

DIURESIS SECUNDARIA A LA ADMINISTRACION INTRAVENOSA DE FENILALANINA 2-LISINA-8- VASOPRESINA EN SUJETOS CON CIRROSIS HEPATICA¹

DRES. FRANCISCO GÓMEZ MONT,^{2, 3} CARLOS RAMÍREZ,³ ALFONSO
PERCHES,³ LEOPOLDO GÓMEZ PERALTA,³ Y LEOPOLDO NAVA LARA³

RESUMEN. Se ha hecho un estudio de farmacología clínica buscando la dosis mínima de fenilalanina-lisina vasopresina (octapresín) capaz de despertar una respuesta diurética de agua, solutos y creatinina en sujetos con cirrosis hepática y ascitis. Las dosis útiles varían de individuo a individuo y según la duración del tratamiento y las recomendables oscilan entre 10 y 20 mil unidades por minuto por infusión intravenosa con solución glucosada al 5%. A este nivel no hay efectos indeseables aparentes a excepción de bradicardia. En sujetos normales, estas dosis producen principalmente un efecto antidiurético. El uso simultáneo con agentes anticolinérgicos se acompañó, en una ocasión en que se ensayó, con cambios en el ritmo cardíaco que desaconsejan su combinación. Los estudios realizados permiten suponer que el octapresín estimula la diuresis a través de la producción de un agente humoral cuya existencia se puede demostrar, administrándose a ratas orina de estos pacientes.
(GAC. MÉD. MÉX. 97: 244, 1967).

NÚMEROSOS trabajos han demostrado la utilidad de la vasopresina natural en el tratamiento de la hematemesis por várices esofágicas¹ y se ha comprobado que su administración en forma rápida hace descender la presión portal en sujetos con hipertensión venosa de ese circuito.² Este efecto se explica por

vasoconstricción esplácnica que disminuye el flujo hepático.

En trabajos previos hemos intentado estimular la diuresis de sujetos con cirrosis hepática disminuyendo el volumen sanguíneo portal por este mecanismo. Hemos ensayado distintas sustancias presoras entre ellas el metaraminol,³ la metoxamina,⁴ la angiotensina⁴ y la vasopresina.⁵ Los resultados obtenidos han sido variables y, por causas distintas, estas drogas no han podido ser aplicadas

¹ Trabajo presentado en la sesión ordinaria del 13 de abril de 1966.

² Académico numerario.

³ Hospital General, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social.

con éxito en el tratamiento de la ascitis resistente a diuréticos. Las bases en que se funda esta idea terapéutica han sido ampliamente descritas en trabajo previo.⁶

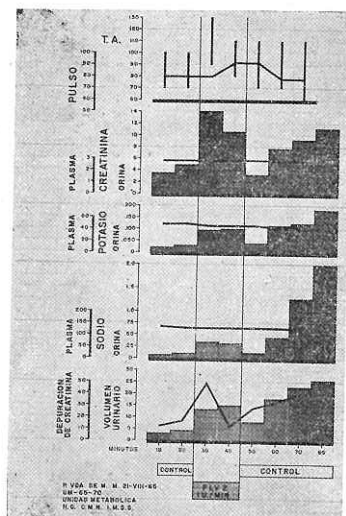


FIG. 1

El hecho de contar con un derivado sintético de la vasopresina, la fenilalanina lisina vasopresina, sustancia que posee menor actividad anti-diurética y mayor potencia vasopresora que el compuesto original,⁷ así como el hecho de que esta droga sea capaz de disminuir la presión portal,^{5,8} nos obligaron a conocer la dosis mínima útil. Aunque la determinación de esta dosis pudo hacerse a través de estudios hemodinámicos, lo elaborado de este procedimiento

nos hizo escoger como método inicial para determinar aproximadamente las dosis más bajas, las que fueran capaces de aumentar la diuresis de agua, sodio, potasio y creatinina en un sujeto cirrótico.

Es posible que esta dosis mínima diurética no corresponda a la que hace descender la presión portal, pero la investigación de esta respuesta puede indicarnos más fácilmente el nivel al que se le debe usar en estudios posteriores.

MATERIAL Y MÉTODO

Se utilizaron para el estudio varios pacientes cirróticos con formas post-necróticas o alcoholonutricionales; todos ellos con ascitis resistente a otras formas de tratamiento.

