

Insuficiencia renal latente: Estadio previo de la insuficiencia renal del cirrótico

G. Tiberio,* M. Andériz

Resumen

Valoramos la dinámica de la urea y la creatinina, bien en plasma y orina en cirróticos compensados-descompensados y en cirróticos alcohólicos y no alcohólicos, con el fin de determinar alteraciones precoces en dichos parámetros indicativos de una insuficiencia renal latente que pudiéramos considerar como paso previo a la insuficiencia renal funcional.

PALABRAS CLAVE: Alteraciones. Urea. Creatinina. Cirróticos. Insuficiencia renal.

Latent renal failure: Previous stage of renal failure of the cirrhotic

We assess the dynamic of urea and creatinine, either in plasma or in urine in compensated-decompensated cirrhotics and in alcoholic and non-alcoholic cirrhotics, for the purpose of discerning precocious alterations in said indicative parameters of latent renal failure which could be considered a previous step to functional renal failure.

KEY WORDS: Urea. Creatinine. Cirrhotics. Renal failure.

Introducción

Una de las complicaciones más frecuentes observadas en la evolución de la cirrosis hepática, es la aparición de trastornos en la función renal. Fundamentalmente, tres son estas alteraciones.

Laboratorio Experimental del Servicio de Medicina Interna del Hospital de Navarra.

* Actualmente, Médico Adjunto de Medicina Interna en el Hospital "Reina Sofía" de Tudela (Navarra).

Por un lado, la insuficiencia renal funcional (1, 2, 3), cuya fisiopatología, se cree hoy día, es debida a la vasoconstricción (VC) de las arterias renales (4). En cuanto a su patogenia parece ser debida al desequilibrio existente entre factores vasodilatadores [bradiquinina (5), prostaglandinas (6, 7, 8)] y los sistemas vasoconstrictores [(sistema renina-angiotensina-aldosterona (9, 10, 11), sistema nervioso simpático y endotoxinas (12, 13)].

En segundo lugar, la existencia de una excesiva retención renal de sodio, en cuya patogenia actúan factores neurohormonales y su alteración en íntima relación con la formación de ascitis (4, 14, 15).

Y por último, la incapacidad del riñón del cirrótico para eliminar el agua libre, trastorno ligado a una supuesta secreción inadecuada de ADH y a la PGE 2 (16, 17, 18).

El objetivo de nuestro trabajo, ha sido el estudio de la dinámica de la urea y de la creatinina en pacientes cirróticos en diferentes estadios evolutivos, con el fin de determinar sus alteraciones precoces en dichos pacientes.

Material y métodos

1. Material

Se estudian 73 pacientes con el diagnóstico de cirrosis hepática, de los cuales 63 eran de etiología etílica y 10 de causa no etílica.

Reagrupando a los pacientes bajo su estado hídrico, 35 de los alcohólicos presentaban signos de descompensación y 28 estaban compensados, mientras que los de etiología no alcohólica 5 se encontraban en estado de compensación y otros 5 presentaban descompensación.

Sus edades oscilaban entre 27 y 81 años, con

una distribución por sexos de 61 hombres frente a 12 mujeres.

Asimismo y con el fin de disponer de valores de referencia propios, se estudió el funcionalismo renal en 35 sujetos aparentemente sanos.

Manejo del paciente

Nosotros exploramos la función renal en condiciones de concentración y dilución.

Se realizan estas dos exploraciones en el mismo día. Se le ordena la recogida de toda la orina de 24 horas, realizando la última micción en un recipiente aparte; en ayunas, se le extraen 15 ml de sangre. Posteriormente se le administran 800 ml de H₂O con algún edulcorante, en el intervalo de 20 minutos.

Tras un período de 70 minutos, se le invita a vaciar la vejiga (condiciones de dilución) y se procede a una nueva extracción de 6 ml de sangre.

2. Métodos

Una vez realizadas las extracciones de sangre y recogidas de las muestras de orinas, se inició la fase de laboratorio.

