

## Tipos de insuficiencia renal asociados a la cirrosis hepática con ascitis

Jaime Bosch Genover

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tesisenxarxa.net](http://www.tesisenxarxa.net)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tesisenred.net](http://www.tesisenred.net)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tesisenxarxa.net](http://www.tesisenxarxa.net)) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

TIPOS DE INSUFICIENCIA RENAL ASOCIADOS  
A LA CIRROSIS HEPATICA CON ASCITIS.

Jaime BOSCH GENOVER

Barcelona, agosto de 1.973

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

- 1.- HELWIG FC, SCHUTZ CB: A liver-kidney syndrome: clinical, pathological and experimental studies. Surg Gynec Obstet 55:570, 1932.
- 2.- LICHTMAN SS, SOHVAL AR: Clinical disorders with associated hepatic and renal manifestations, with special reference to the so-called hepatorenal syndrome. Amer J Dig Dis 4:26, 1937
- 3.- RODES J, ARROYO V, BRUGUERA M, TERES J: Trastornos del funcionalismo renal en la cirrosis hepática con ascitis. Med Clin 59:374, 1972
- 4.- DARNELL A, RODES J, OLIVER J, BRUGUERA M, REVERT L: Leptospirosis icterohemorrágica de presentación afebril. Rev Clin Esp (en prensa).
- 5.- HARRISON'S: Principles of internal medicine. Edti Mc Graw & Hill New York, 1970
- 6.- STAUFFER MH: Nephrogenic Hepatosplenomegaly (abst) Gastroenterology 40:694, 1961.
- 6 bis.- ROZMAN C, MANRESA F, GARCIA SAN-MIGUEL, MONTSERRAT E: Hepatopatía del cáncer renal. Med Clin 57:551, 1971
- 7.- BAUM M, STIRLING GA, DAWSON JL: Further study into obstructive jaundice and ischaemic renal damage Brit M J. 2:229, 1969
- 8.- SUMMERSKILL WHJ: Hepatic failure and the kidney. Gastroenterology 51:94, 1966
- 9.- HECKER R, SHERLOCK S: Electrolyte and circulatory changes in terminal liver failure. Lancet ii: 1121, 1956

- 10.- DAWSON JL: Jaundice, septic shock and acute renal failure Amer J. Surg 115:516, 1968
- 11.- DAWSON JL: The incidence of postoperative renal failure in obstructive jaundice Brit J Surg 52:663, 1965.
- 12.- DAWSON JL: Postoperative renal failure in obstructive jaundice: effect of mannitol diuresis Brit Med J 1:82, 1965.
- 13.- DAWSON JL: Jaundice and anoxic renal damage. Protective effect of mannitol Brit Med J: 1:180, 1964
- 14.- MARTINI GA: Gibt es ein hepatorenales syndrom? Deutsch Med Wschr 87:2408, 1962
- 15.- PAPPER S: The role of the kidney in Laennec's cirrhosis of the liver. Medicine (Balt) 37:299, 1958.
- 16.- PAPPER S, BELSKY JL, BLEIFER KH: Renal Failure Laennec's cirrhosis of the liver, I. Description of clinical and laboratory features. Ann Intern Med 51:759, 1959
- 17.- SUMMERSKILL WHJ, CLOUDUS BF, CASEY TH: Clinical and metabolic changes during the development of azotemia in hepatic failure with ascites. Proc Mayo Clinic 35:783, 1960
- 18.- SUMMERSKILL WHJ: Pathogenesis and treatment of disorders of water and electrolyte metabolism in hepatic disease. Proc Mayo Clinic 35:89, 1960.
- 19.- VESIN P, GIBOUDEAU M, RENAULT H, CATTAN R: Le syndrome "élévation de la kaliémie, -azote-

- mie-oligurie" dans les cirrhoses ascitiques: Mécanisme et conséquence thérapeutiques (échec des es spiro lactones) Bull soc Méd Hôp Paris 26-27; 1013, 1960
- 20.- VESIN P: Late functional renal failure in cirrhosis with ascites; pathophysiology, diagnosis and treatment. p 98-118, in GA MARTINI and S SHERLOCK (ed): Aktuelle Probleme der Hepatologia. Georg Thieme Verlag. Stuttgart, 1962
- 21.- VESIN P, TRAVERSO H, HIRSCH-MARIE H, CATTAN R: L'insuffisance rénale circulatoire spontanée du cirrhotique: son évolution. Sem Hôp Paris, 38:3598, 1961
- 22.- VESIN P, TRAVERSO H, COMBRISSEON A, BESSIN P, HIRSCH-MARIE H, CATTAN R: Le rein du cirrhotique. Etude de la filtration glomerulaire. Sem Hôp Paris 38:3595, 1961.
- 23.- BALDUS WP, FEICHTER RN, SUMMERSKILL WHJ: The kidney in cirrhosis. I. Clinical and biochemical features of azotemia in hepatic failure. Ann Intern Med, 60:353, 1964
- 24.- SHEAR L; KLEINERMAN J; GABUZDA GJ: Renal failure in patients with cirrhosis of the liver. I. Clinical and pathological characteristics. Amer J Med, 60:366, 1965
- 25.- VESIN P: L'insuffisance rénale sévère du cirrhotique ascitique. Description, mécanisme et traitement de ses principales formes. Schwz Med Wschr 97:477, 1967

- 26.- RODES J; BRUGUERA M; TERES J; BORDAS JM: La insu  
ficiencia renal funcional terminal de la cirro  
sis hepática con ascitis. Rev Clin Esp. 117:  
475, 1967.
- 27.- ARROYO V; RODES J; SANCHEZ-TAPIAS JM; BORDAS JM;  
TERES J; BRUGUERA M; GASSULL MA: Trastornos  
hidroelectrolíticos en la cirrosis hepática con  
ascitis. Rev Clin Esp 124:469, 1971.
- 28.- VESIN P: L'insuffisance rénale fonctionnelle du  
cirrhotique. Evolution. Mécanisme. Traite-  
ment. Arch Fran Mal App Dig, 61:775, 1972
- 29.- BALDUS WP: Renal failure in advanced liver diseas  
e. En Popper & Schaffner (ed), Progress in  
liver diseases, Vol IV. Grune & Stratton, New  
York and London, 1972.
- 30.- BLOODWORTH JMB; SOMMERS SS: "Cirrhotic glomeruloss  
clerosis". Renal lesions associated with hepat  
ic cirrhosis. Lab Invest 8:962, 1959.
- 31.- SALOMON MI; SAKAGUCHI H; CHURG J; DACHS S; GRIS  
HAM E; MANTNER W; PARONETTO; ROSENTHAL WS:  
Renal lesione in hepatic disease with hepato  
renal syndrome. A study based on kidney biop  
sies. Arch Int Med 115:704, 1965.
- 32.- KOPPEL MH; COBURN JW; MIMS MM; GOLDSTEIN H; BOY  
LE JD; RUBINI ME: Transplantation of cadave-  
ric kidneys from patients with hepatorenal  
syndrome. Evidence for the functional nature  
of renal failure in advanced liver disease.  
New Engl J Med 280:1367, 1969

- 33.- GALAMBOS JT; WILKINSON HA: Reversible hyponatremia and azotemia in a patient with cirrhosis and ascites. Amer J Dig Dis 7:642, 1962
- 34.- GOLDSTEIN H; BOYLE JD: Spontaneous recovery from the hepatorenal syndrome: report of four cases. New Engl J Med 272:895, 1965
- 35.- BOSCH J; RODES J; ARROYO V; MAS A: Observaciones no publicadas
- 36.- VESIN P; ROBERTI A; VIGUIE R: Défaillance rénale fonctionnelle terminale chez des malades atteints de cancer du foie, primitif ou secondaire. Sem Hôp Paris, 41: 1216, 1965
- 37.- LIEBERMAN FL: Functional renal failure in cirrhosis. Gastroenterology, 58:108, 1970
- 38.- PEQUIGNOT G; PEQUIGNOT E; CAROLI J: Hypovolemie relative des cirrhotiques avec hyperazotemie. Arch F Mal App Dig 51:744, 1962
- 39.- PEQUIGNOT G; COMBRISSE A; VIALET A; CAROLI J: Effects toxiques retardés après traitement d'ascites cirrhotiques par la Chlorothiazide. Sem Hôp Paris 36: 1801, 1960.
- 40.- VESIN P; RUEFF B; TRAVERSO H; HIRSCH-MARIE H; CATTAN R: L'insuffisance rénale fonctionnelle du cirrhotique. Etude critique du rôle des diurétiques. Bull Soc Méd Hôp Paris 113:787, 1962.
- 41.- LIEBERMAN FL; REYNOLDS TB: Renal Failure with cirrhosis. Observations on the role of diuretics. Ann Intern Med 64:1221, 1966.