Los pacientes fueron en todos los casos sometidos a la misma observación que consistió en reposo en cama, sondeo vesical y administración intravenosa de solución glucosada al 5%, a la veloci-

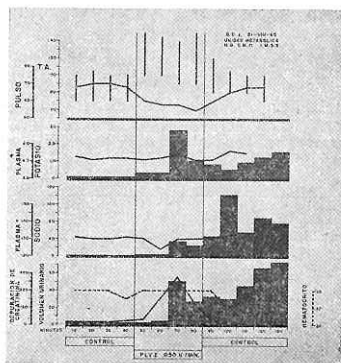


FIG. 2

dad de 1 ml. por minuto por dos o tres períodos de observación y que fueron de duración variable según cada experimento.

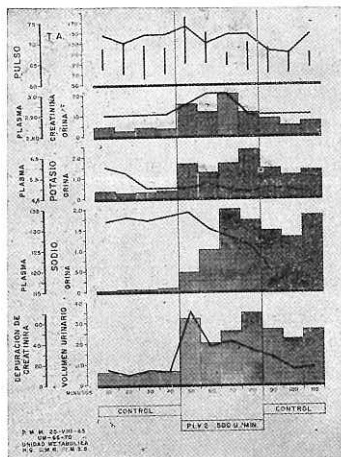


FIG. 3

Ya en equilibrio metabólico, se inició la infusión de fenilalanina-lisina vasopresina (PVL-2), octapresín; a dosis que variaron en cada caso de 1000, 500, 250, 125, 80, 62.5, 50 y 10 mil unidades por minuto, según las condiciones experimentales en cada caso.

En algunas ocasiones se inició una dosis y posteriormente se aumentó o se disminuyó según los efectos, pero siempre con la idea de buscar la dosis mínima capaz de producir el efecto diurético.

Este efecto se determinó midiendo el volumen de orina o la cantidad de sodio, potasio y creatinina eliminadas en cada período y comparando los resultados con

los de los períodos de control previo y posterior a la administración de PLV-2. Se llevó simultáneamente registro electrocardiográfico continuo.

Sólo en un caso hubo necesidad de suspender la prueba. Se trató de un caso en que se asoció el octapresín con un agente anticolinérgico para disminuir la intensidad de los cólicos, observándose alteraciones del ritmo cardíaco y del electrocardiograma.

En los demás casos, los pacientes se quejaron de deseos de evacuar, cólicos abdominales, palidez y náuseas aún con las dosis más bajas, pero en todos ellos el tratamiento pudo ser continuado.

Una mujer normal de 28 años, con obesidad moderada fue sometida a un

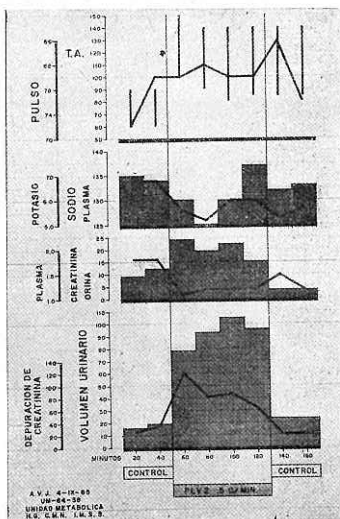


FIG. 4

estudio similar, como control, para conocer la actividad farmacológica de la droga en pacientes sin hipertensión portal.

RESULTADOS

Las Figs. 1 a 10 describen individualmente cada uno de los estudios. Los datos obtenidos pueden ser simplificados en la forma siguiente:

TIPO DE RESPUESTA. Los pacientes cirróticos que recibieron PLV-2 respondieron en forma similar, con aumento en la diuresis, tanto de agua, como de sodio, potasio y creatinina. Esta respuesta fue variada en intensidad y no guardó relación con la dosis como se verá más adelante. Los factores que influyeron en la aparición y evolución de la diuresis fueron los siguientes:

APARICIÓN DE LA RESPUESTA. La respuesta fue inmediata o tardía según la dosis. En el caso número 10, el sujeto

normal, la respuesta diurética inmediata fue seguida rápidamente por un período de oliguria con menos excreción de electrolitos durante el resto de la administración del producto. Al suspenderlo, se observó un rebote con diuresis de agua, sodio y potasio. Es de suponerse que la primera fase poliúrica se debió a la contracción muscular del sistema urinario con su vaciamiento respectivo.⁹

En los pacientes con cirrosis hepática, la respuesta fue inmediata a la aplicación de la hormona cuando se usaron dosis de 500 a 1,000 miliunidades por minuto (Tabla 1 y Figs. 1, 2, 3, y 4). Con dosis de 250 miliunidades, la respuesta se presentó unos 20 minutos después de iniciada la infusión y ya con dosis de 80,50 y 10 miliunidades por minuto, la respuesta se observó en forma franca hasta una hora después.