Dinámica de la creatinina

Esta sustancia se produce en el organismo, como gestión metabólica de la masa muscular, teniendo poca importancia la procedente de la ingesta proteica.

Técnica de determinación: Se ha realizado su determinación mediante la técnica de Jafé, modificándose mediante el picrato-alcalino y mediante fotometría.

En primer lugar y partiendo bien del plasma y orina se procede a la desproteinización, mediante el SO₄H₂ y tungstato sódico. Del centrifugado se toma 1 ml y se añaden 0,8 ml de picrato-alcalino mezclándolo de dejándolo 10 min y tras ello se mide mediante el fotómetro.

El cálculo de la creatinina se ha realizado por regresión logarítmica.

Dada la dinámica renal de la creatinina, sustancia que se filtra por los glomérulos y se excreta por los túbulos, podemos decir que existe una relación directa entre el flujo sanguíneo y el aclaramiento de creatinina.

Dinámica de la urea

No trabajamos con la urea, sino con el nitrógeno proteico, de acuerdo con Hamburger (19), ya que esta medición determina mejor el funcionalismo renal.

Determinación: Mediante el método gasométrico por medio de hipobromato sódico.

Dado que la urea se elimina por filtración glo-

merular, nos va a servir para la estimación de la fracción y filtración plasmática.

Discusión y comentarios

Una vez obtenidos los resultados, sometimos nuestros datos al procedimiento estadístico (20, 21, 22, 23, 24, 25) y lo ordenamos en los siguientes apartados:

1. Estadísticas generales.
2. Diferencias de las medias.
3. Análisis de la varianza unifactorial (ANOVA-1).
4. Correlaciones.

1. Estadísticas generales

Para cada uno de los parámetros, hemos estudiado el número de elementos, la media aritmética, la desviación estándar, el error estándar de la media, la suma de valores del parámetro y la suma de los cuadrados de los mismos.

De todos ellos, destaca que el porcentaje (%) de absorción de la urea en dilución es mayor en cirróticos y dentro de ellos los descompensados. En cirróticos alcohólicos se observa que es menor el % de absorción de la urea en dilución (tablas I a VIII).

2. Diferencias de las medias

Sometimos al estudio estadístico de diferencia de las medias, a nuestros parámetros, para ver si existían diferencias en cuanto a las condiciones de concentración y dilución.

Se encuentran diferencias significativas para la urea y la creatinina en orina, para la relación de los aclaramientos de orina y plasma (O/P) y para el % de absorción.

No encontramos diferencias significativas para la urea y la creatinina, en cuanto a concentración y dilución, en plasma (tabla IX).

3. Análisis unifactorial

Realizamos un estudio de la varianza unifactorial, con el fin de ver si existían significatividades entre las medias de nuestros parámetros.

En primer lugar, sometimos el análisis de la varianza entre sujetos normales y cirróticos. Posteriormente, y para aquellos parámetros que según el análisis anterior era significativo, se realizó otro nuevo análisis entre compensados y descompensados.

Obtuvimos significación estadística entre normales y cirróticos para la urea y la creatinina en la orina en concentración, aclaramiento de urea en dilución y % de absorción de urea en dilución y en concentración y de creatinina en concentra-

TABLA I
Estadísticas generales correspondientes al
grupo de control

<i>Datos</i>	<i>Parámetros</i>	<i>n</i>	\bar{x}	<i>s</i>
Plasma	Urea dil.	35	0,40	0,10
	Urea conc.	35	0,34	0,09
	Creatinina dil.	35	0,80	0,28
	Creatinina conc.	35	0,82	0,36
Orina	Urea dil.	35	8,65	5
	Urea conc.	35	17,96	6,82
	Creatinina dil.	35	54,91	44,41
	Creatinina conc.	35	110,35	49,73
Orina/Plasma	Urea dil.	25	20,19	12,26
	Urea conc.	25	56,28	19,11
	Creatinina dil.	25	56,91	36,12
	Creatinina conc.	25	166,85	76,11
Aclaramientos	Urea dil.	35	85,11	36,87
	Urea conc.	35	44,93	14,70
	Creatinina dil.	35	203,69	110,59
	Creatinina conc.	35	125,44	61,78
% Absorción	Urea dil.	35	39,56	5,03
	Urea conc.	35	56,46	19
	Creatinina dil.	35	-80,62	80,07
	Creatinina conc.	35	-17,83	65,84

