morfológicamente estas células recuerdan las del tubo contorneado distal y del ascendente por lo que se las puede asignar la misma actividad reabsortiva y excretora.

El otro tipo celular, las "células claras", poseen un citoplasma pálido, con pocas mitocondrias y menos aún granos de ribonucleoproteínas. Los núcleos también son grandes, las vesículas y los microvillis están ausentes.

A medida que el tubo colector cortical se aproxima a la médula el tipo celular oscuro va haciéndose más escaso y predominando el tipo claro, por ello se puede aceptar que estas últimas son de la misma estirpe que las células del colector medular, y que poseerán sus mismas peculiaridades funcionales.

La fase III de la concentración tiene lugar exclusivamente en el trayecto medular de los colectores, ya que es en él en donde se produce la concentración definitiva de la orina.

Los tubos colectores se inician en cada tubo contorneado, uno por nefrona, pero a medida que se profundizan en la médula se van agrupando y formando tubos de mayor calibre, hasta formar los grandes ductos de Bellini.

El recubrimiento epitelial de los túbulos es de estructura bastante pobre, pues sus células de aspecto claro y cuboideo poseen pocas ribonucleoproteínas y mitocondrias. En la superficie luminal hay algunos microvillis y en la basal algunos pliegues cortos y estrechos. También en los bordes celulares de estos tubos RHODIN encuentra las barreras terminales que se relacionan con la reabsorción activa de electrolitos.

La reabsorción de agua libre de sustancias osmóticas depende de la existencia o no de HAD que permeabilice el túbulo para el paso del agua. GINETZINSKY y col (108;109) explican esta acción de la hormona activando las células tubulares para la formación de hialuronidasa que despolimerizaría el ac. hialurónico del cemento intersticial facilitando el paso del agua. En favor de esta hipótesis estaría el aumento de la actividad hialuronidásica de la orina en situaciones de hidropenia, y el descenso de la metacromasia en los cortes de riñón. Sin embargo, aunque esto último ha sido confirmado por otros autores en el ducto colector, y no en el contorneado distal, ni en el colector cortical (74;295), otros no lo han podido evidenciar (25).

FASE I DE LA CONCENTRACION DE LA ORINA

Nadie duda actualmente de la observación de WIRZ, HARGITAY y KÜHN (357) por la que la médula renal se hace progresivamente más hipertónica a medida que ésta se aproxima a la papila. (Figura F-22) MERCER y WASSERMANN (202) estudian la disposición del Na²² y Cl³⁶ en las diferentes capas renales viendo que mientras en la corteza se disponían en forma homogénea, en la médula externa aumentaba su concentración, y en la médula interna, tras una pequeña zona limitante de menor concentración, aumentaba progresivamente hasta la punta de la papila (Fotos de los autores) (Figura F -23 y F-24).

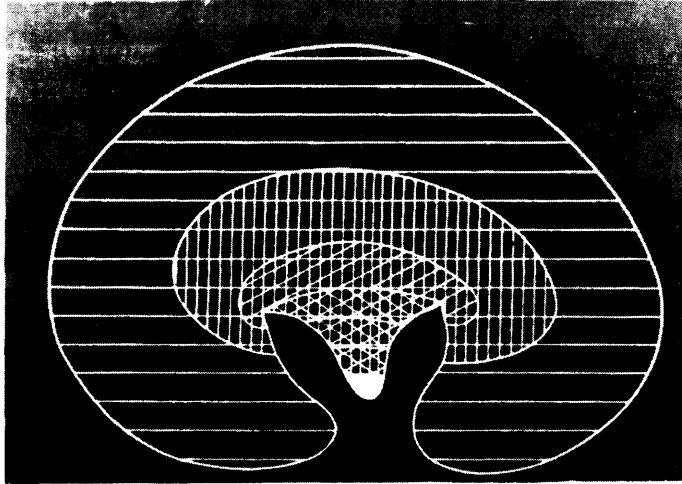


FIGURA F-22

ESQUEMA DE KUHN MOSTRANDO EL
AUMENTO DE LA OSMOLARIDAD RENAL
A MEDIDA QUE LA DETERMINACION SE
APROXIMA A LA PAPILA/. (W.KUHN.
Klin. Wscgr. 37: 997. 1959)

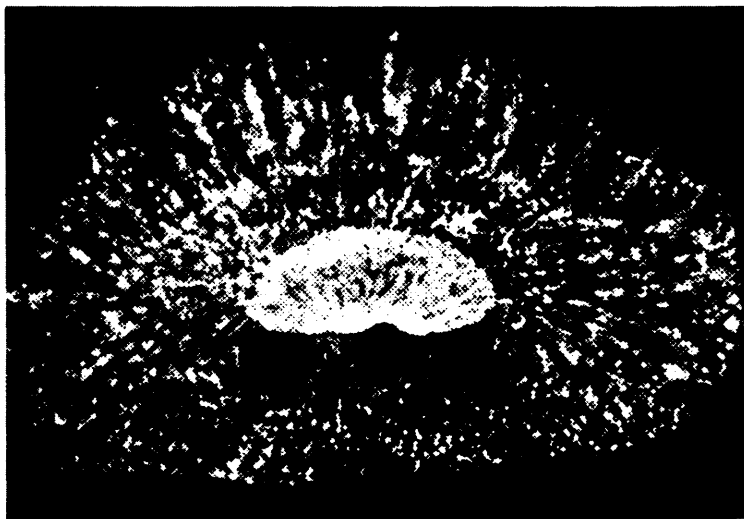


FIGURA F-23

AUTORADIOGRAFIA OBTENIDA POR MERCER Y WASSERMANN (2 0 2) UTILIZANDO INULINA-C¹⁴ EN LA QUE SE PONE DE MANIFIESTO EL AUMENTO DE LA CONCENTRACION DEL FLUIDO TUBULAR EN SU TRAYECTO A LO LARGO DE LA PAPILA RENAL.



FIGURA F-24

AUTORADIOGRAFIA DE MERCER Y WASSERMANN OBTENIDA TRAS LA INYECCION INTRAARTERIAL DE Na²² EN LA QUE SE PUEDE OBSERVAR LA DISTRIBUCION HOMOGENEA DE ESTE ION A NIVEL CORTICAL Y EL AUMENTO DE CONCENTRACION EN LA MEDULA EXTERNA Y PAPILA RENAL QUE SE ENCUANTRAN SEPARADAS POR UNA ZONA DE MENOR CONCENTRACION.

Antes de que WIRZ y otros muchos autores posteriormente mostraran esta hipertonia medular, HÜHN y RYFFEL (172), montaron sobre bases termodinámicas una hipótesis por la que la orina se concentraría de una forma pasiva, sin gasto energético alguno. Para que esta difusión pasiva desde el colector tuviera lugar era necesario que éste en su trayecto recorriera un medio hipertónico, y que la pared del túbulo fuera permeable al paso del agua libre de solutos.

La primera premisa ya hemos visto que fué posteriormente, y por iniciativa de estos físicos, demostrada por el grupo de fisiólogos de WIRZ y col. La segunda sabemos que es dependiente de la presencia de HAD.

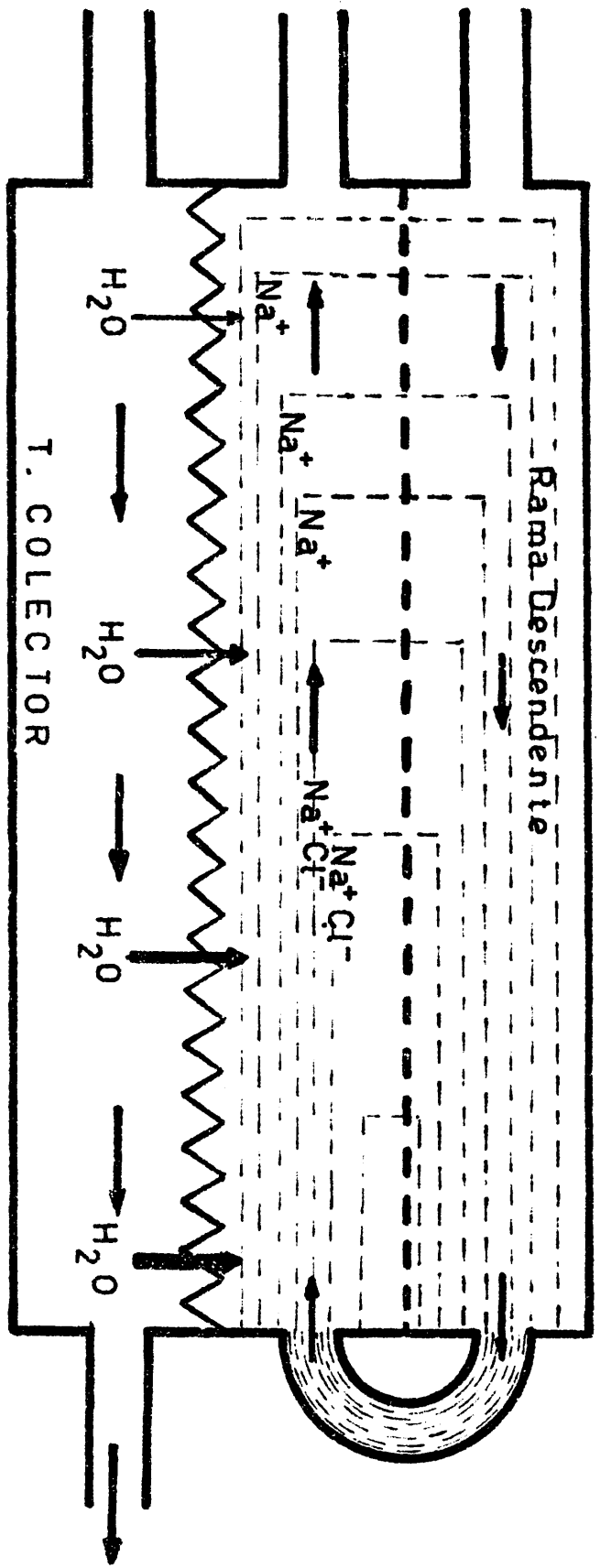
Esta gran hiperosmolaridad medular, que podía llegar a suponer 30- 60 atmósferas de presión osmótica, solamente se podría lograr suponiendo la existencia de un sistema contracorriente, por el que el sistema tubular formara un asa con ambas ramas adaptadas unas a otras, en el que la rama ascendente extraería de forma activa Na^+ (Cl^-) desde el fluido tubular y lo lanzaría al intersticio, de donde pasaría a la rama descendente. En esta, la llegada sucesiva de nuevos iones Na^+ (Cl^-), a medida que se acerca a la papila, originaría el aumento progresivo de la concentración en Na, y con ello su hiperosmolaridad (Figura F-25)

Resultado de este sistema contracorriente sería, junto a lo dicho; un descenso de la osmolaridad en el ascendente por pérdida de esos mismos iones; un intersticio con la misma osmolaridad del descendente. Por último un colector, que en presencia de HAD, tiende a equilibrar su osmolaridad con el intersticio.

En el riñón encontraron estos autores el asa de Henle, que por su disposición les hizo pensar que en ella pudiera tener lugar la contracorriente.

Por micropunción de los túbulos GOTTSCHALK y MYLLE (119) confirmaron los cambios osmolares previstos por KUHN, si es que en ellos existía un mecanismo de contracorriente. Comprobaron la isotonicidad del fluido procedente del contorneado proximal; el aumento de osmolaridad a lo largo de la rama descendente, su equilibrio con el intersticio y ductos colectores, y la nueva pérdida de osmolaridad, hasta la hipotonicidad, a medida que el fluido extraído procedía de porciones más altas de la rama ascendente. ULLRICH y col (332) y WIRZ (355) comprobaron además que el descenso de la osmolaridad se debía a un empobrecimiento del fluido en Na, y no en K.

FIGURA F-25



REPRESENTACION ESQUEMATICA DEL SISTEMA CONTRACORRIENTE

(según W. KÜHN)

Empleando los módulos Inulina en fluido/In. plasma y la $Osm\ U/Osm\ p$ se ha podido determinar la cuantía de agua difundida desde la luz tubular en cada segmento de la nefrona y el grado de dependencia con la absorción de los solutos (117). De esta manera se pudo comprobar que en el contorneado proximal se reabsorben dos tercios del agua filtrada de forma isoosmótica, y que al final del contorneado distal únicamente queda un 14 % del filtrado glomerular. En presencia de HAD el fluido era isoosmótico, pero en su ausencia aparecía hipotónico. La razón de Inulina en fluido del asa de Henle /In, en plasma era muy alta, de 11, lo que indica que existe una tasa alta de extracción de agua a lo largo del asa descendente; al mismo tiempo la relación osmolaridad tubular / $Osm.$ plasma es sumamente alta; mientras que este mismo cociente desciende hasta 0,5 a lo largo del asa ascendente, lo que puede deberse bien a una entrada de agua o bien a una salida de electrolitos. Puesto que a lo largo de esta rama la relación In. tubular / In. plasma desciende desde 11 hasta 7, quiere decir que ha habido alguna entrada de agua; sin embargo esto no parece que ocurra en cuantía suficiente como para explicar el gran descenso de la osmolaridad, para esto se requiere la salida de electrolitos.

La base de la teoría contracorriente de KUHN radica en la necesidad de que exista un transporte activo de sodio y otros electrolitos osmoactivos a nivel de la rama ascendente de Henle, a la vez que la pared tubular permanece impermeable para el agua. Ya vemos que del análisis del fluido tubular a ese nivel se encuentran suficientes indicios de que exista tal movimiento iónico, sin embargo se choca con el aspecto histológico del epitelio tubular en este lugar. Se ha razonado siempre que si la función es tan diferente a nivel del ascendente y del descendente, entre ambas ramas deberían aparecer diferencias estructurales lo suficientemente llamativas como para justificar la función reabsortiva activa de Na en el primero y no en el segundo. Sin embargo ello solamente se encontraba en la porción gruesa de la rama, ya en la médula externa, y no en la médula interna. Había pues una discrepancia entre la morfología y los datos funcionales. Ya dijimos que la osmolaridad aumentaba progresivamente a medida que se alcanzaba la papila, pero no en la médula externa. También vimos como con Na^{22} , la máxima densidad autoradiográfica se encontraba a nivel de la papila (MERCER y WASSELMANN 202).

Sin embargo si rechazabamos al asa ascendente como causante de la hiperosmolaridad medular, únicamente quedan en la médula interna los tubos colectores y la vasa recta como presuntas estructuras que pudieran originar hiperosmolaridad.

Actualmente se sabe que el tubo colector no solo permite la salida de agua, sino también de solutos, como los experimentos de microcateterismo han permitido demostrar (ULLRICH 326). Sin embargo si este proceso de reabsorción activa de Na, fuera el causante de la hiperosmolaridad, lógicamente se alcanzaría la hipoosmolaridad en la orina y no un aumento de su densidad; como ello es totalmente opuesto a la realidad no puede aceptarse que el colector sea causante de la hiperosmolaridad medular, aunque sí puede colaborar en el circuito que entre él, los vasos rectos y el asa de Henle concentran la urea en la papila renal.

En la vasa recta no se ha demostrado aún que exista un sistema contracorriente aunque sí sabemos que juega un gran papel en su mantenimiento.

En otro lugar vimos como es capaz de crear un gradiente de albúmina en la papila renal por salida de agua del descendente, también colabora en la formación del gradiente ureico, y es capaz de modificar el grado de osmolaridad medular, hasta su eliminación completa, por extracción de Na^+ , Cl^- y otros elementos osmoactivos.

PINCUS y SHOHET (274) lanzaron una hipótesis, que basándose en una interacción entre el asa de Henle y la vasa recta, trataba de explicar como una reabsorción activa de Na^+ (Cl^-) a nivel de la porción gruesa de la rama ascendente de Henle, en la médula externa, podía generar un gradiente osmótico creciente a lo largo de toda la médula interna. Sin embargo el modelo teórico de estos autores no es aplicable a la realidad y en sus cálculos matemáticos BERLINER y STEPHENSON (24) encuentran errores que invalidan totalmente esta teoría.

Como vemos ninguna de estas estructuras pueden considerarse capacitadas para originar la hiperosmolaridad de la médula, así como tampoco los productos de una glicolisis anaerobia en la médula, que si bien podría causar un acúmulo en ella de algunos solutos osmóticamente activos, no explican el gran acúmulo de Na^+ (66 % de la osmolaridad total en el asa de Henle y 70-80 % en la vasa recta 330).

A confirmar la teoría de KUHN ha contribuido eficazmente WINHAGER (354), con sus mediciones del potencial eléctrico transtubular, confirmado posteriormente por MARS y SOLOMON (201). Estos autores encuentran que mientras en la rama descendente del Henle la diferencia de potencial transtubular fué de -3 mV, en la ascendente fué de -11 m Volt., lo que hace suponer que existe un movimiento iónico. El hecho de que si se bloqueaba la luz del asa con aceite mineral la diferencia de potencial permanecía invariable hacía pensar a WINDHAGER que este aparecía localmente, y no se debía a una transmisión pasiva a lo largo de la luz. Por otro lado

el hecho de que la luz sea hipotónica con respecto a la médula que la rodea, hace a JAMISON y col (142) rechazar la explicación de MARSH y SOLOMON, por la que la diferencia de potencial sería secundaria a un transporte pasivo iónico por fuerzas osmóticas. Por otro lado cuando el asa de Henle fué perfundida con solución que contenía inhibidores metabólicos, ácido yodoacético por ejemplo, la diferencia de potencial en el ascendente pasó de $-11,6$ mV. a $+1$ mV., lo que habla en favor de que la diferencia de potencial es el resultado de un proceso activo que consume energía.

Por todo esto hay suficientes motivos como para pensar que en la porción fina de la rama ascendente de Henle hay un mecanismo activo capaz de transportar el Na^+ fuera del túbulo. Este hecho discrepaba, como hemos dicho anteriormente, con el aspecto histológico de las células que constituían la pared de la rama ascendente. Sin embargo hemos dicho también que las ideas actuales sobre el movimiento activo de iones a través de las células son compatibles con esta estructura simple del epitelio tubular.

JAMISON y col. (142) opinan que en todas las células de los mamíferos está presente el mecanismo requerido para este transporte, dependiendo la dirección del movimiento de ciertas propiedades de la membrana plasmática y de la presencia de uniones intercelulares descritas por RHODIN en la rama ascendente de Henle.

La pobreza estructural de estas células probablemente está relacionada con un mecanismo más primitivo y elemental de producir energía como puede ser la glicolisis anaerobia. Hay muchos argumentos en favor de que todas las estructuras medulares dependen energéticamente de este metabolismo. Ya sabemos que la tasa de Hb y el hematocrito es muy inferior en los vasos medulares que en los corticales, es decir a la médula llega escasa cantidad de hematies. De la misma manera la tensión de oxígeno en estos vasos es muy baja (KRAMER y col. 170), así como también diferencia arterio-venosa de O_2 . Por otro lado tanto SCAGLIONE y col. (257) como RUIZ GUINAZU y col. (256) encuentran sumamente alta la producción de lactato en la médula interna.

Sumo interés tienen los estudios que realizados por STRICKER y KESSLER, y por HERMS y MALVIN (136) para conocer el efecto que diversos inhibidores metabólicos ejercían sobre la osmolaridad de la orina y excreción de electrolitos. Mientras que los inhibidores de la glicolisis aerobia (cianida sódica e hidroxilamina) disminuyeron la osmolaridad de la orina tras aumentar la excreción de Na y flujo urinario, los inhibidores anaerobios, tales como el yodoacetato o la trietileniminotriaxina, provocaron una gran caída de la osmolaridad urinaria, modificando apenas

la excreción de Na. Por esto parece que estos últimos inhibidores metabólicos bloquean en las nefronas localizadas en la médula el transporte de solutos en el asa de Henle y ducto colector (esto último expresado por la anulación completa de la excreción de K), lo que repercutiría sobre el gradiente osmolar de la pirámide medular. También la histoquímica ha demostrado que en los tubos medulares falta el sistema enzimático necesario para proporcionar energía desde la glicolisis aerobia. Por todo esto puede admitirse actualmente que la rama ascendente del asa de Henle, incluida su porción estrecha, es capaz de extraer Na desde el fluido tubular y liberarlo en el intersticio; siendo la glicolisis anaerobia la que proporciona la energía requerida por el asa delgada ascendente, y la aerobia la que suministra al segmento ancho.

En el proceso activo de reabsorción de Na por el asa de Henle interviene el K y probablemente también otros iones como el Ca y el Mg. Se sabe que la deficiencia de K puede originar un defecto de la concentración de orina, ya que se reduce la osmolaridad del intersticio y de la papila. BANK y AYNEJIAN (14), y GOTTSCHALK y col. (120) han demostrado un descenso del gradiente transtubular a nivel de la porción gruesa de Henle en las ratas keliopénicas. BRUNNER y col (40) demuestran en las mismas condiciones un descenso del $T_m^C_{H_2O}$.

La hipercalcemia también provoca un defecto concentrador, lo cual se explica a través de su acción sobre las células del asa de Henle, privándoles de Mg, y con ello de un elemento fundamental para los procesos activos del túbulo.

Estudios recientes parecen demostrar que la aldosterona interviene de alguna manera en este proceso activo de absorción del Na, ya que con la hidrocortisona se logra aumentar el $T^C_{H_2O}$ (JICK y col. (144); YUNIS y col. (362). Por otro lado en las ratas adrenalectomizadas se observa un descenso del Na papilar (SINGLER y col. (279).

Hay datos para suponer que a lo largo de la rama descendente de Henle hay una salida muy importante de agua, parte de la cual puede pasar a la rama ascendente, contribuyendo a descender aún más su osmolaridad, otra a la rama ascendente de la vasa recta o bien a los linfáticos. Dijimos anteriormente que la razón Inulina túbulo / In. plasma del líquido extraído a nivel de la doblez del asa fué de 11, lo que suponía que a lo largo de la rama descendente de Henle hay una salida importante de agua. THURAU y col, (318) con técnicas fotomicrográficas calculan un flujo urinario mayor en el ascendente que en el descendente ($37,7 \times 10^{-9}$ ml/segundo en el primero, y $31,4 \times 10^{-9}$ ml/Seg. en el descendente), lo que también

es compatible con una salida de agua a nivel del descendente y su parcial reentrada a lo largo del ascendente. Por último el estudio de la quinética del agua y Na^{22} a lo largo de las diversas capas del riñón, realizada por MOREL y col. (209) ha demostrado como el agua se incorporaba muy lentamente en las áreas profundas de la médula en los periodos de antidiuresis, lo que hace suponer que existe un paso directo del agua desde las ramas descendentes de Henle y vasa recta a los ascendentes, sin pasar por la papila medular.

Esta contracorriente de agua, en sentido opuesto que el de Na (Cl^-) contribuye igualmente a aumentar la osmolaridad de la papila renal.

La hiperosmolaridad del intersticio, resultado del acúmulo inicial en él de los electrolitos, sería la fuerza que extraería agua a la rama descendente de Henle, hasta que se estableciera el equilibrio osmótico entre estos dos espacios.

Ya hemos visto en otro lugar como la capacidad concentradora del riñón aumentaba con las dietas ricas en proteínas o con la administración de urea. También se ha discutido el papel que la circulación medular juega en la creación de la hiperconcentración de urea en la médula.

Se sabe por estudios de perfusión de papila de rata que la permeabilidad de los ductos colectores para la urea aumenta con la HAD (GARDNER y MAFFLY 101), lo que explicaría el mayor acúmulo medular de urea en los estados hidropénicos.

El papel que el asa de Henle jugaría en la creación de esta gradiente de urea, sería por la difusión pasiva de esta a nivel de la papila hasta la rama ascendente y de aquí su paso a la descendente o bien, a través del contorneado distal, al colector del cual vuelve a pasar a la médula. Este circuito contracorriente, contribuye, con los similares en los anillos centrales y periféricos vasculares a acumular urea a nivel medular.

A través de estos sistemas contracorriente de Na^+ (y Cl^-), de agua y urea a nivel del asa de Henle se origina la hiperosmolaridad medular responsable de la reabsorción de agua libre en la Fase III de la concentración de la orina.

Vista así la Fase I resultaría incompleta, ya que esta es modificada, mantenida o potencializada por el sistema vascular medular, que en otro lugar hemos estudiado detalladamente.

FASE II DE LA CONCENTRACION DE LA ORINA

En la segunda fase de la concentración de la orina, tiene lugar una reabsorción de agua libre de sustancias osmólares en tal cuantía que, la orina procedente de la rama ascendente de Henle, que era hipotónica, se

hace isotónica.

Dado que únicamente las nefronas yuxtamedulares poseen un asa larga, delgada, que penetra por la médula interna hasta alcanzar la papila, y que casi exclusivamente en ellos tiene lugar la primera fase de la concentración, solamente los túbulos contorneados distales pertenecientes a estas nefronas recibirán una orina hipotónica, y por lo tanto la fase II únicamente puede tener lugar en ellas.

Las nefronas corticales poseen un asa de Henle escasamente desarrollada, con una porción delgada reducida al mínimo, que no penetra en la médula interna, alcanzando a lo sumo el límite de la médula externa con la interna, ya que la mayoría de las veces permanecen en la corteza renal. Por ello podemos esquematizar estos sistemas tubulares como constituidos por un tubo contorneado proximal y otro distal, unidos entre sí por un asa de Henle que posee únicamente los caracteres histológicos de la porción gruesa del asa ascendente de Henle. (Figura F-19) Por esto estas nefronas están especializadas en las funciones propias del contorneado distal, tales como la acidificación de la orina, excreción de K, reabsorción del Na, Cl, excreción de amoníaco, etc., Sobre estos procesos intervienen las hormonas mineralocorticoides (161), así como ciertos influjos nerviosos hipotalámicos (153;166), PCO_2 plasmático (247), potasemia, etc. (150; 247) todos ellos dependientes de un consumo energético a partir de la glicolisis aerobia (136;344)

La absorción de electrolitos en el túbulo distal, tanto el perteneciente a la nefrona yuxtamedular, como a las corticales origina en el fluido tubular un descenso de la osmolaridad y una hipotonía, siempre y cuando falte HAD, como ocurre en la diabetes insípida y en la hidratación. Como el número de nefronas yuxtamedulares es escaso, en la rata un 30 % (289), podemos localizar la función diluyente del riñón, preferentemente en el contorneado distal cortical, aunque también tenga lugar en los yuxtamedulares, y se inicie en la porción gruesa del asa de Henle y se extiende también por el colector, en donde está demostrada la absorción de electrolitos.

Por esto vemos que también en este aspecto funcional existen diferencias entre las nefronas yuxtamedulares y las corticales. Las primeras preferentemente concentradoras, las segundas preferentemente diluyentes.

Tanto la fase II de la concentración, como la dilución es dependiente de la existencia o no de HAD.

Para que tenga lugar la concentración de la fase II es necesario que la pared tubular sea permeable al paso de agua, de manera que permita la difusión pasiva de esta hasta que la osmolaridad del fluido sea similar a la del intersticio y capilares peritubulares.

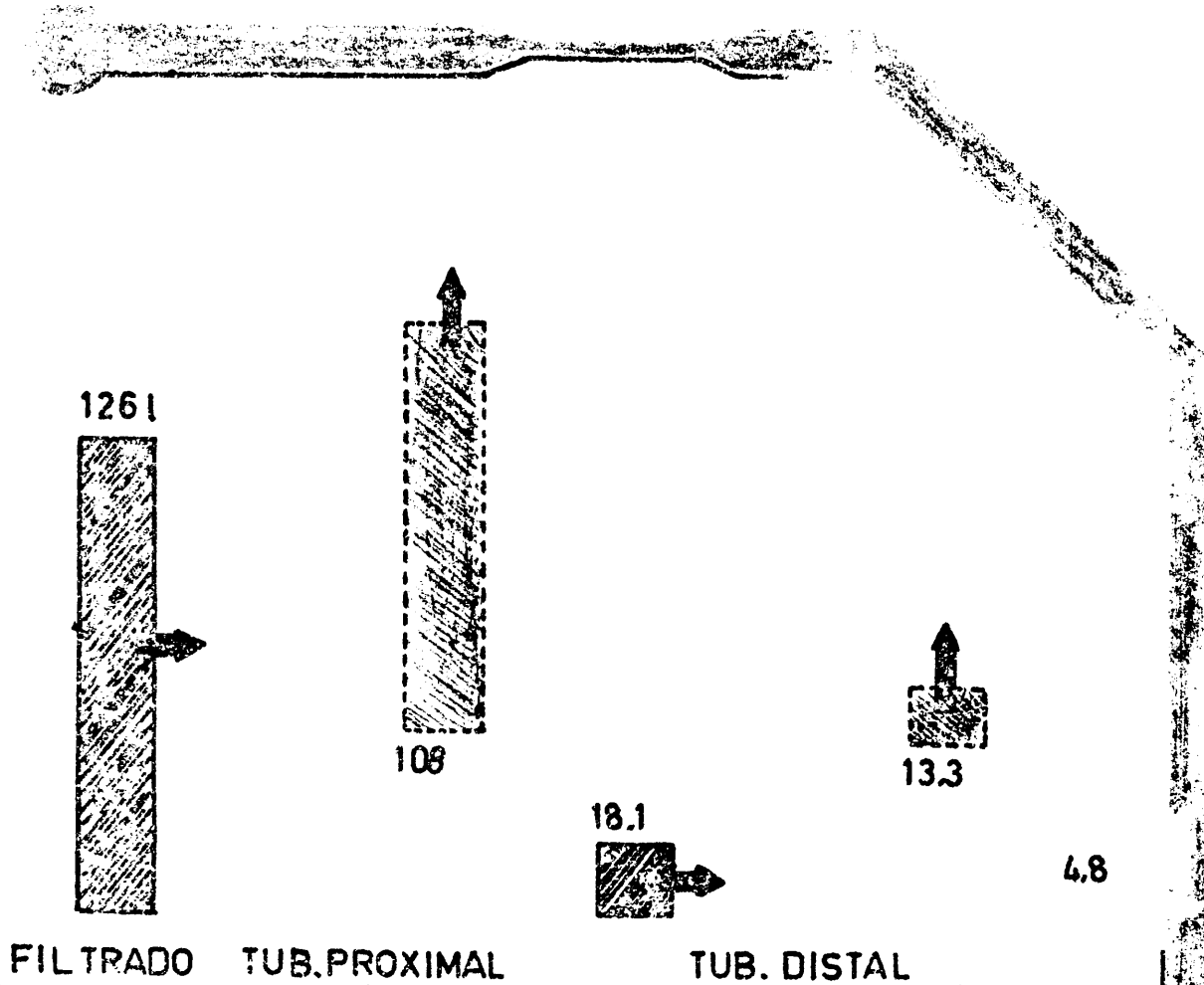
Según BUCHHORN (42) de los 180 litros que filtran diariamente por los glomérulos, un 15 % (49 l/24 h) alcanza la nefrona distal, que, en presencia de HAD, se reduce de volumen y se concentra, de forma que en situaciones de hidropenia únicamente se excreta por orina un 3-6% del filtrado glomerular (0,8 -1,6 l/24 h).

Si aceptamos que el 30 % de todos los glomérulos son yuxtamedulares (289), podemos suponer que un 30 %, ésto es 54 l, del filtrado glomerular total pertenece a estas nefronas. Únicamente éste sufrirá el proceso de concentración (Fase I), a lo largo del Henle descendente, de forma que puede suponerse, a partir del cociente In. papila/In. plasma = 11, que a la doblez del asa únicamente llegan 4,9 l/24 h, del filtrado total. Como al comienzo del túbulo distal la razón In. túbulo/In. plasma es de 7, quiere decir que al llegar 7,7 l/24 h. lo que supone un paso de fluido desde el intersticio hacia el túbulo de 2,8 l/24 h. Únicamente estos 7,7 l/24 h. serán sometidos a la concentración hasta isotonia en la fase II; el fluido que alcanzó los contorneados distales, aproximadamente 18,1 l/24 h (Ind. túbulo / In. plasma = 7), como es isoosmótico no se concentra, únicamente se reduce en volumen tras la absorción de electrolitos tubulares.