DURACIÓN DE LA DIURESIS. En los casos 1 y 3 la administración del octapresín se acompañó de aumento de la

TABLA 1

VELOCIDAD DE RESPUESTA A LA ADMINISTRACION DE VASOPRESINA EN PACIENTES CON CIRROSIS

Caso No.	Dosis (Miliunidades por minuto)	Duración de cada período (minutos)	Período en que apareció la diuresis de:			
			Sodio	Potasio	Agua	Depuración de creatinina
1	1.000	10'	1	1	1	1
2	500	10'	3	1	1	1
3	500	10'	—	4	1	1
4	500	10'	3	3	3	3
5	250	20'	2	2	2	3
6	80	60'	2	2	2	—
7	50	60'	2	2	2	1
8	50	60'	2	2	2	3
9	10	60'	2	2	2	2

diuresis al suspender la infusión, tal y como si este rebote fuera el efecto retardado de la acción diurética y que, debido a la presencia de una intensa actividad antidiurética en el período de inyección, no se evidenciaba la excreción de agua y de solutos que debían aparecer a esa fase y haciéndose presente sólo al término de la administración del agente antidiurético. En los pacientes que recibieron dosis más bajas, no se observó este rebote, tal como se ve en la Tabla 2.

La dosis de 500 miliunidades por minuto prolongó su efecto más allá del tiempo de la infusión en dos de tres pruebas. Las dosis de 250, 125 y aún 62.5 miliunidades por minuto, no prolongaron su efecto sino que, al suspender el tratamiento, terminó la diuresis. La utilización de dosis de 50 miliunidades por minuto se acompañó en dos casos, uno de cinco y otro de ocho horas de infusión, de efecto diurético que duró sólo tres horas. No sabemos si con dosis

más altas el efecto hubiera sido también pasajero, pues en ningún otro caso se llegó a prolongar tanto la infusión.

La dosis mínima usada fue de 10 miliunidades durante el período de dos horas y dio una respuesta prolongada. Mencionaremos, sin embargo, que este sujeto respondió en forma excepcionalmente intensa a la droga.

INTENSIDAD DE LA RESPUESTA Y MAGNITUD DE LA DOSIS. En la Tabla 3 se resume la diferente intensidad de respuesta encontrada por la valoración de los promedios de excreción de agua, sodio, potasio y creatinina durante los períodos de prueba y de control y determinando el número de veces en que aumentó la excreción durante el período de administración.

Se observa desde luego que las dosis altas producen menos efecto que las dosis intermedias. Esto puede explicarse, quizá por la coexistencia a este nivel terapéutico del efecto antidiurético de

TABLA 2

DURACION DE LA RESPUESTA DIURETICA A LA ADMINISTRACION
DE OCTAPRESIN EN CIRROTICOS

Caso No.	Dosis	Duración del período	Duración del experimento	Duración de la respuesta	Efecto tardío
1	1,000	10'	20'	20'	Rebote tardío Más 30'
2	500	10'	40'	+ 70'	
3	500	10'	80'	80'	
4	500	10'	50'	+ 70'	
5	250	20'	40'	40'	Tardía y mantenida en 50'
	125	20'	20'	20'	
	62.5	20'	40'	40'	
6	80	60'	80'	80'	
7	50	60'	480'	80'	Efecto pasajero Efecto pasajero Más de 60'
8	50	60'	300'	180'	
9	10	60'	120'	180'	

TABLA 3

CAMBIOS DURANTE LA ADMINISTRACION DE LISINA FENILALANINA VASOPRESINA

Prueba No.	Sodio miluindades por minuto	Duración	Descenso de sodio en plasma. miliequivalente sobre 100	Descenso de potasio en plasma. miliequivalentes sobre 100	Cambio en Hematocrito	Pulso Inicial Prueba	Tensión arterial Máxima Mínima
1	1,000	20'	—	—	No	—	I 100 70 P 130 90
2	500	40'	14	—	No	—	I 120 70 P 140 100
3	500	80'	10	1.5	No	—	I 90 60 P 150 100
4	500	40'	6	—	No	70 55	I 100 70 P 150 10
5	250 125 62.5	300' — —	— — —	— — —	— — —	80 50	I 70 50 P 130 90
6	80	240'	—	—	—	80 56	I 105 70 P 140 100
7	50	480'	—	—	—	—	I 110 70 P 140 100
8	50	300'	5	—	—	70 48	I 90 60 P 130 70
9	10	120'	—	—	—	80 70	I 130 80 P 150 100

Las cifras de tensión arterial se expresan para cada enfermo a dos niveles: en la parte alta la obtenida antes de la prueba y en la parte baja la predominante durante la prueba. Los datos de la tensión arterial máxima y mínima se expresan en columnas separadas.

la hormona. Hubo diuresis satisfactoria con dosis de 80 y aún de 50 miliunidades por minuto, aunque con esta última dosis desapareció tres horas después, a

plasma, tensión arterial y frecuencia del pulso.