En las tablas I-VIII: n = número de elementos; \bar{x} = media; s = desviación estándar.

TABLA II
Estadísticas generales correspondientes al
grupo de cirróticos

<i>Datos</i>	<i>Parámetros</i>	<i>n</i>	\bar{x}	<i>s</i>
Plasma	Urea dil.	73	0,40	0,20
	Creatinina dil.	73	0,67	0,31
	Creatinina conc.	73	0,69	0,29
Orina	Urea dil.	73	6,89	4,36
	Urea conc.	73	11,28	5,14
	Creatinina dil.	73	50,77	37,92
Orina/Plasma	Urea dil.	50	19,98	13,63
	Urea conc.	50	39,08	22,97
	Creatinina dil.	50	85,29	66,61
	Creatinina conc.	50	105,35	54,46
Aclaramientos	Urea dil.	73	35,70	23
	Urea conc.	73	37,07	21,60
	Creatinina dil.	73	141,11	139,58
	Creatinina conc.	73	96,18	57,29
% Absorción	Creatinina dil.	73	-167,58	211,34
	Creatinina conc.	73	-110,38	176,82

TABLA III
Estadísticas generales correspondientes al
grupo de cirróticos compensados

<i>Datos</i>	<i>Parámetros</i>	<i>n</i>	\bar{x}	<i>s</i>
Plasma	Urea dil.	33	6	4,12
	Urea conc.	33	12,97	5,78
	Creatinina dil.	33	47,29	43,13
	Creatinina conc.	33	74,98	26,51
Orina/Plasma	Urea dil.	24	16,29	12,25
	Urea conc.	24	45,36	26,41
	Creatinina dil.	24	71,70	69,01
	Creatinina conc.	24	124,43	52,61
Aclaramientos	Urea dil.	33	37,39	19,06
	Urea conc.	33	39,13	22,49
	Creatinina dil.	33	156,58	72,07
	Creatinina conc.	33	107,28	47,58
% Absorción	Urea dil.	33	42,40	9,23
	Urea conc.	33	38,59	33,63
	Creatinina dil.	33	-186,80	212,82
	Creatinina conc.	33	-79,28	93,28

TABLA IV
Estadísticas generales correspondientes al
grupo de cirróticos descompensados

<i>Datos</i>	<i>Parámetros</i>	<i>n</i>	\bar{x}	<i>s</i>
Plasma	Urea dil.	40	0,43	0,24
	Urea conc.	40	0,39	0,20
	Creatinina dil.	40	0,64	0,27
	Creatinina conc.	40	0,66	0,23
Orina	Urea dil.	40	7,79	4,44
	Urea conc.	40	9,90	4,10
	Creatinina dil.	40	53,64	33,31
	Creatinina conc.	40	55,40	28,08
Orina/Plasma	Urea dil.	26	23,39	14,18
	Urea conc.	26	33,28	17,88
	Creatinina dil.	26	97,83	63,03
	Creatinina conc.	26	87,75	50,95
Aclaramientos	Urea dil.	40	34,21	25,97
	Urea conc.	40	35,36	20,96
	Creatinina dil.	40	128,35	180,13
	Creatinina conc.	40	87,03	63,33
% Absorción	Urea dil.	40	49,67	14,95
	Urea conc.	40	19,23	78,17
	Creatinina dil.	40	-151,72	211,48
	Creatinina conc.	40	-136,04	221,56