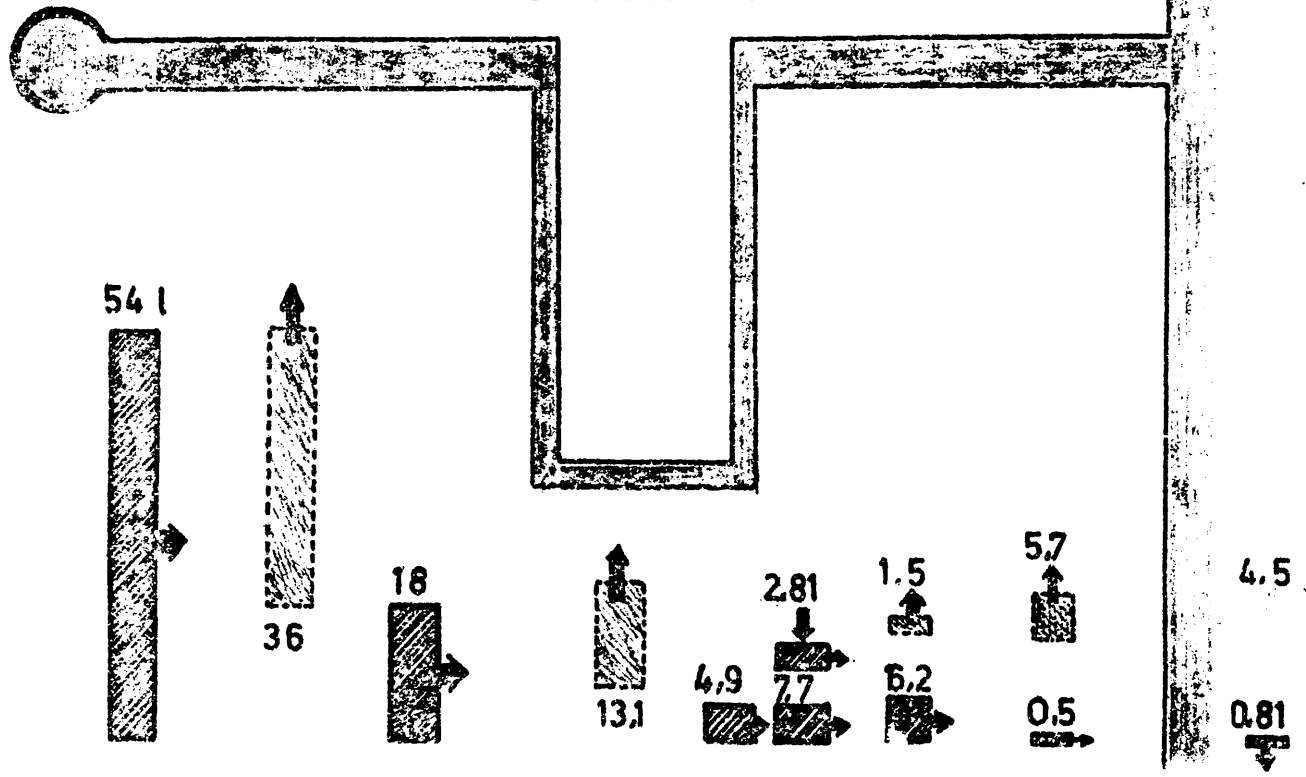
Se sabe que solo un 3 -6% del filtrado se elimina por orina, esto es 0,8 -1,6 l/24 h, como a lo largo del colector únicamente se absorbe un 8 -18 % del fluido (2 - 4,5 l) que alcanza la nefrona distal, quiere ello decir que al colector llegan unos 5,31 litros/24 h. (en oliguria), y por lo tanto en los contorneados distales de ambos tipos de nefronas se han reabsorbido unos 20,5 l/24 h.

También BUCHHORN nos dice que la absorción de agua en el colector (Fase III) supone una concentración de la orina, un 75 % del total, mientras que la fase II , únicamente un 25 %. Es decir la reabsorción de agua libre de sustancias osmolares que tiene lugar en la nefrona distal en un 75 % tiene lugar en la fase III, y un 25 % en la fase II. Como la absorción en fase III ha sido de 4,5 l (75 %), en la fase II debe ser solamente 1,5 l/24 h. Por esto de los 7,7 l de fluido que penetran en el contorneado distal yuxtamedular 1,5 l representa la absorción de la fase II, hasta llegar a la isoosmolaridad, el resto, 6,2 l/24 h., permanecen al igual que los 18,1 l/24 h. que penetran en el cortorneado distal cortical, para su reducción de volumen isoosmótico (total 24,3 l/24 h.) hasta alcanzar los 5,3 l que llegan al colector.

NEFRONA CORTICAL



NEFRONA YUXTAMEDULAR



FILTRADO T. PROX. R.Descend. R.Ascend. FASE II Iso-osmot. FASE III ec r

ION DEL FLUIDO TUBULAR EN LOS DIVERSOS SECTORES NEFRONALES

FIGURA F-26

(Todos estos datos se exponen en Figura -F-26)

Estos cálculos realizados por nosotros desde los datos proporcionados por BUCHHORN (42) y KUHN (171), y que tienen muchos puntos criticables, son útiles pues ponen de manifiesto que la reducción de volumen en la fase II no debe extenderse a ambos tipos de nefronas, aunque sí la reducción volumétrica isotónica.

Para que la reducción volumétrica isoosmótica en la nefrona distal (Henle gruesa, contorneado distal, colector) tenga lugar, así como la fase II de la concentración, es necesario que la pared tubular sea permeable para el agua. Mientras que la pared del ascendente impide la salida de agua desde el túbulo, la pared de los contorneados y colectores, tiene una permeabilidad condicionada por la presencia o no de HAD.

Cuando falta la HAD, por ejemplo durante la diabetes insípida experimental, tras lesiones hipotalámicas, o durante los estados de hidratación, se puede observar que el fluido del túbulo distal no se hace isoosmótico, lo que supone que la membrana es relativamente impermeable para el paso del agua. Sin embargo no debe pensarse que en ausencia de HAD no se reabsorbe absolutamente nada de agua en la nefrona distal.

ULLRICH y RUMRICH (171) calcularon en la rata las modificaciones de la permeabilidad para el agua en el túbulo proximal y distal en presencia y ausencia (diabetes insípida experimental) de HAD, y observaron que mientras en el tubo proximal no existían modificaciones importantes de la permeabilidad ($21,7 \times 10^{-8}$ ml/cm²/seg. $19,7 \times 10^{-8}$ ml/cm²/seg) en el distal descendía desde $6,1 \times 10^{-8}$ ml/cm²/seg a $2,6 \times 10^{-8}$ cm³/cm²/seg en la diabetes experimental. Es decir la ausencia de HAD dificulta el paso de agua, pero no lo anula totalmente. En relación con ello está la observación de BERLINER y DAVIDSON (22) que demuestra que en el perro puede producirse orina hipertónica en ausencia de HAD, y bastando para ello reducir el filtrado glomerular y el flujo tubular lo suficiente como para que la pequeña permeabilidad espontánea de la pared tubular sea capaz de reducir aún más el volumen del fluido tubular. Inversamente puede obtenerse orina hipotónica en presencia de HAD (347,) basta para ello que el fluido tubular sea tan intenso y su paso a través de los túbulos tan rápido, que no de tiempo a que se equilibre con el intersticio que rodea al túbulo, aunque la pared sea permeable. También los estudios de GOTTSCHALK y MOREL con agua marcada demuestran como la vasopresina reduce la excreción de la misma, lo que suponía un aumento de la difusión de agua a nivel del túbulo distal

Los estudios anteriores han venido a localizar el lugar de ac-

ción de la HAD frenando la diuresis, acción que ya en 1913 fué sospechada por V. d. VELDEN y FARINI (337;190) y confirmada en el 1925 por STARLING y VERNEY en una preparación corazón- pulmón- riñón.

A pesar de ello el exacto mecanismo de acción permanece muy oscuro, y los pocos conocimientos que de él tenemos se los debemos a las observaciones comparativas de su efecto sobre la piel o vejiga de sapo aislada (162), por lo que se supone que la hormona aumenta el tamaño de los poros, y con ello la permeabilidad de los túbulos para el agua.

Fuó en su día interesante la hipótesis de GINETZINSKY y col. (108,109) por la que suponían que la HAD ejercía un efecto sobre el metabolismo de las células del túbulo distal por el que se segregaba hialuronidasa que despolimerizaba el ac. hialurónico del cemento intercelular, y con ello aumentaba su permeabilidad para el agua. Estos autores demuestran histoquímicamente como la HAD descendía la metacromaxia del cemento intercelular y como aumentaba la actividad hialuronidásica de la orina, A pesar de ello estos hallazgos no han sido confirmados por otros autores (25) quizás por motivos técnicos, de todas las maneras parece que nadie ha podido demostrarlo en la pared del contorneado distal, y que de ser cierta esta hipótesis quedaría reducida al tubo colector.

Estudios más recientes de ORLOFF y HANDLER (222); JONER y WELT (148) y otros autores han abierto nuevos caminos en el estudio de su mecanismo de acción. Se sabe que la AMP cíclica (adenosina 3-5 fosfato) aumenta la permeabilidad de los tejidos para el agua, y que este metabolito aumenta bajo la acción de la HAD (128; 222;38).

JONER y WELT estudian "in vivo" el contenido en ATP en corteza y médula del riñón sometido a la HAD. De estos estudios se desprende que mientras en la corteza hubo pequeños cambios, en la médula se observó un descenso muy significativo durante la deshidratación y trás administración de vasopresina durante la hidratación (de $17,66 \mu\text{M}/\text{gr}$ de tejido sólido en ausencia de HAD a $14,44 \mu\text{M}/\text{gr}$ en deshidratación). En la corteza los cambios respectivos fueron de $6,42 - 7,69 - 7,36 \mu\text{M}/\text{gr}$ de tej. sólido.

Este descenso pudiera ser secundario a efectos no hormonales, tales como el aumento de la osmolaridad tisular, que pudiera afectar al metabolismo energético, sin embargo el hecho de que los túbulos de la médula interna extraigan su energía de la glicolisis anaerobia, hace que esta se modifique muy escasamente con los aumentos de la osmolaridad como lo indica el hecho de que el CO_2 de la médula no varíe a una osmolaridad de $1300 \text{ m osm}/\text{Kg}$ (152). También cabría la posibilidad de que la anoxia renal producida por las condiciones experimentales descendieran la tasa de ATP, sin embargo por las mismas razones el metabolismo energético medular es poco sensible a la anoxia.

Según ORLOFF y HANDLER el descenso de ATP se debería a un aumento de la tasa de síntesis de AMP cíclico, cuya presencia se ha demostrado en la orina humana, y un aumento de producción bajo el influjo de la HAD en el riñón de perro homogeneizado. Quizás la degradación pudiera realizarse activando una ATP-asa, sin embargo en la papila del riñón de gato se ha encontrado muy escasa cantidad de tal ATP-asa (33) lo que hace imposible que la HAD descienda el nivel de ATP papilar por ese camino.

En la corteza renal si se ha demostrado una ATP-asa, cuya actividad es modificada por los electrolitos Na^+ y K^+ , sin embargo no parece que la vasopresina ejerza efecto alguno sobre su actividad.

Realmente estos cambios observados en la concentración de ATP y AMP cíclicos podrían explicar parcialmente el mecanismo por el que la HAD aumenta la permeabilidad del colector, sin embargo no nos sirve para explicar su efecto sobre la pared del túbulo contorneado distal, ya que en la corteza no hay descenso de ATP ni aumento de AMP cíclico.

En todo caso nos quedaría por conocer como el AMP cíclico aumenta la permeabilidad de la pared tubular.

FASE III DE LA CONCENTRACION

Tiene lugar exclusivamente en el tubo colector, cuando este atraviesa la médula interna hiperosmótica. Sabemos que en presencia de HAD la orina procedente de los túbulos contorneados distales es isotónica con el plasma, ya que en la corteza se ha establecido un equilibrio osmótico entre el intersticio y el plasma de los capilares peritubulares.

Es aquí en donde la orina toma su concentración definitiva, y no en la fase II, para lo que se intenta equilibrar el fluido del colector con la osmolaridad medular creada en la fase I. En el capítulo anterior dijimos que la cuantía de esta reabsorción de agua libre supone el 75% de la total, frente al 25 % que se absorbía en la fase II hasta la isoosmolaridad. En la tabla F-2 vemos que durante la deshidratación, de los 5,31 l/24 h. que llegan al colector 4,5 l se absorben en esta fase.

En este lugar es en donde si parece que se haya demostrado cambios en la metacromaxia del cemento intercelular descrito por GINETZINSKY y col. y el descenso de actividad del ATP durante la administración de HAD, por lo que quizás a través del aumento de AMP cíclico o de hialuronidasa puede explicarse el aumento de la permeabilidad del túbulo.

Hoy parece indudable que no toda el agua que se absorbe en el colector lo es en forma de agua libre, sino que en alguna pequeña pro-

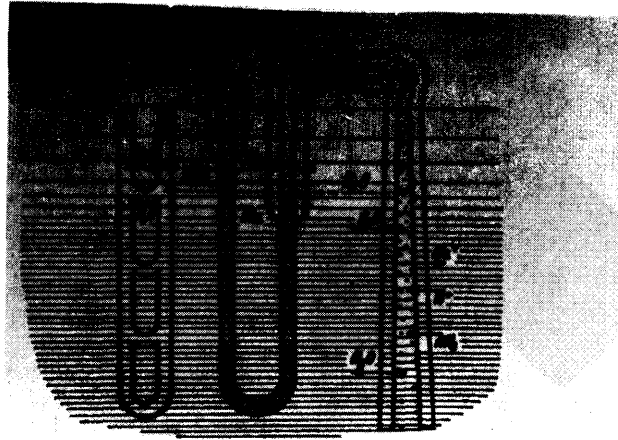


FIGURA F-27

ESQUEMA DE ULLRICH MOSTRANDO LOS
DIVERSOS COMPONENTES DEL SISTEMA
CONTRACORRIENTE CON LOS MOVIMIENTOS
IONICOS QUE TIENEN LUGAR A ESE NIVEL.

porción lo hace acompañando a la absorción de electrolitos, que también tiene lugar en este sitio.

Si únicamente se reabsorbiera agua libre, el aumento de la concentración de Inulina, correría paralela con el aumento de la presión osmótica. Sin embargo ULLRICH (326) no encuentra tal paralelismo en el tubo colector, ya que la última aumenta mucho menos que la primera. De ello puede suponerse que también existe reabsorción de electrolitos a este nivel.

La concentración del K^+ evolucionó de forma paralela a la de la inulina, lo que supone que a ese nivel ni se excreta ni se reabsorbe. Por el contrario la relación $Na / In.$ tubular desciende a medida que el fluido tubular atraviesa la médula interna, lo que indica una absorción de Na a este nivel. Por el contrario la razón $NH_3 / In.$ tubular aumenta, lo que puede corresponder a una excreción de NH_3 . (Figura F-27).

Resumiendo, se reabsorbería Na y se eliminaría NH_3 e H , permaneciendo el K invariable. Que el H^+ se encuentra a este nivel parece lógico puesto que la excreción de NH_3 se asocia con la acidificación de la orina intercambiándose por el Na tubular. Por otro lado RICHTERICH y col. han mostrado que la médula interna del perro y conejo posee Glutaminasa I, además coincidiendo con la expulsión de NH_3 se observa un aumento del pH de las células tubulares (GOTTSCHALK y GIEBISCH).

Este proceso acidificante de la orina, es continuación del que tiene lugar a nivel de los contorneados distales, y el agua que se absorbe acompañando a estos iones, se realiza de forma isosmótica, por lo que formará parte del sistema diluyente, junto a los contorneados distales corticales, y parcialmente también los yuxtamedulares, en ausencia de HAD.

A P A R T A D O S E X T O

=====

D I S C U S I O N D E N U E S T R O S R E S U L T A D O S

S I S T E M A C O N C E N T R A D O R R E N A L E N L A S

H E P A T O P A T I A S

Es habitual encontrar en los estadios avanzados de la evolución de las hepatopatías crónicas signos y síntomas expresión de un desorden en el manejo hidroelectrolítico. Es fácil encontrar un acúmulo intraperitoneal de líquidos que puede llegar a suponer más de quince litros, con lo que el vientre se hace prominente, frecuentemente a tensión, con protusión umbilical y matidez de declive modificables con la postura. Cuando los músculos abdominales se han relajado y adaptado al aumento volumétrico abdominal, el líquido por gravedad deforma su silueta, confiriéndola una forma de batracio o alforja, según que el enfermo esté tumbado o en bipedestación.

Si la ascitis, que potencialmente puede aparecer en el 100% de los cirróticos, no se observa con tanta frecuencia, se debe a que en algunos casos el síndrome de hipertensión portal es más llamativo, y la muerte por hemorragia digestiva acontece aún cuando el trastorno del metabolismo hidroelectrolítico no se había hecho tan llamativo. Sin embargo es frecuente ver como tras la complicación hemorrágica puede manifestarse, en forma de ascitis, este trastorno hasta ese momento inaparente. RATNOFF y PATEK lograron demostrar clínicamente la ascitis en las cuatro quintas partes de sus enfermos afectados de cirrosis hepática. EPPINGER únicamente en un 55% de los cirróticos.

Si es éste el síntoma más llamativo de este trastorno hidroelectrolítico, otro es la aparición de edemas blandos y depresibles, de intensidad variable, que se localizan preferentemente en la mitad inferior del cuerpo; por esto no es raro encontrarlos en la pared abdominal, región lumbar, muslos, escroto, zonas maleolares y pretibiales. ROWSTREE y col. citan la aparición de edemas en el 30 % de los cirróticos sin ascitis y en más del 70% cuando ésta se manifiesta.

Aunque esta tendencia a la retención de líquidos en la cavidad abdominal y tejido intersticial, cuya génesis no podemos estudiar en estos momentos, es más propio de los estadios avanzados de las hepatopatías, también puede aparecer en el curso de las hepatitis agudas, expresando su gravedad. LOEPER hallaba el síndrome icteroedematoso en el 40 % de sus hepatitis agudas; más raro parece en este tipo de hepatopatía el síndrome icteroascítico de FIESSINGER.

Pero lo que más caracteriza al trastorno hidroelectrolítico del hepático es la irregularidad de su manifestación. FIESSINGER decía, muy gráficamente, que el cirrótico se inundaba por abajo, a la vez que se desecaba por arriba, y es que realmente, junto a la ascitis y edemas en la

la mitad inferior del cuerpo, la piel de manos, brazos y cara aparece seca, sin sudoración.—aunque caliente—, arrugada y escamosa; los labios y lengua secas, todo ello, así como la sed intensa y la oliguria, síntomas sugestivos de deshidratación. Ya veremos más adelante como realmente existe en ellos una hipovolemia "efectiva", que GILBERT y VILLARET plasmaron en lo que denominaron "síndrome de hipotensión subhepática", con taquicardia, hipotensión arterial y corazón pequeño. Realmente, muchos síntomas diselectrolíticos que surgen en estos enfermos, pueden explicarse si pensamos en el trastorno circulatorio intrahepático del que son portadores, aunque es indudable que ello solo no basta para justificar su aparición.

Si lo descrito hasta ahora es el aspecto del enfermo grave y descompensado debemos recordar que antes de que esto surja pueden existir algunos síntomas expresión mínima del mismo trastorno. Nos referimos a la oliguria frecuente en ellos o mejor aún a la oliguria ortostática de VILLARET, o a la opsiuria de GILBERT o la anormal respuesta diurética a las sobrecargas acuosas.

De este anormal manejo hidroelectrolítico, y especialmente del papel que el sistema concentrador del riñón juega en estos enfermos, pues el papel de la reabsorción tubular y distal ha sido suficientemente estudiada por otros, es de lo que nosotros nos ocuparemos en este lugar.

RESPUESTA DIURETICA A LAS SOBRECARGAS HIDRICAS

Ya dijimos en otro lugar que fueron GILBERT y LEREBUILLET los primeros en observar una dificultad para eliminar las sobrecargas acuosas, tanto si estas se realizaban por via oral, como si se realizaban por via intravenosa. Esta observación, confirmada por multitud de autores, se ha completado cuando se comprobó que el transtorno es tanto mayor cuanto más avanzada es la hepatopatía, y cuanto ésta más tendencia manifestaba por acumular líquidos en la cavidad peritoneal. Muchos son los autores que han explorado este problema, y todos ellos concuerdan, en líneas generales, en esta dificultad llamativa para desembarazarse de las sobrecargas hídricas. Por esta razón, por estar suficientemente explorada esta función, y por no haber discrepancia manifiesta en los resultados de los diversos autores, nosotros no hemos repetido el estudio de forma sistemática, aunque sí en algún caso aislado. No obstante en la metódica de estudio empleada por nosotros para la exploración de la función concentradora, realizabamos un estudio basal (durante el cual recogíamos la orina de un periodo de 60 minutos, despues de haberles administrado previamente 600 cc de líquidos por via oral, y durante una infusión de suero glucosado al 5%) que nos puede informar, al menos cualitativamente del tipo de respuesta diurética a la sobrecarga acuosa. Indudablemente nuestros resultados no son comparables con los aportados por otros autores que se han ocupado de este problema, puesto que la sobrecarga hídrica era insuficiente y la recogida de orina no se prolongó el tiempo que un estudio completo de la función diluyente hubiera requerido; nuestra intención fue aprovecharnos de la técnica utilizada con otra finalidad para aportar nuestra experiencia, de valor únicamente cualitativo, en este sentido.

En la TABLA XIII-A y en la FIGURA R-9 podemos ver nuestros resultados. En ellas encontramos que, efectivamente, el volúmen minuto recogido tras esta sobrecarga hídrica fué disminuyendo progresivamente desde 6,78ml/mt en el grupo normal hasta 1,19 ml/mt en el grupo II-A (4,02 y 3,1 ml/mt en el grupo I-A y I-B respectivamente). Pruebas de que nuestra sobrecarga hídrica es insuficiente la tenemos en dos hechos a) el flujo diurético del grupo normal es bajo (6,78 ml/mt; frente a lo normal de 14-17 ml/mt); b) la orina excretada sigue siendo concentrada, y no diluida como debería aparecer si la sobrecarga hídrica hubiera sido suficiente, y hubiéramos esperado a alcanzar el flujo urinario máximo.

Tenemos pues, que, por los datos proporcionados por una amplia

literatura universal (73;173;233;11), corroborados por nuestro estudio, hoy se admite que el cirrótico presenta una incapacidad para eliminar las sobrecargas hídricas, que desde un punto de vista clínico se manifiesta por oliguria y por diuresis tardía, fenómeno conocido también con el término de opsiuria.

Si queremos conocer la causa por la que el riñón del cirrótico muestra esta tendencia para el ahorro de líquidos, debemos analizar por separado las diversas fases renales que intervienen en ello, a saber;

1) FILTRACION GLOMERULAR

2) REABSORCION ISOOSMOTICA DE AGUA

A) En el tubo contorneado proximal

B) En el tubo contorneado distal

3) REABSORCION DE AGUA LIBRE DE SUSTANCIAS OSMOACTIVAS, en el aparato concentrador.

Para valorar 1, utilizaremos la depuración plasmática de Inulina.

Para el 2, la reducción de la depuración plasmática de sodio y osmolar. El A y el B, aunque sin excesivo rigor científico, por el cociente urinario Na/K.

Para la valoración del 3 calculamos la depuración concentradora de agua libre.

1) PAPEL DEL DESCENSO DEL FILTRADO GLOMERULAR SOBRE LA DIURESIS.

Aunque es indiscutible que descensos del filtrado glomerular pueden ser causa de oliguria y anuria, se requiere que sean sumamente marcados para explicarlo, puesto que de lo contrario el riñón cuenta con múltiples factores tubulares que pueden modificar y anular completamente un cambio inicial glomerular. Es precisamente el túbulo contorneado proximal el que de forma primordial interviene en la compensación de los cambios glomerulares, a lo que se conoce con la denominación de balance glomérulo-tubular. Según éste la reabsorción fraccional de Na y agua en el túbulo proximal permanece constante a pesar de que existan cambios en la tasa de filtrado glomerular.

RECTOR, BRUNNER y SELDIN (246) comprobaron en la rata que si se descendía el GFR, el tiempo de tránsito a través del túbulo proximal y la reabsorción fraccional permanecía constante, lo que suponía un descenso de la absorción tubular absoluta de Na y agua. Lo contrario se observaba cuando se aumentaba la filtración glomerular, es decir aumentaba la reabsorción absoluta de Na, para que el tiempo de tránsito (T/2) y la reabsorción fraccional permaneciera constante. A los mismos resultados -

llegan STEINHAUSEN y COL (294) midiendo el diámetro de los túbulos proximales, y GLABMAN, AYNEJIAN y BANK y otros (110,75) determinando el cociente: Inulina túbulo proximal/plasma en diversas condiciones de GFR, pues este siempre permanecía constante.

Es probable, y así se admite por la mayoría de los autores citados más arriba y por otros muchos, que este balance glomérulo-tubular se realice a través de cambios volumétricos inducidos en el túbulo contorneado proximal por las modificaciones del filtrado glomerular.

Puede comprenderse por lo dicho que si el filtrado disminuye, y la reabsorción de Na y agua en túbulo contorneado proximal disminuye en grado similar, puede resultar que al final del túbulo llegue una cuantía de flujo igual al que hubiere llegado si el filtrado glomerular se hubiera mantenido constante. Es por ello por lo que hemos dicho que no es fácil que el descenso del filtrado glomerular, por sí solo, justifique la aparición de oliguria en estos enfermos.

En la correlación realizada por nosotros entre diuresis y filtrado glomerular vemos que no existe un paralelismo entre el estado del filtrado glomerular y el comportamiento del flujo urinario, tanto si ello se juzgaba tomándole en cifras absolutas (diuresis) o relativas al filtrado (Diuresis/ C.Inulina,100) (Tabla D-1)

TABLA D-1

GRUPO	C.In.	Diuresis	Diuresis/C.In.100
Normales	101 ml/mt.	6,78 ml/mt	6,7 %
I-A	112 "	4,02 "	3,5 "
I-B	75 "	3,1 "	4,1 "
II-A	49 "	1,19 "	2,4 "

Vemos en esta tabla que mientras el C.In aumenta en el grupo I-A, la diuresis absoluta o relativa disminuye, y mientras en el I-B el C_{In} desciende, la diuresis relativa asciende con respecto a los enfermos del grupo I-A. En nuestros enfermos calculamos los coeficientes de correlación y los índices de precisión entre la diuresis y filtrado glomerular, con la finalidad de reconocer hasta que punto las modificaciones del filtrado influyeron sobre la diuresis. En la tabla D-2 hemos expuesto nuestros hallazgos, así como en la gráfica D-1.

llegan STEINHAUSEN y COL (294) midiendo el diámetro de los túbulos proximales, y GLABMAN, AYNEJIAN y BANK y otros (110,75) determinando el cociente: Inulina túbulo proximal/plasma en diversas condiciones de GFR, pues este siempre permanecia constante.

Es probable, y asi se admite por la mayoria de los autores citados más arriba y por otros muchos, que este balance glomérulo-tubular se realice a través de cambios volumétricos inducidos en el túbulo contorneado proximal por las modificaciones del filtrado glomerular.

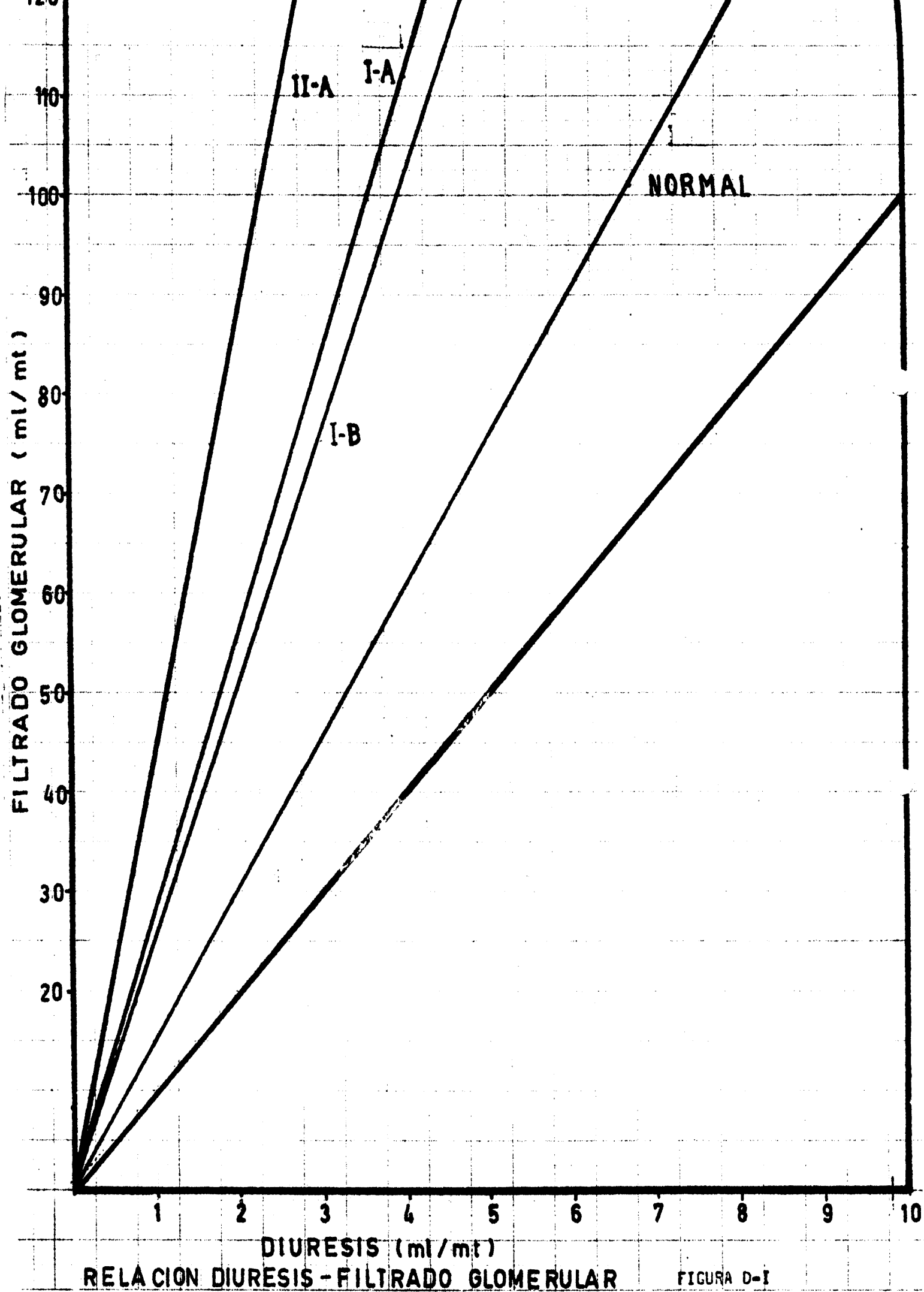
Puede comprenderse por lo dicho que si el filtrado disminuye, y la reabsorción de Na y agua en túbulo contorneado proximal disminuye en grado similar, puede resultar que al final del túbulo llegue una cuantia de flujo igual al que hubiere llegado si el filtrado glomerular se hubiera mantenido constante. Es por ello por lo que hemos dicho que no es fácil que el descenso del filtrado glomerular, por si solo, justifique la aparición de oliguria en estos enfermos.