- 42.- BOSCH J; ARROYO V; RODES J; TERES J; BORDAS JM;  
BRUGUERA M: Insuficiencia renal inducida por  
diuréticos en la cirrosis hepática con ascitis  
(pendiente de publicación)
- 43.- SHERLOCK S; SENEWIRATNE B; SCOTT A; WALKER JG:  
Complications of diuretic therapy in hepatic  
cirrhosis. Lancet, i: 1049, 1966.
- 44.- RODES J; BOSCH; ARROYO V; NICOLAM I; TERES J;  
BRUGUERA M: El triamtarene en el tratamiento  
de la cirrosis hepática con ascitis. Rev Clin  
Esp 127:1101, 1972.
- 45.- FISHER JE; BALDESSAVINI RJ: False neurotransmi-  
tters and hepatic failure. Lancet ii:75, 1971.
- 46.- PARKER JD; SHARPSTONE P; WILLIAMS R: Levodopa in  
hepatic coma. Lancet ii:1341, 1970
- 47.- BARNARDO DE; BALDUS WP; MAHER FT: Effect of dopa  
mine on renal function in patients with cirrho-  
sis. Gastroenterology, 58:524, 1970
- 48.- WEBSTER LT; GABUZDA GJ: Relation of azotemia to  
blood "ammonium" in patients with hepatic ci-  
rrhosis. A.M.A. Arch Intern Med, 103:15, 1959
- 49.- KUNIN CM; CHALMERS TH; LEEVY CM; SEBASTYEN SG;  
LIEBER CS; FINLAND M: Absorption of orally ad-  
ministered neomycin and kanamycin with special  
reference to patients with severe hepatic and  
renal disease. New Engl J Med, 262:385, 1965
- 50.- ARROYO V: Valor pronóstico del funcionalismo re-  
nal en la cirrosis hepática con ascitis. Tesis  
Doctoral. Universidad de Barcelona, 1972.

- 51.- LANCESTREMERE RG; DAVIDSON PL; EARLEY LE;  
O'BRIEN FJ; PAPPER S: Renal failure in Laennec's cirrhosis. II. Simultaneous determination of cardiac output and renal Hemodynamics. J Clin Invest, 41:1922, 1962.
- 52.- BLANCHON P; RAYNAUD C; GEORGES R; GOUTIER J; ROBERTI A; TRAVERSO H; VESIN P; VIGUIE R: Contribution à l'étude de l'hémodynamique des cirrhoses du foie. Sem Hôp Paris, 48:1699, 1966.
- 53.- ACERO D; RODES J; BOSCH J; ARROYO V: La hiperpotasemia como causa de muerte en la cirrosis hepática con ascitis. Rev Clin Esp (pendiente de publicación).
- 54.- BALDUS WP; FEICHTER RN; SUMMERSØILL WHJ; HUNT JL: The kidney in cirrhosis. II. Disorders in renal function. Ann Intern Med 60:366, 1964
- 55.- SHEAR L; HALL WP; GABUZDA GJ: Renal failure in patients with cirrhosis of the liver. II. Factors influencing maximal urinary flow rate. Amer J Med, 39:499, 1965.
- 56.- PAPPER S; SAXON L: The diuretic response to administered water in patients with liver disease. II. Laennec's cirrhosis of the liver. Arch Int Med, 103:750, 1959
- 57.- LANCESTREMERE RG; DAVIDSON PL; EARLEY LE; O'BRIEN FJ; PAPPER S: Renal failure in Laennec's cirrhosis. III. Diuretic response to administered water. J Lab Clin Med, 60:967, 1962

- 58.- KEW MC; VARMA RR; WILLIAMS SS; BRUNT PW; HOURIGAN KJ; SHERLOCK S: Renal and intrarenal blood-flow in cirrhosis of the liver, *Lancet*, ii:504, 1971.
- 59.- EPSTEIN M; BERK DP; HOLLEMBERG NK; ADAMS DF; CHALMERS TC; ABRAMS HL; MERRILL JP: Renal failure in the patient with cirrhosis. The role of active vasoconstriction. *Amer J Med*, 49: 175, 1970.
- 60.- ARROYO V; LIZARRAGA MAG; RODES J; BRUGUERA M; TERES J; REVERT L: Importance of proximal tubular reabsorption of sodium in the diuretic response to administered water in patients with cirrhosis and ascites. (en preparación)
- 61.- ARROYO V; RODES J; BRUGUERA M: A Classification of hepatic cirrhosis with ascites, based on renal function.  
8th Meeting of the European Association for the study of the liver. Vittel, septiembre 1.973.
- 62.- ARROYO V; RODES J; LIZARRAGA MAG; BOSCH J; BRUGUERA M; TERES J; REVERT L: Significado y valor pronóstico de la hiponatremia dilucional en la cirrosis hepática con ascitis. Congreso Sociedad Española de Nefrología. Santander, junio 1.973
- 63.- ARROYO V; RODES J; LIZARRAGA MAG; SANCHEZ-TAPIAS JM; GASSULL MA: Mechanism and prognostic value of spontaneous hyponatremia in hepatic cirrhosis with ascites.

8th Meeting of the EASL, Vittel, septembre  
1973

- 64.- SCHROEDER ET; SHEAR L; SANCETTA SM; GABUZDA GJ:  
Renal failure in patients with cirrhosis of  
the liver. III. Evaluation of intrarenal  
blood flow by paraaminohipurate extraction  
and response to angiotensin. Amer J Med,  
43:887, 1967
- 65.- EARLEY LE; DAUGHARTY TM: Sodium metabolism. New  
Engl J Med, 281: 72, 1969
- 66.- DE WARDENER HE: Control of sodium reabsorption.  
Brit Med J, 3:676 1.969
- 67.- DE WARDENER HE: Control of sodium reabsorption.  
Brit Med J, 3:676, 1969
- 68.- LE GALL JR; GAJDOS P: Données physiopathologiques  
récentes sur le traitement précoce des tubulo-  
pathies par la furosemide ou l'acide ethacri-  
nique à hautes doses. Rev. Practicien, 22:545  
1972.
- 69.- VAAMONDE CA; VAAMONDE LS; MOROSI HJ; KLINGER EL;  
PAPPER S: Renal concentrating hability in ci-  
rrosis. I. Changes of the disease. Lab Clin  
Med 70:179, 1967
- 70.- JICK H; KAMEN DE; SNYDER JG; MORRISON RS; CHALMERS  
TC: On the concentrating defect in cirrhosis of  
the liver. J Clin Invest 43:1258, 1967
- 71.- LIEBERMAN FL; REYNOLDS TB: Plasma volume in cirrho-  
sis of the liver. Its relation to portal hyper-  
tension ascites and renal failure J Clin Invest  
46:1297, 1967

- 72.- TRISTANI FE; COHN JN; Systemic and renal hemodynamics in oliguric hepatic failure. Effect of volume expansion. J. Clin Invest, 46:1849 1967.
- 73.- MC CLOY; BALDUS WP; MAHER FT; SUMMERSKILL WHJ: Effects of Changing plasma volume, serum albumin concentration and plasma osmolality on renal function in cirrhosis. Gastroenterology, 53: 229, 1967
- 74.- VLACHEVIC ZR; ADHAM NF; JICK R; MOORE EW; CHALMERS TC: Renal effects of acute expansion of plasma volume in cirrhosis. New Engl J Med 272:387, 1965.
- 75.- MC CLOY RM; BALDUS WP; TAUXWE WN; SUMMERSKILL WHJ: Plasma volume and renal circulatory function in hepatic cirrhosis. Ann Intern Med, 66:307, 1967
- 76.- WESSON LG Jr.- Physiology of the human kidney (pages, 256-261) Grune and Stratton. New York 1969
- 77.- KONTOS HA; SHAPIRO W; MANK HP; PATTERSON JL: General and regional circulatory alterations in cirrhosis of the liver. Amer J Med, 37: 526, 1964
- 78.- SILVERSTEIN E: Peripheral venous oxygen saturation in patients with and without liver disease. J Lab Clin Med, 47:513, 1956
- 79.- BERTHELOT P; WALKER JG; SHERLOCK S; REID L: Arterial changes in the lungs in cirrhosis of the liver.- Lung spider nevi. New Engl J

Med, 274:291, 1966

- 80.- HEINEMAN HO; EMIRGIL C; MIJNUSEN JP: Hyperventilation and renal hypoxemia in cirrhosis of the liver. Amer J Med, 28:239, 1960
- 81.- KARETZY MS; MITHOEFER JC: The cause of hyperventilation and arterial hypoxia in patients with cirrhosis of the liver.
- 82.- MELLEENGARD K; WINKLER K; TYGSTRUP N; GEORG J: Source of venoarterial admixtura in portal hypertension. J Clin Invest, 43: 1399, 1963
- 83.- FRITTS HW; HARDEWING A; ROCHESTER DF; DURAND J; Cournand A: Estimation of pulmonary arteriovenous injections of T-1824 dye and Kr<sup>85</sup>. J Clin Invest, 39: 1841, 1960
- 84.- EKNOYAN G; MARTINEZ MALDONADO M; YIUM JJ; JUKS WM: Combined ascitic fluid and furosemida infusion in the management of ascites. New Engl J Med, 282:713, 1970
- 85.- PEARLMAN DM; DURENDES G: Treatment of intractable ascites by reinfusion of unmodified autogenous ascitic fluid. Arch Surg, 85:763 1962
- 86.- MORTENSON RA; LANTON RL.- Surgical treatment for intractable ascites. Amer J Surg 116:929,1968
- 87.- KAISER GC; LEPKE RE KING H: Intravenous infusions of ascitic fluid. Arch Surg, 85:763, 1962
- 88.- LIEBERMAN FL; ITO S; REYNOLDS TB: Effective plasma volume in cirrhosis with: evidence that a decreased value does not account for renal sodium retention, a spontaneous reduction in

glomerular filtration rate (GFR) and a fall in GFR during drug-induced diuresis. J Clin Invest, 48:975 (1969).