TABLA V
Estadísticas generales correspondientes al
grupo de cirróticos compensados alcohólicos

<i>Datos</i>	<i>Parámetros</i>	<i>n</i>	\bar{x}	<i>s</i>
Plasma	Urea dil.	28	0,35	0,10
	Urea conc.	28	0,33	0,11
	Creatinina dil.	28	0,35	0,10
	Creatinina conc.	28	0,75	0,36
Orina	Urea dil.	28	5,82	3,96
	Urea conc.	28	13,01	6,15
	Creatinina dil.	28	48,75	44,21
	Creatinina conc.	28	77,93	26,65
Orina/Plasma	Urea dil.	19	16,64	13,17
	Urea conc.	19	48,48	27,96
	Creatinina dil.	19	74,55	74
	Creatinina conc.	19	129,37	50,55
Aclaramientos	Urea dil.	28	38,42	11,96
	Urea conc.	28	39,66	23,94
	Creatinina dil.	28	162,68	71,46
	Creatinina conc.	28	103,55	41,94
% Absorción	Urea dil.	28	41,89	8,73
	Urea conc.	28	39,91	34,74
	Creatinina dil.	28	-200,90	227,18
	Creatinina conc.	28	-69,07	81,32

TABLA VI
Estadísticas generales correspondientes al
grupo de cirróticos compensados no alcohólicos

<i>Datos</i>	<i>Parámetros</i>	<i>n</i>	\bar{x}	<i>s</i>
Plasma	Urea dil.	5	0,44	0,17
	Urea conc.	5	0,44	0,18
	Creatinina dil.	5	0,62	0,25
	Creatinina conc.	5	0,61	0,26
Orina	Urea dil.	5	7	5,35
	Urea conc.	5	12,75	3,47
	Creatinina dil.	5	39,16	39,88
	Creatinina conc.	5	58,47	20,161
Orina/Plasma	Urea dil.	5	14,97	8,98
	Urea conc.	5	33,49	16,48
	Creatinina dil.	5	60,87	50,56
	Creatinina conc.	5	117,05	65,82
Aclaramientos	Urea dil.	5	31,60	12,95
	Urea conc.	5	36,19	12,94
	Creatinina dil.	5	122,41	73,23
	Creatinina conc.	5	128,14	7,87
% Absorción	Urea dil.	5	45,23	12,46
	Urea conc.	5	31,19	28,60
	Creatinina dil.	5	-107,82	68,98
	Creatinina conc.	5	-136,43	142,01

TABLA VII
Estadísticas generales correspondientes al
grupo de cirróticos descompensados alcohólicos

<i>Datos</i>	<i>Parámetros</i>	<i>n</i>	\bar{x}	<i>s</i>
Plasma	Urea dil.	35	0,45	0,25
	Urea conc.	35	0,40	0,21
	Creatinina dil.	35	0,66	0,28
	Creatinina conc.	35	0,69	0,23
Orina	Urea dil.	35	7,85	4,55
	Urea conc.	35	9,98	4,25
	Creatinina dil.	35	56,25	34,36
	Creatinina conc.	35	57,43	29,19
Orina/Plasma	Urea dil.	21	23,32	15,04
	Urea conc.	21	33,88	19,19
	Creatinina dil.	21	102,87	67,25
	Creatinina conc.	21	89,07	52,70
Aclaramientos	Urea dil.	35	34,85	26,67
	Urea conc.	35	34,70	20,41
	Creatinina dil.	35	134,39	191,66
	Creatinina conc.	35	83,49	64,68
% Absorción	Urea dil.	35	49,18	15,10
	Urea conc.	35	21,37	76,08
	Creatinina dil.	35	-164,15	220,98
	Creatinina conc.	33	-135,08	229,70

TABLA VIII
Estadísticas generales correspondientes al
grupo de cirróticos descompensados no alcohólicos