En la correlación realizada por nosotros entre diuresis y filtrado glomerular vemos que no existe un paralelismo entre el estado del filtrado glomerular y el comportamiento del flujo urinario, tanto si éllo se juzgaba tomándole en cifras absolutas (diuresis) o relativas al filtrado (Diuresis/ C.Inulina,100) (Tabla D-1)

TABLA D-1

GRUPO	C.In.	Diuresis	Diuresis/C.In.100
Normales	101 ml/mt.	6,78 ml/mt	6,7 %
I-A	112 "	4,02 "	3,5 "
I-B	75 "	3,1 "	4,1 "
II-A	49 "	1,19 "	2,4 "

Vemos en esta tabla que mientras el C.In aumenta en el grupo I-A, la diuresis absoluta o relativa disminuye, y mientras en el I-B el C_{In} desciende, la diuresis relativa asciende con respecto a los enfermos del grupo I-A. En nuestros enfermos calculamos los coeficientes de correlación y los indices de precisión entre la diuresis y filtrado glomerular, con la finalidad de reconocer hasta que punto las modificaciones del filtrado influyeron sobre la diuresis. En la tabla D-2 hemos expuesto nuestros hallazgos, así como en la gráfica D-1.



RELACION DIURESIS - FILTRADO GLOMERULAR

FIGURA D-I

ción de agua (PAPPER 229; PAPPER y SAXON 231; BIRCHARD y col 29; LAN-CESTREMERE y col. 177; EPSTEIN y col. 87).

También es cierto que algún otro autor ha encontrado cierta correlación entre la reducción de la respuesta diurética y el descenso de la filtración glomerular (BALDUS y col. 11; SHEAR, HALL y GABUZDA 272;) sin embargo las razones fisiológicas comentadas al comienzo nos hacen inclinarnos por los primeros, al menos en tanto y cuanto la reducción del filtrado glomerular no descienda por debajo de un 50%, o de 1 ml/mt/Kg de peso, ya que hasta ese punto el balance glomerulo-tubular es capaz de mantener un fluido tubular suficiente para no ser causa de oliguria.

2) PAPEL DEL AUMENTO DE ABSORCIÓN DE FLUIDO ISOSMÓTICO EN LA NEFRONA PROXIMAL.

Aún es dudoso el mecanismo por el que se absorbe el agua a nivel de la nefrona proximal, pero la idea general es que sigue al resto de iones y principios inmediatos absorbidos activamente a este nivel, de forma tal que se mantiene la isotonia del medio tubular. De todos los iones relacionados con la absorción del agua, es el Na^+ el que juega un papel dominante. Este ión, que se absorbe en la nefrona proximal por medio de un mecanismo activo, en el que interviene un sistema enzimático ATP-asa (KATZ, EPSTEIN 151), parece que queda retenido en el espacio intercelular, entre la lámina celular y la membrana basal, suponiendo esta una barrera que enlentece su difusión al resto del espacio tisular. De esta manera, bajo el epitelio, se forma una zona hiperosmótica que fuerza el agua del fluido tubular (en ese momento hipotónico por pérdida del Na^+ absorbido) a penetrar a este espacio subcelular e igualar las osmolaridades. Con ello aumenta la presión en este espacio y se facilita su paso al espacio intersticial a través de la membrana basal (DIETSCHY 77). En esta reabsorción pasiva de agua en la nefrona proximal, también interviene la absorción activa del K, puesto que en este lugar se absorbe el 90-95% del filtrado. El calcio, fósforo, glucosa, aminoácidos y otros son reabsorbidos aquí y tienden a dejar hipotónico el fluido tubular, de forma que el agua tubular, sigue pasivamente a todas estas sustancias osmolares. Pero de todos ellos, repetimos, es la absorción del Na, la que condiciona la mayor parte de absorción tubular de agua.

También es bastante desconocido el mecanismo por el que se regula la absorción de Na en la nefrona proximal, conociéndose solamente algunos factores o situaciones que tienden a modificarla.

Ya vimos anteriormente que los aumentos del FILTRADO GLOMERULAR se acompañaban de aumentos de la absorción de Na, en proporción tal que

el T/2 del filtrado glomerular se mantenía constante a pesar del cambio sufrido por el GFR. También vimos como en ello intervenía la distensión y dilatación de la luz tubular.

Igualmente interviene la NATREMIA, y el grado de expansión del ESPACIO EXTRAVASCULAR. La infusión intravenosa de suero salino fisiológico, o bien la perfusión renal con un líquido de esas características, aumenta la excreción de Na, y se aumenta la diuresis (WARDENER y col. confirmado por múltiples autores). CORTNEY y col. (64) demuestran como la infusión del riñón de rata con suero salino fisiológico inhibe la reabsorción del Na en el contorneado proximal en un 30%, y aún cuando aumenta la absorción de Na en el Henle, no ocurre en proporciones como para compensar el defecto proximal. No se conoce tampoco bien como tiene lugar esta inhibición, pero parece que no tiene relación alguna con la filtración glomerular (DIKS, CIRKSENA, BERLINER) con el sodio filtrado (STEIN, BERCOVITSC, LEVITT, LEVINSKY), con los mineralocorticoides, ni con la secreción de HAD (LEVINSKY; DIKS y col.; (21) WATSON y otros).

BERLINER concluye, a partir de estudios realizados midiendo el T/P inulina, que las natriuresis que se origina tras la infusión de suero fisiológico se debe a una depresión de la absorción del Na en el contorneado proximal. Se ha tratado de culpar a un factor humoral como el responsable de esta inhibición, y para cuya demostración se ha recurrido a los estudios experimentales de circulación cruzada entre animales, seguidos en la mayoría de los casos de resultados positivos (MC DONAL y col. 200; DAVIS y col. 70;) Dado que el efecto natriurético del animal receptor se lograba no solo cuando al dador se le infundía con suero salino, se ha pensado que en la liberación de este hipotético factor humoral inhibidor de la reabsorción del Na, pueden intervenir estímulos de otras naturalezas. Así tanto la infusión de suero salino isotónico, como el hipertónico, o la expansión del volumen sanguíneo con transfusiones de sangre o dextran logran provocar una natriuresis. De forma similar el aumento del volumen extracelular conduce a la misma inhibición tubular. Muchos son los autores y los estudios realizados que confirman estos hechos, cuya enumeración prescindimos por no ser esencial para este tema. En cualquier caso el aumento del volumen extracelular o de la volemia, logrado por alguno de estos métodos, libera ese factor humoral inhibidor del contorneado proximal, que desencadena una natriuresis; por el contrario el descenso de la volemia o del volumen extracelular se hacía menor del 16 % del peso corporal, mientras que aumentaba con la toma oral de Na, hasta que con un volumen extracelular del 22% del peso corporal adquiría su punto cumbre.

Sobre el origen de ese factor humoral hay igualmente muchas dudas pues hay estudios, tras ablación sistematizada de diversas vísceras abdominales, así como encéfalo e hipófisis, que se han seguido del fra-

caso. Sin embargo la administración de sangre venosa procedente de órganos diversos, pertenecientes a animales infundidos con suero fisiológico, ha mostrado que en el encéfalo se produce una sustancia que tiene ese efecto salurético (LOCKETT). Se ha discutido si ella sería la oxitocina, pero CORT y col. (63) creen que esa hormona pueda estar relacionada químicamente con ella, pero no piensan que sea idéntica.

Otros factores que pueden imbricarse en la regulación de la absorción tubular proximal Na, son los relacionados con la CIRCULACION RENAL, pues sabemos que cuando logramos una vasodilatación renal, y aumentamos el flujo plasmático, aún sin cambios en el GFR, se obtiene una excreción marcada de Na. PINTER y col. (241) lo demuestran tras provocar una vasodilatación renal con acetilcolina, y nosotros mismos lo hemos visto con la aminofilina (287); el aumento de la natriuresis que sigue a la administración de manitol hipertónico es posible que tenga lugar también a través de este mecanismo vascular. Los autores citados creen que la inhibición de la absorción tubular se provocaría por aumentar la presión intersticial renal, pues al ceder la contracción vascular se transmitiría fácilmente la presión sistemática al interior de la circulación intrarrenal, todo ello provocaría cierto grado de compresión tubular y reducción de su volumen, lo que sabemos impide mantener el balance glomérulo-tubular. El mismo efecto natriurético se ha demostrado tanto cuando se aumentaba la presión intrarrenal por vasodilatación (Bradikinina, Kallidina, Prostaglandina E₁, Guanetidina), como cuando se lograba realizando un oclusión intermitente de la vena renal. Se ha hablado también aquí de la posible intervención de un mecanismo intrarrenal sensible a la presión que controla la excreción de Na, bien sea un efecto físico, como el propuesto por PINTER y col., o bien a través de una hormona intrarrenal. MILLS, WILSON y E. de BONO (205) han intentado demostrar esta última, aparentemente con éxito, pues los extractos de riñones inyectados en la arteria renal de un riñón, dejando el contralateral como control, mostraron una actividad natriurética en tal grado que la incrementaban a más del 127%, y si el extracto renal se había preparado a un pH 7, el incremento de la natriuresis alcanzó el 470% en algún caso (media 242%).

Parece también que algún otro mecanismo, que compromete probablemente al HIGADO O A LA CIRCULACION PORTAL, puede existir afectando la absorción tubular de Na. HEINEMAN y LARACH (133) han aportado enfermos en los que la obstrucción tumoral de la cava torácica se seguía de retención renal hidrosalina y edemas, sin modificar la secreción de aldosterona, mientras que la misma situación clínica, con incremento de

la producción de aldosterona, se reproducía cuando la obstrucción de la cava tenía lugar en su trayecto abdominal. En la experimentación animal se ha comprobado también esta observación clínica, pudiendo afirmarse que la retención salina es independiente de la filtración glomerular, secreción de hormona antidiurética o aldosterona, o de posibles modificaciones en la presión venosa renal. Dado que el efecto aparece o no según que la constricción venosa tenga lugar por encima o por debajo de la desembocadura de la suprahepática, cabe pensar que en este fenómeno interviene de alguna manera la congestión crónica del hígado o de algún órgano dependiente de la circulación portal, bien sea produciendo una hormona que retiene sodio, bien cesando su destrucción, o, por último, impidiendo la liberación de algún factor natriurético (189,57). Una contestación adecuada a esta observación no podemos proporcionarla en estos momentos.

En cuanto al papel del SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO en la regulación de la función del túbulo proximal, parece más secundario, puesto que el riñón desnervado sigue respondiendo a las sobrecargas salinas o a la obstrucción de la cava, sin embargo no debe eliminarse totalmente, ya que su actividad modula, aunque parcialmente, la respuesta natriurética, más si tenemos en cuenta el papel del tono simpático sobre las resistencias vasculares, su efecto sobre los esfínteres situados en el origen de las arteriolas aferentes glomerulares, y vistos los efectos que el aumento de la presión de perfusión tiene sobre la excreción renal de Na.

Por último no debemos olvidarnos, al menos de citar, el papel que juega la presión coloidosmótica e hidrostática en los capilares peritubulares, las resistencias en los vasos aferentes y eferentes, el volumen extracelular intrarrenal, la actividad aldosterónica y la circulación sanguínea medular en la reabsorción de Na y agua en el túbulo contorneado proximal.

Revisando rápidamente los factores que de alguna manera regulan la absorción proximal de Na, pasaremos a ver cómo está ella en el cirrótico, y a tratar de buscar una explicación fisiopatológica de ésta situación.

En la literatura encontramos repetidas veces la afirmación de que la absorción proximal de Na está frecuentemente aumentada, en grado tal que la escasa llegada de Na al distal imposibilita la formación de agua libre y por lo tanto anula la función diluyente.

BALDUS y col. (11) encuentran en 29 de sus 34 enfermos del grupo II una absorción de Na que superaba el 99% del filtrado, sin encontrar en ello relación alguna con la depuración de inulina, por lo que la concentración urinaria de Na fué inferior a 10 mEq/l. Esto mismo lo encuentran

LANCESTREMERE y col. (177) en sus cirróticos con una depuración de creatihina endógena inferior a 60 ml/mt. EPSTEIN, LESSER y BERGER (87) afirman que la reducida excreción de Na se debe a una reabsorción tubular aumentada y de ninguna manera a un descenso del Na filtrado, puesto que en todos sus enfermos fué normal, lo que estaba en concordancia con estudios previos de GOODYER y colaboradores.

SHER y col (272) no encuentran en su estudio ninguna correlación entre el descenso del flujo urinario máximo y la tasa de excreción de solutos, aún cuando esta también aparecía reducida, y si la hubo por el contrario, y con significación estadística ($P < 0,001$), con la excreción total de solutos. Sin embargo esta falta de correlación no quiere decir que la absorción del Na en el túbulo no contribuya a determinar el flujo urinario, sino que la falta de concordancia puede deberse a la intervención de otros factores, independientes de la absorción del Na.

RIVERA y col. (254) describen un estadio en la evolución de los cirróticos en el que encuentran escasa eliminación de Na, K y agua libre tras la sobrecarga hídrica, y que interpretan como debido a un aumento de reabsorción proximal de Na y K; diferenciándolo de otro estadio en el que excretan mayor cantidad de Na y agua libre y sobre todo aumenta la excreción proporcional de potasio, lo que interpretan como debido a un intercambio en el túbulo distal del Na por el potasio.

SCHEDL y BARTTER (260) también sugieren que el descenso de la diuresis máxima y del $C^d_{H_2O}$ se debe a un aumento de la absorción proximal de Na, que impide la generación distal de agua osmóticamente libre.

Nosotros en el periodo basal hallamos una excreción de Na más alta que la encontrada por los diversos autores tras la sobrecarga de agua, probablemente debido a las diferencias técnicas existentes entre nuestros estudios y los de aquellos.

CUADRO D-2
EXCRECION URINARIA DE SODIO

	Jick	Baldus	Birchard	Gornel	Solis
	μ Eq/ml.	% filt.	μ Eq/ml.	μ Eq/mt.	% filt.
NORMALES	62 \pm 16	-	36	52	3,9
I-A		0,7	146	32	0,8
I-B	130 \pm 17	0,42			2,8
II-A		0,33	164	4,4	0,6
II-B		0,36	9	1,6	-

μ Eq/mt = μ Eq de Na eliminado por minuto; % filt = Porcentaje de Na filtrado que se elimina.

Sin embargo en nuestro grupo eran muy llamativas las diferencias existentes en la excreción de Na de los diversos grupos, de forma que se reducía progresivamente desde el I-A hasta el II-A. Ello lo podemos ver en la tabla X-A. De la Tabla XII-A podemos extraer que el Na excretado suponía en los cirróticos, según el grupo, un 0,8%; 2,8%; 0,6% del filtrado, porcentajes bajos comparados con el 3,9% que hallamos en los normales. Es interesante el hecho de que también en nuestro grupo de enfermos hay algunos que están en un estadio (I-B) en el que la excreción porcentual de Na es mayor que el encontrado en otros grupos de cirróticos. Este fenómeno, sobre el que llamaron la atención RIVERA y su grupo (254), fué interpretado por estos como debido a un predominio de la absorción distal de Na, con descenso del proximal. En este sentido podemos decir que si excluimos un enfermo cuyo cociente Na/K en orina fué de 14, el promedio del resto de paciente de este grupo fué de 2,04, inferior al promedio del grupo I-A (4,2) y superior al del II-A (0,6), pero en este grupo I-B hay varios enfermos con cociente urinario Na/K inferior a la unidad, en los que es muy probable un aumento de la absorción distal de Na (Tabla XI).

En la correlación realizada por diversos autores entre la excreción de Na y la diuresis no parece demostrarse entre ambos parámetros dependencia alguna. Nosotros encontramos en todos los enfermos un excreción de Na suficiente para que en el contorneado distal sea posible la generación de agua libre, aunque es cierto que la depuración plasmática de Na se reducía progresivamente a medida que la enfermedad avanzaba. En la Tabla VI A vemos que el C_{Na} era de 2,67, 1,56, y 0,28 ml/mt según que los cirróticos pertenecieran a los grupos I-A; I-B y II-A, en este último grupo como vemos estaba extraordinariamente descendida la cuantía de agua que alcanzaba la nefrona distal unida al Na. La correlación realizada por nosotros en nuestros grupos de enfermos para conocer el grado de dependencia de la diuresis de la excreción de Na la podemos ver en la Tabla D-3.

TABLA D-3

COEFICIENTE DE CORRELACION E INDICE DE PRECISION DIURESOS/ C_{Na}

GRUPOS	IND. CORRELACION r	IND. PRECISION r^2
NORMALES	0,20	0,040
I-A	0,27	0,072
I-B	0,18	0,032
II-A	0,22	0,048

Los índices de precisión son excesivamente bajos, expresándonos la falta de dependencia existente entre la diuresis y la excreción de Na. en nuestros enfermos cirróticos.

Visto por nuestros datos, y por los de otros autores, que la excreción de Na esta disminuida en los enfermos cirróticos, nos interesa conocer si ello no seria una falsa imagen dependiente de una escasa filtración de Na, pero sin embargo correlacionados el C_{Na} y el C_{In} vemos que hay un descenso de la eliminación de Na, por aumento de su absorción, y no por descenso de la filtración en los enfermos del grupo I-B y II-A pero no en los del I-A.

Nos quedaria, para terminar de valorar adecuadamente el papel de la absorción isosmótica tubular de fluido, analizar el papel de la absorción del agua siguiendo a otras sustancias osmoactivas, diferentes del Na. Una información global de ello nos lo proporciona la determinación de depuración osmolar. Este parámetro expresión del fluido tubular isoosmótico que alcanza la nefrona concentradora, estará muy reducido si en los túbulos hay aumento de la absorción y dejará de estarlo en el caso contrario. En las Tablas IV-A y V-A expusimos nuestros resultados, bien de forma absoluta, bien relacionándolos con el filtrado glomerular. Por ellas vemos que el C_{osm} está aumentado en el grupo I-A, y disminuido en el I-B y II-A (igual que el C_{Na}), y por lo tanto debe existir en ellos algún otro factor, localizado anatómicamente distal en la nefrona que nos explique el descenso de la diuresis observado en ellos. Este factor oligúrico no puede ser otro que la concentración urinaria, puesto que es esta la única función renal que a ese nivel puede reducir el flujo urinario. En los grupos I-B el C_{osm} estaba descendido, con respecto a los normales, sin embargo el cociente $C_{osm} / C_{In} \cdot 100$ no lo estaba en el grado suficiente como para adquirir significado estadístico, por lo que su descenso pudiera deberse, no a una mayor absorción isoosmolar, sino a una menor filtración.

Cuando buscamos en los diversos grupos los coeficientes de correlación y los índices de precisión pudimos comprobar que tampoco la diuresis dependia de la depuración plasmática osmolar, lo que quita importancia a la reabsorción tubular isoosmótica de agua como determinante de la oliguria de nuestros enfermos. (Tabla D-4 y Figura D-II)

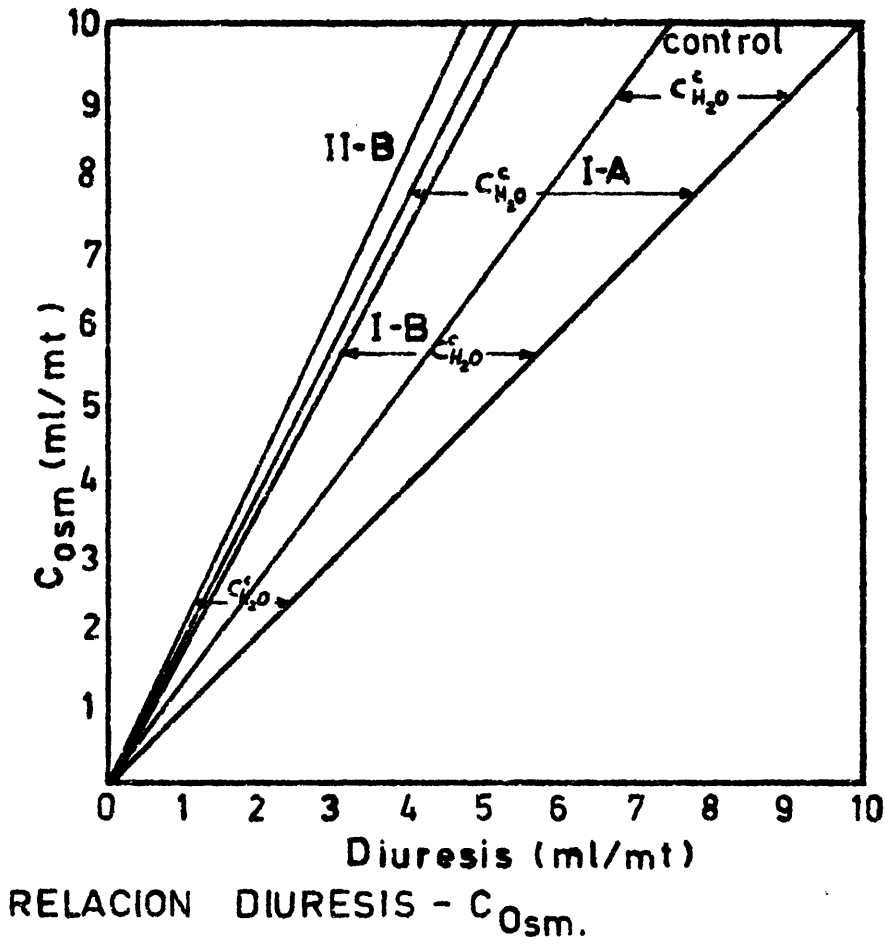


FIGURA D-II

TABLA D-4

COEFICIENTE DE CORRELACION E INDICE DE PRECISION: DIURESIS/ $C_{Osmolar}$

GRUPOS	COEFICIENTE CORR. r	INDICE PRECISION r^2
NORMALES	0,9	0,81
I-A	0,77	0,60
I-B	0,80	0,64
II-A	0,74	0,55

Mientras que en los sujetos tomados como control podemos decir que el 81% de las variaciones de la diuresis son debidas a cambios en la Depuración Osmolar, en los enfermos cirróticos la dependencia fué menor, del orden del 60%, lo que hace pensar lógicamente, que otro factor diferente de la reducción de la filtración glomerular, o de la absorción tubular isoosmótica de fluido, ha de ser el causante de la oliguria.

Demostrado y, por todos aceptada la reducción de la excreción de Na, queda sin embargo por definir si ello se realiza en el túbulo proximal o en el distal. Indudablemente intervienen ambos sectores, sin embargo puede reconocerse una hiperactividad de la nefrona distal cuando el cociente urinario Na/K es inferior a la unidad, mientras que, cuando esta zona es menos activa, el cociente supera la unidad.

Para SUMMERSKILL (296 bis) es el contorneado proximal la zona de mayor ahorro sódico en estos enfermos, opinión comparativa también por SHEAR, HALL y GABUZDA (272); BALDUS y col. (2), SCHEDL y col. (260) y RIBERA y col. (254) aún cuando estos últimos apuntan la existencia de un estadio III en el que domina la absorción en el túbulo contorneado distal.

El estudio del cociente urinario Na/K basal de nuestros enfermos nos mostró que en todos los cirróticos pertenecientes al grupo I-A, fué superior a la unidad (promedio 4,2) pero mientras en el I-B el promedio también la superaba (3,52- o 2,04 si se elimina la enferma M.F.G. de 14-) había varios casos individuales en los que era inferior a la unidad, y podía sospecharse una absorción aumentada de Na en el contorneado distal. Por último en el grupo II-A tanto el promedio como la mayoría de los enfermos el cociente era inferior a uno, y en los enfermos en los que no lo fué estuvo también muy reducido comparado con lo hallado en el grupo control. Por esto podemos decir que en la mayoría de los enfermos el ahorro de Na tiene lugar preferente en el túbulo proximal, aunque en los casos más avanzados se hace también manifiesta la absorción distal.

Si intentamos analizar las causas de esta mayor absorción proximal de Na nos tendremos que limitar a señalar factores que teóricamente pudieran intervenir pero, desde luego, no podemos afirmar que realmente ello tenga lugar de esa manera.

a) BALANCE GLOMERULO TUBULAR: Existiendo esta adaptación tubular podría esperarse que en los enfermos más graves la absorción tubular de Na y agua estaría disminuida, pues hemos dicho que la absorción absoluta de estos elementos se reduce, aunque fraccionalmente se mantenga constante, para mantener relativamente invariable el fluido que llega al túbulo distal. Es decir este mecanismo no parece sernos útil para explicar la hiperabsorción de Na.

b) NATREMIA Y VOLUMEN EXTRACELULAR. Hemos visto que hay múltiples experimentos que demuestran como el aumento de uno y otro se sigue de una natriuresis llamativa, a través de una inhibición humoral u hormonal de la absorción del Na proximal. En el cirrótico existe un aumento tanto del Na total como del volumen fluido extracelular, sin embargo ambos pasan desapercibidos, el primero en forma de una hiponatremia de hemodilución y el segundo por acumularse el fluido extracelular en cavidad peritoneal y territorio portal, sustrayéndoselo al resto del organismo, que muestra todos los signos de una deprivación hídrica, y como tal se comporta. Dado pues este descenso del volumen fluido extracelular efectivo, y de la natremia, cabe esperar que exista una inhibición de ese hipotético factor humoral, probablemente encefálico, natriurético, que se seguirá de un aumento de la absorción tubular de Na. En favor de este mecanismo aboga el hecho comprobado por diversos autores de la intensa diuresis y natriuresis que puede lograrse infundiendo cantidades masivas de la propia ascitis (155, 358). De esta manera se lograría temporalmente la distribución más homogénea del fluido extracelular, a la vez que la movilización del Na acumulado, y la rápida actuación de los reguladores de volumen a través del aumento de las pérdidas hídricas (que, según apunta GAUER 102, es un mecanismo más rápido que el que regula la pérdida de Na), lo que traería por consecuencia el aumento de la tasa sérica de sodio, y ambos la liberación de esa hormona natriurética de naturaleza y origen aún incierto. De igual manera podría explicarse la mejoría de la ascitis que se observa cuando se amplía la unión linfo-venosa a nivel de la subclavia izquierda, mejoría que se acompaña de aumento de la diuresis, como han observado diversos autores (FISH y col 94, DUMONT y MULHOLLAND 79). FISH y col. en su estudio a este respecto comprueban que aumenta la natriuresis tras la descompresión de ductus torácico, y más aún si ello se seguía del drenaje y retransfusión de la linfa.

c) FACTORES HEMODINAMICOS INTRARRENALES. Hemos dicho que todo aumento del flujo plasmático renal, provocado por vasodilatación renal y descenso de las resistencias vasculares se sigue de una intensa natriuresis, en cuya génesis se invocan factores hormonales renales o mecánicos por aumento de la presión tisular.

En los enfermos cirróticos existe un descenso progresivo del flujo plasmático renal, tanto más intenso cuanto más manifiesto es el síndrome oligúrico. Sobre su génesis tendremos ocasión más tarde de estudiarla con detenimiento, pero sírvanos de momento citar que nosotros encontramos una depuración plasmática de PAH, que, desde 562 ml/mt en el grupo I-A, se redujo a 418 y 264 ml/mt en los enfermos de los grupos I-B y II-A (Tabla XIV A). Ello podía parcialmente correlacionarse con un aumento de las resistencias renales, probablemente postglomerulares, pues frecuentemente se encuentran fracciones de filtración aumentadas (BALDUS en los de su grupo II: 0,26), que TRISTANI y COHN (320) tasan a veces en más de 10.000 din.seg.cm⁻⁵ (hasta 28000 din.seg.cm⁻⁵) y BALDUS y col. (9) en 12364 din.seg.cm⁻⁵ en los enfermos del grupo II.

Es posible que este aumento de las resistencias renales, con la consiguiente reducción del flujo glomerular pueda repercutir sobre la excesiva reabsorción de Na a nivel del contorneado proximal. Aboga en favor de este mecanismo el aumento de la natriuresis que se observa durante la diuresis osmótica, y más aún tras la administración intravenosa de aminofilina, puesto que tanto el manitol hipertónico, como los derivados xantínicos, aumentan el flujo plasmático renal reduciendo las resistencias vasculares. Es llamativo el hecho encontrado por nosotros de que este efecto natriurético fué mayor en los cirróticos que en los normales. (TABLA D-5)

TABLA D -5

FLUJO PLASMATICO RENAL Y EXCRECION DE SODIO

GRUPOS	BASAL		D.OSMOTICA		AMINOFILINA	
	C.PAH	Na μ Eq/mt	C.PAH	Na	C.PAH	Na
NORMALES	527	561	566	602	890	1566
I-A	564	390	771	2003	1024	2760
I-B	418	222	478	1532	935	2408
II-A	264	22,4	437	1003	784	1768

d) HIPERTENSION PORTAL. Nada podemos decir sobre el papel que pueda jugar este factor Natriurético que aparece cuando existe una obstrucción de la cava torácica, ya que nos es totalmente desconocido su origen y acción, y únicamente conocemos que la estasis portal ocasiona un aumento

de la excreción salina. Si en su origen interviniera la congestión hepática y no la portal, no podría explicarse su aparición en el cirrótico, a no ser que lo realmente importante fuera la estasis postsinusoidal. Si fuera la ingurgitación portal podría, desde un punto de vista teórico, imbricarse este factor en el origen de la retención salina del cirrótico. Si por el contrario el ahorro hidrosalino no se debiera a la producción en esa situación de un factor que retiene sodio, sino al cese de destrucción de otro factor salurético, o por último, a la imposibilidad para liberar una sustancia con esta actividad, pudiera postularse que el hígado cirrótico, mostrando reducción de su actividad funcional, aumentaría por esos medios la retención salina. Dado que no tenemos pruebas en favor o en contra de ninguno de estos mecanismos, prolongar los comentarios en este sentido caería dentro del campo de la pura especulación. La mejoría de la ascitis tras el shunt porto-cava, no puede explicarse solo por ese mecanismo, ya que tras esta intervención, principalmente si es látero-lateral, elimina la causa de la ascitis, esto es el aumento de la presión intrasinusoidal, a la vez que se aumenta la volemia efectiva, flujo plasmático renal y filtración glomerular.

3.- PAPEL DEL AUMENTO DE FLUIDO ISOOSMOTICO EN LA NEFRONA DISTAL

A este nivel tiene lugar la reabsorción activa de Na, seguida o no isoosmóticamente de agua, según que la pared tubular sea permeable o nó para el paso de este elemento, originándose en cada caso una orina isotónica o hipotónica. Por esta razón debemos considerar que esta porción de la nefrona tubular está especialmente relacionada con el sistema diluyente, además de tener un papel especial en otras funciones relacionadas con la acidificación de la orina, excreción de K y amonio, aunque actualmente sabemos que estas son funciones no solo limitadas al contorneado distal sino posibles también en otras porciones de la nefrona. En otro lugar de este trabajo expusimos la hipótesis por la que se adjudicaba la función concentradora, en sus fases I(asa de Henle) y II (contorneado distal) a las nefronas yuxtaglomerulares, mientras que los contorneados distales, tanto de las corticales como de las yuxtamedulares, intervenían en ausencia de la HAD en la dilución de la orina, reabsorbiendo el Na y no el agua.

Dado que la reducción del fluido tubular en esta zona tiene gran relación con la reabsorción del Na, creemos necesario mencionar brevemente unas ideas relacionadas con ello, que puedan ayudarnos a comprender algunos rasgos de la oliguria del cirrótico.

Parece que en este lugar el principal control de la absorción del Na se hace a través de las hormonas minerocorticoides, especialmente por la aldosterona.

Esta hormona suprarrenal ejerce su acción a través de su efecto estimulante de la síntesis del RNA mensajero, dependiente del DRNA, como CASTLES Y WILLIAMSON pudieron demostrar en el riñón de rata, pero poco sabemos acerca de como ello afecta la reabsorción de Na, excepto que la Actinomicina D inhibe ese efecto (LUDENS 197) y que la aldosterona se fija a proteínas de la fracción nuclear de las células renales, como señalan FANESTIL Y EDELMAN (89) tras sus estudios con D-Aldosterona- H^3 . Es cierto que se ha hablado de varias posibilidades, una que supondría la neosíntesis de proteínas que facilitarían la entrada del Na en la célula tubular, y otra que invoca la estimulación de fermentos que intervienen en la producción de enlaces de alta energía requeridos por la bomba de Na tubular, sin embargo aún no hay nada definitivo relacionado con ello.