- 89.- LOYKE HF: Relationship of cirrhosis of the liver to hypertension. Study of 504 cases of cirrhosis of the liver. Amer J Med Sci, 230:627, 1955.
- 90.- SCHWARTZ DT: The relation of cirrhosis of the liver to renal hypertension. A review of 639 autopsied cases. Ann Intern Med, 66:862, 1967
- 91.- HOWELL WL; MANIOM WC: The low incidence of myocardial infarction in patients with portal cirrhosis of the liver.  
A review of 639 cases of cirrhosis of the liver from 17,731 autopsies. Amer Heart J, 60:341, 1960
- 92.- LOYKE HF; CUTARELLI R: An evaluation of hypertension and liver disease in an alcoholic service. Amer J Med Sci, 240:346, 1960
- 93.- LOYKE HF: Hypertension and liver disease: a clinical and experimental review. Amer J Gastroent, 38: 56, 1962
- 94.- LUBASCH GD; HEMMEL EC; MEARLES RJ: Serum angiotensinase activity in cirrhosis. Amer J Med Sci, 225:105, 1968.
- 95.- AMES RP; BORKOWSKI AJ; SICINSKI AM; LARAGH JH: Prolonged infusions of angiotensin II and blood pressure electrolyte balance and

aldosterone and cortisol secretion in normal men and in cirrhosis with ascites. J Clin Invest, 44:117, 1965

- 96.- BAEZ S; MAZUR A; SCHORR E: Hepatorenal factors in circulating hemoestasis. XX. Antidiuretic action of hepatic vasodepressor, VDM (ferritin). Amer J Physiol, 162:198, 1960
- 97.- BALDUS WP; SUMMERSKILL WHJ; HUNT JC; MAHER FT: Renal circulation in cirrhosis: observations based on catheterization of the renal vein. J Clin Invest, 43:1090, 1964.
- 98.- BLENDIS LM: Comunicación personal
- 99.- GUTHRIE RH; CUCIN RL: Renal circulation during hypotension. Am J Surg, 125: 280, 1973.
- 100.- RODES J; ARROYO V; BRUGUERA M; TERES J: Observaciones no publicadas.
- 101.- REYNOLDS TB; LIEBERMAN FL; REDEKER AG: Functional renal failure in cirrhosis: the effect of plasma expansion therapy. Medicine (Balt), 46: 191, 1967.
- 102.- SCHROEDER ET; NUMAN PJ; CHAMBERLAIN BE: Functional renal failure in cirrhosis. Recovery after portocaval shunt. Ann Intern Med 72: 923, 1970
- 103.- GORNEL DL; LANCESTREMERE RG; PAPPER S; LOWENSTEIN LM: Acute changes in renal excretion of water and solutes in patients with Laennec's cirrhosis induced by the administra-



- tion of the pressor amine metaraminol. J Clin Invest, 41:594, 1962
- 104.- SUGERMAN HJ; BERKOWITZ HD; DAVIDSON DT; MILLER LD: Treatment of the hepatorenal syndrome with metaraminol. Surg Forum, 21:359, 1970
- 105.- SANCHEZ-TAPIAS JM; RODES J; ARROYO V; BRUGUERA M; TERES J; BORDAS JM; GASSULL MA; REVERT L: Infección peritoneal en la cirrosis hepática con ascitis. Rev Clin Esp. 123:375, 1971.
- 106.- CONN HO: Spontaneous peritonitis and bacteremia in Laennec's cirrhosis caused by enteric organisms. Ann Intern Med, 60:568, 1964
- 107.- MATZ R; JURMANN J: Spontaneous peritonitis in cirrhosis of the liver. Lancet, i:1242, 1966
- 108.- TISDALE WA: Spontaneous colon bacillus bacteremia in Laennec's cirrhosis. Gastroenterology, 40:141, 1971
- 109.- JURGERS P; KLEINKENECHT D; GRUNFELD JP; GANEVAL D; WATCHI JM: Nécrose médulaire rénale et cirrhose hépatique. Ann Méd Interne, 121:639, 1970
- 110.- EDMONSON HA; REYNOLDS TB; JACOBSON HG: Renal papillary necrosis with special reference to chronic alcoholism. Arch Intern Med, 118:255, 1966.

- 111.- SONGACRE AM; POPKY GL: Papillary necrosis in patients with cirrhosis. A study of 102 patients.
- 112.- VESIN P; CATTAN E: Néphrite chronique, rein "circulatoire" et oedèmes cirrhotiques. Action des diurétiques distaux (glucocorticoides, spirolatones). Bull Mém Soc Méd Hôp Paris, 27-28:958 1961
- 113.- VESIN P; VEYNE S; HIRSCH-MARIE H; CATTAN R: Hyponatrémie et hyperkaliémie chez un cirrhotique ascitique. Régression de ses anomalies à la suite d'une hémorragie digestive. Bull Mém Soc Méd Hôp Paris, 113:123, 1962
- 114.- VESIN P; ROBERTI A; KAC J; VIGUIE R: Come avec azotémie, hypernatrémie et hyperchlorémie chez un cirrhotique. Sem Hôp Paris, 41: 1220, 1965
- 115.- RODES J; ARROYO V; BRUGUERA M; BORDAS JM; TERES J; REVERT L: Polyuria and hypernatremia after gastrointestinal bleeding in cirrhosis with ascites (en preparación).
- 116.- COHN TD; LANE M; ZUCKERMAN S; MESSINGER N; GRIFFITH A; ELKEN B: Induced azotemia in human following massive protein and blood ingestion and the mechanism of azotemia in gastrointestinal bleeding. Amer J Med Scien, 231:394, 1956
- 117.- TARAIL R; SELDIN DW; GOODYER AVN: Effects of injections of hypertonic glucose on metabolism

- of water and electrolytes in patients with edema. J Clin Invest. 30:1111, 1951
- 118.- WISE BL: Hyperosmolarity (hypernatremia) and azotemia induced by administration of urea. AMA Arch Neurology 2:160, 1960
- 119.-STARLING EH: On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. J Physiol, 19: 312, 1896
- 120.- ATKINSON M; LOSOWSKY MS: Plasma colloid osmotic pressure in relation to the formation of ascites and edema in liver disease. Clin Sci, 22: 383, 1962
- 121.- BOSCH J: Fisiopatologia de la ascitis en la cirrosis hepática. Anales Med, (en prensa)
- 122.- CONN HO: The rational management of ascites. En Popper y Schafner (ed) "Progress in liver diseases", Volume IV (pag. 269-288). Grune & Stratton. New York, 1972
- 123.- HYATT RE; SMITH JR: The mechanism of ascites. A physiologic appraisal. Amer J Med, 16:434, 1954
- 124.- FREEMAN S: Symposium on gastrointestinal disease: Recent progress in physiology and biochemistry of liver. Med Clin N Amer, 37:109 1953
- 125.- MALLET-GUY; DEVIC G; FEROLDI J; DESJACQUES P: Etude experimentale des ascites. Stenoses veineuses post-hépatiques et transposition

du foie dans le thorax. Lyon Chir, 49:  
153, 1954

- 126.- AIELLI RG; ENQUIST IF; IKEZONO E; LEVOWITZ BS:  
Experimental study of the role of hepatic  
lymph in the production of ascites. Surg  
Gynec Obstet, 111:79, 1960
- 127.- BAGGENTOSS AH; CAIN JC: Further studies in the  
lymphatic vessels at the hilus of the liver  
of man: Their relation to ascites. Proc  
Staff Meet Mayo Clin, 32:615, 1957
- 128.- DUMONT AR; MULHOLLAND JH: Flow rate and composi-  
tion of thoracic duct lymph in patients with  
cirrhosis. New Engl J Med, 263:471, 1960
- 129.- ORLOFF MJ; ROSS TH; BADDELEY RM; NUTTING RO;  
SPITZ BR; SLOOP RD; NEESBY T; HALASZ NA: Ex-  
perimental ascites. VI. The effects of hepa-  
tic venous outflow obstruction and ascites  
on aldosterone secretion. Surgery, 56:83 1964.
- 130.- BLENDIS LM: The role of third factor in the pa-  
thogenesis of ascites in cirrhosis. Simposium  
internacional sobre fisiopatologia y trata-  
miento de la ascitis. Barcelona, febrero 1973
- 131.- LUETCHER JA; JOHNSON BB: Observations en the so-  
dium retaining corticoid (aldosterone) in the  
urine of children and adulte in relation to  
sodium balance and edema. J Clin Invest, 33:  
1441, 1954

- 132.- WOLF HP; KOSZORACK R; BUCHSBON E: Aldosterone and antidiuretic hormone in liver disease. Acta Endocr, 25:45, 1958
- 133.- COPPAGE WS; ISLAND DP; COONER AE; LIDDLE GW: The metabolism of aldosterone in normal subjects and in patients with hepatic cirrhosis. J Clin Invest, 41:1672, 1962
- 134.- AYERS RC: Plasma renin activity and renin substrate concentration in patients with liver disease. Circulation Res, 20:549, 1967
- 135.- HABER E: Recent developments in pathophysiological studies of the renin-angiotensin system. New Engl J Med, 280:148, 1969
- 136.- BARNARDO DE; STRONG GG; BALDUS WP: Failure of the cirrhotic liver to inactivate renin. Evidence for a splanchnic source of renin-like activity. J Lab Clin Med, 74:495, 1969
- 137.- HOSHER ER; HELLSTROM HR: Evaluation of indices of juxtaglomerular cells and zona glomerulosa in human and experimental cirrhosis. J Lab Clin Med, 67:199, 1966
- 138.- BARNARDO DE; SUMMERSKILL WHJ; STRONG CG; BALDUS WP: Renal function, renin activity and endogenous vasoactive substances in cirrhosis. Amer J Dig Dis. 15:419, 1970
- 139.- SCHROEDER ET; EICH RH; SMULYAN H; GOULD AB; GA BUZDA GJ: Plasma renin level in hepatic