<i>Datos</i>	<i>Parámetros</i>	<i>n</i>	\bar{x}	<i>s</i>
Plasma	Urea dil.	5	0,31	0,04
	Urea conc.	5	0,31	0,04
Orina	Urea dil.	5	7,34	3,90
	Urea conc.	5	9,30	3,24
	Creatinina dil.	5	35,36	17,39
	Creatinina conc.	5	41,20	14,21
Orina/Plasma	Urea dil.	5	23,68	11,20
	Urea conc.	5	30,78	12,20
	Creatinina conc.	5	82,19	47,35
Aclaramientos	Urea dil.	5	30,55	22,54
	Urea conc.	5	40	26,69
	Creatinina dil.	5	86,07	39,60
	Creatinina conc.	5	11,76	51,67
% Absorción	Urea dil.	5	53,20	15,06
	Urea conc.	5	4,24	100,29
	Creatinina dil.	5	-64,73	100,75
	Creatinina conc.	5	-142,74	173,36

ción. Y solamente el % Abs. (de absorción) de urea en dilución era significativo cuando se consideraba el grupo de cirróticos compensados y descompensados (tablas X y XI).

4. Correlaciones

Para intentar averiguar si existe variación si-

multánea de dos variables, hemos aplicado a nuestras parejas de datos la correlación lineal simple.

Llama la atención la alta correlación en el grupo control, que se pierde en el grupo de cirróticos, para la relación urea O/P en dilución y creatinina O/P en dilución (tabla XII y fig. 1).

TABLA IX
Diferencia de medias entre concentración y dilución

	<i>Glob.</i>	<i>Comp.</i>	<i>Desc.</i>	<i>C. no Al.</i>	<i>D. no Al.</i>	<i>C. Al.</i>	<i>D. Al.</i>
Creat. plasma							
Urea plasma							
Urea orina	+++	+++	+			+++	+
Creat. orina	+	++				++	
O/P urea	+++	+++	++			+++	+
O/P creat.		++				+	
Acl. urea							
Acl. creat.	+	++				++	
% Abs. creat.						++	

Glob.: cirróticos globales. Comp.: cirróticos compensados. Desc.: cirróticos descompensados. C. no Al.: cirróticos compensados no alcohólicos. C. Al.: cirróticos compensados alcohólicos. D. no Al.: cirróticos descompensados no alcohólicos. D. Al.: cirróticos descompensados alcohólicos.

TABLA X

ANOVA-1 Grupo: 1. Normales - 2. Cirróticos compensados - 3. Cirróticos descompensados

<i>Datos</i>	<i>Parámetros</i>	<i>n</i>	<i>F</i>	<i>p <</i>
Plasma	Urea dil.	108	1,53	
	Creatinina dil.	108	2,77	
	Osmolaridad conc.	108	15,53	0,001
Orina	Urea dil.	108	3,02	
	Urea conc.	108	19,42	0,01
	Creatinina dil.	108	0,35	
	Creatinina conc.	108	21,28	0,001
Aclaramientos	Urea dil.	108	36,14	0,001
	Urea conc.	108	2,22	
	Creatinina dil.	108	3,04	
% Absorción	Urea dil.	108	8,72	0,001
	Urea conc.	108	4,76	0,05
	Creatinina dil.	108	3,05	
	Creatinina conc.	108	5,85	0,01

TABLA XI

ANOVA-1 Grupo: 1. Cirróticos compensados - 2. Cirróticos descompensados

<i>Datos</i>	<i>Parámetros</i>	<i>n</i>	<i>F</i>	<i>p <</i>
Aclaramientos	Urea dil.	73	1,53	
	Creatinina conc.	73	2,30	
% Absorción	Urea dil.	73	5,92	0,05
	Urea conc.	73	1,75	
	Creatinina conc.	73	1,89	