Se suele calcular que de los 25000 μ Eq filtrados diariamente aproximadamente el 95-99% se reabsorbe a lo largo de los túbulos. Sin embargo si se practica una adrenalectomia permanece una absorción de hasta un 98% del filtrado, lo que hace pensar que únicamente la absorción de un 2% del Na es dependiente de la secreción adrenal, especialmente de la aldosterona.

ULLRICH demostró que la reabsorción de Na se realizan intercambiándose por H^+ y NH_4^+ , relacionándose así la aldosterona con el mecanismo de acidificación de la orina. SCHWEICK cree que esta hormona interviene en la regulación del pH sanguíneo, y KOCZOREK y col. (160) observan que las desviaciones del pH hacia el lado ácido se acompañan de un aumento de secreción de Aldosterona.

En la regulación de la secreción de aldosterona intervienen diversos factores. Se ha discutido el papel que jugaría en ello el ACTH. Si los experimentos de HÖKFELT tras hipofisectomia y la situación de panhipopituitarismo parecían quitarla todo valor, los posteriores de LIDDLE, DUNCAN y BARTTER demostraban lo contrario. En la actualidad se admite que el ACTH aumentando la síntesis de precursores de la Aldosterona, repercute secundariamente sobre ella. FARREL describió una hormona que se producía en la epífisis o en alguna estructura vecina diencefálica, la ADRENO-GLOMERULOTROFINA, a la que se ha hecho intervenir en la regulación de la secreción de aldosterona. Los estudios de YANKOPOULOS, y col. (359), así como los de ORTI y ROSS parecían demostrar la presencia en el suero de animales con hiperaldosteronismo de una sustancia que aumentaba la secreción

de aldosterona (ASH=Aldosteron stimulating Hormone), de origen desconocido. Los estudios de estirpación sistemática de órganos condujeron a la conclusión de que ese factor estimulante procedía del riñón. Hoy sabemos que en este órgano existe un sistema renina hipertensina de gran importancia para la secreción de aldosterona, ya que se puede demostrar como el aumento de renina o angiotensina circulante aumenta la secreción de Aldosterona (KLAUS 158 DAVIS 69). En otro lugar expusimos las recientes hipótesis de BRITTON por las que este autor intenta explicar la regulación de la secreción de renina, y por las que se busca una correlación entre los hallazgos de TOBIAN (baroreceptores de la arteriola aferente) con los de VANDER, THURAU y LEVER (quimiorreceptor en la macula densa).

De una u otra manera parece que es indiscutible su dependencia del balance de Sodio, ya que la hiponatremia facilita su secreción. Esto pudiera ocurrir tanto a través del descenso de Na en la mácula densa como por la hipovolemia que estimularia los baroreceptores de TOBIAN. La hipovolemia primaria (hemorragia, ortostasis etc.) pueden estimular los receptores de tensión del aparato yuxtglomerular, y a través de ello la liberación de renina.

Existen sospechas sobre cierto papel de la circulación medular en el control de la liberación de renina, pues KLAUS afirma que los descensos del flujo sanguíneo medular se acompañan de hiperformación de renina.

Por último hay bases para afirmar que los impulsos nerviosos renales, de tipo simpático, pueden aumentar tambien la secreción de renina, y por ello tambien de aldosterona. (SINGER y col. 278).

La secreción de Aldosterona puede aumentar al parecer por otros estímulos diferentes, unos de orden humoral, como lo son los cambios hidroelectrolíticos (hiposodemia, descenso del pH, cociente Na/K intracelular descendido), o bien de tipo mecánico, volumétrico, pues se sabe que la reducción de tensión intraauricular derecha (BARTTER 15) a través del vago, aumenta la secreción de este mineralocorticoide; sin embargo es dudoso que este último mecanismo sea el principal, puesto que la mayoría de los estados que conducen a un cambio de volumen vascular ocasionan tambien una modificación hidroelectrolítica que justifica el aumento de la secreción de aldosterona.

La eliminación urinaria de aldosterona en los cirróticos descompensados puede estar normal. LARAGH la halló 100 veces por encima de lo normal, WOLF y KOCZOREK encuentran en orina entre 25-50 gammas/24 h., pero tras la punción vaciadora se elevaba hasta 120 gammas/dia. El hecho de que la eliminación urinaria de aldosterona en estos enfermos pueda acercarse o superar la tasa normal de secreción nos hace pensar que realmente en ellos debe existir un aumento de la producción y no solamente

un descenso de su destrucción.

ULLICH y col. (325) utilizando un método de determinación directa tasó la secreción diaria de Aldosterona en 1570-2080 gammas/ día (normal 190 gammas/24 horas) demostrando así su hiperproducción.

En nuestros enfermos del grupo II-A encontramos un cociente promedio Na/K de 0,6 siendo en 5 de los 8 que constituía este grupo inferior a la unidad (Tabla XI bis). En los del I-B, por el contrario, el promedio fué superior a 1 (3,53), pero en él existen tres en lo que fué inferior a la unidad. Este cociente, aunque indirectamente, nos sirve en la clínica para sospechar un influjo aldosterónico, si bien es verdad que si es superior a la unidad no excluye a éste. Vemos pues que en nuestra serie hay 8 enfermos con signos sospechosos de hiperaldosteronismo. La respuesta diurética que se obtiene bloqueando la acción de los mineralocorticoides con espirolactonas, o inhibiendo su formación con Anfenona nos demuestra, también indirectamente, que en estos enfermos existe un hiperaldosteronismo como contribuyente a su oliguria.

Este aumento de Aldosterona puede deberse tanto a un incremento de la producción como a un descenso de su destrucción.

1) Aumento de la producción: Ya hemos visto algunas razones que abogan en favor de la hipersecreción. REEVES y col. (248) encontraron en el aparato yuxtglomerular signos evidentes de su hiperactividad, en forma de mayor número de granulaciones en las células yuxtglomerulares y aumento de altura de la mácula densa. Por otro lado existen diversas razones que justifican un estímulo hipersecretor.

a) El sistema renina-angiotensina, evidentemente estimulado, lo está en sentido de verter sus gránulos hacia el lado eferente (según el esquema de BRITTON), ya que la hiponatremia, descenso del filtrado glomerular, aumento de absorción de Na en el túbulo proximal, presente todo ello en cirrótico, lo favorecen. Además la hipovolémia, hipotensión arterial, deshidratación y aumento de presiones diferenciales renales intra y extravasculares, son factores que conducen, según la idea de TOBIAN, al mismo efecto.

b) Según KLAUS, también el enlentecimiento sanguíneo medular, que nosotros hallamos en estos enfermos, sería un condicionante del aumento de secreción de renina.

c)) La hipovolemia y la hipotensión, a través de estímulos de los receptores de presión en aurícula derecha y carótidas (esquema de BARTTER), estimularían las adrenales.

d) La hipovolemia, hiponatremia, y el descenso del Na/K intracelular, consecuencia de ambos, conducirían al mismo efecto.

e) Está aún por demostrar la hipótesis que hace suponer el aumento de secreción de renina como una respuesta a la baja tasa de angiotensina plasmática, hallada en estos enfermos, bien por deficiencia del precursor globulínico α_2 (angiotensinógeno hepático) o bien por estar aumentada la actividad angiotensinasa del plasma (KLAUS y col. 73); BIRON y col. 30).

2) DESCENSO DE SU DESTRUCCION:

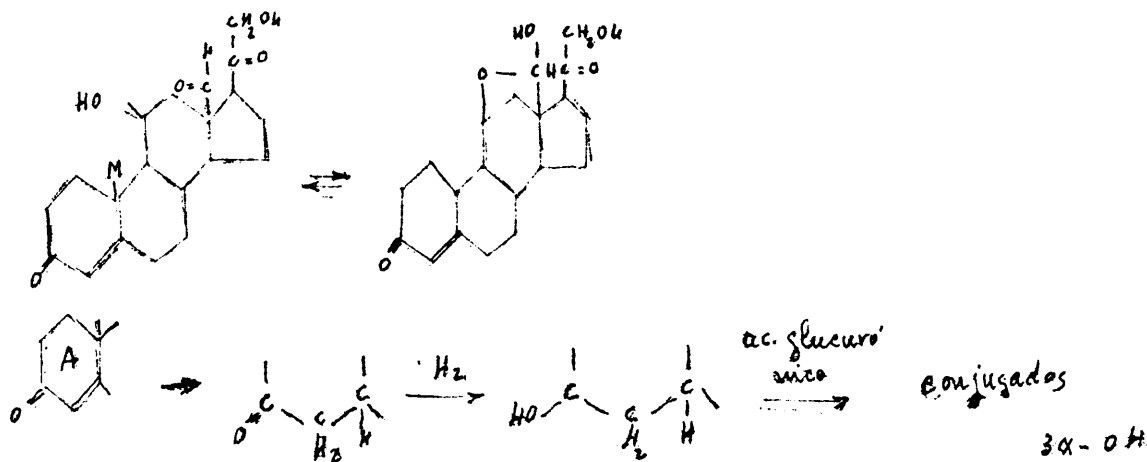
En la orina la Aldosterona se la encuentra en forma libre, o bien como 3-Oxiconjugado. Otra parte de ella se elimina transformada en 11-Dehidro-Aldosterona y Tetrahidrometabolito (tetrahidro-11-oxo.18 carbinol); por último pequeña cantidad se elimina en forma de metabolitos desconocidos. En general todos ellos están unidos al ac.glucurónico, que les hace hidrosolubles, y por ello no reabsorbibles en el túbulo renal (REMMER 250, 249).

El hígado interviene en la destrucción de los mineralocorticoides de forma similar a como lo hace en la de otros esteroides, es decir hidrogenando el doble enlace y el grupo cetónico C-3 del anillo A y conjugándole después al ácido glucurónico.

KOCKZOREK y WOLFF encuentran que en la cirrosis compensada y en los normales casi toda la Aldosterona eliminada lo es en forma 3-Oxiconjugada, y solo una mínima parte se encuentra en forma libre, por el contrario, cuando la cirrosis estaba descompensada se hallaba lo opuesto, es decir una porción mínima conjugada y la mayoría libre. Hallazgos similares hacen ULICH y col (325) y SUMMERSKILL y CRABBE (297), todo ello, junto con la tasa baja de desaparición plasmática de estos esteroides, cuando son inyectados por vía intravenosa (COPPAGE y col 62), hacen pensar que realmente existe un trastorno de su metabolismo o degradación hepática. Según SCHEDL ello no se debería a un defecto de la 5α - y 5β -4,5 dehidro-3 ceto-esteroide reductasa, que es altamente específica para el cortisol, sino que se ha de recurrir a trastornos vasculares intrahepáticos o a graves lesiones hepatocelulares, con derrumbamiento total de la función hepática, para explicar ese enlentecimiento de la metabolización aldosterónica. En el cirrótico compensado no está afectada la reducción del 3-ceto-4,5 insaturado Aldosterona, ya que en esta transformación interviene una reductasa específica del cortisol, ni tampoco la reducción del grupo 3-ceto o su glucuroconjugación, pues las enzimas que intervienen en ello son poco específicas (SCHEDL 259); PETERSON 237), por lo que

podemos comprender que KOCZOREK y WOLFF encontraran en la orina tasas altas de Aldosterona conjugada. Por el contrario, cuando la hepatopatía está descompensada, todo el sistema metabólico hepatocelular está comprometido, así como lo está su vascularización y contacto sanguíneo con el hepatocito, por esto no puede extrañar que la glucuronización se perturbe, como lo está la de otras muchas sustancias, ni tampoco que lo sea la reducción de la Aldosterona. Consecuencia de ello es la conservación de su liposolubilidad y con ello la posibilidad de reabsorción en el túbulo renal por lo que la tasa de desaparición plasmática desciende (REMMER 249,250).

Por ambos mecanismos, hipersecreción de aldosterona e hipodes-trucción hepática, podemos explicarnos el aumento de reabsorción de so-dio en el contorneado distal (también en el proximal y en la rama ascen-dente de Henle) y la reducción del volúmen del fluido tubular que es fre-cuente encontrar en los cirróticos, principalmente en los más graves.



Degradación de las hormonas esteroides (SCHELD 259).

4) REABSORCION DE FLUIDO EN LA NEFRONA CONCENTRADORA

Hemos visto que hasta ahora ni la reducción del filtrado glo-merular, ni la excesiva absorción tubular de Na pueden explicarnos por sí solos, la reducción de la diuresis y la anormal respuesta a la sobre-carga de agua, aún cuando indudablemente hay factores tubulares que con-tribuyen a ello, principalmente en los enfermos del grupo II-A, debemos por esto analizar aquí el papel que puede jugar la excesiva reabsorción de agua libre osmolar a lo largo de la porción concentradora de la nefro-na.

Si nos atenemos a los datos que nos aporta la revisión de la li-teratura, nos encontramos con que casi ningún autor se ha ocupado de es-te estudio, y los únicos que lo hacen, JICK y col. (143), lo creen des-cendida, es decir suponen que estos riñones tienen escasa capacidad concen-

tradora. SCHMID y SCHLULTIS (263) apuntan la posibilidad de un aumento, de origen hemodinámico, del contenido medular en Na, que pudiera explicar la anormal respuesta a la sobrecarga de agua libre, por aumento de la absorción medular de la misma.

A pesar de la escasez de trabajos realizados al respecto es aceptado por numerosos autores que el riñón del hepático mantiene su capacidad concentradora hasta sus etapas terminales, lo que diferencia esta nefropatía de otras, con lesión tubular, que pueden presentarse también en el cirrótico a lo largo de su evolución. Tiene gran valor un hallazgo que se puede hacer cuando se analizan las casuísticas de los diversos autores que han estudiado estos enfermos con la prueba de sobrecarga de agua, pues se halla que precisamente los enfermos con menos respuesta diurética mantenían tras la sobrecarga un aclaramiento diluyente de agua libre negativo ($C^d_{H_2O}$), esto es, a pesar del aumento de agua en el organismo su riñón mantiene su capacidad concentradora. Esto que decimos podemos confirmarlo si revisamos los trabajos de SHEAR y col. (273). LANCESTREMERE y col. (177). CORNEL y col. (115) y el de BIRCHARD y col. (29). En el cuadro D-3 exponemos los casos individuales tomados de los trabajos de los autores citados.

Vemos pues en este cuadro una serie de ejemplos que nos demuestran que en el cirrótico grave existe una capacidad concentradora muy aumentada, pues resiste la sobrecarga hídrica. Ello nos debería llevar a sospechar que en los demás enfermos con excreción reducida de agua libre ($C^c_{H_2O}$ positivo) tras la sobrecarga de agua, no se debería solamente a un fracaso del túbulo contorneado distal para formar agua libre y fluido hipotónico, sino más bien a una hiperactividad del sistema concentrador para reabsorber agua libre osmolar, y en los casos con defecto más acentuado hasta transformar la orina inicialmente hipotónica en hipertónica a pesar de la sobrecarga hídrica (casos arriba aportados).

Si realmente no se formara agua libre por cese de llegada de Na al tubo distal diluyente, como han señalado diversos autores (SCHELD y col. 260) en ese caso la orina aparecería isotónica, pero nunca hipertónica al plasma, Por otro lado ni BALDUS y col., ni SHEAR y col, encuentran una correlación entre la concentración urinaria de Na y la formación de agua libre, y cuando se les infundió ClNa al 5% no se logró aumentar el flujo urinario ni la excreción de agua osmóticamente libre.

Nosotros en nuestra serie vemos que, si bien es cierto que la excreción de Na está disminuida, esta es suficiente como para permitir la formación de agua libre en el contorneado distal (TABLA X-A. La correlación practicada para conocer el grado de dependencia de la diu-

CUADRO D-3

ENFERMOS CON $C_{H_2O}^d$ NEGATIVO TRAS LA SOBRECARGA HIDRICA

AUTOR	ENFERMO	$C_{H_2O}^d$	C_{In} o C_{Gr}
BIRCHARD	1B	-1,1	109
GORNER y col	SH a	-0,4	138
	SH b	-0,5	151
	SH c	-0,4	112
	J.Co	-0,4	100
	R,T.	-0,4	89
	F.M.	-0,2	28
	A.B.	-0,2	33
	R.C.	-0,2	43
SHEAR y col.	T.K.	-0,1	6
	A.Y.	-0,9	60
LANCESTREMERE	W.F.	-0,1	12
	W.F.b.	-0,3	16
	W.G.	-0,2	42
	W.L.a	-1,3	60
	W.L.b	-0,7	37
	A.B.	-0,1	33
	F.Mi.	-0,3	28
	R.C.a.	-0,3	44
	R.C.b.	-0,5	43
	W.P.	-1,1	41
	J.H.a.	-0,4	54
	J.H.b.	-0,2	55

resis de la excreción de Na, vimos que este era mínimo. Por lo expuesto nada parece indicarnos que realmente la anormal respuesta diurética fuera ocasionada por una incapacidad del tubo contorneado para diluir el fluido tubular, por escaso aflujo de Na al mismo. Tampoco puede explicarse a través de un descenso del C_{osm} , ya que si es cierto que SHEAR y col, encuentran una correlación entre el descenso de este y la diuresis, nosotros encontramos que la diuresis estuvo descendida aún en enfermos en los que el C_{osm} , aparecía aumentado (grupo I-A), o en otros en los que el descenso no fué significativo (grupo I-R). (Tablas IV-A y V-A).

Por estas tablas podemos decir que si la reducción de la diuresis no puede explicarse por un descenso del C_{osm} , C_{Na} , o del C_{osm}/C_{In} o C_{Na}/C_{In} , pues estos están aumentados o poco descendidos, debemos pensar lógicamente que la causa de la oliguria actúa a un nivel distal y ser independiente de la absorción de sustancias osmóticas, es decir que es ocasionada por la absorción de agua libre de sustancias osmóticas, lo que sabemos tiene lugar a nivel del tubo colector. El cálculo en nuestros enfermos de la depuración concentradora de agua libre ($C_{H_2O}^C$) en el periodo basal, tras sobrecarga hídrica moderada, se diferencia, poco de lo hallado en los individuos sanos (Tabla I-A), es más, en los del grupo II-A, estaba disminuido, lo que en principio nos haría pensar que fuera normal; sin embargo cuando correlacionamos el $C_{H_2O}^C$ con la cuantía de fluido isosmótico (C_{osm}) que alcanzaba la nefrona concentradora ($C_{H_2O}^C/C_{osm} \cdot 100$) nos encontramos con que todos los enfermos tenían un aumento significativo de la absorción porcentual de agua libre (TABLA III-A), ya que desde un 24,5% en los normales se pasó al 45%, 47% y 53,3% en los grupos I-A, I-B y II-A respectivamente.

Nuestros hallazgos nos confirmaban también un aumento de la capacidad concentradora renal, sin embargo quisimos determinar en todos nuestros enfermos la capacidad máxima concentradora; para lo cual sometimos a su aparato concentrador a una sobrecarga de fluido isosmótico, por medio de una solución de manitol hipertónico. El $Tm_{H_2O}^C$ calculado por este método, el mismo propuesto por BUCHBORN y colaboradores, es sumamente expresivo e irrefutable de nuestra tesis, pues demuestra un aparato concentrador sumamente potente, como podemos ver en las tablas I-B, II-B y III-B.

El $Tm_{H_2O}^C$, es decir la capacidad máxima de reabsorción de agua libre fue en los normales de $3,56 \pm 0,63$ ml/mt (máxima de 4,5 ml/mt). Esta tasa era concordante con la hallada por otros autores en sus grupos sanos. Así BUCHBORN y col. considera normal un 5-7% del filtrado glomerular, esto es entre 4 y 7 ml/mt.

Los enfermos del grupo I-B, es decir aquellos que ya mostraban una respuesta diurética descendida, a pesar de que la filtración glomerular y depuración osmolar estaba normal o aumentada, presentaron un promedio francamente elevado (de $7,64 \pm 0,4$ ml/mt), ya que superaba a los valores máximos encontrados por BUCHBORN y col. en sus estudios sobre individuos normales. Pero dentro de este grupo aparecieron algunos con tasas de absorción de agua libre de hasta 9,4 ml/mt, y solamente uno dentro de la normalidad (5,6 ml/mt). Es decir en este aumento de la capacidad concentradora podemos encontrar la explicación de la anormal respuesta diurética a la sobrecarga hídrica, puesto que únicamente ello puede justificarnos una oliguria en enfermos con C_{osm} aumentado como es

el caso de este grupo. Es interesante además el hecho de que este trastorno apareció mucho antes que el trastorno de absorción de agua isosmótica.

En los grupos I-B y II-A el trastorno fué aún más marcado y la absorción absoluta de H₂O libre fué todavía mayor a la encontrada en los pacientes del grupo I-A, como podemos ver en la tabla I-B (grupo I-B=9,2 ± 3,2 ml/mt; grupo II-A =10,9 ± 2,84 ml/mt). Este ascenso es aún mayor si tenemos en cuenta que el C_{osm} está algo disminuido en estos enfermos. Por esto cuando estudiamos el porcentaje de C_{osm} que se absorbió en forma de agua libre vimos que frente al 14,1% hallado en los normales, en los cirróticos fué de 23, 28,3 y 34,5% (tabla III-B) es decir en todos ellos francamente elevado. Por otro lado el Tm^c_{H₂O} supuso en el normal un 3,46% del filtrado glomerular, mientras que en los cirróticos hasta cerca de un 16% del mismo (6,52 en el I-A; 10,32 en el I-B y 15,94 en el II A (Tabla II-B).

Como vemos la capacidad de absorción de agua libre está aumentada en todos los cirróticos, tanto si la tomamos en valores absolutos, como si lo hacemos en relación con el filtrado glomerular o con la depuración plasmática osmolar.

Una vez demostrado el aumento de absorción del agua libre, de forma tal que puede justificarnos el descenso de la diuresis en enfermos en los que ni la filtración glomerular, ni la reabsorción isoosmótica, podían explicárnoslo, queda por definir la patogenia de esta especial disposición funcional.

En el capítulo dedicado a la anatomofisiología renal detallamos todos los factores mas conocidos que intervienen en el sistema concentrador de la orina, que allí dijimos era dependiente de las nefronas yuxtamedulares. En pocas palabras recordaremos que el fluido isosmótico procedente de los contorneados distales debe atravesar la médula renal hiperosmótica conducida por los colectores. Si la pared de estos se permeabiliza por la presencia de HAD, se intenta establecer una igualdad osmótica entre la médula y el fluido tubular, por lo tanto el volumen de agua absorbida a este nivel es dependiente de la hiperosmolaridad medular.

La médula se hace hiperosmolar a través del sistema contracorriente que en otro lugar detallamos, permitiendo acumularse ClNa en el intersticio medular. Interviene en este proceso la aldosterona, así como el K, Ca y Mg. Otros dos elementos que contribuyen a aumentar la hipertonicidad medular, son la urea y la albúmina. La primera por un sistema contracorriente entre asas de Henle y vasas rectas, y la segunda por un cortocircuito en estas últimas.

Originada así la zona hiperosmolar, se mantiene, aumentando o disminuyendo, según el estado de la circulación medular, pues si esta es lenta aumenta, y lo contrario ocurre si se acelera. De esta manera se origina la orina hipertónica definitiva, pero antes de ello el fluido tubular hipotónico procedente de la rama ascendente de Henle, alcanza la isotonia en los contorneados distales de las nefronas yuxtamedulares (fase II de la concentración), únicas que poseen asas de Henle profundas.

Vista la fisiología de la concentración debemos analizar por separado si el aumento de la capacidad concentradora se debe a un factor tubular, vascular, o de permeabilidad tubular por un aumento de la actividad de la hormona antidiurética.

A) ELEMENTO TUBULAR EN EL APARATO CONCENTRADOR DEL CIRRÓTICO

La hiperosmolaridad medular se constituye por la actividad de la pared celular del asa de Henle ascendente para extraer Na del fluido tubular y cederlo al intersticio. En este proceso activo anaerobio interviene la aldosterona, el K, Ca y Mg.

Hay numerosos trabajos que demuestran como los mineralocorticoides aumentan la absorción de agua libre, mientras que su falta la disminuyen. Tanto el grupo de SINGLER (279) como el de KESSLER (154) comprobaron que las ratas que habían sido adrenalectomizadas perdían Na papilar. Ya dentro de la clínica JICK y col. (144) vieron como sus cirróticos aumentaban el $Tm^C_{H_2O}$ cuando se les administraba mineralocorticoides, y YUMIS y col. (364), observaron lo mismo en individuos hidrópénicos.

En los cirróticos, ya lo comentamos al hablar del contorneado distal, existe indudablemente en algunas fases de su evolución un hiperaldosteronismo secundario, que lógicamente, también puede mostrar su efecto sobre esta zona de la nefrona, y por ello contribuir a incrementar la formación del área hiperosmolar. Sin embargo pueden añadirse otros factores que pueden explicar por qué no siempre se presenta orina hiperosmótica. Independientemente de la administración de diuréticos que inhiban el asa de Henle (ac. etacrinico, espirolactona), puede existir una hipopotasemia que compromete al sistema concentrador. Si esta es moderada, como puede ocurrir antes de la administración de cualquier diurético, no repercute excesivamente sobre este sistema, sin embargo cuando es más intensa, como ocurre durante el tratamiento con saluréticos, y muchas veces durante un período largo tras su suspensión, la célula tubular cede su actividad y disminuye la osmolaridad urinaria durante un tiempo, a veces largo, pues la recuperación de la potasemia en ellos suele ser muy lenta. No tiene por estas razones nada de particular que algunos autores hayan encontrado en los cirróticos pérdida de la función concentradora, si no se ha

temido cuidado en elegir enfermos no tratados, o tras larga suspensión de los diuréticos.

El magnesio, como elemento constituyente de múltiples fermentos (fosforilasas, cocarboxilasa, coenzimas, etc.), es necesario para el metabolismo de la célula, pues en su carencia aparecen alteraciones regresivas del epitelio renal, lo que ha de influir sobre su capacidad de concentración. El cirrótico es uno de los estados que suelen cursar con hipomagnesemia, sin embargo nada podemos decir sobre el papel exacto que juega en el aparato concentrador de estos enfermos.

También el Ca está imbricado en este sistema, y quizás a través de diversos mecanismos. Es sabido que las infusiones de calcio provocan en los animales diuresis de sal y agua (WOLF y BALL) y MANITIUS, LEWITIN y BECK y EPSTEIN, que estudiaron la capacidad concentradora en los estados hipercalcémicos, pudieron demostrar en estos un descenso del Na papi- lar, que justificaron a través de una inhibición de la reabsorción del Na a nivel del asa de Henle. Es hipotético si esto último no tendría relación con el aumento de las pérdidas urinarias de Mg demostrables en hipercalcémia. Son superponibles sin embargo otros mecanismos de acción, pues CAULFIELD (55) en un estudio electromicroscópico, observó que tras la inyección de calcio aparecían unos cuerpos laminados en la base de las células de los túbulos renales, constituidas probablemente por carbonato cálcico; por último el calcio también interfiere la acción de la HAD, pues cuando su tasa aumenta en sangre y en fluido tubular, desciende la permeabilidad del túbulo distal para el agua (182), además de interferir la unión de la HAD con las proteínas plasmáticas (284).

Poco sabemos sobre el papel que este elemento puede jugar en los cirróticos, aunque conocemos de su uso diurético con éxito por algunos autores, entre otros por Dingman y Yoffe, principalmente por SULLIVAN y col. , que llegan a separar a sus enfermos en tres grupos según la respuesta diurética al calcio. Mientras que unos no respondían (los que ya de antemano tenían buena diuresis), otros lo hacían medianamente (los que en el período de control retenían excesivamente Na) y otros, en fin que, respondieron con una gran diuresis (los que presentaban en el período basal una excreción moderada de Na). Difícil es aún explicar esta respuesta, y relacionarla con el sistema contracorriente, pero sí lo intentamos sobre un plano hipotético, nos podría esta respuesta señalar la importancia del sistema concentrador en la génesis de la oliguria. El grupo de cirróticos con buena diuresis basal, en los que suponemos que el sistema concentrador era normal, lógicamente no debían de presentar poliuria tras el calcio. Los enfermos del segundo grupo, con natriuresis muy pequeña, equiparable

En los de nuestro grupo II-A (y II-B), en los que junto a un aparato concentrador potente, hallamos también un C_{osm} , y C_{Na} bajo que indicaba aumento de la absorción tubular isosmótica, era lógico que respondieran medianamente al calcio, pues si bien este -siguiendo esta explicación hipotética- anularía la contracorriente en el asa de Henle, no afectaría la reabsorción isoosmolar en los túbulos, que persistiría aumentada. Por último, los enfermos cuyo C_{Na} estaba solo moderadamente descendido, es decir la absorción tubular tenía menor importancia (enfermos de nuestros grupos I-A y I-B) tuvieron una gran respuesta diurética, ya que el calcio inhibiría al asa de Henle, que en estos enfermos tendría un papel primordial en la génesis de la oliguria. Si esta explicación encontrara confirmación, la respuesta diurética sería un argumento más en favor del papel del sistema concentrador, especialmente del asa de Henle, en la patogenia de la oliguria del cirrótico.

Otro constituyente osmolar de la médula renal es la urea, sobre cuya importancia y forma de acumulación en esta zona ya tratamos en otro lugar, pero de lo que debemos resaltar su relación con la tasa plasmática y su correlación con el estado de deshidratación.

De todas las sustancias osmoactivas que se retienen en el intersticio medular durante la deshidratación, es la urea su componente principal, superando en esa situación al Na. Diversos estudios realizados sobre la papila renal, así como sobre su contenido en Na y urea, durante la privación hídrica y tras la sobrecarga osmolar han confirmado el citado papel de la urea (361). Dada la deshidratación sistémica que caracteriza al cirrótico con ascitis, nada tiene de particular, que también en él tenga lugar un acúmulo medular de urea. Por otro lado, esto podía acentuarse cuando se sobreañade un síndrome de retención ureica (grupo II-B), sin embargo en ellos existen simultáneamente trastornos hemodinámicos terminales que pueden explicar el descenso preterminal de la densidad urinaria.

Si bien es cierto que aún se discute si la albúmina penetra o no en el intersticio desde la vasa recta, es indudable que su concentración aumenta a lo largo de estos vasos hasta dos o tres veces, y por lo tanto contribuye a mantener la hiperosmolaridad medular. En el cirrótico no podemos decir que la albúmina contribuya en el aumento de la capacidad de concentración, sino más bien todo lo contrario, pues lo habitual es encontrar hipoalbuminemia, sin embargo dado el papel secundario de las variaciones de la concentración proteica en los vasos medulares, es superado con cruces por la hiperactividad del asa de Henle y por otros trastornos hemodinámicos que veremos más adelante.

B) TRANSTORNO DE LA HEMODINAMICA INTRARRENAL Y SISTEMA CONCENTRADOR EN EL PACIENTE CIRROTICO.

En pocas palabras recordaremos que la circulación medular se relaciona con el sistema concentrador por modificar la hiperosmolaridad medular, tanto en su componente sódico, como ureico, así como por intervenir en los cambios de concentración de albúmina. Una circulación lenta en la médula permite el establecimiento de una zona de hiperosmolaridad medular, así como su descenso cuando el flujo medular es bajo. Por estas razones es necesario conocer la situación de este flujo sanguíneo en los cirróticos.

Ya hemos dicho que en el hombre es extraordinariamente difícil su estudio, y que tendremos que esperar aún algún tiempo hasta que las técnicas isotópicas con Kr^{85} se extiendan en nuestras clínicas. Sin embargo podemos recurrir de momento a técnicas más indirectas, partiendo de la correlación entre el O/P osmolar y el flujo sanguíneo medular.

En la TABLA XVIII -A vemos que el cociente osmolar orina/plasma tras una sobrecarga acuosa moderada fué incrementándose a medida que los enfermos presentaban una retención mayor de líquidos (Normal = 1,33; I-A = 1,9; I-B = 2,0; II-A = 2,19).