Sodio del plasma. Sólo en los casos en que se administraron dosis muy elevadas, 500 miliunidades por minuto, se observó sistemáticamente un descenso que varió de 6 a 10 miliequivalentes por 100 ml. de plasma. El uso de dosis más bajas no produjo efecto. La paciente que recibió 1,000 miliunidades no presentó este descenso, quizá por el corto lapso de observación de 20 minutos.

En el caso de un paciente que recibió 50 miliunidades por minuto se observó este descenso sólo al fin de las cinco horas que duró el estudio, después de haber tenido una diuresis de 13 miliequivalentes de sodio.

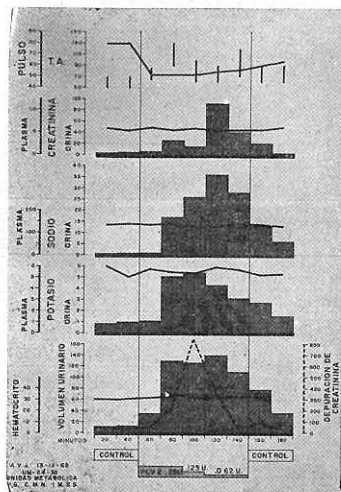


FIG. 5

pesar de continuar la administración. Un paciente que recibió 10 miliunidades por minuto, presentó un efecto muy acentuado y tardío. Es evidente por la (Fig. 11) que resume los datos anteriores que el grado de respuesta diurética no guardó relación proporcional con la dosis.

OTROS CAMBIOS DURANTE LA ADMINISTRACIÓN DE FENILALANINA-LISINA-VASOPRESINA. La Tabla 4 resume otros cambios observados en los pacientes con relación al hematocrito, electrolitos del

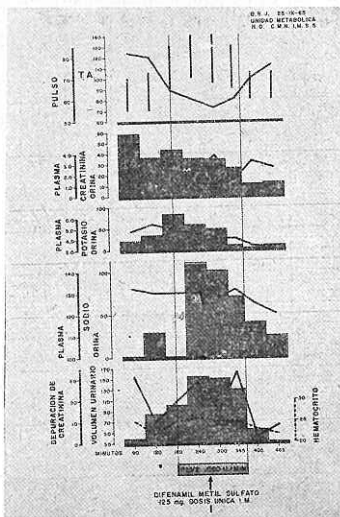


FIG. 6

TABLA 4

INTENSIDAD DE LA RESPUESTA DIURETICA A LA ADMINISTRACION DE OCTAPRESIN EN RELACION A LA DOSIS

Caso No.	Dosis minuto miligramos	AGUA			SODIO			POTASIO			DEPURACION DE CREATININA		
		Control	Prueba	+	Control	Prueba	+	Control	Prueba	+	Control	Prueba	+
1	1,000	3.6	14.1	3.91	0.075	0.32	4.26	0.023	0.32	6.9	14.5	42	2.89
2	500	5.7	28	4.90	0.45	1.2	2.66	0.311	1.72	5.5	12.9	45	3.48
3	500	17.5	93	5.30							10.8	20	1.85
4	500	2.2	21.1	9.59	1.75	2.09	1.19	0.120	1.93	12	22.9	32.9	1.43
5	250	11.5	12.7	11.04	0.084	9.23	109	0.93	3.14	3.3	3.9	15.4	3.94
6	80	62	133	21.45	1.50	14.4	9.6	2.90	1.10		42.5	3.4	—
7	50	112	197	1.75	2.62	36.86	14.06	2.46	7.43		50	125	2.50
8	50	87	112	1.28	7.25	18	2.4	2.62	4.77	1.8	—	—	—
9	10	21	117	5.57	0.138	18.3	13.2	1.80	5.60	3.1	33	95	2.87

+ Indica el número de veces que aumenta la excreción de cada sustancia durante la administración de Octapresin en relación al valor encontrado en el período control.

Potasio del plasma. Sólo un paciente mostró cambio importante. Se trataba de un enfermo que había recibido sustancias inhibitoras de la aldosterona y ácido etacrínico y que mostró un cuadro de retención de urea y creatinina.