TABLA XII
Correlaciones

X	Parámetro	Y	Norm.	Glob.	C. no Al.	C. Al.	D. no Al.	D. Al.
Urea orina dil.	/	Creat. orina dil.	0,55	0,49	0,73	0,45	0,32	0,46
Urea orina conc.	/	Creat. orina conc.	0,31	0,28	0,59	0,21	0,17	0,15
Acl. urea conc.	/	Acl. creat. conc.	0,32	0,41	0,78	0,50	0,19	0,33
Acl. urea dil.	/	Acl. creat. dil.	0,42	0,46	0,77	0,38	0,34	0,42
Urea plasma dil.	/	% Abs. urea dil.	-0,19	-	0,37	-0,15	0,57	0,17
Urea plasma conc.	/	% Abs. urea conc.	0,30	-	0,47	0,26	0,75	0,04
Creat. plasma dil.	/	% Abs. creat. dil.	0,08	0,11	0,68	0,25	-0,08	0,02
Creat. plasma conc.	/	% Abs. creat. conc.	0,24	0,09	-0,01	0,24	0,01	0,01
Urea O/P dil.	/	Creat. O/P dil.	0,71	0,44	0,77	0,38	0,51	0,35
Urea O/P conc.	/	Creat. O/P conc.	0,20	0,39	0,72	0,48	-0,16	0,06

(Véase, en la tabla IX, el significado de las abreviaturas.)

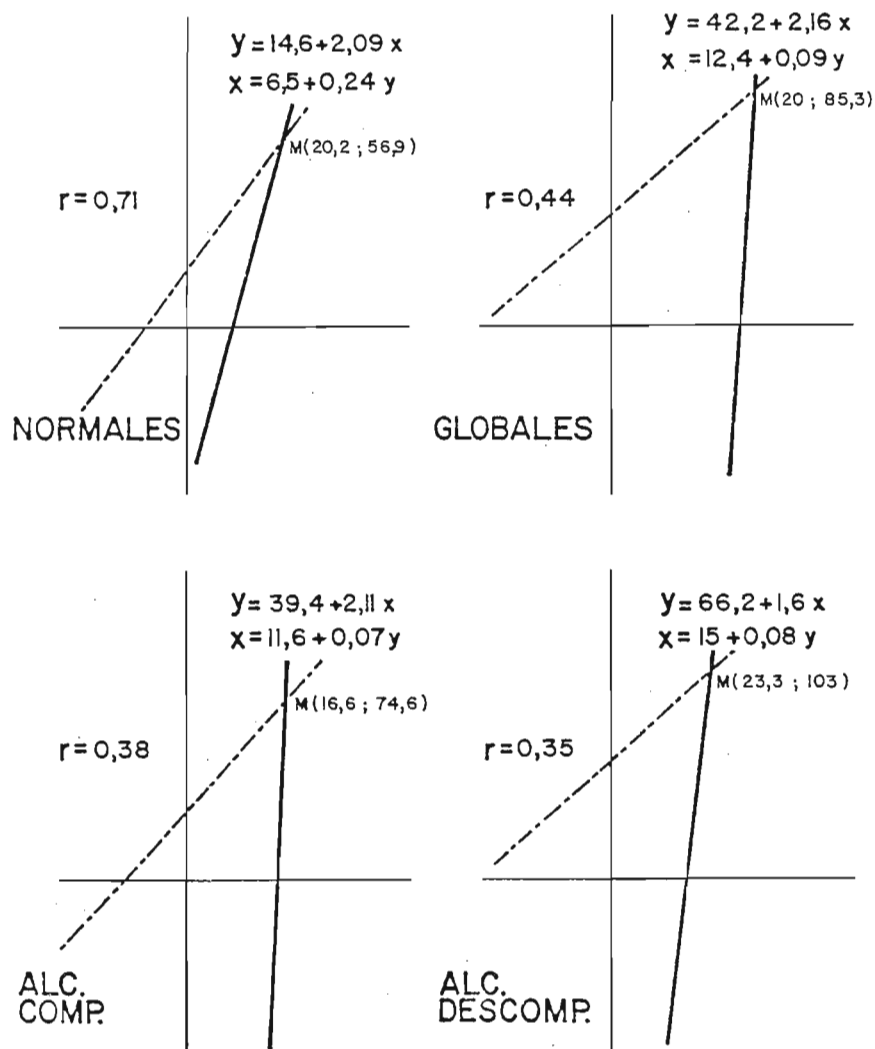


Fig. 1. Correlación entre urea O/P en dilución y creatinina O/P en dilución, en los diferentes grupos.