- cirrhosis. Relation to-functional renal failure. Amer J Med, 49:186, 1970
- 140.- DENISON EK; LIEBERMAN FL; REYNOLDS TB: 9- $\alpha$ -fluorohydrocortisone, induced ascites in alcoholic liver disease. Gastroenterology, 61: 497, 1971
- 141.- DE WARDENER HE; MILLS IH; CLAPHAM WF; HAYTER CJ: Studies on efferent mechanism of sodium diuresis which follows administration of intravenous saline in dogs. Clin, Sci 2i:249, 1961
- 142.- LEVINSKY NG; LALONE RC: Mechanism of sodium diuresis after saline infusion in dog. J Clin Invest. 42:1261, 1963
- 143.- RECTOR FC; VAN GIENSEN C; KILL F; SELDIN DW: Influence of extracellular volume on tubular reabsorption of sodium-independent of changes in glomerular filtration rate and aldosterone activity. J Clin Invest 43:341, 1964
- 144.- RECTOR FC; SELLMAN JC; MARTINEZ-MALDONADO M; SELDIN DW: Mechanisms of suppression of proximal tubular reabsorption by saline infusions. J Clin Invest. 46:47, 1967
- 145.- BRICKER NS: (editorial) The control sodium excretion with normal and reduced nephron populations. The eminence of Third factor. Amer J Med 43:313, 1967
- 146.- DIRKS JH, CIRKSENS JW; BERLINER RW: The effect of saline infusion on sodium reabsorption by

the proximal tubule of the dog, J Clin Invest, 44:1160, 1965

- 147.- RECTOR FC; MARTINEZ-MALDONADO M; KURTZMAN NA; SELLMAN JC; OERTHER F; SELDIN DW: Demonstration of a hormonal inhibitor of proximal tubular reabsorption during expansion of extracellular volume with isotonic saline. J Clin Invest, 47:761, 1968
- 148.- BRENNER BM; BERLINER RW: The relationship between extracellular fluid volume and Na reabsorption by the rat nephron. Abstract. American Society of Nephrology. Washington 1968
- 149.- ARROYO V: Valor pronóstico del funcionalismo renal en los cirróticos con ascitis. Simposium Internacional "Fisiopatología y trat. de la ascitis". Barcelona, febrero 1973
- 150.- BOSCH J; ARROYO V; RODES J: Desaparición espontánea de la ascitis en la cirrosis hepática. Anal. Med (en prensa)
- 151.- BOSCH J; ARROYO V; RODES J; BRUGUERA M; TERES J: Sparing diuretics in cirrhosis. Possibilities of conservative management of ascites. (Pendiente de publicación)
- 152.- LIEBERMAN FL; DENISON EK; REYNOLDS TB: The relationship of plasma volume, portal hypertension, ascites and renal sodium retention in cirrhosis: The overflow theory of

ascites formation. Ann N Y acad Sci 170:  
202, 1970

- 153.- HORI M; AUSTEN WC; McDERMOTT WV: Role of hepatic arterial blood flow and hepatic nerves on renal circulation and function  
I.- Acute studies in the dog  
II.- Chronic studies in the dog.  
Ann Surg, 162:849, 162:949, 1965
- 154.- SHEAR L; SWARTZ C; SHINABERGER JA; BARRY KG: Kinetics of peritoneal fluid absorption in adult man. New Engl J Med. 272:123 1965
- 155.- SHEAR L; CASTELLOT JJ; BARRY KG: Peritoneal fluid absorption . I.- Effect of dehydration in kinetics. J Lab Clin Med, 66:232 1965
- 156.- SHEAR L; CASTELLOT JJ; SHINABERGER JA; POOLE LW; BARRY KG: Enhancement of peritoneal fluid absorption by dehydration, mercaptomerin and vasopressin. J Pharmacol Exp Ther. 154:289, 1966
- 157.- BRUGUERA M; RODES J; CONDOMINAS J; FERNANDEZ-NOGUES F: Evacuación umbilical espontánea de la ascitis. Rev Clin Esp, 118:271, 1970
- 158.- SHEAR L; HARVEY JD; BARRY KG: Peritoneal sodium transport. Enhancement by pharmacologic and physycal agente. J. Lab Clin Med, 67: 181, 1966



- 159.- SHEAR L; CHING S; GABUZDA GJ: (introduced by CH RAMMELKAMP): Disparity Between ascites and edema mobilization rates in cirrhosis. Clin Res, 17:461, 1969.
- 160.- SHEAR L; CHING S; GABUZDA GJ: Kinetics of ascites absorption and formation in hepatic cirrhosis. J Lab Clin Med, 74:1011, 1969
- 161.- SHEAR L; CHING S; GABUZDA GJ: Compartmentalization of ascites and edema in patients with hepatic cirrhosis. New Engl. J Med, 282:1391, 1970
- 162.- EPSTEIN FH: Ascites and its delivey (editorial) New Engl J Med, 282:1431, 1970
- 163.- GABUZDA GJ: Cirrhosis, ascites and edema. Clinical course related to management. Gastroenterology, 58:546, 1970
- 164.- BOSCH J; TERES J; RODES J; BRUGUERA M: Observaciones no publicadas
- 165.- CONN HO; LINDENMUTH WW: Prophylactic portocaval anastomosis in cirrhotic patients with esophageal varices and ascites. Amer J Surg, 117:656, 1969
- 166.- SIMPSON JA; CONN HO: The role of ascites in gastroesophageal reflux. With comments on the pathogenesis of bleeding esophageal varices. Gastroenterology, 55:17, 1968
- 167.- CANTER JW; ROSENTHAL WS; BARONOFSKY ID: The relationship of wedged hepatic vein pressure,

- intrasplenic pressure and intraabdominal pressure. J Lab Clin Med, 54:756, 1959
- 168.- WINKLER K; TYGSTRUP N; HENSEN AT: Increased abdominalthoracic venous pressure gradients in patients with cirrhosis of the liver. Gastroenterology, 38:914, 1960
- 169.- CONN HO; FESSEL JM: Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: variations on a theme. Medicine (Balt), 50:161, 1971
- 170.- JOHNSTON RF; LOO RV: Hepatic hydrothorax. Studies to determinate the source of the fluid and report of thirteen cases. Ann Intern Med, 61:385, 1964
- 171.- RATNOFF OD; PATEK AJ: The natural history of Laennec's cirrhosis of the liver. Medicine (Baltimore), 21: 207, 1942
- 172.- BURCHELL AR; ROUSSELOT LM; PANKE WF: A seven-year experience with side-to-side porto-caval shunt in cirrhotic ascites. Ann Surg, 168:655, 1968
- 173.- WELCH HF; WELCH CS; CARTER JH: Prognosis after surgical treatment of ascites. Results of side-to-side shunt in 40 patients. Surgery, 56:75, 1964
- 174.- SANCHEZ-TAPIAS JM: Tratamiento de la ascitis cirrótica. Anales de Med, (en prensa)
- 175.- BIRKENFELD LW; LEIBMAN J; O'MEARA MP; EDELMAN JS: Total exchangeable sodium, total exchangeable potassium and total bodywater

in edematous patients with cirrhosis of the liver and congestive heart failure. J Clin Invest, 37: 687, 1958

- 176.- CASEY TH; SUMMERSKILL WHJ; DRVIS AL: Body and serum potassium in liver disease. I. Relationship to hepatic function and associated factors. Gastroenterology, 48:198 1965
- 177.- CASEY TH; SUMMERSKILL WHJ; BICFORD RG; ROSE-VEAR JW: Body and serum potassium in liver disease. II. Relationship to arterial ammonia, blood pH and hepatic coma. Gastroenterology, 48:208, 1965
- 178.- GABUZDA GJ; HALL PW: Relation of potassium depletion to renal ammonium metabolism and hepatic coma. Medicine (Baltimore), 45:481 1966
- 179.- SHEAR L; BONKOWSKY HL; GABUZDA GJ: Renal tubular acidosis in cirrhosis. A determinant of susceptibility to recurrent hepatic precoma. New Engl J Med, 280:1, 1969
- 180.- RODES J; SANCHEZ-TAPIAS JM; ARROYO V; BOSCH J; BRUGUERA M; TERES J; BORDAS JM: Tratamiento con diuréticos distales de la ascitis de origen cirrótico. Estudio comparativo de la espirolactona y el triamtarene. Medic Clin (en prensa).
- 181.- ESCARTIN P: Tratamiento diurético de la ascitis. Simposium internacional sobre "Fisiopatología y Trat. de la Ascitis". Barcelona

febrero de 1.973

- 182.- VESIN P: Traitement des edèmes cirrhotiques par le triamtarene, l'amiloride et la spiro<sup>l</sup>actone. Schweiz Med Wschr, 101:398, 1971
- 183.- GINSBERG DJ; SAAD A; GABUZDA GJ.- Metabolic studies with the diuretic triamterene in patients with cirrhosis and ascites. New Engl J Med, 271:1229, 1964
- 184.- EGGERT RC: Spirolactone diuresis in patients with cirrhosis and ascites. Brit Med J, 4:401, 1970
- 185.- LIEBERMAN FL; REYNOLDS TB: The use of ethacrynic acid in patients with cirrhosis and ascites. Gastroenterology, 49:531, 1965
- 186.- TRUELOVE SC; REYNELL PC: Disease of the digestive system (2<sup>a</sup> ed) Blacwell Sci Publ. Oxford, 1972
- 187.- HOLLENBERG NK; EPSTEIN M; ROSEN SM; BASCH RI; OKEN DE; MERRILL JP: Acute oliguric renal failure in man: evidence for preferential cortical ischemia. Medicine (Baltimore), 47:455, 1968
- 188.- GAJDOS PH; LE GALL IR; BABINET P; SCHORTGEN C; MARCEL GA; RAPIN M; GOULON M: L'insuffisance rénale sigüe. Place de la furosemi<sup>d</sup>e dans son traitement. Nouv Presse Méd, 9:579, 1972
- 189.- FRIES D; POZET N; DUBOIS N; TRAEGER J: The use

of large doses of furosemide in acute renal failure . Postgr Med J (Suppl april),:18, 1971