En todos los casos cirróticos la diferencia de promedios con los normales tuvo valor estadístico. Realmente este cociente es también expresión de un aumento de concentración de la orina de estos enfermos.

El flujo sanguíneo medular calculado de ese cociente fué siempre inferior al encontrado en el grupo normal ($P < 0,01$), ya que siendo en este de $187 \mu\text{l/gr}$ de tejido renal/mt, en los de los grupos I-A, I-B y II-A descendió a 148,153 y $140 \mu\text{l/gr/mt.}$, respectivamente. Como vemos en el cirrótico, tras moderada sobrecarga hídrica, existe un flujo sanguíneo medular que está muy reducido con respecto a lo normal, y que puede contribuir a aumentar la capacidad concentradora renal.

Si lo estudiamos cuando se ha forzado al máximo el sistema concentrador por medio de una diuresis osmótica, y el cociente osmolar O/P es el máximo alcanzable en ese momento, pues poseen HAD, nos encontramos con que también existe un aumento estadísticamente significativo del O/P osmolar, aún cuando todos ellos inferiores a los hallados en el periodo basal, de forma que en el grupo I-A, con trastorno concentrador menos marcado, la diferencia de sus promedios estuvo comprendido entre 0,02 y 0,01. Estos cocientes osmolares correspondían a unos flujos sanguíneos medulares de $218 \mu\text{l/gr/mt}$ en el grupo normal, y de 190, 182 y $167 \mu\text{l/gr/mt}$ en los grupos I-A, I-B y II-A (Tablas XVIII-B y XIX -B). Vemos pues que también durante la diuresis osmótica existe un enlentecimiento significativo del flujo sanguíneo medular, a pesar de que de todos es sabido

que durante la diuresis osmótica tiene lugar un aumento del flujo plasmático renal y medular, y que reduce el $Tm_{H_2O}^C$.

Tenemos pues que el flujo sanguíneo medular del cirrótico está enlentecido, y tanto más cuanto más llamativo es el trastorno del metabolismo hidroelectrolítico de esos enfermos. Este comportamiento hemodinámico nos puede justificar un aumento de la capacidad concentradora de esos riñones, facilitando el acúmulo de Na, Cl, urea y otras sustancias osmoactivas en el intersticio.

Dado pues que en el cirrótico es posible el aumento de la capacidad concentradora tanto por hiperactividad de la rama ascendente del asa de Henle, como por enlentecimiento de la circulación medular intentamos separar ambos factores aprovechándonos de los efectos vasculares de la aminofilina. Hemos seguido en la interpretación de sus efectos a BUCHBORN ANASTASAKIS y EDEL que juzgan su efecto diurético a través de un aumento del flujo sanguíneo medular. Tras la aminofilina tanto los individuos sanos como los enfermos aumentaron la diuresis hasta flujos aproximados de 36/ml/mt, de los que una buena parte se debía a un aumento del C_{osm} (Tabla IV-C), es decir, del fluido tubular isoosmótico que se eliminaba, bien unido al manitol, o bien unido a otros iones, principalmente al Na, cuyo aclaramiento aumentó de forma muy llamativa en relación al periodo previo de diuresis osmótica sin aminofilina (tabla VI-C).

TABLA VI-C

EFFECTO DE LA AMINOFILINA SOBRE EL C_{osm} ($1,73 \text{ m}^2 / \text{sup. Corp}$).

GRUPO	A	B	PROBABILIDAD
NORMAL	25,06	39,70	$P < 0,001$
I-A	31,22	38,4	$P < 0,05$
I-B	28,21	43,3	$P < 0,01$
II-A	31,16	37,8	$P < 0,05$

A: Antes de administrar Aminofilina; B = tras la aminofilina

La causa de este aumento de excreción de Na hay que buscarla en la vasodilatación renal que el fármaco ocasiona, y que, como vimos en otro lugar, disminuía la absorción proximal de Na.

Pero junto a ello pudimos comprobar un descenso muy marcado de la absorción concentradora de agua libre en la nefrona distal, ya que en todos los grupos, la diferencia de los promedios antes y tras la aminofilina fué sumamente significativa ($P < 0,001$), esto nos hace suponer que realmente

el elemento vascular tiene un papel fundamental en el origen de la hiperconcentración urinaria, más aún si nos fijamos que en la tabla I-C el $Tm^c_{H_2O}$ tras la aminofilina ha descendido en el grupo cirrótico hasta tasas normales o inferiores a la normalidad ($Tm^c_{H_2O} \approx 3,5$ ml/mt). Sin embargo el hecho de que su comportamiento no haya sido paralelo al ocurrido en el grupo normal (que descendió hasta $1,33 \pm 1,01$ ml/mt) nos hace pensar que en el cirrótico existe un factor no vascular- probablemente tubular- que aumenta la aptitud concentradora de esos riñones.

Este mismo efecto sobre el $Tm^c_{H_2O}$ lo hallamos si analizamos el comportamiento del $Tm^c_{H_2O}/C_{In} \cdot 100$ o el $Tm^c_{H_2O}/C_{osm} \cdot 100$ (tabla II-C y III-C), pues la diferencia de los promedios de la situación pre y postaminofilina fué significativa ($p < 0,001$). Especialmente en esta última correlación vemos como a pesar de que el descenso de los porcentajes es lo suficientemente significativo como para pensar que la aminofilina tiene un efecto sobre el sistema concentrador, el $Tm^c_{H_2O}/C_{osm}$ permanece más alto en los grupos cirróticos que en los normales, es decir que algún otro factor interviene reduciendo la respuesta a la aminofilina. Cabe no obstante argumentar que esa limitación de la respuesta se debe a un menor efecto vasodilatador de la aminofilina sobre los vasos renales, pues vimos como el C_{PAH} no aumentó en el mismo grado en los enfermos del grupo I-A que en los del II-B (Tabla XIV-C), sin embargo en todos los grupos el C_{PAH} tras la aminofilina superó las tasas más altas encontradas en los individuos normales, y el ascenso en el II-A era comparable al hallado en el grupo normal. De la misma manera el cociente osmolar Orina/Plasma descendió tanto en el grupo normal de control como en los cirróticos hasta las proximidades de la unidad (Tabla XVIII-C), lo que se correspondía con un ascenso del flujo sanguíneo medular muy significativo, sin embargo entre un grupo y otro no hubo diferencias tales que pudieran justificarnos la menor reducción del $Tm^c_{H_2O}$ hallada en los enfermos del grupo cirrótico. Es decir nuevamente encontramos pruebas de que el enlentecimiento del flujo sanguíneo medular es el condicionante principal de la hiperosmolaridad medular del cirrótico, aún cuando en los grupos I-B y II-A también otro factor probablemente tubular interviene en la génesis de la misma. Si tenemos en cuenta que en esos grupos I-B y II-A en los que más signos encontramos de existir un hiperaldosteronismo, y visto que este aumenta la actividad de la célula tubular del asa de Henle, podemos encontrar un camino para explicar la menor respuesta a la aminofilina.

Cambios provocados en la hemodinámica renal, por drogas podían explicarnos el efecto diurético que muestran en algunos cirróticos.

El metaraminol (m-Hidroxinor efedrina) en manos de GORNEL y su grupo (115) se comportó como un buen diurético cuando fué empleado en individuos cirróticos. El efecto diurético se acompañó preferentemente de una gran eliminación de agua, aunque también la hubo de Na, K y otros solutos. Mucha oscuridad hay aún en el mecanismo por el que tiene lugar ello, pues mientras algunos autores, MOYER y col. (211), piensan que se debe a un efecto tubular, hay algunos hechos que hacen pensar que se debe a un efecto basado en los cambios hemodinámicos. El grupo de GORNEL lo encuentran ligado al aumento de tensión arterial, por lo que piensan que el cierre de fístulas arterio-venosas existentes en los cirróticos aumentaría el filtrado glomerular y con ello la diuresis. Sin embargo es llamativo el hecho de que no aumentara el GFR, y que el flujo plasmático renal lo hiciera moderadamente. Indudablemente el aumento de excreción de Na es explicable por el ascenso de la tensión arterial y de la presión de perfusión, el que la diuresis sea preferentemente acuosa nos hace pensar que el metaraminol pudiera modificar el sistema contracorriente, principalmente su componente bascular, bien por el simple ascenso tensional, bien por su acción sobre los vasos renales (origen de las arteriolas aferentes glomerulares corticales), pues en cualquiera de ambas situaciones aumenta el flujo sanguíneo medular.

LARAGH y col. (180) encontró en los enfermos cirróticos una respuesta similar a la angiotensina II, y nor-epinefrina, ya que observaron un aumento muy marcado del C_{osm} (excreción de Na y K) así como de la pérdida acuosa ($C_{H_2O}^d$). Mucho discuten los autores el posible mecanismo de acción de la angiotensina y noradrenalina, pensando que realmente actúan inhibiendo la pared tubular. No podemos pararnos en una discusión minuciosa sobre el efecto de la angiotensina II sobre el riñón, sin embargo si diremos que es dependiente de la dosis empleada, (aumento de absorción de Na tras dosis pequeñas, y descenso tras las altas), y que parece indudable que el efecto diurético acompaña al aumento de tensión arterial, -igual que el metaraminol y la noradrenalina-, con un sistemático descenso del flujo plasmático renal, sin cambios o con descensos del GFR. (LANGFORD y PICKERING 178). LARAGH y su grupo también observan el efecto diurético ligado al ascenso tensional y al descenso del FPR y del GFR.

Hay estudios cuidadosos por micropunción tubular de HORSTER y col (140) observando las modificaciones de una solución salina a lo largo de la nefrona durante la infusión de angiotensina que no logran demostrar ningún efecto inhibitorio de la célula renal en ninguno de los diversos segmentos. Por todas estas razones - relación con el aumento tensional, descenso del GFR y RPF, y ausencia de efecto demostrable sobre

la célula tubular - se tiende en la actualidad a pensar que estas hormonas vasopresoras modifican la circulación intrarrenal, y a su través ejercen su efecto diurético (3). MONTAGNE y WILSON comunicaron como la noradrenalina provocaba una isquemia cortical, mientras que se mantenía la circulación medular. DANIEL en 1954 por estudios angiográficos demuestran lo mismo tras la infusión de renina, y por último SIEGELMAN y GOLDMAN (276) demuestran angiográficamente la posibilidad de desviación medular de la sangre, como habían supuesto hacia muchos años TRUETA y col, tras la embolia renal, quizás a través del estímulo simpático renal. Por otra parte LJUNGQVIST (194) describieron en el hombre unas estructuras esfinterianas localizadas en las arterias interlobulares a nivel del punto de partida de las aferentes corticales - pero no de las yuxtamedulares - que respondían a estímulos adrenérgicos, simpáticos y a la angiotensina.

Todos estos datos nos inducen a pensar que estas drogas administradas en dosis adecuadas originarían una isquemia cortical (descenso del C_{In} y C_{PAH} , isquemia angiográfica) con apertura amplia de la circulación medular, que traería consigo un lavado osmolar del intersticio y una abundante diuresis de agua ($C_{H_2O}^d$). La natriuresis, y el incremento del C_{osm} podemos explicarlo si pensamos que los glomérulos corticales, con todo su aparato tubular (80-90% del total renal), han sido, si no totalmente apartados de su función, si al menos deprimidos por cesar su aporte sanguíneo.

Esta respuesta diurética que no se encuentra en los individuos normales, lo cual es difícil explicar, pudiera sin embargo pensarse que siendo el gradiente osmolar de la médula mayor en los cirróticos, una derivación de la sangre desde la corteza hacia la médula, por efecto del vasoconstrictor, provocaría una diuresis más potente en el cirrótico que en el normal. Sin embargo otros autores han tratado de explicar esta diuresis paradójica del cirrótico - también del hipertenso - a través de un cierto vasoespasmo preexistente, que sería reforzado con la angiotensina o la noradrenalina. Por último cabe pensar que variando el efecto de la angiotensina sobre la natriuresis, y diuresis general, con su tasa en sangre, desde disminuirla, cuando es baja, hasta aumentarla si se eleva, podría pensarse que dada la taquifilaxia que presentan los cirróticos e hipertensos a la angiotensina (por estar aumentada en ellos la actividad angiotensinasa del plasma. BIRON y col, 30; KLAUS y col. 159), recibirían estos mayor cantidad de angiotensina para obtener un efecto equipresor el logrado en los normales, lo que quizás provocaría en la circulación renal un mayor espasmo vascular, y por ello una mayor desviación medular del flujo sanguíneo.

Con esto vemos que la especial distribución hemodinámica intrarrenal puede explicarnos las acciones diuréticas de algunos fármacos, hasta ahora difíciles de comprender.

Hay además algunos hechos patológicos, recientemente citados en los cirróticos que pueden encontrar una explicación patogenética en esta especial situación hemodinámica. Nos referimos a la relativamente frecuente aparición de necrosis papilares en los cirróticos, citada por LONGAGRE y POPKY (195 y 146). Aunque aún desconocemos la patogenia de esta lesión, la hipótesis más extendida, es que se trata de una lesión isquémica de la médula renal, por descender el riego sanguíneo a través de la médula renal. En cualquier caso de necrosis papilar es habitual hallar una desaparición de la arteriola eferente yuxtamedular, así como alteraciones arteriográficas e histológicas de la vasa recta. (LAGERGREN y LJUNGQVIST 174).

El descenso del flujo sanguíneo podría ser unas veces secundario a procesos pielonefríticos, pero otras veces lo serían a trastornos circulatorios en el territorio venoso, bien a nivel de la cava o bien a nivel de las renales, o, como en el caso de los cirróticos, a un descenso del flujo sanguíneo medular de orden hemodinámico. Los autores anteriormente citados, Longacre y POPKY, postulan también que las necrosis papilares del cirrótico sean de origen isquémico, bien por vasoconstricción o trombosis de la vasa recta.

A continuación pasaremos a analizar el mecanismo por el que la circulación en la vasa recta se enlentece y disminuye. En principio podemos decir que ello ocurre bien por disminuir el aflujo de sangre, o bien por entorpecerse la salida venosa al aumentar las resistencias a ese nivel.

A) Descenso del aflujo sanguíneo a las arteriolas yuxtamedulares

La valoración de este flujo sanguíneo tiene también grandes dificultades, y si para valorar el flujo a través de la vasa recta medular podemos contar con algunos métodos aplicables a la clínica, utilizados por nosotros en nuestro estudio, no podemos decir lo mismo para la determinación del flujo aferente glomerular yuxtamedular. La E_{PAH} , que se emplea para determinar el porcentaje de PAH que atraviesa zonas renales sin actividad excretora para esta sustancia, es decir la médula renal, es dudoso que nos sirva para determinarnos el flujo sanguíneo yuxtamedular aferente, así como el flujo existente en procesos peritubulares antes de originar las vasas rectas. Si es cierto que numerosos autores han demostrado que la médula renal está incapacitada para transportar PAH y Diodrast

(SLOTKOFF y col 280; CROSS y TAGGERT 65 y otros), no está aún totalmente demostrado que los túbulos contorneados proximales de las nefronas yuxtamedulares, situadas en la médula externa, no puedan extraer el PAH o el Diodrast desde la red vascular peritubular, es más, autores como SMITH creen que esa porción de la nefrona está capacitada para ello (282). Debemos esperar a que técnicas isotópicas con Kr^{85} se generalicen en la clínica, puesto que estas sí nos pueden proporcionar una medida del flujo sanguíneo a través de la médula externa.

De forma global la depuración de PAH nos informa del flujo sanguíneo renal en ambos riñones. Su estudio en los cirróticos muestra un progresivo descenso desde el grupo I-A hasta el Grupo II-B (BALDUS y col. 11,9; DITRICH 78; SCHMIDT y col. 263, PAPPER 230; HECKER y col, 131; VESIN y col 339; LANCESTREMERE y col. 179; SHEAR y col. 131 y SUMMERSKILL 296 bis), aunque algunos autores lo hallan normal o aumentado (LESLIE y col. 186; EPSTEIN 87; GOODYER y col.111) , y otros, por fin, solo en los ascíticos (DUTZ y col. 80) Cuadro D-4.

CUADRO D-4

FLUJO PLASMÁTICO RENAL EN CIRRÓTICOS

AUTORES	GRUPO A + B I	NORMALES	GRUPO II (A + B)
BALDUS y col	628 ml/mt	654±163 ml/mt	263 ml/mt
DITRICH	554±123	675±125,4	502±178
SCHMIDT y col	572± 14	-	340± 24
LANCESTREMERE	424	-	221 ml/mt
SOLIS	I-A=564	527	I-B y II-A= 341

En nuestro estudio hallamos un flujo plasmático renal normal ($P > 0,05$) en los enfermos del grupo no ascíticos, y siempre descendido, tanto más cuanto mas descompensados estaban los pacientes de los grupos ascíticos (tabla XIV A)

Se ha discutido el valor que pueda tener la depuración de PAH como medida del flujo plasmático renal en situaciones de oliguria, como es el cirrótico, o cuando, existen trastornos funcionales de la célula tubular renal. Tanto JIRKA y col, 145, como BALINT y col (13) llaman la atención sobre la posibilidad de presencia del PAH excretado en la extensa trama de espacios muertos, que constituyen los túbulos renales, pelvis, uréteres etc. siempre que el flujo urinario sea muy pequeño. De esto no puede dudarse, sin embargo los numerosos estudios realizados tras sobrecargas hídricas y los muestros repetidos tambien durante

diuresis osmótica, en la que se evita esta posibilidad de error, han mostrado siempre un flujo plasmático disminuido. En la Tabla XIV -B expusimos nuestros resultados durante la diuresis osmótica, por la que vemos que el flujo plasmático, mayor que el basal, se reduce en los enfermos ascíticos y aumenta en los del grupo I-A.

SHEAR y col. (272) y SCHROEDER y col (266) que encontraron un descenso de la E_{PAH} , no atribuible a un aumento del flujo sanguíneo a través de la médula, pensaron que en los cirróticos existiría un trastorno metabólico de la célula tubular que la dificultaría la excreción del PAH, resultado de ello, sería el descenso del C_{PAH} en los cirróticos, que se debería a una disminución del flujo plasmático renal. Sin embargo ni BALDUS y col. 9 ha logrado demostrar ese descenso del E_{PAH} , ni DITTRICH 78 un descenso del Tm_{PAH} ; además cuando se determina el flujo sanguíneo renal por otros métodos, tales como los indicadores de dilución de colorante (TRISTANI y COHN 320) o del óxido nítrico (TYLER y col 324) se llega también a la conclusión de que estos enfermos presentan una reducción real de su flujo sanguíneo, y que los resultados aportados por el C_{PAH} son, al menos en su mayor parte, ciertos.

En íntima relación con el descenso del flujo sanguíneo o plasmático renal, está la reducción del filtrado glomerular, BALDUS y col, 9,11; SUMMERSKILL 67 y otros muchos autores (176,147,229,230,263,78, 272,186) hallan su progresiva reducción. Nuestros resultados son compatibles con los de otros muchos autores (TABLA XVI A y CUADRO D-5).

CUADRO D-5

FILTRADO GLOMERULAR

AUTORES	GRUPO I	NORMALES	GRUPO II
BALDUS y col.	124 ml/mt	124 \pm 25,8	68 ml/mt
LANCESTREMERE	125,9 "	-	35,5 ml/mt
SCHMIDT y col.	110 "	\pm	86,6 \pm 6
DITTRICH	96,1 \pm 20,1	114 \pm 16,4	76 \pm 20
SOLIS	IA=112 \pm 16,3	100 \pm 9,1	IB, IIA 62,2

Es posible que en algunos cirróticos el descenso del flujo plasmático renal y de la filtración glomerular pueda explicarse por lesiones renales orgánicas, pielonefritis o necrosis papilares, glomerulonefritis crónicas concomitantes (PATEK y col. 232), necrosis tubular aguda posthemorrágicas (SHEAR y col. 271; 198;84; 298), sin embargo todos los autores coinciden en afirmar que no existe concordancia entre la lesión orgánica

y el descenso del C_{PAH} o el C_{In} .

En el cirrótico se han descrito lesiones glomerulares consistentes en el engrosamiento de las paredes capilares, fibrosis periglomerulares, (BAXTER y ASHWORTH 18), engrosamiento y astillamiento de la basal (JONES y col 147) hiper celularidad del mesangio y depósito de material PAS positivo en el mismo (O'KELL 218), fusión o destrucción de los seudópodos acompañando al engrosamiento de la basal (SOLOMON y col. 288) o bien la metaplasia cuboidea de la hoja parietal de la cápsula de BOWMANN, inicialmente descrita por EISEN (82) en los riñones de un enfermo con carcinoma metastásico de hígado, y confirmadas en el 34% de los cirróticos por VAL BERNAL, GARIJO y CONTRERAS (334) y VAL BERNAL (335). Todas estas alteraciones estructurales frecuentemente halladas en los enfermos hepáticos indujeron a BLOODWORTH y SOMMERS (31) a aplicar el término de "GLOMERULOESCLEROSIS CIRROTICA" para designarlas. Sin embargo ni parecen específicas de las hepatopatías (285;98;286), ni se puede establecer ningún grado de correlación entre la lesión y el defecto depurador que estamos tratando (288;114;230;132) .

Siendo así que las lesiones orgánicas no nos explican ni el descenso del flujo plasmático renal global, ni la filtración glomerular, debemos pensar que su causa sea de índole funcional.

En principio sería fácil explicar el descenso de ambos si suponemos que existe una reducción de la volemia y del gasto cardiaco, por un acúmulo de sangre en la red venosa portal y del fluido extracelular en la trama linfática abdominal o en la cavidad peritoneal, así al menos es como numerosos autores lo han explicado (59;139;191;319;338;340), al igual que lo está el gasto cardiaco (13;167;176;302;320), a veces hasta el 139% de lo normal, o 69 ± 6 ml/Kg de peso (185;88). No se trata de un falso aumento de la volemia procedente del paso de colorante o de albúmina-I 131 a la cavidad abdominal o a la red linfática abdominal distendida, sino que realmente se trata de un aumento del volumen de sangre total. Sin embargo es indudable que una parte de esta volemia se localiza en zonas vasculares no útiles, pues tanto BALDUS y col. (9) como TRISTANI y col. (320) hallan que la fracción renal del gasto cardiaco esta reducido, especialmente en los cirróticos graves (fracción renal 16,6 % 8,1% del gasto cardiaco/minuto, frente al 17,5% normal)

Ello puede explicarse por varios mecanismos:

- Descenso de la volemia "efectiva": En favor de ello aboga la mejoría del flujo renal cuando se inyecta a cirróticos dextran o ascitis, que

aumentan la volemia efectiva y descienden el gasto cardiaco. A conclusiones similares llegan LIEBERMAN y col (190) o puede llegarse analizando los resultados de EVEN y NICOLLD (88) estudiando los cambios de la volemia con el shunt porto-cava. Este hecho hace pensar que aunque aumenta la volemia permanece retenida en la amplia red vascular del sistema porta restándose a la circulación sistémica (PERERA 236; HILLER 137; EISENBERG 83; MURRAY 212). A este mecanismo se inclinan multitud de autores (9;83, 176, 137, 190, 212, 228, 236, 320, 348)

- Descenso de la fracción renal del gasto cardiaco.-

Tambien puede obtenerse si la sangre circulante pasara directamente desde la arteria a la vena a través de múltiples fístulas arteriovenosas.

Como veremos es este otro mecanismo invocado tambien por múltiples autores (9,115, 167, 176, 212, 272) para justificar el descenso de aporte sanguíneo renal. Algunos rasgos clínicos abogan en favor de la existencia de múltiples fístulas arteriovenosas, - piel caliente, venas dilatadas, arañas vasculares, eritema palmar - que originan igualmente un estado circulatorio hiperquinético (KOBALSKY y ABELMANN 167; MURRAY y col 212). La diferencia arterio-venosa periférica de O_2 descendida (SILVERSTEIN 277; SHALDON y col 269; RODMAN y col. 255; GEORG y col 104), y las bajas resistencias vasculares periféricas (MURRAY y DAWSON 212; CLAYPOOL y col 58; KOWALSKY y col 167) demuestran de forma objetiva la presencia de fistulas arteriovenosas, debidas quizás a una baja respuesta a la nor-adrenalina (HECKER y SHERLOCK 132) o a un agotamiento de sus depósitos tisulares (MASHFORD y col) o a la presencia de un material vasodilatador de origen hepático, identificado con la ferritina (BAEZ y col. 7,275).

Si como vemos el flujo plasmático renal y la filtración glomerular total estan disminuidos, y en ello puede intervenir tanto un descenso del aflujo sanguíneo renal, por reducirse el volumen sanguíneo "efectivo", como al sanguíneo directo desde arterias a venas en sistemas extrarrenales, podemos pensar que ocurra lo mismo en el flujo aferente yuxtamedular.

Vimos en el apartado dedicado a la fisiologia que en el riñón existia un mecanismo de autorregulación, de naturaleza miogénica, que mantenía un filtrado glomerular constante siempre que la presión arterial oscilara entre 80 y 200 mmHg. Vimos allí varias teorías que trataban de explicarlo, unas a través de la diferencia transmural de

presiones, o por los gradientes de presión arteriovenosas, o de forma pasiva por laminación de la corriente o haciendo intervenir al aparato yuxtaglomerular. Pero sea cual sea el mecanismo real de autoregulación llamamos la atención sobre el hecho de que únicamente las nefronas corticales estaban autorreguladas, mientras que quedaban a merced de las variaciones tensionales, estado de hidratación y volemia las yuxtamedulares.

Sin entrar en repeticiones recordaremos que las aferentes yuxtamedulares carecen de sistema esfinteriano en su origen de las interlobulares (LJUNGQVIST 194), ni se ha podido demostrar en el hombre ninguna barrera epitelial al flujo sanguíneo que recuerde a la hallada en la rata por ADEBAHR (1). De igual forma tanto PEART (234) como BROW y col (39) encuentran menor cantidad de renina en las células yuxtaglobulares de las nefronas yuxtamedulares, lo que se ha relacionado con su carencia en mecanismo autorregulador del flujo glomerular.

Por estas razones no puede extrañar que los glomérulos yuxtamedulares queden expuestos a las variaciones de la volemia, hidratación, tensión arterial, aumentando su flujo cuando aumenta cualquiera de ellos, y disminuyendo conforme lo hacen estos. Lo que decimos fué demostrado detenidamente en el capítulo dedicado a la fisiología de la concentración.

En el cirrótico hemos visto como hay un descenso de la volemia efectiva, en general también de la tensión arterial, y por último de su hidratación tisular, pues si bien es cierto que el volumen fluido extracelular está aumentado, también lo es que los tejidos extraabdominales presentan signos de su deshidratación. Cualquiera de estas alteraciones, habituales en el cirrótico, pueden originar un flujo sanguíneo medular lento (PABST y GAUER; THURAU y col.), aún antes de que se altere el flujo plasmático renal global, por estar autorregulado el cortical. En caso de que la autocompensación cortical sea superada por la deshidratación, hipovolemia e hipotensión, el flujo plasmático renal descenderá, pero ya en esos momentos lo ha hecho en mayor grado el medular.

En nuestros enfermos tenemos ejemplos que ilustran lo que decimos; así el grupo I-A tenía un C_{PAH} y C_{Im} normal, y por el contrario su flujo medular estaba disminuido, mientras que los de los grupos I-B y II-A el descenso del C_{PAH} y C_{In} se acompañó de un mayor enlentecimiento sanguíneo medular y de una mayor absorción de agua libre.

-B) Reducción del flujo sanguíneo medular por dificultad de salida.

Es probable que el descenso del flujo plasmático renal total,

así como su fracción medular, no solo disminuya por descender el aflujo sanguíneo renal sino también por estar dificultada su circulación intrarrenal o aumenten los obstáculos a su salida.

Tanto BALDUS y col (9) como TRISTANI y COHN (320) encontraron que las resistencias vasculares intrarrenales estaban aumentadas. El primero en su grupo más grave, las halla del orden de las 12364 dinas. seg.cm⁻⁵, y los segundos de más de 10.000 en seis de sus enfermos, pero en alguno alcanzó las 28.000 dinas.seg.cm⁻⁵.

No estamos aún en condiciones de decir cómo, y en virtud de qué, aumentan las resistencias en los enfermos cirróticos, y solamente podemos citar algunas de las hipótesis lanzadas con la intención de explicarlo.

- Para algunos (SELKURT 267; TRISTANI y COHN 320) sería un vasoespasmó reactivo a la hipovolémia efectiva, ya que la expansión del volumen plasmático con dextran o ascitis se acompaña de un descenso marcado de esas resistencias. Sin embargo sabemos que la autorregulación del flujo glomerular ante descensos de la volemia no se realiza a través de un aumento de las resistencias preglomerulares, sino disminuyéndolas. Es posible sin embargo que un descenso de la volemia origine un vasoespasmó pero no de tipo compensador. Sabemos que las soluciones hipertónicas de manitol, y también de dextran, al aumentar la presión intrarrenal disminuyen las resistencias renales. Es posible que la deshidratación tisular, extendida también al tejido renal, aumentara las resistencias postglomerulares de estos enfermos, que cesarian tras las infusión de dextran, manitol hipertónico o ascitis. La presión venosa de enclavamiento nos puede servir para conocer la presión renal tisular, pues tanto SWANN (299), como GOTTSCHALK (116) han demostrado que esta última es similar a la de los capilares peritubulares, intratubular y venosa terminal, y todo ello a su vez parece estar en íntima relación con la tensión arterial y con el tono arteriolar intrarrenal, pues puede observarse como cuando la primera baja o el segundo aumenta tiene lugar un descenso de la presión tisular, y viceversa, cuando esta presión aumenta se logra un descenso del tono arteriolar renal (300).

BALDUS (9) y colaboradores encuentran en su grupo I un descenso de la presión venosa renal, ya que el promedio fué de 8,9 mm Hg. siendo lo normal de 11,7 mm Hg (10-14,6). Por el contrario el grupo II, con ascitis resistente, a veces a presión, presentó promedios de presión de venosa elevada (14,3 mm Hg). En los 15 enfermos estudiados por TRISTANI y COHN (320) siete tenían presiones venosas infranormales (menores de

10 mm Hg), cuatro superiores a 14 mm. Hg. y otros cuatro normales, hallándose cierta correlación inversamente proporcional entre la presión venosa y las resistencias renales, en el sentido de que fueron los enfermos de presiones venosas, e intersticiales, mas bajas las que presentaron unas resistencias más elevadas. Igualmente se observó una coincidencia de bajas tensiones venosas renales en los enfermos, hipotensos. Lo mismo se observó en los del grupo I de BALDUS y col., pero no en el II.

Según todo esto podíamos decir que los enfermos sin ascitis, o con ascitis poco llamativa, presentan descensos de la volemia, tensión arterial o de su hidratación que reduce la presión renal intersticial —medurable por la presión venosa renal de enclavamiento— lo que se seguirá de aumento de las resistencias vasculares intrarrenales. Los enfermos con ascitis a presión también tendrían el mismo trastorno, más acentuado aún, pero la presión abdominal de la ascitis transmitida a la vena renal, puede justificarnos la elevación de la presión venosa renal observada por BALDUS y col. en los enfermos de su grupo II (GORDON 113). Hay sin embargo en toda esta interpretación algunos puntos oscuros, que nos resultan difíciles de comprender, a no ser que recurramos a separar las resistencias renales en dos grupos, con respuesta diferente, unas de localización preglomerular y otras postglomerulares.

Diversos autores han hablado de la posible existencia de sustancias hormonales o de influjos nerviosos a través de los cuales aumentarían las resistencias renales en el cirrótico. En este sentido puede tener importancia el descubrimiento realizado por URANGA (333), aún no confirmado por otros autores, de una sustancia, al parecer de origen hepático, que añadida al líquido de perfusión renal originó un aumento marcado de las resistencias glomerulares. Estudios de otros autores, como ONNIS y col. (219,220) y HORI y col. (139) han mostrado una interrelación entre el flujo sanguíneo hepático y el renal, que parecía mantenida por influjos nerviosos, ya que la simpatectomía o esplacnectomía abolía toda respuesta renal a las modificaciones hepáticas.