Conclusiones

1. Las cantidades de creatinina y de urea filtradas por unidad de tiempo son menores en pacientes cirróticos que en sujetos normales, de forma muy significativa, especialmente en condiciones de dilución.
2. De la misma manera, son menores las cantidades en igualdad de tiempo, en este tipo de pacientes, cuando se trata de creatinina y urea, sobre todo en dilución.
3. Los porcentajes de absorción tubular de urea, en relación al filtrado en los glomérulos, en condiciones de concentración, son menores en cirróticos que en normales, invirtiéndose esta relación en condiciones de dilución.
4. En cuanto al % absorción tubular de la creatinina, que es negativo en general debido al fenómeno de la excreción de la misma por los túbulos, es mayor en valor absoluto en cirróticos que en normales, lo cual no basta para compensar la menor filtración glomerular.
5. Consecuencia de lo que acabamos de señalar, es que hemos podido constatar la disminución de los aclaramientos de urea y de creatinina en pacientes cirróticos, en relación a sujetos sanos, sobre todo en la prueba de dilución.
6. A tenor de nuestros datos, consideramos que podemos definir un síndrome de insuficiencia renal latente en los cirróticos, precursor de la insuficiencia renal funcional de estos enfermos y que vendría dado por:
 - a) Acentuación de la diferencia existente en los aclaramientos de urea y creatinina entre las pruebas de concentración y de dilución.
 - b) Reducción del filtrado glomerular, por unidad de tiempo, de urea y de creatinina.
 - c) Aumento del % de absorción tubular de estas mismas sustancias.

Bibliografía

1. Kipnowski, J.; Duesing, R.; Kramer, H. J.: Hepato-renal syndrome. *Klin. Wochenschr.*, 59, 415-424, 1981.
2. Rodes, J.; Bruguera, M.; Teres, J.; Bordas, J. M.: La insuficiencia renal funcional terminal (IRFT) de la cirrosis hepática con ascitis. *Rev. Clin. Esp.*, 117: 475-482, 1970.
3. Shear, L.; Bonkowsky, H. L.; Gabuzda, G. J.: Renal tubular acidosis in cirrhosis. A determinant of susceptibility to recurrent hepatic precoma. *New England J. Med.*, 280: 1-7, 1969.