- 190.- LEVIN NW: Furosemide and ethacrynic acid in renal insufficiency. Med Clin N Amer, 55:107, 1971
- 191.- BIRTCH AG; ZAKHEIM RM; JONES LG; BARGLER AC: Redistribution of renal blood flow produced by furosemide and ethacrynic acid. Circ Res, 21:869, 1967
- 192.- LUDENS JH; HOOK JB; BRODY MJ; WILLIAMSON HE: Enhancement of renal blood flow by furosemide. J Pharm Exp Ther, 163:456, 1968
- 193.- VESIN P: Diuretic therapy in hepatic cirrhosis. Lancet ii: 1425, 1966.
- 194.- SUKI W; RECTOR FC; SELDIN DW: The site of action of furosemide and other sulfonamide diuretics in the dog. J Clin Invest, 44:1458, 1965
- 195.- RODES J; BOSCH J; MAS A; BRUGUERA M; TERES J: Observaciones no publicadas
- 196.- WILKINSON S; ARROYO V; BLENDIS LM; WILLIAMS R: Comunicación personal.



**UNIVERSITAT DE BARCELONA**

**CENTRE DE PUBLICACIONS**

**INTERCANVI CIENTÍFIC I EXTENSIÓ UNIVERSITÀRIA**

**TIPOS DE INSUFICIENCIA RENAL ASOCIADOS A LA  
CIRROSIS HEPÁTICA CON ASCITIS**

**Resumen de la Tesis presentada para aspirar al grado de  
Doctor en Medicina por**

**JAIME BOSCH GENOVER**



UNIVERSIDAD DE BARCELONA

FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL DEL DR. Jaime BOSCH GENOVER

TEMA: TIPOS DE INSUFICIENCIA RENAL ASOCIADOS A LA  
CIRROSIS HEPATICA CON ASCITIS

TRIBUNAL DE TESIS

Presidentes: Dr. D. Máximo SORIANO JIMENEZ  
Catedrático de PATOLOGIA Y CLINICA MEDICA  
Facultad de MEDICINA  
Universidad de Barcelona

Vocales: Dr. D. Juan GIBERT QUERALTO  
Catedrático de PATOLOGIA Y CLINICA MEDICA  
Facultad de MEDICINA  
Universidad de Barcelona

Dr. D. Alfonso BALCELLS GORINA  
Catedrático de PATOLOGIA GENERAL  
Facultad de MEDICINA  
Universidad de Barcelona

Dr. D. Manuel CRUZ HERNANDEZ  
Catedrático de PEDIATRIA Y PUERICULTURA  
Facultad de MEDICINA  
Universidad de Barcelona

Secretario: Dr. D. Cirilo ROZMAN BORSTNAR  
Catedrático de PATOLOGIA Y CLINICA MEDICA  
Facultad de MEDICINA  
Universidad de Barcelona

Director: Dr. D. Juan GIBERT QUERALTO  
Catedrático de PATOLOGIA Y CLINICA MEDICA  
Facultad de MEDICINA  
Universidad de Barcelona

Realizada la presentación y lectura de la Tesis en fecha 24 de octubre  
de 1973, obtuvo la calificación de Sobresaliente cum laude por  
mayoría. Barcelona, 21 de Julio 1982

El Decano, actel

TIPOS DE INSUFICIENCIA RENAL ASOCIADOS A LA CIRROSIS HEPATICA CON  
ASCITIS

Resumen de la Tesis Doctoral presentada en Septiembre de 1973 por  
D. Jaime Bosch Genover

Teléfono del autor: 253 42 44 (9 a 17 h.)

Dirección: Servicio de Hepatología  
Clínica Médica A  
Hospital Clínico y Provincial  
Facultad de Medicina  
Barcelona



## Resumen de Tesis Doctoral

### TIPOS DE INSUFICIENCIA RENAL ASOCIADOS A LA CIRROSIS HEPATICA CON ASCITIS

Jaime BOSCH GENOVER

#### Introducción

La ascitis es una de las más frecuentes complicaciones de la cirrosis hepática y comporta un grave pronóstico (1). Los factores que ocasionan la aparición de ascitis son complejos y todavía incompletamente conocidos, aunque está bien establecido que en su génesis intervienen dos hechos fundamentales: la existencia de una grave enfermedad hepática que altera la estructura del hígado provocando hipertensión portal, y de otra parte, una alteración de la función renal que ocasiona una anormal retención de sodio y agua (2).

Se ha demostrado que la alteración de la función renal presente en estos pacientes es un buen índice pronóstico, en el sentido de que a mayor alteración de la función renal, menor es la expectativa de vida del paciente (3), particularmente si el paciente presenta signos de insuficiencia renal, es decir, una disminución de la filtración glomerular y un aumento de las concentraciones plasmáticas de urea y creatinina, hecho que se ha denominado tradicionalmente como "síndrome hepatorenal".

Sin embargo, la existencia de insuficiencia renal en un paciente cirrótico con ascitis no obedece siempre a la misma causa y su significación pronóstica no es forzosamente ominosa. Evidentemente no conlleva el mismo pronóstico una necrosis tubular aguda en el curso de un shock séptico que la fácilmente reversible insuficiencia renal ocasionada por una deshidratación. Ello ha llevado a que se propugne evitar el uso del término "síndrome hepatorenal" y que se sustituya por denominaciones específicas más acordes a la naturaleza y pronóstico de cada situación concreta (4).

El objetivo del presente estudio fué el analizar prospectivamente en una amplia serie de pacientes, los distintos tipos de insuficiencia renal asociados a la presencia de ascitis, haciendo un especial énfasis en sus características, circunstancias de aparición, diagnóstico diferencial y pronóstico.

#### Pacientes y métodos

El estudio se realizó en 197 pacientes cirróticos ingresados consecutivamente en la Unidad de Hepatología del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona durante un periodo de 2 años. Esta cifra incluye todos los pacientes ingresados por presentar ascitis. No incluye, sin embargo, a aquellos pacientes cirróticos que ingresaron por otro motivo y que en algún momento presentaron, además, ascitis.

Todos los pacientes fueron incluidos en un protocolo de estudio común que se describe a continuación.

Desde su ingreso en el hospital los pacientes fueron sometidos a reposo en cama e ingirieron una dieta hiposódica que aporta diariamente 40 mEq de sodio y 100-150 mEq de potasio. Se suspendió la administración de cualquier fármaco diurético que el paciente pudiera estar tomando durante un periodo de equilibración de 4 a 7 días y se inició el protocolo de estudio que incluía los siguientes apartados:

1. Evaluación de la función hepática. A su ingreso, y cada día a continuación, se efectuó un examen físico completo, valorando semicuantitativamente la existencia de ascitis, edema, encefalopatía, ictericia así como otras posibles complicaciones o enfermedades concomitantes. Diariamente se determinaron, en condiciones basales, el peso, temperatura, presión arterial, frecuencia cardíaca y se recogió el volumen de orina de las 24 horas. Semanalmente se determinaron los niveles plasmáticos de bilirrubina, proteínas basales totales, albúmina, SGOT, SGPT, FA y  $\gamma$ GT y se midieron la tasa de protrombina, el conteo de plaquetas y de glóbulos rojos y blancos; todo ello por métodos estándar. Estas determinaciones se efectuaron con mayor frecuencia si el estado clínico del paciente así lo aconsejaba.

2. Evaluación de la función renal. Esta se valoró mediante la determinación seriada, cada 3 días, o diariamente cuando el estado del paciente lo precisaba, de las concentraciones plasmáticas y urinarias de sodio, potasio, cloro, urea (o nitrógeno ureico) y creatinina. Además, se calculó el aclaramiento de creatinina endógena, como estimación de la filtración glomerular, y se examinó el sedimento de orina en fresco y la existencia cuantitativa de proteinuria. Asimismo se determinaron la osmolaridad plasmática y urinaria y el equilibrio ácido/base.

3. Tratamiento diurético. Después de un periodo de por lo menos una semana en reposo en cama y dieta hiposódica, los pacientes que no iniciaron una diuresis espontáneamente (5) fueron tratados con diuréticos. El tratamiento diurético se inició en todos los casos con un diurético de acción distal, espirolactona (150-200 mg/día) o triamterene (200-300 mg/día). En los pacientes en los que no se obtuvo una respuesta satisfactoria, se asoció furosemida, a dosis de 40-80 mg/día.

El criterio adoptado para definir una respuesta satisfactoria fué el aumento de la diuresis y natriuresis, con un balance hidrosalino negativo que provocaba una pérdida de peso corporal igual o superior a 200 gr/día (6). Antes, durante y después del tratamiento diurético se efectuaron los controles clínicos de función hepática y de función renal especificados en los apartados anteriores.

4. Insuficiencia renal. Se consideró que un paciente presentaba insuficiencia renal cuando el aclaramiento de creatinina era inferior a 50 ml/min y las concentraciones plasmáticas de urea (o BUN) y creatinina estaban elevadas. Las cifras máximas de normalidad para urea plasmática, BUN y creatinina en pacientes cirróticos en nuestro laboratorio son 40 mg/dl, 25 mg/dl y 1.2 mg/dl respectivamente. Estas cifras se obtuvieron correlacionando estos parámetros con el flujo plasmático renal (medido por el aclaramiento de PAH) y la filtración glomerular (medida por el aclaramiento de inulina) en un grupo de 100 pacientes cirróticos con ascitis (2).