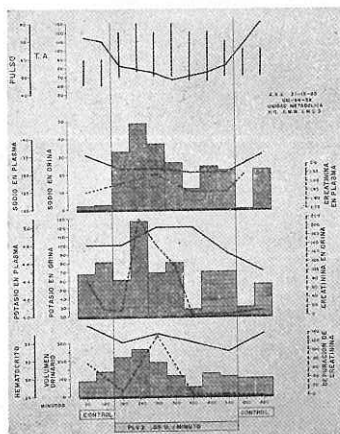


Fig. 7

na. Al ser tratado con octapresín la respuesta diurética se acompañó de la normalización de la cifra de potasio de 6.5 a 5 miliequivalentes.

Hematocrito. No hubo variación en los casos estudiados, lo que sugiere que ni el volumen circulante ni la masa eritrocítica sufren cambio durante este período de diuresis. La respuesta renal debe más bien explicarse por cambios en la distribución de los líquidos intravasculares o en cambios locales renales y no en modificaciones del volumen circulante total.

Pulso. Con el uso de dosis pequeñas hubo siempre un acentuado descenso en la frecuencia del pulso, que llegó a cerca de 50 pulsaciones por minuto. El uso de dosis altas no se acompañó de modificaciones en esta frecuencia. Esto puede explicarse por la coexistencia del dolor abdominal intenso que mantenía agitados a los pacientes.

Tensión arterial. En todos los casos hubo aumento inmediato de la tensión arterial a los valores que se indican en las figuras y en la Tabla 3.

La magnitud del aumento no guardó relación con la iniciación de la diuresis, con la intensidad de la respuesta, ni con la dosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y RELACIÓN CON LAS DIFERENTES DOSIS DE FENILALANINA - LISINA VASOPRESINA. Las

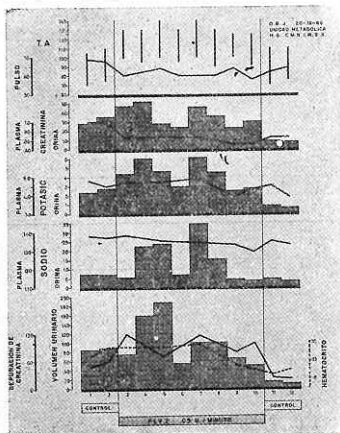


Fig. 8

manifestaciones clínicas observadas fueron por orden de frecuencia e intensidad las siguientes:

En las 10 pruebas en las que se administró fenilalanina-lisina vasopresina el dolor fue un síntoma constante y su intensidad directamente proporcional a la dosis administrada. La palidez se presentó en todos los casos, siendo de menor intensidad a la dosis de 10 miliunidades por minuto. Las náuseas se presentaron desde la dosis de 500, 250 y 125 miliunidades por minuto únicamente. Los cambios electrocardiográficos se observaron sólo en dos pacientes y consistieron en cambios en la repolarización, manifestándose por alargamiento del espacio QT:VM, cambios

en la onda T consistentes en aplanamiento y difasismo, lo cual revela una baja de potasio intracelular.

Es conveniente señalar que una paciente en la cual se observaron estos

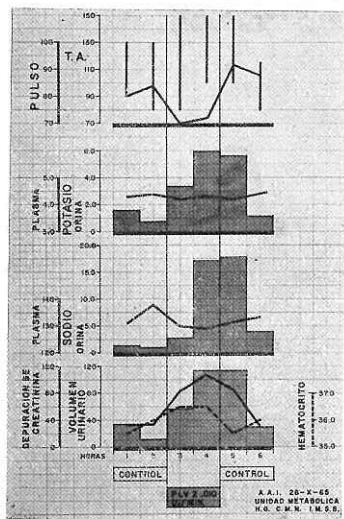


FIG. 9

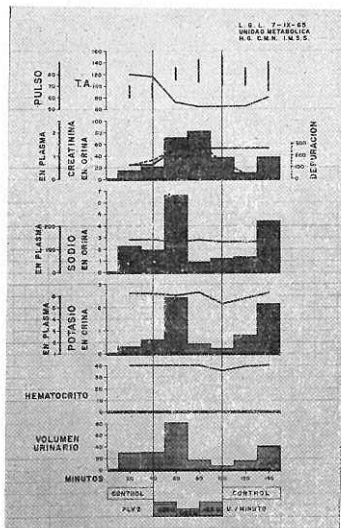


FIG. 10

cambios electrocardiográficos a las dosis de 1,000 y de 50 miliunidades por minuto, era de edad avanzada y con diabetes de larga duración. En otra paciente (caso 6) en la cual se observaron, además de estos cambios, extrasístoles ventriculares, fue a la que se administró durante la prueba, un anticolinérgico (150 mg. de sulfato de difenamilmetilo) por vía intramuscular para suprimir el efecto parasimpático a nivel de

músculo liso y con objeto de disminuir el dolor y comprobar a la vez que este efecto no interfería con la diuresis.