4. Epstein, M.; Berk, D. P.; Hollenberg, N. K.; Adams, D. F.; Chalmers, T. C.; Abrams, H. L.; Merrill, J. P.: Renal failure in the patient with cirrhosis. The role of active vasoconstriction. *Am. J. Med.*, 49: 175, 1979.
5. Wong, P. Y.: The kallikrein-kinin and related vasoactive systems in cirrhosis of the liver. En "The kidney in liver disease". M. Epstein (Ed.) Elsevier. Biomedical. 299-310. Nueva York, 1978.
6. Boyer, T. D.; Reynolds, T. B.: Prostaglandin insufficiency: a role in hepatorenal syndrome? *Gastroenterology*, 71: 899, 1976.
7. Boyer, T. D.; Zia, P. K.; Reynolds, T. B.: Effect of indomethacin and prostaglandina, on renal function and plasma renin activity in alcoholic liver disease. *Gastroenterology*, 77: 215-222, 1979.
8. Arroyo, V.; Planas, R.; Gaya, J.; Deulofeu, R.; Rivera, F.; Rodes, J.: Sympathetic nervous activity, renin-angiotensin system and renal synthesis of prostaglandin E₂ in cirrhosis. Relationship to functional renal failure (IRF). *Hepatology*, 1: 492-497, 1981.
9. Arroyo, V.; Planas, R.; Gaya, J.; Deulofeu, R.; Rimola, A.; Pérez-Ayuso, R.; Rivera, F.; Rodes, J.: Sympathetic nervous activity, renin-angiotensin system and renal excretion of prostaglandin E₂ in cirrhosis. Relationship to functional renal failure and sodium and water excretion. *Eur. J. Clin. Invest.*, 13: 271, 1983.
10. Arroyo, V.; Bosch, J.; Mauri, M.; Viver, J.; Mas, A.; Rivera, F.; Rodes, J.: Renin-aldosterone and renal hemodynamics in cirrhosis with ascites. *Eur. J. Clin. Invest.*, 56: 69-72, 1979.
11. Zipser, R. D.; Raduaw, G. H.; Kronborg, J. J.: Urinary thromboxane B₂ and prostaglandin E₂ in the hepatorenal syndrome: Evidence for increased vasoconstrictor and decreased vasodilatador factor. *Gastroenterology*, 84: 697-703, 1983.
12. Fulenwider, J. T.; Sibley, G.; Stein, S. F.; Evatt, B.; Nordlwyer, B. H.; Ivey, G. L.: Endotoxaemia of cirrhosis and observation nor substantial. *Gastroenterology*, 78: 1.001-1.004, 1980.
13. Gatta, A.; Milan, L.; Merkel, C.; Zuin, R.; Amadio, P.; Caregaro, L.; Ruol, A.: Lack of correlation between endotoxaemia and renal hypoperfusion in cirrhosis without overt renal failure. *European Journal of Clinical Investigation*, 12: 417-422, 1982.
14. Epstein, M.; Pins, D. S.; Shneider, N.; Levinson, R.: Determinants of deranged sodium and water homeostasis in decompensated cirrhosis. *J. Lab. Clin. Med.*, 87: 822-839, 1976.
15. Epstein, M.: Deranged sodium homeostasis in cirrhosis. *Gastroenterology*, 76: 622-635, 1979.
16. Linas, S. L.; Anderson, R. J.; Guggenheim, S. J.; Robertson, G. L.; Berl, T.: Role of vasopresin in impaired water excretion in conscious rats with experimental cirrhosis. *Kidney Int.*, 20, 173-180, 1981.
17. Pérez Ayuso, R. M.; Arroyo, V.; Camps, J.; Rimola, A.; Gaya, J.; Costa, J.; Rivera, R.; Rodes, J.: Mechanism on impaired water metabolism in cirrhosis. Evidence that renal prostaglandine play a mayor role in the maintenance of water excretion in those patients. *Kidney Inter.* Citado por Arroyo, V. HTA. *Medicina Interna*, 1: 579, 1983.
18. Tiberio López, G.: Valoración de la función renal y del ionograma en pacientes cirróticos con nuevas técnicas de exploración. Tesis doctoral presentada en la Universidad de Zaragoza. Julio, 1984.
19. Hamburger, J.: *Nefrología*. Fascículos de puesta al día. Ed. Toray. Barcelona, 1967-1982.
20. Lamotte, M.: *Estadística biológica*. Ed. Toray-Masson. Barcelona, 1976.

21. Carrasco, J. L.; Andérez, M.: El método estadístico en la clínica y en la investigación médica. An. Instit. Benef. Navarra, XIII: 4-9, 1978.
22. Murray, R. Spiegel: Estadística. McGraw Hill-Schaum. Madrid, 1970.
23. Diem, K.; Lentner, C.: Tablas científicas. Documenta Geigy. Ed. esp.; 7.^a ed. Barcelona, 1975.
24. Smart, J. V.: Elementos de estadística médica. Ed. Marín. Barcelona, 1972.
25. Quesada, V.; Isidoro, A.; López, L. A.: Curso y ejercicios de estadística. Ed. Alhambra. Madrid, 1982.