En los pacientes que presentaban o desarrollaron insuficiencia renal, se extremaron los controles clínicos y biológicos antes citados y se efectuaron otras exploraciones (pielografías, proteinuria, sedimento minuto, biopsia renal...) para delimitar la etiología de la insuficiencia renal.

5. Seguimiento. Los pacientes que sobrevivieron la hospitalización, fueron seguidos ambulatoriamente, efectuándose controles clínico-biológicos a intervalos trimestrales.

El análisis de supervivencia se efectuó por el método de "Life Table analysis" (3).

6. Otros estudios. En parte de los pacientes se efectuaron estudios especiales, que incluían la determinación de la presión portal por cateterismo de venas suprahepáticas, la determinación del volumen plasmático, extracelular y de ascitis por medio de dilución de radioisótopos (albúmina marcada con  $I^{131}$ ,  $Br^{85}$  y albúmina marcada con  $Tc^{99}$  o  $Au^{98}$  coloidal respectivamente), la determinación seriada de la concentración proteica de la ascitis, la medición semicuantitativa de endotoxina bacteriana en sangre y líquido ascítico por medio del test de lisado de amebocitos del *Limulus Polyphemus* y la determinación de la reabsorción de ascitis (7-9). Asimismo, los pacientes con insuficiencia renal fueron sometidos a expansión aguda de la volemia.

Por conveniencias de exposición, los resultados obtenidos en el estudio se especifican y discuten por separado, atendiendo a los distintos tipos de insuficiencia renal que se observaron en estos pacientes.

#### Insuficiencia renal funcional

Este síndrome que suele aparecer en los últimos estadios evolutivos de la cirrosis hepática fué descrito por primera vez en 1956 por Hecker y Sherlock (10). Sus características principales son la aparición de oliguria e hiperazotemia progresivas, hiponatremia, hipotensión, muy escasa concentración urinaria de sodio y en algunos casos hiperpotasemia, conduciendo a la muerte del paciente en pocos días o semanas.

Por este mal pronóstico y por la ausencia de trastornos histológicos renales que lo justifiquen, Vesin lo denominó posteriormente (1962) como Insuficiencia renal funcional terminal (11). La demostración más clara de la naturaleza funcional del trastorno la proporcionó la observación por Koppel y cols de que riñones de pacientes cirróticos fallecidos con este síndrome funcionaban normalmente al ser trasplantados a nefrópatas crónicos (12). Este síndrome aparece con una frecuencia muy elevada. Así, Rodés y cols hallaron que cerca del 50% de los pacientes cirróticos con ascitis lo presentaban antes de fallecer (13).

Prevalencia.- En el presente estudio 34 de los pacientes con ascitis (18%) presentaron una insuficiencia renal que no fué precedida de tratamiento diurético y para la que no se pudo encontrar otra causa que la existencia de enfermedad hepática.

Características clínicas.- Las características clínicas y biológicas, la evolución y el pronóstico de estos pacientes se compararon con la de un grupo de 34 pacientes con ascitis de la misma edad y sexo que ingresaron coetáneamente en el hospital sin presentar insuficiencia renal.

No existieron diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes en relación a la etiología de la enfermedad hepática, número de episodios previos de ascitis, otras manifestaciones de insuficiencia hepatocelular y pruebas de función hepática, excepto por una reducción más importante de la tasa de protrombina en los pacientes con insuficiencia renal funcional. La insuficiencia renal se caracterizó por una oliguria moderada ( $284 \pm 130$  ml/día), aumento de las concentraciones plasmáticas de urea ( $196 \pm 73$  mg%) y creatinina ( $4.1 \pm 2.1$  mg%), muy escasa concentración urinaria de sodio ( $5.8 \pm 4.5$  mEq/l), un cociente osmolaridad urinaria/osmolaridad plasmática superior a 1 ( $1.86 \pm 0.08$  mEq/l), ausencia de proteinuria y de cambios en el sedimento urinario, y frecuentemente por la existencia de hiponatremia ( $126.5 \pm 5.5$  mEq/l). El examen histológico del riñón, realizado en 20 pacientes necropsiados, confirmó la ausencia de lesiones histológicas en todos ellos.

Evolución y formas clínicas.- La evolución de estos 34 pacientes no fué uniforme, sino que se ajustó a dos patrones claramente diferenciados. El primer grupo se constituyó por 12 pacientes que ingresaron con ascitis e insuficiencia renal funcional. La evolución se caracterizó por el hecho de que la insuficiencia renal se mantuvo estable a lo largo de la hospitalización. La mayor parte de estos pacientes mostraron una respuesta positiva, aunque débil, a dosis altas de diuréticos, y se consignó compensar la ascitis en la mayoría. En dos de estos pacientes se asistió a una lenta mejoría de la función renal en los meses siguientes, asociada a una evidente mejoría clínica y del estado nutritivo.

En el resto de los pacientes, la insuficiencia renal funcional adoptó un curso rápidamente progresivo, bien desde el ingreso en el hospital, bien tras un periodo más o menos largo de insuficiencia renal estable. En la mayoría de estos pacientes, el curso progresivo de la insuficiencia renal se inició en estrecha correlación cronológica con la aparición de una complicación que actuó como factor desencadenante. Estas fueron un episodio de hemorragia digestiva en 9 pacientes, infecciones severas en 8, y tras laparotomías en 2. Así pues, esta forma progresiva de la insuficiencia renal funcional parece estar en relación con diversos factores precipitantes y frecuentemente ocurre en pacientes afectos previamente de una insuficiencia renal funcional estable.

Pronóstico.- El pronóstico inmediato de los 34 pacientes con insuficiencia renal funcional fué muy malo. Veinticinco de ellos (74%) fallecieron durante la hospitalización. Esta mortalidad fué mucho mayor que la del grupo control, en el que solo 3 de los 34 pacientes (9%) falleció ( $p < 0.001$ ). Todos los pacientes con insuficiencia renal funcional progresiva fallecieron durante la hospitalización, pero cerca de las tres cuartas partes de los pacientes con insuficiencia renal funcional estable pudieron ser dados de alta del hospital sin ascitis. El seguimiento posterior de estos pacientes demostró que su pronóstico también era grave: el 50% de los enfermos falleció antes de los 11 meses de seguimiento, mientras que esta tasa de mortalidad no fué alcanzada por el grupo control hasta los 24 meses de seguimiento. La diferencia de mortalidad entre estos dos grupos de pacientes fué altamente significativa ( $p < 0.01$ ).

Así pues, el presente estudio muestra que estas dos formas clínicas de insuficiencia renal funcional difieren no solo en sus manifestaciones y patrón evolutivo, sino también en su pronóstico. Los pacientes con insuficiencia renal funcional estable tienen una supervivencia muy superior a los efectos de la forma progresiva del síndrome, aunque el pronóstico es grave, con una mortalidad muy superior a la de los pacientes con ascitis sin insuficiencia renal.

Fisiopatología.- El conocimiento de la fisiopatología de la insuficiencia renal funcional es incompleto. Está bien establecido que estos pacientes presentan una vasoconstricción activa renal, que origina el descenso del flujo sanguíneo renal y de la filtración glomerular características de este síndrome (14). Esta vasoconstricción renal se cree es el resultado de un desequilibrio entre los factores homeostáticos que regulan la perfusión renal (15). Se ha demostrado que estos pacientes presentan una activación de los factores vasoconstrictores renales endógenos: sistema nervioso simpático y sistema renina-angiotensina, y probablemente un déficit de factores vasodilatadores: prostaglandinas y sistema kalikreína-bradiquinina renal (16). La activación de los factores vasoconstrictores endógenos está en relación con las alteraciones circulatorias características de los cirróticos descompensados (7,17) (descenso de la tensión arterial, aumento del gasto cardíaco y disminución de la resistencia periférica, especialmente esplácnica) que a su vez son promovidas por la coexistencia de enfermedad hepática, hipertensión portal y shunting porto-sistémico. Tradicionalmente se ha denominado a esta alteración circulatoria peculiar con el término de "hipovolemia efectiva", significando que la vasodilatación existente hace que el volumen de sangre circulante sea inadecuado para estimular a los baroreceptores, particularmente los de baja presión (17). Este hecho, que explica la mejoría transitoria de la función renal que se puede obtener con la expansión aguda de la volemia, explica también el mecanismo por el que actuarían muchos de los factores precipitantes de la insuficiencia renal funcional progresiva. En efecto, es comprensible que en estos pacientes, la reducción de la volemia que comporta una hemorragia digestiva, al disminuir aún más la volemia "efectiva. pueda agravar el curso de la insuficiencia renal.

El mecanismo por el que el segundo tipo de factor desencadena, las infecciones severas, ocasionaría el deterioro progresivo de la función renal es probablemente múltiple. De una parte la existencia de fiebre y sudoración puede agravar el cuadro por provocar más vasodilatación periférica y deshidratación. De otra parte, y quizás más importante, es el hecho de que la endotoxina producida por los gérmenes Gram-negativos tiene marcados efectos circulatorios y puede reducir por sí misma la perfusión renal (9). En este sentido, es posible que el papel de las infecciones graves -muy frecuentemente por bacilos gram-negativos de origen entérico- esté ligado al paso de endotoxina a la circulación sistémica. Esta posibilidad viene reforzada por nuestro hallazgo de endotoxemia circulante en un alto porcentaje de pacientes con insuficiencia renal funcional progresiva. La incidencia de endotoxemia fué muy inferior en los pacientes con insuficiencia renal funcional estable, y todavía menor en los pacientes in insuficiencia renal (9). Sin embargo, no se ha demostrado en forma definitiva que la endotoxemia provoque insuficiencia renal en la cirrosis hepática, pues es posible que ambos hechos se asocien sin que necesariamente deba existir una relación de causa a efecto entre los mismos.