La respuesta diurética no se alteró, pero no se suprimió el dolor y se produjeron cambios severos en la repolarización del miocardio. Es importante señalar que esta misma pacientes se le habían hecho anteriormente estudios con dosis de 500 mU y no había presentado cambios electrocardiográficos, mientras en esta ocasión, recibió sólo 80 miliunidades por minuto.

ADMINISTRACIÓN DE FENILALANINA-LISINA-VASOPRESINA A UN SUJETO NORMAL. A una persona sin enfermedad renal o endócrina le fue administrada fenilalanina-lisina vasopresina para estudiar los efectos sobre diuresis (Fig. 10). Después de dos períodos de control de 20 minutos, recibió la hormona a la dosis de 125 miliunidades por un período de 20 minutos, seguidos de otro de 62.5 miliunidades y otros dos de 125 miliunidades.

A partir de la respuesta diurética inicial, se presentó una fase de oliguria que se prolongó durante todo el período de observación para presentar un rebote diurético después de suspendido el medicamento. La retención fue de agua, sodio y potasio y sólo la creatinina continuó siendo excretada. La tensión arterial subió y el pulso descendió a 50 por minuto.

Es de suponerse que la fase diurética inicial sea debida a la contracción de los músculos del aparato urinario por acción de la fenilalanina-lisina vasopresina, seguida después por un efecto-an-

tidiurético acentuado sobre la excreción de agua, sodio y potasio.

DISCUSIÓN

La fenilalanina-lisina vasopresina produce efecto diurético en los pacientes con cirrosis hepática, hipertensión portal y ascitis resistente. Este efecto tiene las características que se mencionan a continuación:

Las dosis elevadas producen respuesta inmediata, seguida por un rebote diurético intenso al suspender el medicamento. Las dosis medianas producen este efecto algún tiempo después de la iniciación de la administración de la droga y la mantienen por un lapso después de

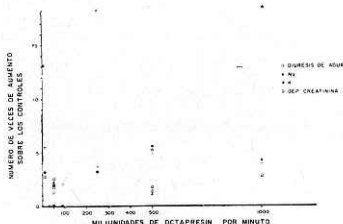


FIG. 11

suspendida. Por último, las dosis pequeñas producen su efecto un tiempo más largo después de iniciada la infusión, que desaparece al suspenderse. En dos casos en que se administró el producto por tiempo prolongado, el efecto fue pasajero.

La intensidad de la respuesta no parece estar ligada a la dosis. Esto puede explicarse porque el compuesto tiene además de su propiedad diurética en el cirrótico, una actividad antidiurética

que es capaz de modificar la respuesta renal. Por otro lado, tanto en personas normales, tal como se ha mencionado, como en sujetos con diabetes insípida verdadera, el efecto antiurético es predominante aún a dosis de 10 y 2.5 mil unidades por minuto respectivamente. En el cirrótico, el efecto diurético se produce probablemente como una respuesta al equilibrio hemodinámico o quizá hormonal secundario al padecimiento por administración de esta hormona. La intensidad de la respuesta depende tanto del grado de cambio en este equilibrio, por la severidad de la alteración; como a la intensidad en los efectos producidos por el compuesto administrado, como a su acción antiurética, entrando así en juego tres variables.

Mientras que el mecanismo de acción de esta hormona en la cirrosis no se conoce con precisión, es difícil aceptar cualquier explicación. Más adelante se volverá a discutir este aspecto.

Es importante señalar que el efecto diurético se obtiene con facilidad con dosis pequeñas que van desde 10 hasta 80 mil unidades por minuto.

A estos niveles, el efecto es tardío para iniciarse y es fugaz.

La ventaja del uso de dosis más pequeñas es el menor número de molestias, sobre todo de cólicos abdominales que se presentan, aunque aparece con frecuencia la bradicardia que no siendo peligrosa, debe ser vigilada.

MECANISMO DE ACCIÓN DEL OCTAPRESÍN EN LA CIRROSIS

Esta droga es capaz de producir su efecto diurético por uno de los meca-

nismos que se discutirán a continuación:

1. *Cambios hemodinámicos renales secundarios al aumento de la tensión arterial.* Es poco factible que este mecanismo sea el responsable, ya que en la mayoría de los casos no hubo relación entre el momento del aumento de la tensión arterial y el principio de la acción diurética. En otros casos, el efecto diurético desapareció sin que variaran las nuevas cifras elevadas de la tensión arterial.