Otras hipótesis apuntadas, pero aún no comprobadas, supondrían la existencia en los cirróticos de factores que al mismo tiempo que disminuirían el flujo cerebral y hepático podrían reducir el renal.

Conociéndose el papel de los baroreceptores carotídeos en el control del flujo renal (ver fisiología renal; BALINT y CHÂTEL 12; GILMORE 107) se podría suponer que los descensos tensionales, a través de estos reflejos nerviosos, fueran los causantes del aumento de las resistencias renales, de la oliguria, aún cuando no podamos aportar ninguna

prueba en favor o en contra.

Creemos que merece la pena detenernos unos momentos en el papel que juega en los cirróticos el aparato yuxtaglomerular como causante del vaso-espasmo renal.

Por la interpretación de BRITTON sobre el funcionamiento de este sistema, basado en los hallazgos de VANDER y LUCIANO, TOBIAN y THURAU, se llega a la conclusión de que todo descenso de Na a nivel de la mácula densa y de la célula yuxtaglomerular dificulta el transporte de renina a la luz de la arteriola aferente, por lo que se retiene dentro de las células y se hace visible en forma de gránulos cuya expulsión solo es posible hacia la arteriola eferente, en cuyo territorio, tras la formación local de angiotensina, provocaría un espasmo vascular.

La aplicación de esta hipótesis al cirrótico es posible, ya que en el cirrótico encontramos el desencadenante de la liberación de renina a la arteriola eferente, esto es la reducción del Na en la mácula densa, por menor filtración y por mayor reabsorción a nivel del túbulo proximal. Encontramos también la prueba microscópica de que no se vierte hacia la arteriola eferente, esto es el aumento de las granulaciones yuxtaglomerulares (REEVES y col. 248), y, por último, tiene una significación funcional, aumenta las resistencias postglomerulares y con ello la fracción de filtración, intentando normalizar la filtración glomerular.

Si en la reducción del flujo plasmático renal tiene alguna importancia este mecanismo ha de esperarse que la fracción de filtración esté aumentada. La revisión de los numerosos trabajos publicados en este sentido, nos ha mostrado que existe gran discordancia entre unos autores y otros, y los nuestros tampoco son superponibles a los de los demás autores. (TABLA XVII-A y CUADRO D-6).

En nuestra casuística los promedios de los grupos I-A y I-B fueron ligeramente superior a los que hallamos entre los individuos normales, aunque las diferencias no tuvieron valor estadístico; el del grupo II-A el promedio fué similar al encontrado en el grupo de control. Es cierto sin embargo que repasando la tabla XVII hallamos entre los cirróticos numerosos enfermos con fracciones de filtración sumamente altas que nos hacen suponer un vaso-espasmo postglomerular.

FRACCION DE FILTRACION

AUTORES	SIN ASCITIS	NORMALES	CON ASCITIS	
SCHMIDT y col.	0,129		0,25	
DITTRICH	0,17± 0,03	0,17± 0,02	0,15	
			Tratable	resistente
BALDUS y col	-	-	0,22	0,25
SOLIS	0,21	0,18± 0,02	0,2±0,06	0,18±0,05

Pudiera explicarse el descenso de la fracción de filtración a pesar de existir un espasmo post-glomerular, por un descenso concomitante de la presión de filtración (vasoespasmo preglomerular por los mecanismos anteriormente comentados) o por descenso de la filtración por fracaso del automatismo glomerular que les impidiera adaptarse a la hipovolemia y hipotensión -disturbio en la musculatura lisa vascular por carencia en Na, como han supuesto PEÑA y col 235-, o bien porque el efecto vasoconstrictor de la angiotensina tuviera lugar a nivel de la desembocadura de las vémulas renales peritubulares o rectas en las interlobulares o arcuatas, lugar en donde sabemos, por anatomofisiología, existen unos esfínteres que responden a esta hormona. (KOSTER).

En favor de que existen un componente postglomerular de vasoespasmo hablaría el hecho de que los vasodilatadores (aminofilina y manitol hipertónico), a la vez que aumentaban en todos los sujetos explorados el flujo plasmático renal, en los cirróticos descendió la fracción de filtración en mayor grado que en los normales. (TABLA XVII-D).

TABLA XVII-D

FRACCION DE FILTRACION

GRUPOS	BASAL	MANITOL	AMINOFILINA
NORMALES	0,18±0,02	0,18±0,03	0,13± 0,003
I-A	0,21±0,007	0,15±0,007	0,11± 0,02
I-B	0,2 ± 0,06	0,19±0,05	0,103± 0,01
II-A	0,18±0,05	0,17±0,03	0,108±0,006

Si lo dicho hasta ahora es lo referente a las resistencias intrarrenales globales, debemos analizar a continuación si en la circulación medular existen factores que puedan disminuir y enlentecer el flujo sanguíneo.

Es indudable que a lo largo de la vasa recta descendente existen elementos esfinterianos que pueden dificultar, enlentecer, interrumpir y desviar el flujo sanguíneo de la vasa recta. No repetiremos los estudios microscópicos de MOFFAT (206), ADEBAHR (1), y MÖLLENDORF (208), o los fisiológicos de SLOTKOFF y LILIENTHALL (281) y otros, que demuestran la existencia de esfínteres a esos niveles con un papel importante en la regulación del flujo sanguíneo medular, e impidiendo el paso de los hematíes a través de la médula hiperosmótica, agresiva contra estos. Por otra parte a nivel de la unión vena recta ascendente y venas interlobulares o arcuadas se han hallado esfínteres que son realmente los que regulan la presión en el sistema venoso y en el intersticio (KOSTER).

Junto a estas estructuras esfinterianas se encuentran elementos nerviosos, que hacen pensar tengan algún papel en la regulación del flujo. Dado que MOFFAT encontró fibras nerviosas únicamente en las arteriolas eferentes y porción proximal de la vasa recta, y que el resto de esta vasa carecía de ellos, pero sí poseía elementos contráctiles, hace pensar que esta porción distal de la vasa recta responde a estímulos hormonales.

Ya hemos dicho como el estímulo nervioso renal origina vasoespasmo renal y oliguria, lo que puede explicarse, además de por un descenso en el C_{PAH} y $C_{In.}$, por un enlentecimiento en la vasa recta por contracción de estos elementos esfinterianos postglomerulares. Puesto que en el cirrótico es habitual la hipotensión, y con ello la menor tensión de los baroreceptores carotídeos, sería éste un posible mecanismo, aunque no único, que condicionaría el descenso del flujo sanguíneo medular.

Parece sin embargo que las fibras musculares de la circulación medular responden a estímulos hormonales. BOCK y KRECKE (32) de su estudio con la angiotensina deducen que esta, además de originar un espasmo vascular preglomerular cortical, ocasiona también un vasoespasmo postglomerular, probablemente a nivel venular, que enlentece el flujo medular y aumenta su capacidad de concentración. Es posible que por este efecto venoso se pueda explicar el hecho observado, por diversos autores, de una respuesta diurética menos rica en agua libre tras el estímulo con angiotensina que cuando se hace con nor-adrenalina, la cual, al parecer no tiene esos efectos a nivel venoso.

Si volvemos al esquema de BRITTON, sobre el funcionamiento del aparato juxtaglomerular, nos encontramos que esa selección en la liberación de renina al trayecto vascular eferente, nos facilita el espasmo vascular postglomerular, y con ello el enlentecimiento del flujo venoso que se acompaña de mayor concentrabilidad medular.

También a la hormona antidiurética se le ha hecho actuar sobre la vasa recta, provocando en esta una vasoconstricción que facilitaría la retención de sustancias osmoactivas en la médula. A estas conclusiones llegan THURAU, DEETJEN y KRAMER (309) y FOURMAN y KENNEDY (97), sin embargo estudios recientes de AUKLAND con método propio no ha podido confirmarlo (5).

Para terminar este aspecto recordaremos que la presión abdominal es similar a la hallada en la vena renal, por ello cuando existe ascitis a presión (de 17,0-23 mmHh, encontrado por Gordon) también hay hiperpresión en la vena renal, la que, a pesar de los esfínteres a nivel de las interlobulares, pueden transmitirse a la rama venosa de la vasa recta, y, además de enlentecer el flujo, impedir el intercambio hidrosalino entre el intersticio y el vaso, principalmente si la presión hidrostática intravascular sobrepasa la presión oncótica plasmática (ver diagrama de CARONE en fisiología renal.).

Todo lo que hemos dicho hasta el momento en relación con la circulación medular está en discrepancia total con lo que uno suele leer en relación con la distribución intrarrenal del flujo sanguíneo. Así se ha dicho que en el cirrótico existe una nueva distribución del flujo sanguíneo intrarrenal, bien por la apertura de fístulas arteriovenosas, o bien por isquemia cortical y desviación medular de la sangre. Tanto en un caso como en otro existía una diferencia arteriovenosa de O_2 disminuida. En el primer caso por razones obvias que no requieren explicación, en el segundo por paso de la sangre a través de tejidos con escaso consumo de oxígeno, como en otro lugar pudimos ver ocurría con la médula renal. También en ambas situaciones suele disminuir la tasa de extracción renal de PAH, puesto que en el primer caso la anastomosis impediría el contacto con glomérulos y células tubulares, y en la segunda situación por haberse demostrado que los túbulos medulares no están capacitados para extraer PAH.

En tercer lugar todo desvío sanguíneo a través de la médula, con o sin mantenimiento del flujo cortical se acompaña de un descenso de la capacidad concentradora de orina.

En relación con cada uno de estos hechos diremos lo siguiente: a) De todos los autores que han estudiado la tasa de extracción de PAH (E_{PAH}) únicamente SHEAR y col. (272), y, posteriormente

este autor con SCHROEDER (266) han podido demostrar un descenso del mismo. Así resultó, que tasando en 85,5-95,4 la E_{PAH} normal, los cirróticos muy descompensados la presentaban descendida a $68 \pm 12,4$, mientras que en los medianamente compensados fué totalmente normal ($92,5 \pm 2,7$). Estos resultados que podían hacer pensar en el desvío de la sangre por territorios medulares, no han podido ser confirmados por ningún otro autor, entre otros BALDUS y col. (9) y DITTRICH (78). Además tampoco esos autores creen que el defecto hallado fuera ocasionado por un desvío medular de la sangre, sino por el contrario a un defecto metabólico de la célula tubular, que tampoco ha podido ser corroborado por otras investigaciones.

b) La diferencia arterio-venosa de oxígeno entre los vasos renales fué siempre normal. BALDUS y col. (10) en sus enfermos la encontró de 1,7 vol/100 ml. y SCHROEDER y col. (266) de $1,62 \pm 0,28$ vol/100 si tenían poca ascitis o de $1,46 \pm 0,41$ vol/100 si tenían ascitis a presión, lo cual está comprendido dentro de los márgenes considerados como normales (1,09-1,87 Vol/100 ml).

c) En relación con la capacidad de concentración de la orina hemos citado como JICK y colaboradores (143) creían encontrar un descenso de la capacidad de concentración, cuando la valoraban por determinación del $Tm_{H_2O}^C$. Sin embargo ya hemos visto como nuestros resultados están totalmente en contradicción con lo hallado por estos autores.

Una posible explicación que justificara el hallazgo del grupo de JICK tenemos que buscarla en la técnica empleada o en la selección de enfermos. En cuanto a la primera creemos que la diuresis osmótica provocada fué insuficiente para tomar al $C_{H_2O}^C$ obtenido por ellos como $Tm_{H_2O}^C$. Estos autores utilizan Manitol al 10%, y no al 13% como proponen BUCHBORN y col. (49) y como hemos empleado nosotros. La diuresis máxima lograda fué de unos 11,9 ml/mt, frente a los 20-30 ml/mt. obtenida por nosotros y aconsejada por BUCHBORN. En relación con la selección de los enfermos creemos que es fundamental para valorar el papel de un posible trastorno funcional hemodinámico, el descartar antes la existencia de una lesión orgánica, principalmente pielonefrítica, o bien, como ya se ha citado antes, de necrosis papilar, puesto que cualquiera de ambos, no infrecuentes en estos enfermos, puede ocasionarnos un descenso de la capacidad concentradora renal, de índole orgánica y no hemodinámica. Habiendo seguido nosotros esta pauta de selección de enfermos tuvimos que despreciar un número alto de enfermos, aproximadamente un 30% de los inicialmente elegidos, por presentar alteraciones patológicas del sedimento urinario o del recuento de Addis,

C) HORMONA ANTIDIURETICA Y APARATO CONCENTRADOR EN EL CIRROTICO.--

Al comienzo de este trabajo ya hablamos de como se achacó . en un principio la anormal respuesta a las sobrecargas hídricas a un aumento de hormona antidiurética, bien por aumentar la formación o bien por disminuir su catabolismo hepático.

Vimos allí como el hígado podía intervenir en el catabolismo hormonal, y como las lesiones experimentales de aquel entorpecían este proceso. Sin embargo los estudios de NELSON realizados sobre material humano no pudieron demostrar en el cirrótico un trastorno de la eliminación o inactivación de la HAD. Estos mismos resultados obtienen otros muchos autores (WHEITE y col; SCHELD y col.; MÜLLER y col.; LAM DIN y col.;) Aunque es cierto que HALL y col, empleando un método criticable, reconocieron en la orina del cirrótico una actividad antidiurética aumentada, estudios más directos y cuidadosos de HÖR y col, fueron incapaces de demostrar que en el cirrótico hubiera un aumento de actividad antidiurética plasmática. Al mismo resultado llega BUCHBORN en su estudio sobre cirróticos y normales.

Estudios más recientes han demostrado que aunque el hígado interviene en el proceso de destrucción de HAD, tiene un papel muy inferior al que inicialmente se le había concedido. En efecto, LAUSON, BOCA-NEGRA y BENZEVILLE (184) encuentran que, de la dosis total fisiológica administrada a perros o ratas, únicamente un tercio se elimina por el hígado, mientras el resto lo hace por riñón. Los primitivos hallazgos que hacían sospechar en una alta tasa de eliminación hepática, únicamente son confirmables cuando la actividad antidiurética del plasma es superior a la fisiológica (1000-5000 uU HAD).

Según todo lo expuesto la HAD no puede jugar un papel muy importante en la retención hídrica, al menos como factor primordial, sino que todo lo más, estando presente en cuantía fisiológica permeabilizaría a la pared del túbulo colector para facilitar la acción del potente sistema contracorriente.

Antes de concluir no queremos dejar de citar ciertos hechos que quizás en el futuro puedan explicar mejor las relaciones hígado-riñón, en cuanto al comportamiento de éste último ante las sobrecargas orales de agua. Nos referimos a ciertos osmoreceptores, demostrados por HABERICH (126), situados en la circulación portal, que contribuyen a controlar la diuresis, modificando ésta según que la osmolaridad portal se modifique durante la absorción intestinal. El hígado normal situado en el extremo de la porta actúa como un sistema puffer que toma líquidos,

o añade electrolitos a la sangre según que la sangre portal llegue hipo o hipertónica, contribuyendo de esta manera a mantener la isotonia del plasma sistémico. Además de esta adaptación existe una inmediata respuesta diurética, independiente de las osmolaridad sistémica, pues esta permanece invariable, que ha de interpretarse como resultado de los cambios osmolares en hígado y porta. En favor de esto último habla el hecho de que la diuresis evoluciona de forma paralela al estado de hidratación hepática. Este papel del hígado y porta demostrado tanto en los animales como en el hombre (HABERICH y col 124), es difícil conocer como tiene lugar. Hasta ahora no se ha podido demostrar ningún factor humoral que intervenga en ese efecto, bien sea actuando directamente sobre el riñón bien actuando como antagonista de la HAD. Sin embargo el hecho de que la respuesta diurética pueda ser abolida seccionando los ramos nerviosos vagales existentes entre hígado y estómago parecen indicar que la vía aferente de esos osmoreceptores hepáticos es de tipo vagal, y por ello hipotalámica la estación central que recibe esas señales periféricas.

Podemos esperar que una lesión hepática, como es la cirrosis, imposibilita al hígado a actuar como regulador de la osmolaridad plasmática, incapacitándole actuar como osmoreceptor para provocar la inmediata respuesta diurética. Estos hechos pueden justificarnos la respuesta diurética retardada (opsiuria) y la hiposmolalidad plasmática del cirrótico. Por otro lado es interesante el estudio de BIRCHARD (29) pues pone de manifiesto una respuesta diurética a las sobrecargas acuosas diferentes según que esta se realice por vía oral o por vía intravenosa. En su tabla de resultados podemos observar como algunos enfermos con respuesta diurética normal o poco alterada, estaba reducida cuando la sobrecarga se hacía por vía oral. Esta diferencia no solo se encuentra cuando analizamos la diuresis total, sino también cuando lo hacemos sobre la excreción de agua libre. Este estudio de BIRCHARD parece ponernos de manifiesto el anormal comportamiento del hígado y porta en la regulación de la osmolaridad plasmática.

De este sistema, nos es desconocido prácticamente todo el sistema aferente pues no sabemos si la diuresis tiene lugar por intervención de la hormona antidiurética o de algún mecanismo nervioso, que actúe sobre el riñón o sobre los vasomotores cutáneos modificando la diuresis y la sudoración.

Resumiendo lo dicho sobre el sistema contracorriente vemos que este tiene mayor capacidad concentradora que lo normal explicable por

una mayor actividad tubular, favorecida quizás por el hiperaldosteronismo secundario, y probablemente también en algunos casos por el acúmulo de urea en el intersticio medular. El enlentecimiento sanguíneo medular, bien por un menor aflujo sanguíneo, bien por un aumento de las resistencias postglomerulares (acción intrarrenal de la Angiotensina), disminuiría la limpieza medular de sustancias osmolares. La hiperpresión en las venas renales podría contribuir a enlentecer el flujo y a aumentar la presión hidrostática intravascular que dificulta los intercambios entre intersticio y vasos. La HAD tendría solamente un papel permisivo.

Esta multitud de factores a través de los cuales se puede llegar a un aumento de la capacidad concentradora del riñón puede comprenderse si pensamos que un organismo hidropénico, como es el del cirrótico, pone en movimiento todos los mecanismos posibles para retener ese agua que le está faltando. Por esta razón no debe extrañar que en ellos exista un aumento de la capacidad de reabsorción de agua libre, ni que en ello intervengan numerosos factores. Entendido ello de esta manera creemos que no es el término más apropiado a la actuación de estos riñones el de "INSUFICIENCIA RENAL DEL CIRROTICO", ya que en estas fases la oliguria puede ser el resultado de ahorro de fluidos a todos los niveles nefronales con la intención de compensar al hidropenia "efectiva" habitual en ellos.

A P A R T A D O S E P T I M O

R E S U M E N Y C O N C L U S I O N E S

RESUMEN Y CONCLUSIONES

- 1).- Confirmamos el hallazgo, múltiples veces relatado por otros autores, de que la diuresis se reduce a medida que avanza la descompensación. La diuresis basal en los cirróticos pasó de 6,78 ml/mt en los sujetos normales hasta 4,02 (I-A), 3,1 (I-B) y 1,19 ml/mt(II-A)
 - 2) La filtración glomerular, valorada por la depuración plasmática de inulina se redujo progresivamente desde el grupo cirrótico compensado hasta el ascítico resistente a los diuréticos (II-A). Filtración glomerular del grupo control=101 ml/mt; 112 ml/mt (I-A); 75,2 ml/mt (I-B) y 49,3 ml/mt (II-A).
 - 3) No encontramos que exista ninguna dependencia entre la filtración glomerular y la diuresis, puesto que los coeficientes de correlación y los índices de precisión fueron muy bajos. Índice de correlación $r=0,25$ (control); $0,25$ (I-A); $0,13$ (I-B) y $0,15$ (II-A). Porcentaje de dependencia diuresis/filtrado glomerular= $6,2\%$ (control) $6,2\%$ (I-A); $1,6$ (I-B) $2,2\%$ (II-A).
 - 4).- La depuración plasmática osmolar estuvo reducida en los enfermos ascíticos, pero más profundamente en los resistentes a la terapéutica diurética (II-A) y no en los cirróticos sin descompensación hídrica (I-A). Es significativo el hecho de que en estos enfermos con descenso de la diuresis, y respuesta anormalmente baja a las sobrecargas hídricas, presentan un C_{osm} normal o alto. Según los conocimientos que tenemos sobre la fisiología renal, la escasa diuresis no puede explicarse sino por una reducción del fluido tubular a lo largo del tubo colector en forma de reabsorción de agua libre de sustancias osmóticas. El $C_{osmolar}$ fue de $9,05$ ml/mt (control); $10,3$ (I-A); $5,7$ (I-B) y $2,4$ ml/mt(II-A).
- Relacionando la depuración plasmática osmolar con el filtrado glomerular, la primera supuso un $8,9\%$ del segundo en los normales, frente a un $9,19\%$ (I-A); $7,6\%$ (I-B) y $4,87\%$ (II-A) en los cirróticos. En el grupo I-A y I-B el ascenso y descenso respectivo de este porcentaje no tuvo valor estadístico ($p > 0,05$) aunque sí en el II-A. Ello nos debe hacer suponer que la reducción del aclaramiento osmolar no justifica en la mayoría de los enfermos el descenso de la diuresis.
- 5).- Los coeficientes r de correlación entre la diuresis y la depuración osmolar fueron de $0,9$ (grupo control), $0,77$ (I-A), $0,8$ (I-B), $0,74$ (II-A), lo que supone que un 81% de las modificaciones de la diuresis son justi-

ficables por cambios del C_{osm} en el grupo normal y un 60% (I-A); 64% (I-B) y 66%(II-A) en los cirróticos. (Indice de precisión $r^2 = 0,81$ (control); 0,6 (I-A) y 0,64 (I-B) y 0,55(II-A).

6).- La excreción porcentual de Na estaba reducida significativamente en los grupos cirróticos, pues desde el 3,9% del filtrado en el grupo normal, descendió al 0,6% en el II-A. Sin embargo en todos los grupos la excreción de Na fué lo suficientemente alta como para justificar la formación de agua libre (TABLA X-A).

El C_{Na} estuvo descendido en todos los grupos cirróticos, sin valor estadístico en el I-A, pero valedero en los enfermos ascíticos. Lo mismo observamos cuando analizamos el porcentaje de filtrado glomerular que se elimina unido al Na ($C_{\text{Na}}/C_{\text{In}} \cdot 100$). También se redujo significativamente el porcentaje de fluido isoosmolar unido al Na ($C_{\text{Na}}/C_{\text{osm}} \cdot 100$), lo que nos indicaba que aunque este ión se reabsorbía en gran cuantía no se reducía paralelamente el fluido tubular, que permanecía unido a otras sustancias osmoactivas. (Tabla VIII-A).

7).- Esto último lo confirmamos matemáticamente cuando vimos que los índices de correlación (r) de diuresis/ C_{Na} fueron bajos en todos los grupos (Tabla D-3), así como los índices de precisión (r^2) (entre 0,032 y 0,072 para todos los grupos), que se corresponde con un porcentaje de influencia de solo un 3,2%- 7,2%.

8).- El cociente urinario Na/K fué de 4,2 en el grupo I-A, y aunque en el I-B el promedio fué de 3,52 hubo en él varios casos individuales en los que este cociente fué inferior a la unidad. En el grupo II-A la mayoría de los enfermos tenían un cociente inferior a uno.

9).- Comentamos los posibles mecanismos por los que el enfermo hepático puede absorber mayor cantidad de Na en el túbulo proximal, entre otros el balance glomérulo-tubular, deshidratación, hipovolemia "efectiva", hiponatremia "efectiva", factores hemodinámicos intrarrenales e hipertensión portal. De la misma manera comentamos los factores que pueden conducir a un aumento de actividad aldosterónica.

10).- Visto que los cambios de la filtración glomerular, depuración plasmática osmolar y de Na, no nos justifican plenamente la reducción de la oliguria estudiaremos la reabsorción de agua libre en la nefrona distal, que por el comportamiento del C_{osm} nos hacía suponer que estaba aumentada.

-El estudio del $C_{\text{H}_2\text{O}}^c$ en los enfermos cirróticos, durante el periodo basal, nos mostró que estaba normal o a veces disminuido (II-A).

Sin embargo, dado que en los enfermos ascíticos el C_{osm} estaba descendido creemos de más valor determinar el porcentaje del C_{osm} que se absorbe en el colector en forma de agua libre. Así vimos que el $C_{H_2O}^c / C_{osm}^c$ 100 fué de 24,5% en los normales y de 45% (I-A), 47% (I-B) y 53,3 (II-A) en los cirróticos, lo que parecía indicarnos que los enfermos cirróticos presentaban un aumento de la capacidad concentradora de orina.

- Con la finalidad de estudiar la máxima capacidad concentradora calculamos el $Tm_{H_2O}^c$ cuyo promedio control fué de $3,56 \pm 0,63$ ml/mt (máximo de 4,5 ml/mt). Todos los cirróticos presentaron un aumento estadísticamente significativa del $Tm_{H_2O}^c$, pues desde $7,64 \pm 0,4$ ml/mt en el grupo I-A, aumentó a $9,2 \pm 3,2$ en el I-B y $10,9 \pm 2,8$ ml/mt en el II-A.

- Lo mismo observamos cuando analizamos el porcentaje de filtración glomerular o de C_{osm} , que se absorbe en el colector en forma de agua libre.

11) Estudiamos los posibles factores causantes de este aumento de capacidad concentradora renal.

- Comentamos el papel que en ello pueda jugar el hiperaldosteronismo secundario, así como los iones Mg, Ca, K o la urea y albúmina, como elementos que de una u otra manera pueden modificar la osmolaridad medular por influir sobre el elemento tubular de la nefrona concentradora.

Siguientemente discutimos el estado de la circulación a través de la vasa recta. A partir del cociente O/P osmolar, y siguiendo las relaciones existentes entre éste y el flujo sanguíneo medular, encontramos que en el periodo basal este flujo fué de 148,153 y 140 μ l/gr/mt en los cirróticos I-A, I-B, y II-A respectivamente, frente a los 187 μ l/gr/mt encontrados en los normales, diferencias que siempre tuvieron significación estadística ($P < 0,01$). Este mismo descenso del flujo sanguíneo en los cirróticos respecto a los normales lo seguimos observando durante la diuresis osmótica. En esta situación el flujo sanguíneo medular fué, en todos los grupos, superior al encontrado en la situación basal.

12).- Para valorar la importancia del elemento vascular y tubular como causantes de la hiperosmolaridad medular, modificamos el primero (aumentando el flujo sanguíneo) con aminofilina intravenosa. En todos los grupos hubo un descenso muy llamativo del $Tm_{H_2O}^c$ tras el fármaco, sin embargo en el grupo cirrótico, aunque alcanzó tasas normales ($Tm_{H_2O}^c$ 3,5 ml/mt) no descendió hasta las profundidades que lo hicieron los normales

(1,33 ml/mt). Esto nos sugiere que, siendo el elemento vascular un factor fundamental en la génesis de la hiperosmolaridad medular, no es el único, y que por lo tanto el componente tubular del sistema concentrador también está en juego aumentando la osmolaridad medular.

13).- Analizamos los mecanismos por los que en el cirrótico puede enlentecer el flujo sanguíneo medular A) hipovolemia, deshidratación que disminuye el aflujo a los glomerulos yuxtamedulares. B) aumento de las resistencias intrarrenales, probablemente postglomerulares, pues la fracción de filtración suele ser superior a lo normal. Discutimos el origen de estas resistencias (nervioso-humoral, hormonal). Analizamos el papel y origen de las resistencias en el trayecto venoso intrarrenal. C) Vemos igualmente el papel que juega la hormona antidiurética.

14).- Discutimos los estudios de otros autores que se han referido en sus trabajos a la anormal distribución intrarrenal de la sangre.

CONCLUSIONES.

Creemos, por nuestros estudios, que los cirróticos poseen un aparato concentrador de orina potente, en cuya génesis interviene un aumento de la actividad tubular del asa de Henle ascendente, así como el enlentecimiento de la circulación sanguínea medular, originada en la deshidratación, hipovolemia e hipotensión, así como por el aumento de las resistencias renales postglomerulares de origen, quizás, angiotensínico, nervioso o humoral. El aumento de las resistencias venosas pueden colaborar a ello. La hormona antidiurética parece tener un papel más secundario.

Esta especial disposición del sistema concentrador podemos interpretarla como un intento por parte de riñón para compensar su deshidratación y para aumentar la volemia. Las peculiaridades hemodinámicas en la médula renal pueden explicarnos la especial tendencia para padecer necrosis papilares citada por algunos autores.

B I B L I O G R A F I A

BIBLIOGRAFIA

- 1.- ADELBAHR G. Morphologische Besonderheiten an der arteriellen Strombahn der yuxtamedullären Glomerula in der Niere von Ratte und Kaninchen. Z.f. Zellforschung 59:577.1963.
- 2.- ADELBAHR G. Z.Mikroskop.Anat. Forsch. 68:48.1962
- 3.- AKINKUBE O O; BROW W C.CRANSTON W.I. Response to angiotensin infusion before and after adrenalectomy in the rabbit. Am.J.Physiol. 212:1147.1967.
- 4.- ALLEN A C. The Kidney pag.:47. Grune & Stratton. New York 1962.
- 5.- Aukland K. Vasopressin and Intrarenal Blood Distribution. Act. Physiol. scand. 74:173.1968.
- 6.- AUKLAND K. Effect of adrenaline, Noradrenaline, angiotensin and Renal nerve stimulation on intrarenal Distribution of Blood flow in dogs.
Acta. Physiol.Scand. 72:498.1968
- 7.- BAEZ S; MAZOR A; SHORR E. Hepatorenal factors in circulatory homeostasis. X X Antidiuretic action of hepatic vasopressor, VDM (ferritin).
Am.J.Physiol 162:198.1950.
- 8.- BALDUS W P ; R N FEICHTER; W H J SUMMERSKILL. The Kidney in cirrhosis. I. Clinical and biochemical features of azotemia in hepatic failure.
Ann. Intern. Med. 60:353.1964.
- 9.- BALDUS W P ; W H J SUMMERSKILL; J C HUNT; F T MAHER: Renal circulation in cirrhosis. Observations based on catheterisation of the renal vein.
J.Clin. Invest. 43:1090. 1964.
- 10.-BALDUS W P ; FEICHTER R A; SUMMERSKILL W H J; HUNT J.C.; WAKIM K.G. Disorders of renal function and the renal circulation in hepatic cirrhosis.
Clin.Med. 60:857.1962.
- 11.-BALDUS W P ; FEICHTER R N ; W H J SUMMERSKILL; J C HUNT; K G WAKIM. The kidney in cirrhosis. II Disorders of renal function. Ann.Intern. Med.60:366.1964.