Tratamiento.- La insuficiencia renal funcional dista mucho de tener un tratamiento satisfactorio. La mayoría de los que se han ensayado van dirigidos bien a revertir el estado de "hipovolemia efectiva" mediante la expansión aguda de la volemia, bien a combatir la vasoconstricción renal por medio de drogas vasoactivas. Entre los primeros, se han usado infusiones de seroalbúmina, plasma, líquido de ascitis -autólogo o concentrado por diálisis (13)- y la inserción de shunts peritoneo-yugulares (13). Entre los segundos se han empleado la norepinefrina, dopamina, fentolamina, altas dosis de corticoides y saralasin (13,19). Aunque todos estos tratamientos pueden provocar una mejoría transitoria de la función renal, y en unos pocos casos, hacerla desaparecer, ninguno de ellos se ha demostrado suficientemente eficaz.

En nuestros pacientes, además de las expuestas, ensayamos un nuevo enfoque terapéutico que combina la expansión aguda de la volemia, con la administración de dosis elevadas de furosemida por vía intravenosa. La base racional para administrar furosemida junto con la



expansión del volumen plasmático fué doble. En primer lugar, el evitar que la sobrecarga de fluidos que ocasiona la expansión aguda de la volemia de lugar a complicaciones graves, como edema pulmonar y hemorragia por rotura de varices. En este sentido, la conocida capacidad de la furosemida para inducir una diuresis incluso cuando la filtración glomerular es inferior a 5 ml/min hace de esta droga el diurético de elección en estos pacientes. En segundo lugar, por que existen sólidas evidencias que demuestran que la furosemida a dosis elevadas disminuye la resistencia vascular renal y aumento el flujo sanguíneo renal, y además porque esta droga puede aumentar la síntesis de prostaglandinas por el riñón (20).

Esta forma de tratamiento se ensayó en siete pacientes. La expansión aguda de la volemia se efectuó mediante la infusión de 1000 ml/día de plasma o dosis equivalentes de seroalbúmina y solución salina isotónica. La furosemida se administró por vía intravenosa a una dosis inicial de 200 mg/4 h. Esta dosis se dobló si no se iniciaba una diuresis o si la presión venosa central aumentaba excesivamente. La dosis de furosemida se redujo posteriormente en forma gradual según la respuesta diurética, en general a los 2-3 días de iniciado el tratamiento.

En los 7 pacientes se comprobó una acentuada mejoría de la función renal. La filtración glomerular aumentó en todos los casos, y en dos pacientes alcanzó cifras de 80 ml/min. En general, el aumento de la filtración glomerular fué más marcado en los pacientes en los que estaba menos disminuido inicialmente, en tanto que en los 3 pacientes cuya filtración glomerular inicial era inferior a 10 ml/min, el aumento fué solo moderado. Junto con el aumento de la filtración glomerular, hubo una marcada elevación de la diuresis, que pasó de menos de 500 ml/24 h a valores que oscilaban entre 2000 y 4500 ml/día, y un gran aumento de la excreción de sodio que pasó de aproximadamente 0 a 100-400 mEq/día. Ello provocó un balance hidrosalino negativo y una disminución del volumen de ascitis. La mejoría de la función renal fue prolongada en la mayoría de pacientes y se asoció a una mejoría del pronóstico. Cinco de los pacientes pudieron ser dados de alta sin ascitis, y dos de ellos seguían vivos después de más de 1 año.

Los resultados de este estudio preliminar sugieren que esta forma de tratamiento puede ser de utilidad, sobre todo en pacientes con descensos moderados de la filtración glomerular. La administración de furosemida a dosis elevadas junto con la expansión aguda de la volemia por tanto, puede ensayarse en casos en los que no se haya obtenido una respuesta al tratamiento convencional.

#### Insuficiencia renal inducida por diuréticos

La insuficiencia renal funcional de la cirrosis hepática con ascitis debe distinguirse de la insuficiencia renal que puede aparecer en el curso del tratamiento diurético de la ascitis, y que generalmente tiene un excelente pronóstico (6).

Las características y fisiopatología de la insuficiencia renal inducida por diuréticos fueron estudiadas prospectivamente en 85 pacientes con ascitis que fueron tratados satisfactoriamente con dieta sin sal y diuréticos, según la pauta anteriormente citada. Se consideró que el tratamiento diurético provocó insuficiencia renal cuando la cifra de BUN y creatinina plasmática aumentó en más de un 50% en el curso del tratamiento, alcanzando valores por encima de 30 mg/dl y 1.3 mg/dl respectivamente (6).

Prevalencia, características clínicas y pronóstico.- Veintidos (25.8%) de los 85 pacientes presentaron un empeoramiento significativo de la función renal durante el curso del tratamiento diurético. La insuficiencia renal inducida por diuréticos se caracterizó por un aumento importante de la urea y creatinina plasmáticas y por un descenso significativo de la filtración glomerular, pero con una elevada diuresis y natriuresis, que provocaban un balance hidrosalino negativo, con pérdida de peso (media: 431±205 gr/día) y disminución del volumen de ascitis. La urea y creatinina plasmáticas y la filtración glomerular volvieron a los valores basales al suprimir el tratamiento diurético. Estas características se resumen en la tabla I. El pronóstico inmediato de los pacientes que presentaron insuficiencia renal inducida por diuréticos no difirió del de los 63 pacientes tratados con iguales dosis de diuréticos sin presentar esta complicación, lo que sugiere que esta no comporta un mal pronóstico si se reconoce precozmente.

Estudiando la capacidad de reabsorción de ascitis durante el tratamiento diurético (determinada como la diferencia entre dos mediciones consecutivas del volumen de la ascitis) pudimos comprobar que los pacientes que desarrollaron insuficiencia renal inducida por diuréticos tenían una reabsorción de ascitis ( $370 \pm 40$  g/día) significativamente inferior a los pacientes que no presentaron esta complicación ( $710 \pm 55$  g/día,  $p < 0.01$ ). Este hallazgo confirma la importancia de este hecho en la fisiopatología de la insuficiencia renal inducida por diuréticos. De otra parte, pudimos comprobar que la reabsorción de ascitis variaba ampliamente de paciente a paciente. Esta variabilidad está en relación con las diferencias individuales en los factores que regulan la reabsorción de ascitis. De acuerdo con la ley de Starling, la presión hidrostática en los capilares peritoneales (=presión portal) y la presión oncótica de la ascitis (=contenido proteico) se opondrían a la reabsorción de ascitis, en tanto que la presión intraabdominal y la presión oncótica de las proteínas plasmáticas la favorecerían (22). Correlacionando, mediante un análisis factorial, la reabsorción de ascitis con estos 4 parámetros se halló una relación altamente significativa, hasta el punto de poder predecir la reabsorción de ascitis de un paciente conociendo estos 4 parámetros. De ellos, los dos más importantes fueron la presión portal y la concentración de proteínas de la ascitis, que fueron significativamente más altos en los pacientes que presentaron insuficiencia renal inducida por diuréticos que en aquellos que no la desarrollaron. Combinando estos dos factores, comprobamos que todos los pacientes con una presión portal superior a 30 mmHg y una concentración de proteínas en la ascitis superior a 20 gr/l presentaron insuficiencia renal al ser tratados con diuréticos, en tanto que solo la desarrollaron el 10% de los pacientes comprendidos por debajo de estos límites (22).

Este límite en la reabsorción de ascitis explica también un hallazgo del presente estudio de gran importancia clínica. Este fué la comprobación de que la insuficiencia renal por diuréticos se presentó con una frecuencia significativamente superior en los pacientes con as

citis (15 de 40 pacientes, 37.5%) que en aquellos que además de ascitis, tenían también además de extremidades (7/45, 15.5%,  $p < 0.02$ ), a pesar de que la pérdida de peso en los primeros ( $358 \pm 180$  gr/día) fue inferior a los últimos ( $587 \pm 150$  gr/día) ( $p < 0.02$ ). En efecto, la reabsorción de los edemas en el paciente encamado no se enfrenta a las limitaciones de la de la ascitis. Por ello, en el paciente con ascitis y edemas no se provocará una hipovolemia grave a pesar de un tratamiento diurético que sobrepone la capacidad de reabsorción de ascitis, puesto que la reabsorción de los edemas vendrá a corregir este déficit.

#### Necrosis tubular aguda

Al igual que la población general, los pacientes cirróticos con ascitis pueden presentar una insuficiencia renal aguda por necrosis tubular, y estudios recientes sugieren que incluso la incidencia de necrosis tubular aguda sería mayor en los pacientes cirróticos que en los no cirróticos (13,23).

La etiología de la necrosis tubular aguda en los pacientes cirróticos no difiere a la de la población general. En los últimos años se ha constatado un gran aumento en la incidencia y reconocimiento de necrosis tubular aguda, particularmente por la asociada al tratamiento con aminoglicósidos (23). Otras causas de necrosis tubular, como el shock séptico o hipovolémico tienen menos importancia, probablemente porque pocos pacientes cirróticos sobreviven a estas graves complicaciones.