2. *Cambios hemodinámicos en la región portal.* La fenilalanina-lisina vasopresina es capaz de hacer descender la presión portal como ha sido demostrado.^{5, 8} Se ha logrado este efecto con la infusión de una unidad por minuto. Ya hemos visto que a este nivel de dosis, la respuesta diurética es mediana y al parecer está oscurecida por una fuerte acción antiurética. Con el uso de dosis más bajas se producen también diuresis de agua y de solutos, pero estas dosis no han sido estudiadas en pruebas de hemodinámica portal y por lo tanto este criterio deberá ser considerado, por ahora, sólo como hipótesis de trabajo.

3. *Cambios en el flujo renal por efectos locales.* Las hormonas polipepticas del tipo de la oxipresina, otro derivado de la hormona del lóbulo posterior de la pituitaria y de varios de sus análogos sintéticos, tienen la propiedad de estimular la filtración renal y la excreción de agua y sodio y, al parecer, por su estructura cíclica, compiten en ciertos sitios con la vasopresina.¹⁰

Es difícil pensar que la vasopresina usada por nosotros pueda tener este efec-

to estimulante sobre glomérulo renal, ya que por el contrario ha manifestado un efecto antiurético en individuos normales o en sujetos que padecen diabetes insípida. Otros análogos de las hormonas del lóbulo posterior de la pituitaria pueden hacer variar la filtración glomerular.¹¹ Creemos que antes de emitir un juicio deben estudiarse en su intimidad los fenómenos renales que aparecen como consecuencia de este tratamiento.

4. *Cambios humorales.* Es posible que el mecanismo diurético sea a través de un fenómeno humoral. Esta hipótesis se apoya en el retardo que existe en la mayoría de los casos para responder al efecto de la administración del octapresin y en su prolongación después de suspendido el fármaco y normalizada la tensión arterial.

Para fundamentar más esta idea, mencionaremos que efectos diuréticos similares a los producidos con costapresin han sido obtenidos con la administración de varios agentes presores, tratándose al parecer de una respuesta inespecífica del organismo.

Finalmente, estudios iniciales han permitido encontrar en las orinas de pacientes inyectados con octapresin, capacidad para aumentar en ratas, la diuresis de agua, sodio y potasio.

REFERENCIAS

1. Kehns, J. H.; Hughes, F. A. y Gomperts, M. L.: *The use of surgical pituitrin in*

- the control of esophageal varix bleeding.* Surgery. 39: 917, 1956.
2. Orrego, H.; Mena L. Sepúlveda, G.; Maggiolo, C.; Muñoz, A. y Durán, P.: *Effects of pituitrin and vasopresin on hepatic circulation.* Am. J. of Digest. Dis. 9: 109, 1964.
3. Hernández, M.; Noble, L.; Ramírez, C. y Gómez Mont, F.: *Persistencia de las acciones diuréticas y natriuréticas del metaraminol al administrarse simultáneamente con cloruro de potasio en pacientes con cirrosis hepática y ascitis.* Rev. Méd. Inst. Mex. Seguro Social. Por publicarse.
4. Perches, A.; Gómez Mont, F. y Sepúlveda, B.: *Uso de aminas presoras en pacientes con ascitis.* Congreso Nacional de Gastroenterología, México, D. F. 1964.
5. Tanimoto, G.; Alvarez del Castillo, M.; De León, A. y Perches, A.: *Hemodinámica de enfermos con cirrosis hepática.* Congreso Nacional de Gastroenterología, México, D. F. 1965.
6. González Bárcenas; Gómez Mont, F. y Noble L.: *La importancia de la dieta hiposódica en el tratamiento de la ascitis por cirrosis hepática.* Rev. Méd. Inst. Mex. Seguro Social. 3: 54, 1964.
7. Boissosans, S. A. y Guttman, S.: *Syntheses d'analogues de l'ocytocine et de la lysine vasopressine contenant de la phenylalanine ou de la tryonine en positions 2 et 3.* Helv. Chim. Acta. 36: 827, 1964.
8. Tsakiris, A.; Haemmerlin, P. y Buhlmann, A.: *Reduction of portal venous pressure in cirrhotic patients with bleeding from esophageal varices by administration of a vasopresin derivate.* phenylalanine-2 lysine-8 vasopressin. Am. J. Med. 36: 827, 1964.
9. Sierp, M. y Draper, J. W.: *Peristalsis in the urinary tract. Experimental observations of the effect of various drugs on the musculature of the urether.* Ann. Acad. Sci. 118: 7, 1964.
10. Jard, S. y Morel, F.: *Actions of vasotocin and some of its analogues on salt and water excretion by the frog.* Am. J. Phys. 204: 22, 1963.
11. Marck, F. y Jard, S.: *Inhibition of frog (Rana esculenta) antidiuretic action of vasotocin by some analogues.* Am. J. Phys. 204: 227, 1963.