- 12.- BALINT P; R CHÂTEL. Renal circulation and baroreceptor reflexes. Act.Physiol.Hung. 28:363.1965.
- 13.- BALINT P; A FEKETE; J FORGACS, Quantitative considerations on the storage of clearance substance in the kidney. Clin. Scien. 26:345. 1964
- 14.- BANK N; AYNEDJIAN H.S. A micropuncture study of renal concentrating defect of potassium depletion. Am.J.Physiol. 206:1347.1964.
- 15.- BARTTER F C; D S GANN. On the hemodynamic regulation of the secretion of aldosterona. Circulation. 21:5.1960.
- 16.- BATERMAN J.C.; H M SHORR; T ELGVIN. Hypovolemic anemia in cirrhosis. J.Clin. Invest. 28:539.1949.
- 17.- BAXTER H J; ASHWORTH C T; Renal lesions in portal cirrhosis. Arch. Path.41:476. 1946.
- 18.- BAYLISS W M. On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure. J.Physiol (London). 28:220.1962.
- 19.- BENDA L; E RISSEL; N STEFFENELLI. Über den Abbau des antidiuretischen Hormons der Neurohypophyse (ADH) in Homogenisaten von Leber, Milz und Niere und seine Beeinflussung durch Cortison und Desoxycorticosteron. Wic.Klin.Wschr. 67:822.1955.
- 20.- BENSLEY R D. Citado por MOFFAT en 206. Am.J.Anat. 44:141.1929.
- 21.- BERLINER R W. Intrarenal mechanisms in the control of sodium excretion. Fed.Proc.27:1127.1968.
- 22.- BERLINER R W; DAVIDSON D.G. Production of hypertonic urine in the absence of pituitary antidiuretic hormone. J.Clin.Invest. 36:1416.1957.
- 23.- BERLINER R W; N G LEVINSKY; D G DAVIDSON; M EDEN. Dilution and concentration of the urine and the action of antidiuretic hormone. Amer. J.Med.24: 730.1958.
- 24.- BERLINER R W ; STEPHENSON, citado por GOTTSCHALK en 113.
- 25.- BERLYNE G M. Urinary hyaluronidase. A method of assay and investigation of its relationship to the urinary concentrating mechanism. Clin.Sci.19:619.1960.
- 26.- BERMAN L; K ÖNEN; G CHISHOHEN. Unilateral renal hemodynamic changes with hypertonic manitol. Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 113:949.1963.
- 27.- BERNSTEIN S H; R E WESTON; G ROSS; J GROSSMAN; I B HAMENSON. L. LEITEI. Studies on intravenous water diuresis and nicotine and Pitressin Antidiuresis in normal subjects and patients with liver disease. J.Clin. Invest.32:422.1953.

- 28.- BETHGE H; B OCHWARDT; R WEBER. Der scheinbare Verteilungsraum von I 131 -Albumin in verschiedenen Schichten der Nieren bei diurese und antidiurese.
Pflügers.Arch.Physiol. 276:236.1962.
- 29.- BIRCHARD W H; T E PROUT; T F WILLIAMS; J D ROSENBAUM. Diuretic responses to oral and intravenous water loads in patients with hepatic cirrhosis.
J.Lab.Clin.Med.48:26.1956.
- 30.- BIRON P; W P BALDUS; W H SUMMERSKILL. Plasma angiotensinase activity in cirrhosis Proc.Soc.Exper.Med.Biol.116:1074.1964.
- 31.- BLOODWORTH J A B Jr; SOMMER S C; Cirrhotic glomerulosclerosis."Renal lesion Associated with hepatic cirrhosis". Lab.Invest.8:962.1959
- 32.- BOCK K D; H J KRECKE. Die Wirkung von Synthetischem Hypertensin II auf die PAH und Inulin Clearance, renale Hämodynamik und die Diurese beim Menschen. Klin.Wschr.36:69.1958.
- 33.- BONTING S L; K A . SIMON; N M HAWKING. Studies on sodium potassium-activated adenosine triphosphatase. Arch. Biochem. Biophys.95:416. 1961.
- 34.- BRAUN W; L S LILLIEFIELD. Renal Hemodynamic effects of hypertonic mannitol infusions. Proc.Soc.Exper.Biol.Med.114 1.1963.
- 35.- BRAY y PRESTON citado por GOTTSCHALK en 206.
- 36.- BRITTON K E. Renin and renal autoregulation. Lancett 1968/II. 329.
- 37.- BRODY M J; LUKENSMEYER W A; H E WILLIAMSON. Inhibition of autoregulation of renal blood flow by SKF-525 A; and fluoracetate. Proc.Soc. Exp.Biol.Med.117:79.1964.
- 38.- BROWN E; D L CLARKE; V ROUX; G.H.SHERMAN. The stimulation of adenosine 3,5 monophosphate production by antidiuretic factor. J. Biol.Chem. 238:852.1963.
- 39.- BROW J.J; DAVIES D L; LEVER A F; PARKER R A; ROBERTSON J I S. J. Physiol.(London): 176:418.1965.
- 40.- BRUNNER F P; RECTOR F C Jr; SELDIN D W. The mechanism of the urinary concentrating defects in potassium deficient rats. Pflügers. Arch. Physiol. 290:202.1966.
- 41.- BUCHBORN E. Klinische Pathophysiologie der Harnkonzentrierung. Schw. Med.Wschr.94:1273.1964.

- 42.- BUCHBORN E. Zur Endokrinologie des distalen Nephron. II Mitteilung. ADH Plasmaspiegel und Konzentrative Nierenleistung. Klin. Wschr.39: 17.1961.
- 43.- BUCHBORN E En discusion a B OCHWARDT. Die Nierenfunktion bei verändertem Kreislauf. Intern. Nierensymposium Würzburg. 1960.
- 44.- BUCHBORN E. Antidiuretic hormone and serum osmolarity in liver cirrhosis. Lancet 1957/I. 1201.
- 45.- BUCHBORN E. Effektiver osmotischer Plasmadruck und Adiuretin-produktion. Klin. Wschr.35:717. 1957.
- 46.- BUCHBORN E. Adiuretin und Serumosmolarität. Klin.Wschr. 34:953.1956.
- 47.- BUCHBORN E; ANASTASAKIS S. Störungen der Harnkonzentrierung, Internist:2:611.1961
- 48.- BUCHBORN E; ANASTASAKIS S; EDEL H; Zum Wirkungsmechanismus des Euphyllin als Diureticum. Klin.Wschr.39:784.1961.
- 49.- BUCHBORN E; EDEL H; ANASTASAKIS S. Zur Endokrinologie des distalen Nephrons. Klinische Differenzierung und Messung der Phasen I,II, und III der Harnkonzentrierung. Klin.Woschr. 87:348.1959.
- 50.- BUCHBORN E;EDEL H; ANASTASAKIS S. Zur Endokrinologie des Distalen Nephrons. Klin.Wsch. 37:347.1959
- 51.- BUENO GOMEZ J. Mesa redonda: Función renal y hepatopatias. Reunión de la Sociedad Española de Hepatologia. Madrid. 5-6 nov. 1969.
- 52.- CARONE FA;EVERETT B A;BLONDEEL N J; STALARCZYK J. Renal localization of albumin and its function in the concentrating mechanism. Amer.J. Physiol. 212:387.1967.
- 53.- CARONE F.A; von HAMM E V H. Micropuncture study of protein excretion in normal and proteinurics rats. Clin. Res. 13:302.1965.
- 54.- CASTLES T R; WILLIAMSON H E. Stimulation in vivo of renal RNA-synthesis by aldosterone. Proc.Soc.Exper.Biol.Med.119:308.1965.
- 55.- CAULFIELD J.B. Application of the Electron Microscope to renal disease. New.Engl.J.Med. 274:183.1964.
- 56.- CHINARD y ENNS Citado por LEVER y KRIZ en 187.Amer.J.Physiol. 182: 247.1955.
- 57.- CIRKSENA W J;DIRKS J H; BERLINER R W. Effect of thoracic cava obstruction on response of proximal tubule sodium reabsorption to saline infusion. J.Clin.Invest. 45:179.1966.

- 58.- CLAYPOOL J G; DELP M.; LIN T K. Hemodynamic studies in patients with Laennec's cirrhosis. *Amer.J.Med.* 234:48.1957.
- 59.- COHN J N. Hepatorenal failure following portocaval shunt hemodynamic considerations and the application of ascitis fluid infusion. Report of a case. *Med. Ann.D.C.* 33:567.1964.
- 60.- COOK W.F. Citado por BRITTON en 36. *J.Physiol.(london)*. 194:93.1967.
- 61.- COOK W; GORDON D B; PEART W S. citado por GROSS en *Klin,Wschr.*36:693.1958. *J. Physiol.* 135:46.1957.
- 62.- COPPAGE W S; ISLAND D P; COORNER A E; LIDDLE G.W. The metabolism of aldosterone in normal subjects and in patients with hepatic cirrhosis. *J.Clin.Invest.*41:1672.1962.
- 63.- CORT J.H; RUDINGER J; LICHARDUS B; HEGERMANN I. Effects of oxytocin antagonists on the saluresis accompanying carotid occlusion. *Am.J. Physiol.*210:162.1966.
- 64.- CORTNEY M A; MYLLE M; LASSITER W E; GOTTSCHALK C W. Renal tubular transport of water, solute and PAH in rat loaded with isotonic saline. *Am.J.Physiol.*209:1199.1965.
- 65.- CROSS R J; TAGGART J J. Renal tubular transport:accumulation of p-aminohippurate by rabbit kidney slices. *Amer. J.Physiol.* 161:181.1950.
- 66.- CZOK G; KREIENBERG W; MERTZ D. Eine Vereinfachung der p-Aminohippusaurebestimmung. *Klin.Wschr.* 30:227.1952.
- 67.- DANIEL P M; PEABODY C N; PRICHARD M M L. Observations on circulation through the cortex and medulla of the kidney. *Quart.J.Exper.Physiol.* 36:199.1951.
- 68.- DANIEL P M; PEABODY C N; PRICHARD M M L. Cortical ischemia of the kidney with maintained blood flow through the medulla. *Quart.J.Exp. Phys.*37:11.1952.
- 69.- DAVIS J.O. Aldosterone and angiotensin. *J.A.M.A.* 188:1062.1964.
- 70.- DAVIS J.O; JOHNSTON C I; HOWARDS SS. WRIGHT F S. Humoral factors in the regulation of renal sodium excretion. *Fed. Proc.* 26:60.1967.
- 71.- DAVIS J.O.; N W SHOCK. *J. Clin. Invest.*28:1459. 1949.
- 72.- DEETJEN P; BRECHTELSBAUER H; KRAMER K. Hämodynamik des Nierenmarkes. II Mitteilung. *Pflügers Arch.ges.Physiol.*
- 73.- DELORME M L; CAROIT M. Etude de la diurèse et recherche d'un principe antidiurétique au cours des hépatites provoquées par le régime hypoprotidique chez le rat. *Arch.Sci.Physiol.* 8:329.1954.

- 74.- DICKER SE; EGGLETON M G. Hyaluronidase and antidiuretic activity in urine of man. *J.Physiol.*154:378.1960.
- 75.- DICKS J H; CIRSENA W J; BERLINER R W. Micropuncture study of the effect of various diuretics on sodium reabsorption by the proximal tubules of the dog. *J.Clin.Invest.*45:1875.1966.
- 76.- DIETER E. Der Einfluss der Kreislauffüllung auf die Aktivität der Nierenerven beim Frosch. *Pflügers Arch.ges.Physiol.*270:215.1960.
- 77.- DIETSCHY J.M. Recent developments in solute and water transport across the gallbladder epithelium. *Gastroenterology* 50:692.1966.
- 78.- DITTRICH P. Partiefunktion der Nieren bei Cirrhosis hepatis. *Klin Wschr.*44: 439.1966.
- 79.- DUMONT A E; MULHOLLAND J H= Flow rate and composition of thoracic ducts lymph in patients with cirrhosis. *New.Engl.J.Med.* 263:471. 1960.
- 80.- DUTZ H;VOIGT K. Nierenfunktion, Natrium- und Wasserhaushalt bei Lebererkrankungen. *Z.ges.inn.Med.* 10:719.1955.
- 81.- DYKES P W/ A Study of the effects of albumin infusion in patients with cirrhosis of the liver. *Quart.J.Med.* 30: 297.1961.
- 82.- EISEN H N. Adenomatoid transformation of the glomerular capsular epithelium *Amer. J.Path.* 22:597.1946.
- 83.- EISENBERG S. Blood volumen in patients with Laennec's cirrhosis of the liver as determined by radioactive chromium-tagged red-cells. *Am.J.Med.* 20:189.1956.
- 84.- EISNER G M; LEVITT M F. The cirrhotic nephropathy p.119. H. POPPER y F.SCHAFFNER *Progress in liver disease* Vol 1. Grune & Stratton Inc. New York.
- 85.- ENGELHORN citado por DIETTER en 76.
- 86.- EPSTEIN F H ;KLEEMAN C R; PURSCL S ; HENDRIKX A. The effect of feeding protein and urea on the renal concentratig process. *J.Clin.Invest.* 36:635.1957.
- 87.- EPSTEIN F H; LESSER G T; BERGER E Y. Renal function in descompensated cirrhosis of the liver. *Proc.Soc.Exper.Biol.Med.* 75:822.1950.
- 88.- EVEN P;NICOLL D F;BENHAMON J P;FAUVERT R. Le debit cardiaque au cours des maladies du foie. Effects de l'anastomose porto-cave et des diurétiques. *Révue int. Hépat.* 16:955.1966.

- 89.- FANESTIL D D; EDELMAN IS. Some characteristics of the renal nuclear receptors for aldosterone. *J.Clin.Invest.* 45:1005.1966.
- 90.- FARINI A. Citado por BUCHBORN en 42. *Gazz.Osp Clin.* 34:17.1913
- 91.- FARQUHAR M G; PALADE G E. Junctional complexes in various epithelia. *J.Cel.Biol* 17:375.1963.
- 92.- FARNSWORTH E B; KRAKURIN J S; Electrolyte partition in patients with edema of various origins: qualitative and quantitative definition of cations and anions in hepatic cirrhosis. *J.Lab.Clin.Med.* 33:1545.1948.
- 93.- FAZEKAS J F; TICTIN H E; EHRMANTRANT W R; ALMAN R W. Cerebral metabolism in hepatic insufficiency. *Am.J.Med.* 21:843.1956.
- 94.- FISH J C; SARLES H E; REMMERS A R; WILLIAMS R D. Effect of thoracic duct decompression on ascitis. *J.A.M.A.* 203:120.1968.
- 95.- FLINT A. Clinical report on hydroperitoneum based on an analysis of forty-six cases. *Am.J.M.Sc.* 45:306.1863.
- 96.- FORSTER R P; MAES J P. Effects of experimental neurogenic hypertension on renal flow and glomerular filtration rates in intact denervated kidney of unanesthetised rabbits with adrenal glands demedullated. *Amer. J.Physiol.* 150:534.1947.
- 97.- FOURMAN J; KENNEDY G C. An effect of antidiuretic hormone on the flow of blood through the vasa recta of the rat kidney. *J. Endocrin.* 35: 173.1966.
- 98.- FRENCH S W; YAMANAKA W; OSTWALD R. Dietary induced glomeruloesclerosis in the guinea pig. *Arch.Path.* 83:204.1967.
- 99.- FÜHR J; J. KACZMARCZYK; C D KRÜTTGEN. *Klin. Woschr.* 33:729.1955.
- 100.- GAMBLE J L; Mc KHANN C F; BUTTLER A M; TUTHILL E. Citado por BUCHBORN en 42.
- 101.- GARDNER K D Jr; MAFFLY R M. The effect of vasopressin on the collecting tubule permeability to urea studied in vitro. *Clin.Res.* 11:241. 1963.
- 102.- GAUER O H. Osmocontrol versus volumen control. *Fed.Proc.* 27:1132. 1968.
- 103.- GAUER, HENRY Y REEVES citado por DIETER en 76
- 104.- GEORG J; MELLEMGAAARD K; TYGSTRUP N; WINKLER K. Venoarterial shunts in cirrhosis of the liver *Lancet* 1/1960.:852.
- 105.- GIEBISCH G; KLOSE R M; WINDHAGER E E. Micropuncture study of hypertonic sodium chloride loading in the rat. *Am.J.Physiol.* 206:687.1964.

- 106..- GILBERT A; LEREBOUILLET P. Des urines retardées (opsiurie) dans les cirrhoses. *Compt.rend.Soc. de Biol.* 3:276.1901.
- 107..- GILMORE J P. Contribution of baroreceptors to the control of renal function . *Cir.Res.* 14:301.1964.
- 108..- GINETZINSKY A G. Role of hyaluronidase in the reabsorption of water in renal tubules:the mechanism of action of antidiuretic hormone. *Nature.* 182:1218.1958.
- 109..-GINETZINSKY A G; KRESTINSKAYA F T V. Cytological changes in the kidney as related to urine flow. *Physiol.Bohemoslow.*11:1.1962.
- 110..-GLABMAN S; AYNEDJIAN H S; BANK N. Micropuncture study of the effect of acute reductions in glomerular filtration rate on sodium and water reabsorption by the proximal tubules of the rat. *J.Clin. Invest.* 44:1410.1965.
- 111.- GOODYER A V N;REBMAN A S;LAWRASON F D; EPSTEIN F H. Salt retention in cirrhosis of the liver. *J.Clin. Invest.*29:973.1950.
- 112..-GORDON M E. The acute effects of abdominal paracentesis in Laennec's cirrhosis upon exchanges of electrolytes and water, renal function and hemodynamics. *Amer.J.Gastroent.* 33:15.1960.
- 113.-GOTTSCHALK C W. Osmotic concentration and dilution of the urine. *Am. J.Med.* 36:670.1964.
- 114.-GORESKEY C A; KUMER G.Renal failure in cirrhosis of liver.*Canad.Med. Assoc.J.* 90:353.1964.
- 115.-GORNEL D L;R G LANCESTREMERE; PAPPER S;LOWENSTEIN L M. Acute changes in renal excretion of water and solute in patients with Laennec's cirrhosis, induced by the administration of the pressor amine, metaraminol. *J.clin.Invest.*41:594.1962.
- 116.-GOTTSCHALK C W. Micropuncture measurements of intrarenal pressure. Indiana autoregulation symposium. Indianapolis, Indiana. Junio 10-12.1963.
- 117.-GOTTSCHALK C W. Micropuncture studies of tubular function in the mammalian kidney. *The Physiologist.* 4:35:1961.
- 118.-GOTTSCHALK C W;W E LASSITER; MYLLER M. Studies of the composition of vasa recta plasma in the hamster kidney. *Intern.Congr.Physiol. Sci.*22.Leiden 1962. pag.375.Excerpta Med. 47:375.1962.
- 119.-GOTTSCHALK C W;MYLLE M. Micropuncture study of the mammalian urinary concentrating mechanism:evidence for the countercurrent hypothesis. *Am. J. Physiol.*196: 927.1959.

- 120.- GOTTSCHALK C W;MYLLE M; JONES N F; WINTER R W; WELT L C. Osmolality of renal tubular fluid in potassium-depleted rodents. Clin.Sci. 29:249.1965.
- 121.- GRANBERG P O; C. LAGERGREN; A LJUNCQVIST. Aspects of the juxtamedullary circulation of the kidney. Act. Chir.Scand.127:399.1964.
- 121bis.- GRÄNGSJÖ G; ULFENDAHL H R; WOLGAST M. Determination of regional blood flow by means of small semiconductor detectors and red cells tagged with phosphorus-32. Nature 211:1411.1966.
- 122.- GRUPP G; HEIMPEL H; HIERHOLZER H. Über die Autoregulation der Nierendurchblutung Pflügers Arch.ges.Physiol. 269:149.1959.
- 123.- GUTMAN Y; GOTTSCHALK C W; LASSITER W E. Micropuncture study of inulin absorption in the rat kidney. Science 147:753.1965.
- 124.- HABERICH F J; GOTTWALD P C; KÖHLER D; DRECHSLER H. Pflügers Arch.ges.Physiol.297: 74.1967.
- 125.- HAINING J L; TURNER M D; Tissue blood flow in rat kidney by hydrogen desaturation. J.Appli.Physiol. 21:1708.1966.
- 126.- HABERICH F J. Osmoreception in portal circulation . Fed.Proc.27: 1137.1968.
- 127.- HALL C A; B FRAME; V A DRILL. Renal excretion of water and anti-diuretic substances in patients with hepatic cirrhosis and rats with dietary liver injury. Endocrinology. 44:76.1949.
- 128.- HANDLER J S; BUTCHER R W; SUTHERLAND E W= ORLOFF J. The effect of vasopressine and theophylline on the concentration of adenosine 3'-5' monophosphate in the intact urinary bladder of the toad. J. Clin.Invest. 43:1297.1964.
- 129.- HANDLER JS; ORLOFF J. Activación of phosphorylase in toad bladder and mammalian kidney by anti-diuretic hormones. Am. J. Physiol. 205:298.1963.
- 130.- HARSING L; BARTHA J. Renal blood flow and p-aminohippurate extraction in osmotic diuresis. Acta. Physiol. Acad.Sci.Hung.30:225.1966.
- 131.- HECKER R; SHERLOCK S. Electrolyte and circulatory changes in terminal liver failure. Lancet II/1956.:1121
- 132.- Heining J.L; TURNER M D. Tissue blood flow in rat kidneys by hydrogen desaturation. J.Appli. Physiol. 21:1705.1966.
- 133.- HEINEMANN H O; LARACH J H. Inappropriate renal sodium loss reverted by vena cava obstruction. Ann.Intern.Med. 65:708.1966.

- 134.-- HELLER H; URBAN F F. The fate of the antidiuretic principle of postpituitary extracts in vivo and in vitro. *J. Physiol (London)*. 85:502. 1935.
- 135.-- HENNE G; K THURAU. Die Mehrdurchblutung der Niere bei Steigerung des intrarenalen Gewebsdruckes. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 278:46. 1964.
- 136.-- HERMS W; MALVIN R L. Effect of metabolic inhibitors on urine osmolarity and electrolyte excretion. *Amer. J. Physiol.* 204:1065. 1963.
- 137.-- HILLER G I; HUFFMAN E R; LEVEY S. Studies in cirrhosis of the liver. II. Relationship between plasma volumen, plasma protein concentration and circulating protein. *J. Clin. Invest.* 28:322. 1949.
- 138.-- HÖR G; AVENHAUS H; BUCHBORNE E. ADH-Plasmaspiegel und -Verteilungsraum nach exogener Zufuhr von ADH am Menschen. *Klin. Wschr.* 41:367. 1963.
- 139.-- HORI M; AUSTEN G W; Mc DERMOTT W V; Jr; Role of Arterial blood flow and hepatic nerves on renal circulation and function. I Acute studies in the dog. *Ann. Surg.* 162:849. 1965.
- 140.-- HORSTER M; NAGEL W; SCHNERMANN J; THURAU K. Zur Frage einer direkten Angiotensinwirkung auf die Natriumresorption im proximalen Tubulus und in der Henlescher Schleife der Ratten niere. *Pflügers. Arch. ges. Physiol.* 292:118. 1966.
- 141.-- IMANAGA H; KONDO T; MORI I. Inactivation of antidiuretic substance by human liver: *J. Clin. Invest.* 17:1081. 1957.
- 142.-- JAMISON R L; BENNETT C M; BERLINER R W. Countercurrent multiplication by the thin loops of Henle. *Amer. J. Physiol.* 212:357. 1967.
- 143.-- JICK H; KAMM D E; SNYDER J G; MORRISON R S; CHALMERS T C. On the concentrating defect in cirrhosis of the liver. *J. Clin. Invest.* 43:258. 1964.
- 144.-- JICK H; SNYDER J G; MOORE E W; MORRISON R S. The effects of the aldosterone and glucocorticoid on free water reabsorption. *Clin. Scien.* 29:25. 1965.
- 145.-- JIRKA J; V GANZ; FENCL V; CORT J H; TRÁVNÍČEK R. Measurement of renal blood flow in the intact kidney by local thermodilution during haemorrhagic hypotension. *Lancet* 2:692. 1961.
- 146.-- JONES W Jr. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 73-1963. *New England. J. Med.* 269:1140. 1963.

- 147.- JONES W A; GOVINDA RAO D R; BRAUMSTEIN. The renal glomerulus in cirrhosis of the liver. *Amer.J.Path.* 39:393.1961.
- 148.- JONES N F; WELT L G. Adenosin triphosphate in rat papilla: Effect of vasopressin and ischemia. *Amer.J.Physiol.* 212:939.1967.
- 149.- JUDD D; HEREINDEEN T; SHUMACKER H B. Influence of manitol and low molecular weight dextran upon renal blood flow. *Surgery* 56:529.1964.
- 150.- KAHN M; BOHRER N K. Effect of potassium-induced diuresis on renal concentration and dilution. *Amer.J.Physiol.* 212:1365.1967.
- 151.- KATZ A I; EPSTEIN F H. The physiological role of sodium-potassium activated adenosine triphosphatase in the active transport of cations across biological membrane. *Israel.J.Med.Sci.* 3:155.1967.
- 152.- KEAN E L; ADAMS P H; WINTERS R W; DAVIES R E. Energy metabolism of renal medulla. *Biochim. Biophys Act.* 54:474.1961.
- 153.- KEELER R. Effect of hypothalamic lesions on renal excretion of sodium. *Amer. J.Physiol.* 197:847.1959.
- 154.- KESSLER E; ALLEN R L; KIRMANN D Jr; STRAUSS H. Effect of aldosterone and cortisol on sodium and water content of the rat kidney. *Amer. J.Physiol* 207:109:1964.
- 155.- KING I; KEISER E; KING R; LEMPKE R. Ascitis fluid Infusion. *JAMA* 184:1042.1963.
- 156.- KINTER W B; PAPPENHEIMER J R. Role of red blood corpuscles in regulation of renal blood flow and GFR. *Amer.J.Physiol.* 185:399.1965.
- 157.- KLAHR S; TRIPATHY S; GARCIA F T; MAYORAL L G; GHITIS J; BOLAÑOS O. On the nature of the renal concentrating defect in malnutrition. *Amer. J.Med.* 43:84.1967.
- 158.- KLAUS D. Regulation der Reninsekretion. *Dtsch.Med. Wschr.* 46:2128. 1967.
- 159.- KLAUS D; KAFFARNIK H; PFEIL H. Untersuchungen über die Serum-Angiotensinase. II Mitteilung. *Klinische Ergebnisse beim Hochdruck und bei Lebererkrankungen Klin. Wschr.* 41:380.1963.
- 160.- KOCZOREK R. Physiologie und Pathophysiologie der Aldosteroninkretion. *Klinische Anwendung der Aldosteron-Antagonisten.* Georg. Thieme Verlag. Stuttgart 1962.
- 161.- _____
- 162.- KOEFOED JOHSEN V; USSING H H; The contribution of diffusion and flow to passage of D₂O through living membranes. *Acta Physiol. scandinav.* 28:60.1953.

- 163.- KOESTER H L; LOCKE J C; SWANN H C. Effluent constrictions in renal vascular system. Texas Rep.Biol.Med.13:251.1955.
- 164.- KORNER P I; Renal blood flow, glomerular filtration rate, PAH extraction ration, and the role of the renal vasomotor nerves in the unanesthetized rabbit. Circulation Res. 12:353.1963.
- 165.- KORNER P I. Effects of low oxygen and carbon monoxide on the renal circulation in unanesthetized rabbits. Circulation Res. 12:361.1963.
- 166.- KOVACK A G B. Die zentralnervöse Regulation der Natriumausscheidung. Pflügers Arch.ges.Physiol. 270:49.1959.
- 167.- KOWALSKI H J; ABELMANN W H. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. J.Clin.Invest. 32:1025.1953.
- 168.- KRAMER K. Die Stellung der Niere im Gesamtkreislauf . Verh. Dtsch. Ges.f.inn. Med. 65:242.1959
- 169.- KRAMER K; DEETJEN P. Sodium reabsorption and oxygen consumption in the mammalian kidney. Proc.Intern.Cong.Nephrol. p.687. Geneve/ Evian 1961.
- 170.- KRAMER K; THURAU K; DEETJEN K. Hämodynamik des Nierenmarkes. I. Mitteilung Pflügers Arch.ges.Physiol. 270: 251.1960.
- 171.- KUHN W. Haarnadelgegenstromprinzip als grundlage der Harnkonzentrierung in der niere. Klin.Wschr. 37:997.1959.
- 172.- KUHN W; RYFFEL K. Herstellung Konzentrierter Lössungen aus verdünnten durch blosse Membranwirkung. Ein Modellversuch zur Funktion der Niere. Z. Physiol. Chem. 276:145.1942.
- 173.- LABBY D H; HOAGLAND C. Water storage and movements of body fluids and chlorides during acute liver disease. J.Clin.Invest. 26:343.1947
- 174.- LAGERGREN C; LJUNQVIST A. The intrarenal arterial pattern in renal papillary necrosis. A microangiographic and histologic study. Amer. J.Path.41:633.1962.
- 175.- LAMDIN E; KLEEMAN C R; RUBINI M; EPSTEIN F H. Studies on alcohol in certain disease states characterized by impaired water tolerance. J.Clin.Invest. 35:386.1956.
- 176.- LANCESTREMER R G; DAVIDSON P L; EARLEY L E; O'BRIEN F C; PAPPER S. Renal failure in Laennec's cirrhosis. II Simultaneous determination of cardiac output and renal hemodynamics. J.Clin. Invest. 41: 1922.1962.

177.- LANCESTREMER E R G; DAVIDSON P L; EARLEY L E; O'BRIEN F J; PAPPER S. Renal failure in Laennec's cirrhosis . III Diuretic response to administered water. J.Lab.Clin.Med. 60:967.1962.

178.- LANGFORD H G; PICKERING G W. The action of synthetic angiotensin on renal function in the unanesthetized rabbit. J.Physiol (London). 177:161.1965.

179.- LAPP H; NOLTE A. Vergleichende elektronenmikroskopische Untersuchungen am Mark der Rattenniere bei Narkonzentrierung und Harnverdünung. Frankfurter Z.Patho. 71:617.1962.

180.- LARAGH J H; CANNON P J; BENTZEL C J; SICINSKY A M; MELTZER. Angiotensine II, norepinephrine and renal transport of electrolytes and water in normal man and in cirrhosis with ascitis. J.clin.Invest. 42:1179.1963.

181.- LASSEN N A; LONGLEY J B; LILLIENFIELD L S. Concentration of albumin in renal papilla. Science 128:720.1958.

182.- LASSITER W.E; FRICK A; RUMRICH G; ULLRICH K J; Influence of ionic calcium on the water permeability of proximal and distal tubules in the rat kidney. Pflügers Arch.ges.Physiol. 285:90.1965.

183.- LASSITER W E; MYLLE M; GOTTSCHALK C W. Net transtubular movement of water and urea in rat kidney during hypertonic saline diuresis. Am.J.Physiol. 206:669.1964.

184.- LAUSON H D; BOCANEGRA M; BENZEVILLE C F. Hepatic and renal clearance of vasopressin from plasma of dogs. Am.J.Physiol. 209:199.1965.

185.- Le BELLOC'H; COMBISSON A; BONNET J L; HIVET M. Le volume sanguin apres shunt porto-cave direct termino-lateral. Rev.med.Chir.Foie. 38:203.1963.

186.- LESLIE St.H; JOHNSTON B; RALLI E P. Renal function as a factor in fluid retention in patient with cirrhosis of the liver. J.clin. Invest.30:1200.1951.

187.- LEVER A F; KRIZ W. Countercurrent exchange between the vasa recta and the loop of Henle. Lancet 1966/1:1057.

188.- LEVINSKY N G; ERLINER R W. The role of urea in the urine concentrating mechanism. J.Clin. Invest. 38:741.1959.

189.- LEVINSKY N G; LALONE R C. Sodium excretion during acute saline loading in dogs with vena caval constriction. J.Clin.Invest.44:565. 1965.