Las características de la necrosis tubular aguda, resumidas en la Tabla 2, son la aparición brusca de una insuficiencia renal, que con frecuencia cursa con una diuresis conservada, y que se caracteriza por una relativamente alta concentración urinaria de sodio, un descenso de la osmolaridad urinaria, con un cociente  $V_{Osm}/P_{Osm} < 1$ , y la aparición de cambios en el sedimento de orina. Sin embargo, estas características, ligadas a la pérdida de la capacidad de concentración urinaria, no siempre son evidentes. Particularmente, el hecho de que estos pacientes a menudo están siendo tratados con diuréticos hace que la valoración de estos índices de la función tubular sea difícil. Por ello, recientemente se ha introducido el uso de marcadores más fiables

de lesión tubular. Un estudio reciente demuestra que la determinación de la excreción urinaria de B<sub>2</sub>-microglobulina constituye un excelente indicador de la existencia de lesión tubular (23). Esta proteína, de muy bajo peso molecular es normalmente filtrada por el glomérulo y completamente reabsorbida en el túbulo renal. Cuando existe una necrosis tubular aguda, el túbulo renal no puede reabsorber B<sub>2</sub>-microglobulina, y su eliminación urinaria se eleva en forma muy importante.

La importancia de reconocer estas lesiones estriba en que su significación clínica y tratamiento es distinto al de la insuficiencia renal funcional. Probablemente un reconocimiento precoz de la aparición de necrosis tubular aguda y su tratamiento intensivo, con hemodiálisis cuando sea preciso, permitan obtener un mayor índice de recuperaciones.

#### Diagnóstico diferencial de la insuficiencia renal en la cirrosis hepática

Los datos diferenciales entre la insuficiencia renal funcional, la insuficiencia renal inducida por diuréticos y la necrosis tubular aguda se esquematizan en la Tabla II. En ella se incluyen asimismo las características de un cuarto grupo de pacientes con insuficiencia renal, constituido por aquellos casos en que coexiste una enfermedad orgánica del riñón con una cirrosis hepática con ascitis. Este hecho no es tan infrecuente como se podría suponer, y su pronóstico es muy distinto al de la insuficiencia renal funcional, por lo que es obligado descartar la existencia de una enfermedad renal -por lo general una glomerulonefritis crónica- en todo paciente cirrótico con insuficiencia renal. Afortunadamente el diagnóstico no suele ser difícil, aunque en algunos casos requiere la práctica de una biopsia renal.

El curso clínico de los pacientes con una enfermedad intrínseca del riñón es muy distinto al de los pacientes cirróticos con insuficiencia renal funcional y con necrosis tubular aguda. En el presente estudio 9 pacientes presentaron una insuficiencia renal por una

Tabla II.- Diagnóstico diferencial de la insuficiencia renal en la cirrosis hepática con ascitis

	IRF	NTA	GMN
Factores precipitantes	Hemorragia digestiva Infecciones	Antibióticos nefróticos	-
Instauración	Progresiva	Brusca	-
Na Plasma (mEq/l)	128 $\pm$ 3	129 $\pm$ 3	141 $\pm$ 2
BUN Plasma (mEq/l)	70 $\pm$ 10	150 $\pm$ 25	55 $\pm$ 9
Osmolaridad U/P	1.78 $\pm$ 0.11	1.01 $\pm$ 0.01	1.10 $\pm$ 0.05
Na Orina (mEq/l)	6.5 $\pm$ 1.5	41 $\pm$ 11	51 $\pm$ 7
Diuresis (ml/día)	450 $\pm$ 51	350 $\pm$ 150	1317 $\pm$ 320
Sedimento orina	Normal	Cilindros +++ Proteínas +	Células ++ Proteínas ++ Cilindros +
Presión arterial	Baja	Normal o baja	Alta

nefropatía crónica asociada a la cirrosis hepática. Las etiologías que más frecuentemente se observaron fueron glomerulonefritis crónicas, nefritis intersticiales, síndrome de Kimmelstiel-Wilson y, finalmente, una nefropatía peculiar de los pacientes cirróticos, la glomerulonefritis con depósitos de IgA en el glomérulo (24). Entre las características clínicas es importante destacar la frecuente existencia de hipertensión arterial y de marcados trastornos en el sedimento urinario, junto con la ausencia de hiponatremia y la coexistencia de insuficiencia renal con una diuresis y natriuresis relativamente elevadas. Aunque el diagnóstico diferencial entre estos distintos tipos de insuficiencia renal que se asocian a la cirrosis hepática con ascitis es usualmente fácil si se atiende a los datos presentados en la Tabla II, en determinadas ocasiones es muy difícil establecer el diagnóstico exacto. Ello, junto con la ausencia de un tratamiento eficaz para los pacientes con insuficiencia renal funcional, hacen que sean necesarios nuevos estudios sobre la fisiopatología de los trastornos de la función renal en la cirrosis hepática.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Powell WJ, Jr., Klatskin G: Duration of survival in patients with Laennec's cirrhosis. *Am J Med* 44: 106, 1968.
- 2.- Bosch J, Arroyo V: Fisiopatología y tratamiento de la ascitis. *Medicine*, 2: 95, 1978.
- 3.- Arroyo V, Bosch J, Gaya J et al: Plasma renin activity and urinary sodium excretion as prognostic indicators in non-azotemic cirrhosis with ascites. *Ann Intern Med* 94: 198, 1981.
- 4.- Arroyo V, Bosch J, Rodés J: Should the term hepatorenal syndrome be used? En *Hepato-renal syndrome*, Ed. por E. Bartoli y L. Chian-dusi, p. 39. Piccin Medical Books, Padova 1979.
- 5.- Bosch J, Arroyo V, Rodés J, et al: Compensación espontánea de la ascitis en la cirrosis hepática. *Rev Clin Esp* 133: 441, 1974.
- 6.- Bosch J, Arroyo V, Rodés J, et al: Insuficiencia renal inducida por diuréticos en la cirrosis hepática con ascitis. *Rev Clin Esp* 131: 375, 1973.
- 7.- Bosch J, Arroyo V, Betriu A, et al: Hepatic hemodynamics and the renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis. *Gastroenterology* 78: 92, 1980.
- 8.- Mas A, Bosch J, Piera C, et al: Intracellular and exchangeable potassium in cirrhosis. *Digest Diseases Sci* 26: 723, 1981.
- 9.- Clemente C, Bosch J, Rodés J, et al: Functional renal failure and hemorrhagic gastritis associated with endotoxaemia in cirrhosis. *Gut* 18: 556, 1977.
- 10.- Hecker R, Sherlock S: Electrolyte and circulatory changes in terminal liver failure. *Lancet* 2: 1121, 1956.
- 11.- Vesin P: late functional renal failure in cirrhosis with ascites: pathophysiology, diagnosis and treatment. En *Aktuelle Probleme der Hepatologie*. Ed. por G.A. Martini y S. Sherlock, pag. 98. Georg Thieme Verlag. Stuttgart, 1962.
- 12.- Koppel MH, Coburn JW, Mims MM et al: Transplantation of cadaveric kidneys from patients with hepatorenal syndrome. *New Engl J Med* 280: 1367, 1969.

- 13.- Rodés J, Bosch J, Arroyo V: Clinical types and drug therapy of renal impairment in cirrhosis. *Postgr Med J* 51: 492, 1975.
- 14.- Epstein M, Berk DP, Hollemberg NK et al: Renal failure in the patient with cirrhosis. The role of active vasoconstriction. *Am J Med* 49: 175, 1970.
- 15.- Bosch J, Arroyo V: Insuficiencia renal en pacientes edematosos. *JANO* 374: 35, 1979.
- 16.- Arroyo V, Planas R, Gaya J, et al: Sympathetic nervous activity renin-angiotensin system and renal synthesis of prostaglandin E<sub>2</sub> in cirrhosis. Relationship to functional renal failure. *Hepatology* 1: 492, 1981.
- 17.- Bosch J, Arroyo V, Rodés J: Hepatic and systemic hemodynamics and the renin-angiotensin system in cirrhosis. En *The Kidney in Liver Diseases*. Ed. por M. Epstein. Elsevier North-Holland, New York, 1982.
- 18.- Kravetz D, Arroyo V, Visa J, et al: Tratamiento de la ascitis con el shunt de LeVeen. *Gastroent y Hepatol* 3: 23, 1980.
- 19.- Arroyo V, Bosch J, Rivera F et al: The renin-angiotensin system in cirrhosis. Its relationship to functional renal failure. *Hepato-renal syndrome*, Piccin Medical Books, p 201, Padova 1979.
- 20.- Ludens JH, Hook JB, Brody MJ et al: Enhancement of renal blood flow by furosemide. *J Pharmacol Exp Ther* 163: 456, 1968.
- 21.- Shear L, Ching S, Gabuzda JG: Compartmentalization of ascites and edema in patients with hepatic cirrhosis. *New Engl J Med* 282: 1391, 1970.
- 22.- Bosch J, Arroyo V, Sanz G et al: Factors influencing ascites reabsorption. Relationship to diuretic induced azotaemia. *Arch Hell Med Soc, Suppl vol 3*: 8, 1977.
- 23.- Cabrera J, Arroyo V, Ballesta AM et al: Aminoglycoside nephrotoxicity in cirrhosis. Value of urinary B<sub>2</sub>-microglobulin to discriminate functional renal failure from acute tubular damage. *Gastroenterology* 82: 97, 1982.
- 24.- Caballería J, Arroyo V, Bosch J, et al: Glomerulonefritis por depósitos de IgA en la cirrosis hepática. *Gastroent y Hepatol* 2: 95, 1979.



Dipòsit Legal B.: 26.756-1982  
BARCELONA – 1982

publicacions  
edicions  
universitat  
de barcelona