COMENTARIO OFICIAL

DR. LUIS LANDA¹

DURANTE los últimos años, el empleo de sustancias vasoactivas en los pacientes con cirrosis hepática ha tenido dos objetivos fundamentales: uno de ellos es disminuir la presión en el sistema portal y el otro, valorar el poder diurético y natriurético de los mismos, así como tratar de aclarar el mecanismo de estas acciones. El primer objetivo se ha logrado en forma satisfactoria con la vasopresina y el segundo, con drogas tales como la metoxamina, angiotensina II, metaraminol y otras más.

En el trabajo que se comenta, se llevó a cabo un estudio cuidadoso sobre un compuesto de reciente aparición, como es la fenilalanina-2-lisina-8-vasopresina, que tiene acción vasoconstrictora sobre los vasos espláncnicos de mediano y de gran calibre, lo que da lugar a descenso considerable de presión en el sistema portal sin efecto secundario sobre la circulación coronaria y que inicialmente se ha empleado en el tratamiento del sangrado por ruptura de várices esofágicas. En el presente estudio se valoró su poder como diurético y natriurético, en pacientes con cirrosis hepática y retención de líquidos catalogada como "resistente".

Al analizar los resultados obtenidos, se aprecia que es capaz de aumentar tanto la diuresis de agua como la de sodio y potasio, y que el incremento en la dosis no da una mayor respuesta y sí puede provocar un efecto antidiurético. Estos hechos están claros; la discusión se inicia al tratar de dilucidar el mecanismo que los provocó. El cirrótico, en virtud de la alteración que presenta en su hemodinámica, tiene una distribución anormal de la sangre, relacionada con el estancamiento de la misma en el sistema de colaterales venosas existente y a la presencia de dilatación vascular periférica y

extrarrenal. Se ha comprobado que estas anormalidades provocan hipertensión tanto del sistema venoso intrahepático, como extra-hepático y además disminución en la perfusión renal.

Se ha dado gran importancia a la congestión intrahepática como factor responsable de aumento en la secreción de aldosterona, ya que se ha demostrado en forma experimental que la ligadura de la vena cava por arriba del hígado, se acompaña además del desarrollo de ascitis, de hiperplasia del aparato yuxtaglomerular. Por otra parte, se ha sugerido que la disminución en la perfusión renal activa al sistema renina-angiotensina-aldosterona, lo que provoca una mayor secreción de aldosterona.

Ahora bien, si una droga es capaz de disminuir tanto el flujo hepático venoso, como el arterial, dará lugar a descenso en la presión portal y a disminución en la congestión intrahepática, lo que podría interrumpir uno de los mecanismos estimuladores del aparato yuxtaglomerular y por consiguiente, menor secreción de aldosterona, produciendo aumento en la diuresis y natriuresis. Al parecer la fenilalanina-lisina-vasopresina no actúa compitiendo o inhibiendo a la aldosterona a nivel del túbulo distante, ya que se observó aumento paralelo en la excreción urinaria de sodio y de potasio. La depuración de creatinina ascendió en todos los casos, lo que está reflejando una mayor filtración glomerular, hecho que está de acuerdo con informes preliminares de la literatura, que señalan que este compuesto aumenta el flujo sanguíneo renal y la depuración del ácido para-amino-hipúrico.

El papel del riñón como factor primario en la retención de líquidos y en la insuficiencia renal del cirrótico, ha suscitado numerosas controversias; sin embargo, la opinión general es de que en estos enfermos hay mayor presión intrarrenal y disminución del flujo plasmático del riñón, lo que puede

¹ Académico numerario. Hospital General, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social.

activar por una parte la producción de aldosterona y por otra provocar una insuficiencia renal. Si la fenilalanina-lisina-vasopresina trae consigo mejor distribución de la sangre que se encuentra estancada en el área portal, esto puede ser la causa de que aumente el flujo plasmático renal y la filtración glomerular. En cuanto al mecanismo humoral referido en el trabajo, creemos que aún se carece de bases suficientes para ob-

tener conclusiones al respecto, y que requiere una mayor investigación.

En resumen, se ha estudiado una droga que ofrece muchas posibilidades, ya que tiene la ventaja de ser útil en el tratamiento de las várices esofágicas sangrantes y de lograr diuresis satisfactorias, lo que, al disminuir la tensión del líquido intra-abdominal favorece el descenso de la presión portal y una mejor perfusión renal.