- 190.- LIEBERMAN F L ;REYNOLD T B ;Plasma volumen in cirrhosis of the liver; its relations to portal hypertension. ascitis and renal failure. J.Clin.Invest.46:1297. 1967.
- 191.- LIEBERMAN F L; REYNOLDS T B; Renal failure with cirrhosis: observations on the role of diuretics. Ann.Intern.Med.64:1221.1966.
- 192.- LILLIENFIELD L S; BRAUN W. Clin. Research. 10:67.1962.
- 193.- LILLIENFIELD L S; MAGANZINI H C. Regulation of medullary blood flow. Proc.Ist. Intern. Cong. Nephrology.p:562. Geneve/Evian 1960.
- 194.- LJUNGQVIST A. The intrarenal arterial pattern in the normal and diseased human kidney: A microangiographic and Histologic study. Act.med.Scand.supl. 401. 174:1.963.
- 195.- LONGACRE A M;POPKY G L. Papillary necrosis in patients with cirrhosis: a study of 102 patients. J.Urology. 99:391.1968
- 196.- LONGLEY J B; BANFIELD W G; BRINDLEY D C. Structure of the rete mirabile in the kidney of the rat as seen with the electron microscope. J.Biophys. Biochem. Cytol.7:103.1960.
- 197.- LUDENS J H; HOOK J B; WILLIAMSON H E. Lack of effect of actinomycin D on aldosterons induced antinatriuresis when administered after the hormone. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 124:539.1967.
- 198.- MARTINI G A. Gibt es ein hepatorenales Syndrom?. Dtsch.med. Wsch. 87:2408.1962.
- 199.- Mc CLOY R M; W P BALDUS; W N TAUXE; W H J SUMMERSKILL. Plasma volumen and renal circulatory function in cirrhosis. Ann.Intern.Med. 66:307.1967.
- 200.- Mc DONALD M; SCHRIER R W; LANLER D P. Effect of acute extracellular volumen expansion on cross circulated dogs. Nephron 4:1.1967.
- 201.- MARSH D J; SOLOMON S. Analysis of electrolyte movement in thin Henle's of hamster papilla. Amer.J.Physiol. 208:1119.1965.
- 202.- MERCER P F; WASSERMAN R H. Autoradiographic distribution of radioactive sodium in rat kidney. Science 143:695.1964.
- 203.- MILES B E; VENTON M G;WARDENER H E. Observation on the mechanism of circulatory autoregulation in the perfused dog's kidney. J. Physiol (London) 123:143.1954.
- 204.- MILLER G E; TOWNSEND C E. The in vitro inactivation of pitressin by normal and cirrhotic human liver. J.Clin. Invest. 33:549.1954.

- 205.- MILLS I H; WILSON R J; E de BONO. Intra-renal resgulation of sodium excretion J.Endocrinol.44:V.1969.
- 206.- MOFFAT D B. The fine structure of the Blood vessel of the renal medulla with particular reference to the control of the medullary circulation. J.Ultraest. Resear.19:532,1967.
- 207.- MOFFAT D B; FOURMAN J. The vascular pattern of the rat kidney. J. Anat(London). 97:543.1963.
- 208.- Von MÖLLENDORF. Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Vol.7 parte I. Harn und Geschlecht Apparat p.130.Springer Berlin 1930.
- 209,- MOREL F F; GUINNEBAULT M; AMIEL C. Mise en evidence d'un processus d'echanges d'eau par contrecourant dans les regions profondes du rein de hamster. Helvet.physiol.acta.18:183.1960.
- 210.- MOREL FF; LECHÈNE C. Microinjections de sodium et d'imuline mar-ques dans les capillaires du rein de hamster. II Permeabilité au sodium des segments tubulaires medulaires. Nephron 2:219.1965.
- 211.- MOYER J H=HANDLEY C A. Blood presure and renal hemodynamic respon-ses to aramine and the alterations of there responses by adrenergic blokade with dibenzyline. Amer. Heart.J. 48:179.1954.
- 212.- MURRAY J F; DAWSON A M; SHERLOCK S. Circulatory changes in chronic liver disease Amer.J.Med. 24:358.1958.
- 213.- NELSON W P; WELT L G. The effects of pitressin on the metabolism and excretion of water and electrolites in normal subjects and pa-tients with cirrhosis and ascites. J.Clin. Invest. 31:392.1952.
- 214.- NOVIKOFF A B. The rat kidney:cytochemical and electron microscopic studies. Biology of Pyelonephritis. p:113. Edit.L-Quinn;E H HASS. Boston Little. 1960
- 215.- OCHWADT B. Zur Selbsteuerung des Nierenkreislaufes. Pflügers Arch. ges. Phys. 262:207.1956.
- 216.- OCHWART B. The measurement of intrarenal blood flow distribution by wasch-out technique. Intern. Congr.Nephrol. 2nd.Praga.1963.pag.62. 1964.
- 217.- OFSTAD J. The bearing of portal vein congestion on the state of the circulation in cirrosis of the liver. Acta.med.scand.168:77.1958.
- 218.- O'KELL R T. Renal lesion associated with cirrhosis of the liver in infancy and childhord. Amer.J.Dis.Child. 116.13.1968.

- 219.- ONNIS M; SHUMACKER H B Jr.; BOUNOUS G. Response to occlusion of the portal vein: blood pressure and renal blood flow. Arch.Surg.(Chicago) 85:897.1962.
- 220.- ONNIS M; SHUMACKER H B Jr.; BOUNOUS G. Blood pressure and renal blood flow response to occlusion of visceral arteries. Ann.Surg. 157:56.1963.
- 221.- ORLOFF J; HANDLER J S. The cellular mode of action of anti-diuretic hormone. Amer.J.Med.36:686.1964.
- 222.- ORLOFF J; HANDLER J S; The similarity of effects of vasopressin, adenosine 3', 5' phosphate (cyclic AMP) and theophylline on the toad bladder. J.Clin. Invest. 41: 702.1962.
- 223.- OSVALDO L; LATTA H. The thin limbs of the loop of Henle.J.Ultrastr. Res.15:144.1966.
- 224.- PABST K; GAUER A H. Nierenhämodynamik und Ausscheidungsfunktion der Nieren unter definierten Änderungen des Blutvolumens. Pflügers Arch. ges.Physiol.273:213.1961.
- 225.- PABST K.- Das Verhalten der Nierendurchblutung bei Änderung des Blutvolumens am unnarkotisierten Hund. Pflügers Archiv.ges.Physiol. 274:65.1962.
- 226.- PABST K;BAUER O H. Nierenhämodynamik und Ausscheidungsfunktion der Nieren unter definierten Änderungen des Blutvolumens.Pflügers Arch. Physiol 274:213.1961.
- 227.- PAPPENHEIMER J R;KINTER W B. Hematocrit ration of blood within mammalian kidney and its significance for renal hemodynamics. Amer,J.Phys.185:377.1956.
- 228.- PAPPER S. The Kidney in liver disease. En disease of the kidney 2^a parte. Edit. Strauss MB;Welt LG.Little. Brown and Co.Boston,1963. p.841-852.
- 229.- PAPPER S. The role of the kidney in Laennec's cirrhosis of the liver. Medicine 37:299,1958.
- 230.- PAPPER S; BELSKY J L; BLEIFER K H. Renal failure in Laennec's cirrhosis of the liver. I.Description of clinical and laboratory features.Ann.Int.Med.51:759. 1964.
- 231.- PAPPER S; SAXON L. The diuretic response to administered water in patients with liver disease. Arch.Intern.Med 103:750.1959.
- 232.- PATEK A Jr.Seegal D; Bevans M. Coexistence of cirrhosis of liver and glomerulonephritis. Report of 14 Cases. Amer.J.Med.Sci.221:77.1951.
- 233.- PAPPER S; SEIFER H W; SAXON L. Diuretic responde to water administration in patients with infection hepatitis. Clin. Res.Proc. 5: 211.1957.

- 234.- PEART W S. Renin and hypertension. *Ergebn.Physiol*, 50:409.1959.
- 234 bis.- PEDERSEN F;BAERENHOLDT O. Mean circulation time and fastest circulation time for red cells and plasma in the human kidney measured by an external counting method. *Scand.J.Clin.Lab.Invest.* 18:245.1966.
- 235.- PEÑA J.C.;BARCENA; F.DIAZ;RIVERA. Acute renal Failure in patients with cirrhosis of the liver. *Rev. Intern.Clin.* 17:395.1965.
- 236.- PERERA G A. The plasma volumen in Laennec's cirrhosis of the liver. *Ann. Intern. Med.* 24:643,1946.
- 237.- PETERSON R E. Metabolism of corticosteroid in man. *Ann.N.Y.Acad. Sci.*82:846.1959.
- 238.- PICARD y CHAMBERT citado en *Z.f.Zellforschung.* 59:577.1963.
- 239.- PIGEON M G;EPSTEIN F H. Mechanism by wich dietary protein enhances renal concentranting ability. *Am.J.Physiol.*202:101.1963.
- 240.- PILKINGTON L A; BINDER R; HAAS J C M;PITT R F. Intrarenal distribution of blood flow. *Amer. J.Physiol.* 208:1107.1965.
- 241.- PINTER G G;O'MORCHOC C C; SIKAND R S. Effect of acetylcholine on urinary electrolyte excretion. *Amer.J.Physiol.* 207:979.1964.
- 242.- PINTER G C; SHORET J L. Origin of sodium concentration profile in the renal médula. *Nature (London)* 200:955.1963.
- 243.- Pitts R F; KRÜCK F;LOZANO R;TAYLOR D W; HEIDENREICH O P A; KESSLER R H. Studies on the mechanism of diuretic action of chlorothiazide. *J.Pharmacol.Exper.Therap.* 123:89.1958.
- 244.- PLAKKE R K= PFEIFFER E W. Blood vessels of the Mammalian renal medula. *Science* 146:1683.1964.
- 245.- RALLI E P; LESLIE S H; STUECK G H Jr.Laken b. Studies of the Serum and Urine constituents in patients with cirrhosis of the liver during water tolerance tests. *Amer.J.Med.* 11:157.1951.
- 246.- RECTOR F C Jr;BRUNNER F P; SELDIN D W; Mechanism of glomerulotubular balance. I.Effect of aortic constriction and elevated ureteropelvic pressure on glomerular filtration rate, fractional reabsorption, transit time and tubular size in the proximal tubule of the rate. *J.Clin.Invest.* 45:590.1966.
- 247.- RECTOR F C; BUTTRAM H; SELDIN D W. An analysis of the mechanism of the inhibitory influence of K^+ on renal H^+ secretion. *J.Clin. Invest.* 41:611.1962.

- 248.- REEVES G; LOWENSTEIN L; SOMMERS S The macula densa and juxtaglomerular body in cirrhosis. Arch.Int.Med. 112:5.1963.
- 249.- REMMER H. Lebersymposium. Vulpera (Suiza) 4-7 Septiembre 1968.
- 250.- REMMER H Desintoxicación de fármacos en el hígado. En Popper H y Schaffner Progresos en patología hepática p.129. Editorial Científico Medica. Barcelona 1967.
- 251.- REUBI F C. Objections a la theorie de la separation intrarenal des hematies et du plasma (Pappenheimer). Helv.med.Acta.25:516.1958.
- 251.bis.- REUBI R C; GOSSWEILER N; GÜRTLER R. Renal circulation in man studied by means dye-dilution method. Circulation 33:426.1966.
- 252.- RHODIN J. Fine structure of the nephrom. Glomeruläre und tubuläre Nierenerkrankungen . Int. Nierensymposium Würzburg.15.julio .1960.
- 253.- RHODIN J A; Anatomy of kidney tubules. Intern. Rev.Cytol. 7:485.1958.
- 254.- RIVERA A; PEÑA J C; BARCENA C; RAGEL S; DIES F. Renal excretion of water, sodio and potassium in cirrhosis of the liver. Metabolism 10: 1.1961.
- 255.- RODMAN T; HURWITZ J K; PASTOR B H; CLOSE H P. Cyanosis, clubbing and arterial oxigen unsaturation associated with Laennec's cirrhosis. Am. J.Med.238:534.1959.
- 256.- RUIZ GUINAZU G; PEHLING G; RUMRICH G; ULLRICH K J. Glucose und Milchsäurekonzentration an der Spitze des vasculären Gegenstromsystems in Nierenmark. Pflügers Arch.ges.Physiol. 273:311.1961.
- 257.- SCAGLIONI P R; DELL R B; WINTERS R W. Lactate concentration in the medulla of the rat kidney. Amer. J.Physiol.209:1193.1965.
- 258.- SCHAUMANN O. Wirkstoffe des Hinterlappens des Hypophyse. In Heffter's Handbuch der Experimental Pharmakologie. Ergänzungband III.p.61. Berlin-Springer 1937.
- 259.- SCHELD H P. Metabolismo de las hormonas esteroides en la hepatopatía. En Progresos Patología hepática. p.:115. H. Popper y F. Schaffner. Editorial Científico Medica. Barcelona 1967.
- 260.- SCHELL H P; BARTTER F C. An explanation for and experimental correction of the abnormal water diuresis in cirrhosis. J.Clin.Invest.39: 248.1960.
- 261.- SCHMIDT H E; SPENCER M P. Characteristics of the pressure/flow regulation of the normal kidney. Fed. Proc. 20:109.1961.

- 262.- SCHMIDT-NIELSEN B; O'DELL R. Structure and concentrating mechanism in the mammalian kidney. *Amer. J. Physiol.* 200:1119.1961.
- 263.- SCHMIDT H G; SCHULTIS K. Chronische Leberkrankung und Nierenfunktion. *Acta Hepatosplenologica* 12:105.1966.
- 264.- SCHNERMANN J; THURAU K. Die Hydrostatischen Druckes in den vasa recta der Goldhamsterniere. *Pflüger's Arch. ges. Physiol.* (en prensa).
- 265.- SCHNIEDEN H. Comparison between the effects of intravenous and intraportal vasopressin in normal rats, malnourished rats, and rats treated with carbon tetrachloride. *J. Endocrin.* 24:397.1962.
- 266.- Schroeder E T; SHEAR L; SANCETTA; GABUZDA G J. Renal failure in patients with cirrhosis of the liver. III. Evaluation of intrarenal Blood flow by para-aminohippurate extraction and response to angiotensin. *Amer. J. Med.* 43:887.1967.
- 267.- SELKURT E E. Renal blood flow and renal clearances during hemorrhage and hemorrhagic shock. *En Shock: pathogenesis and therapy.* Springer. Verlag. Berlin.1962.
- 268.- SELKURT E E; HALL P W; SPENCER M P. Influence of graded arterial pressure decrement on renal clearance of creatinine, PAH and sodium. *Amer. J. Physiol.* 159:369.1949.
- 269.- SHALDON S; CAESAR J; CHIANDUSSI L; WILLIAMS H S; SHEVILLE E; SHERLOCK S. The demonstration of porto-pulmonary anastomoses in portal cirrhosis with the use of radioactive krypton (Kr^{85}). *New England. J. Med.* 265:410.1961.
- 270.- SHANNON J A. Urea excretion in the normal dog during forced diuresis. *Amer. J. Physiol.* 122:782.1938.
- 271.- SHEAR L; KLEINERMAN J; GABUZDA G J. Renal failure in patients with cirrhosis of the liver. I. Clinical and Pathologic characteristics. *Am. J. Med.* 39:185.1965.
- 272.- SHEAR L; PW HALL; GABUZDA G J. Renal failure in patient with cirrhosis of the liver. II Factors influencing maximal urinary flow rate. *Amer. J. Med.* 39:199.1965.
- 273.- SHEHADEH I; MANDE D L; SCOTT W N; SOLOMON A K. Absorption of inulin by the renal tubule of the rat. *Physiologist.* 7:254.1964.
- 274.- SHCHET J L; PINTER C G. Origin of sodium concentration profile in the renal modulla. *Nature* 200:955.1963.

- 275.- SHORR E; ZWEIFACH B W; FURCHGOTT R F. Hepatorenal factors in circulatory hemostasis; influence of humoral factors of hepatorenal origin on vascular reactions to hemorrhage. Ann. New York Acad. Sci. 49:571.1948.
- 276.- SIEGELMAN S S; GOLDMAN A G. The Trueta phenomenon. Radiology 90:1084. 1968.
- 277.- SILVERSTEIN E. Peripheral venous oxygen saturation in patients with and without liver disease. J. Lab. Clin. Med. 47:513.1956
- 278.- SINGER B; KINSON G A; JOHNS E J; COOTES J H. Studies on the influence of renal nerves on the regulation of aldosterone secretion. J. Endocrin. 44:VI.1969.
- 279.- SINGLER M H; FORREST J N Jr; ELKINGTON J R. Renal concentrating ability in the adrenalectomized rat. Clin. Sci. 28:29.1965.
- 280.- SLOTKOFF L M. EISNER G M. LILIENTHAL L S. Functional separation of renal cortico-medullary circulation: significance of Diodrast extraction. Amer. J. Physiol. 214:935.1968 .
- 281.- SLOTKOFF L M; LILIENTHAL L S. Effect of papaverine on cell separation in the mammalian kidney papilla. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 114:238.1963.
- 282.- SMITH H W. The Kidney . Structure and function in health and disease. New York. Oxford Univer. Press. 1958:p.832.
- 283.- SMITH H W. The fate of sodium and water in the renal tubules. Bull. New York Acad. Med. 35:293.1959.
- 284.- SMITH M W; THORN N A. The effects of calcium on protein-binding and metabolism of arginine vasopressin in rat. J. Endocrin. 32:141. 1965.
- 285.- SPEAR C S. Glomerular alteration in cyanotic congenital heart disease. Bull Hopkins Hosp. 106:347.1960.
- 286.- SPEAR G. S . Conjoint clinic on renal biopsy: Perspective and clinicopathological correlation. J. Chronic Dis. 18:133.1965.
- 287.- SOLIS HERRUZO J A. Efecto de la aminofilina sobre la función renal. (en preparación).
- 288.- SOLOMON M I; SAKAGUCHI H; CHURG J; DACHS S; GRISHMAN E; MAUTNER W; PARONETTO F; ROSENTHAL . Renal lesions in hepatic disease. Arch. Intern. Med. 115:704.1965.
- 289.- SPERBER I. Studies on the mammalian kidney. Zool. Bidrag. Uppsala 22:249.1944.

- 290.- SPRIGGS TL=LEVER J D; REES P; GRAHAM J DP. *Stein Technol.*41:323.1966.
- 291.- STAHL W M. Effect of mannitol on the kidney changes in intrarenal hemodynamics . *New. Engl. J.Med.* 273:381.1965.
- 292.- STARLING E H;VERNEY E B. *Proc.roy.Soc.* 97:321.1925.Citado por Buchborn en 42.
- 293.- STEINHAUSEN M. In vivo-Beobachtungen in der Nierenpapillen von Goldhamsternach intravenöser Lissamingrün-injektion. *Pflügers Arch.ges.Physiol.*212:400.1967.
- 294.- STEINHAUSEN M;LORETH A; OBRON S. Messungen des tubulären Harnstromes, seine Beziehungen zum Blutdruck und zur Inulin Clearance.*Arch. ges.Physiol.*286:118.1965.
- 295.- STOLARCYK J; MENITIUS A. Morphology of the collecting tubules in diuretic and antidiuretic rats. *Proc.Soc.Exper.Biol.Med.*110:849. 1962.
- 296.- SULLIVAN J F; LANKFORD H C; JENSKINS H J; P ROBERTSON. Diuresis in ascitic cirrhosis following infusion of calcium. *Amer.J.Med.Sciem.* 246:657.1963.
- 296.bis.- SUMMERSKILL W H J. Hepatic failure and the kidney. *Gastroenterology* 51: 94:1966.
- 297.- SUMMERSKILL W J H; CRABBE J; Effect of amphenone therapy on urinary excretion of aldosterone and sodium in hepatic cirrhosis with ascitis. *Lancet* 2/1957:1091.
- 298.- SUMMERSKILL W H J; CLOWDUS B F; CASEY T H. Clinical and metabolic changes during the development of azotemia in hepatic failure with ascitis. *Ann. Intern. Med.* 60:353.1964.
- 299.- Swann H G. Functional distension of kidney. *Texas. Rep.Biol.Med.* 18:566.1960 .
- 300.- SWANN H G; MOORE V; MONTGOMERY A V. Influence of arterial pressure on intrarenal pressure. *Amer.J. Physiol.* 168:637,1952.
- 301.- TAKEUCHI J; KUBO T; SAWDA T; FUNAKIE= SANADA M;KITAGAWA T; NAKADA Y. Autoregulation of renal circulation, *Japan.Heart.J.* 6:243.1965.
- 302.- THOMAS JP; BARTTER F C. Blood volumen measurements in normal subjects and in patients with cirrhosis or cardiac disease. *Clin.Sci.*21:301. 1961.
- 303.- THORNBURN G D; KOPALD H H; HERD J; HOLLENBERG M; O'MORCHOE C C C; BARGER A C. Intrarenal distribution of nutrient blood flow determined with Krypton 85 in the unanesthetized dog. *Circulation Res.*12:290. 1963.

- 304.- THORN N A. Bindung in vitro of highly-purified arginine-vasopressin and synthetic oxytocin to rat serum globulin. Acta endocr. 30:472. 1959.
- 305.- THURAU K. en Intern. Congress Nephrol. Praga 1963/2:51.
- 306.- THURAU K. Nierenmarkdurchblutung. Nierensymposium. Göttingen.1959.
- 307.- THURAU K. Renal hemodynamics. Amer. J.med. 36:698.1964.
- 308.- THURAU K; DEETJEN P (mit einen Beitrag von GÜNZLER H). Die Diurese bei arteriellen Drucksteigerungen. Pflügers Archiv.ges.Physiol.274: 567.1962.
- 309.- THURAU K; DEETJEN P; KRAMER K. Häodynamick des Nierenmarkes. II Mitteilung Pflügers Arch.ges.Physiol. 270.270.1960.
- 310.- THURAU K; HENNE G. Die transmurale Druckdifference der Widerstandsgefäße als Parameter der Widerstands regulation in der Niere. Pflügers Arch.ges.Physiol.279.156.1964.
- 311.- THURAU K; KRAMER K. Weitere Untersuchungen zur myogenen Natur der Autoregulation des Nierenkreislaufes. Pflügers Arch.ges.Physiol. 269:77.1959.
- 312.- THURAU K; KRAMER K; BRECHTELSBAUER H. Die Reaktionsweise der glatten Muskulatur der Nierengefäße auf Dehnungsreize und ihre Bedeutung für die Autoregulation des Nierenkreislaufes. Pflügers Arch. ges.Physiol. 268:188.1959.
- 313.- THURAU K; SCHNEERMANN J. Die Natriumkonzentration on den Maculadensazellen als regulierener Faktor für das Glomerulum filtrat. Klin. Woschr. 43:410.1965.
- 314.- THURAU K; SUGIURA T; LILLIENFIELD LS; Micropuncture of renal vasa recta in hydropenic hamster. Clin. Res.8:383.1960.
- 315.- THURAU K; VALTIN H; SCHNEERMANN J. Kidney Amer. Rev. Physiol. 30: 441.1968.
- 316.- THURAU K; WIRZ H; WOBBER E. Mikropunktionsuntersuchungen über das Verhalten der intrarenalen Druckes bei Änderungen des Arteriellen Druckes. Pflüg. Arch.ges.Phys. 274:64.1962.
- 317.- THURAU K; WOBBER E. Zur Lokalisation der autoregulativen Widerstandsänderungen in der Niere. Pflügers.Arch.ges.Pgysiol.274:553. 1962.

- 318.- THURAU K; WILDE W S; HENNE G; SCHNERMANN J; PRCHAL K. Flow dynamics in the innerpart of the medulla, protein concentration in vasa recta and urine flow rats in the loops of Henle. Proc.2nd. Intern. Congr. Nephrol. Praga 1963.
- 319.- TRAVERSO H; VESIN P; CAMBISSON A; BESSON P; CATTAN R. Changes intraveneuse d'albumine dans les cirrhosis ascitiques. Etude biologique. Sem.Höp.Paris.40:17.1964.
- 320.- TRISTANI F E; COHN J N. Systemic and Renal hemodynamics in oliguric hepatic failure: Effect of volumen expansion. J.Clin.Invest. 46:1894.1967.
- 321.- TRUETA J; BARCLAY A E; DANIEL P; FRANKLIN K J; PRICHARD M M J. Studies of the renal circulation. Lancet 1946/II. 237.
- 322.- TRUETA J; BARCLAY AE; DANIEL P M; FRANKLIN K J; PRITCHARD M M L. Studies of the renal circulation. Oxford:Blackwell Scientific Publications 1947.
- 323.- TRUETA J; BARCLAY A E; DANIEL P M; FRANKLIN; K J; PRICHARD M M C. Studies of the renal circulation. Oxford:Blackwell Scientific Publications 1948.
- 324.- TYLER J M; JEFFRIES J L; WILDER C E. A study of the renal blood flow by nitrous oxide technique in normal and oliguric patients with cirrhosis of liver. Clin. Res.10:194.1964.
- 325.- ULICH S; LARACH J H; LIEBMAN S. Isolation of a urinary metabolite of aldosterone and its use to measure the rate of secretion of aldosterone by the adrenal cortex of man. Tr. Assoc.Am.Physiol. 72:294.1959.
- 326.- ULLRICH K J. Function of the collecting ducts. Circulation 21:869. 1960.
- 327.- ULLRICH K J; JARAUSCH K H. Untersuchungen zum Problem der Harnkonzentrierung und Harnverdünnung. Pflügers Arch.ges.Physiol.262:537. 1956.
- 328.- ULLRICH K J; KRAMER K; BOYLAN J W. Present Knowledge of the counter-current system in the mammalian kidney. Progs.Cardiovasc. Dis. 3:395. 1961.
- 329.- ULLRICH K J; PEHLING G; RUIZ-GUINAZU A; ESPINAR LA FUENTE M. Veränderung des Blutes bei der Passage durch das vasculäre Gegenstromsystem im Nierenmark. Pflügers Arch.Ges.Physiol.274:64.1963.

- 330.- ULLRICH K J; PEHLING G; ESPINAR LA FUENTE M. Wasser- und Elektrolytfluss im vasculären Gegenstromsystem des Nierenmarkes. Pflügers. Arch.ges. Physiol 273:562.1961.
- 331.- ULLRICH K J; RUMRICH G. Water permeability in proximal and distal tubule of the rat kidney. Proc.2nd.Internat.Congress.Nephrol. Praga 1963.
- 332.- ULLRICH KJ; SCHMIDT-NIELSEN; O'DELL R; PEHLING G; GOTTSCHALK CW; LASSITER WE; MYLLE Micropuncture study of composition of proximal and distal tubular fluid in rat kidney. Amer.J.Physiol.204:527.1963.
- 333.- URANGA J. Influence of the liver on regulation of glomerular pressure in the toad. Amer.J.Physiol. 213:1244.1967.
- 334.- VAL BERNAL F; GARIJO F; CONTRERAS F. Lesiones renales asociadas a la cirrosis hepática. Rev.Clin. Esp. 114:451.1969.
- 335.- VAL BERNAL F. Lesiones anatomopatológicas del riñón en las enfermedades hepáticas. Reunión Soc. Esp. Hepat. Función renal y hepatopatías. Madrid 5-6 nov. 1969.
- 335 bis.- VANDER A J. Effect of catecholamines and the renal nerves on renin secretion in anesthetized dogs. Amer.J.Physiol.209:659.1965.
- 336.- VANDER AJ; LUCIANO J R. Effects of mercurial diuresis and sodium depletion on renin release in dog. Amer. J.Physiol. 212:651.1967.
- 337.- V.d.VELDAN. Berl.Klin.Wschr.2083:1913. Citado por BUCHBORN en 42.
- 338.- VESIN P. Late functional renal failure in cirrhosis with ascites: pathophysiology, diagnosis and treatment. en Aktuelles Probleme der Hepatologie Martini GA y SHERLOCK S. Georg Thieme-Verlag.Stuttgart.
- 339.- VESIN P; TRAVERSO H; COMBISSON A; BESSON P; HIRSCH-MARIE H; CATTAN R. Le renin du cirrhotique étude de la filtration glomérulaire.Sem.Hôp. Paris. 38:3595.1962.
- 340.- VESIN P; TRAVERSO H; HIRSCH-MARIE H; CATTAN R. L'insuffisance rénale circulatoire spontanée du cirrhotique. Son evolution.Sem.Hôp.Paris. 39:3598.1962.
- 341.- VLAHCEVIC Z R; ADHAM NF; JICK H; MOORE EW; CHALMERS TC. Renal effects of acute expansion of plasma volumen in cirrhosis. New.Engl .J.med.272:387.1965.

- 342.- WALKER R A M; SCHMIDT CF; ELSOM KA; JOHNSTON C G. Renal blood flow of unanesthetized rabbit and dogs in diuresis and antidiuresis. Amer. J.Physiol.118:95.1937.
- 343.- WAUCH WH; SHANKS R G. Cause of genuine autoregulation of the renal circulation . Circulation Res. 8:871.1960.
- 344.- WEINSTEIN SW; KESSLER RH. Effects of certain quinones on renal excretion of sodium. Amer.J.Physiol.205:123.1963.
- 345.- WELLS CH;BOND TP;GUEST MM; Changes in capillary blood flow induced by the extravascular application of hypertonic solutions:a possible mechanism for the control of renal medullary blood flow. Texas. Rept. Biol.Med. 23:128.1965.
- 346.- WESSON LG Jr; ANSLOW WP; Jr. Effect of osmotic and mercurial diuresis on simultaneous water diuresis. Amer. J.Physiol . 170:255.1952.
- 347.- WESSON LG Jr; ANSLOW WP Jr;RAISZ LG;BOLOMEY AH; LADD M.Effect of sustained expansion of extracelullar fluid volumen upon filtration rate, renal plasma flow and electrolyte and water extraction in the dog. Amer.J.Physiol.162:677.1950.
- 348.- WHITE AH. Clinical disturbances of renal function. WB Saunders Co. Philadelphia 1961. p.468.
- 349.- WHITE AG; RUBIN G;LEITER L. Studies in edema. III. The effect of pitressin on the renal excretion of water and electrolytes in patients with and without liver disease. J.Clin.Invest.30:1287.1951.
- 350.- WILDE WS; THURAU K; SCHNERMANN K; PRCHAL J. Countercurrent multiplier for albumin in renal papilla.Pflügers Arch.ges.Physiol. 278:43.1963.
- 351.- WILDE WS; VORBUGER C. Albumin Evans blue profile in kidney vasa recta analysed by photometric microscopy . Fed.Proc. 25:327.1966.
- 352.- WILDE W S; VORBURGER C. Albumin multiplier in kidney vasa recta analyzed by microspectrophotometry of T-1824. Amer.J.Physiol.213:1233.1967.
- 353.- WILLIAMS T H. Cytology of nervous tissue. Proc.Anat.Soc.Gt.Brit. Ireland.p.12. Taylor & Francis. London 1961.
- 354.- WINDHAGER EE. Electrophysiological study of renal papilla of golden hamster. Amer.J.Physiol. 206:694.1964.
- 355.- WIRZ H Der osmotische Druck in der corticalen Tubuli der Ratten-Nieren Helv.Physiol.Pharmacol.Act.14:353.1956.
- 356.- WIRZ H. Helv.Physiol. Pharmacol. Acta. 11:20.1953.

- 357.- WIRZ HB; HARGITAY B; KÜHN W; Lokalisation des Konzentrierungsprozesses in der Niere durch direkte Kryoskopie. Helv.Physiol.Pharmacol. 9:196.1951.
- 358.- YAMAHIRO HS; REYNOLD T B. Effects of ascitis fluids infusion on sodium excretion, blood volumen and creatinin clearence in cirrhosis. Gastroenterology 40:497.1961.
- 359.- YANKOPOULUS D; DAVIS JO. Evidence that a humoral agent stimulates the adrenal cortex secrete aldosterone in experimental secondary hyperaldosteronism. J.Clin.Invest. 38:1278.1959.
- 360.- YOUNG D; WISSIG SL. A histologic description of certein epithelial and vascular structures in the kidney of the normal rat. Amer.J. Anat. 115:43.1964.
- 361.- YUNIBHAND P; HELD U. Nierenmark und Urinosmolatität nach der Geburt bei der Ratte unter Flüssigkeitsentzug. Helv. Physiol. Acta 23:91. 1965.
- 362.- YUNIS SL; BERCOVITCH DD; STEIN RM; LEVITT MF; GOLSTEIN MH. Renal tubular effects of hydrocortisone and aldosterone in normal hydropenic man: comment on site of action. J.Clin.Invest.43:1668.1964.
- 363.- ZAK GA; BRUN C; SMITH HW. The mechanism of formation of osmotically concentrated urine during the antidiuretic state. J.Clin.Invest.33: 1064.1954.
- 364.- ZLÁBEK K; Ledvinná glomerulas dvoj'im obehem (Paraglomerula) Ceskoslovenká Morfologie 5:167.1957.

x x x x x x