

Avances en la patogenia del síndrome hepatorenal

M. Guevara^a, M.E. Baccaro^b y M. Martín-Llahí^b

^aInvestigador Asociado. Unidad de Hígado. Hospital Clínic. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi-Sunyer (IDIBAPS). Universitat de Barcelona. Barcelona. España.

^bUnidad de Hígado. Hospital Clínic. Universitat de Barcelona. Barcelona. España.

INTRODUCCIÓN

El síndrome hepatorenal (SHR) es una de las peores complicaciones que presentan los pacientes con cirrosis. Se caracteriza por una vasoconstricción renal intensa con una disminución severa de filtrado glomerular (FG) y una retención intensa de sodio y agua^{1,2}. Los pacientes con SHR presentan hipotensión arterial como consecuencia de una gran vasodilatación arterial esplácnica, lo cual induce la caída de las resistencias vasculares sistémicas. El SHR ocurre en fases avanzadas de la cirrosis, aunque a veces se produce en el contexto de una insuficiencia hepática aguda. La falta de marcadores diagnósticos específicos hace que su diagnóstico sea difícil, ya que debe realizarse por exclusión de otras etiologías. En este capítulo discutiremos los avances que se han realizado en el conocimiento de la patogenia del SHR.

DEFINICIÓN

El síndrome hepatorenal es una complicación que ocurre en pacientes con cirrosis e hipertensión portal en fases avanzadas de su enfermedad. Se caracteriza por una combinación de alteraciones circulatorias y de función renal, siendo potencialmente reversible, ya que no se produce lesión estructural en el parénquima renal^{3,4}.

PATOGENIA

La característica más importante del SHR es la vasoconstricción renal intensa que se produce en unos riñones estructuralmente intactos⁴. El mecanismo por el que se produce la vasoconstricción renal es multifactorial y no del

todo conocido. Actualmente, la teoría más aceptada para explicar la patogenia del SHR es la teoría de la vasodilatación arterial. Según ésta, la vasoconstricción renal sería la manifestación extrema que se produciría en respuesta a una disminución del flujo sanguíneo secundaria a una vasodilatación arterial marcada, que se localiza principalmente en el territorio esplácnico (fig. 1)⁵.

Los mecanismos que contribuyen al aumento del continente vascular son la vasodilatación, tanto de arterias como venas, la disminución en la respuesta de vasoconstrictores endógenos y los cambios estructurales en la pared vascular. La reducción en las resistencias vasculares sistémicas totales se debe a una marcada vasodilatación en la circulación esplácnica, ya que la resistencia al flujo en los lechos vasculares no espláncnicos (p. ej., de las extremidades superiores e inferiores, los riñones y el cerebro) es normal o incluso elevada⁵⁻⁸. La vasodilatación esplácnica es consecuencia de la hipertensión portal, la cual no sólo causa un incremento de presión en el lado venoso de la circulación esplácnica, sino también vasodilatación de las arterias espláncnicas. El mecanismo que

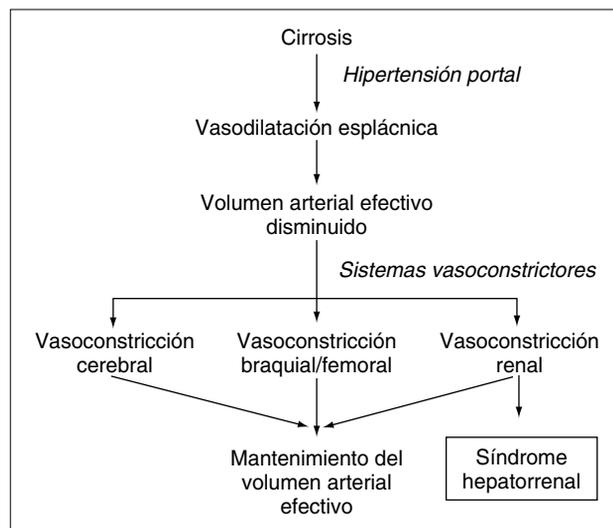


Fig. 1. Patogénesis del síndrome hepatorenal según la teoría de la vasodilatación.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Correspondencia: Dra. M. Guevara.
Unidad de Hígado. Hospital Clínic de Barcelona.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: mguevara@clinic.ub.es

lleva a la vasodilatación esplácnica no se conoce de forma exacta, pero probablemente se deba a un aumento de la síntesis o la actividad de los factores vasodilatadores, como el óxido nítrico, los péptidos vasodilatadores y/o el monóxido de carbono⁹⁻¹⁶. La marcada vasodilatación arterial puede ser causa no sólo de la reducción en las resistencias vasculares sistémicas, sino también de una distribución anormal del volumen sanguíneo con una reducción en el volumen arterial efectivo (p. ej., el volumen sanguíneo en el corazón, los pulmones y el lecho arterial central que los receptores arteriales perciben) y la ulterior activación de factores vasoconstrictores y antinatriuréticos mediada por barorreceptores⁵⁻⁸. Como mencionamos anteriormente, la activación de los sistemas vasoactivos (renina-angiotensina-aldosterona y sistema nervioso simpático) produce vasoconstricción no sólo en la circulación renal, sino también en otros territorios vasculares. En el área esplácnica, la vasodilatación es persistente a pesar del aumento de los sistemas vasoactivos, lo que quizá se deba a un estímulo vasodilatador local muy potente. En las fases iniciales la disminución del volumen arterial efectivo se compensa por una retención de sodio y agua secundaria al aumento de los sistemas vasoconstrictores endógenos. A medida que progresa la enfermedad hepática, la vasodilatación empeora, la actividad de los sistemas vasoactivos aumenta y se produce una retención mayor de sodio y agua, con lo que se desarrolla ascitis, momento en el que la función renal se mantiene dentro de la normalidad. El aumento de la actividad de los sistemas vasoactivos, en respuesta a la vasodilatación, junto con una disminución de la respuesta a los sistemas vasodilatadores renales, es lo que desencadena vasoconstricción renal extrema y el SHR. En los últimos años se ha confirmado la característica funcional del síndrome, ya que se ha demostrado que el SHR es reversible tras la administración de vasoconstrictores y expansores del volumen plasmático¹⁷⁻²⁶. Con base en la teoría de la vasodilatación fue que se administró vasoconstrictores agonistas de los receptores V_2 de la vasopresina, que en principio tendrían una acción predominante en la circulación esplácnica, junto con albúmina con el objetivo de mejorar el volumen arterial efectivo. La administración conjunta de estas sustancias se asoció a una normalización de la actividad de los sistemas vasoactivos (renina-aldosterona y sistema nervioso simpático) y posteriormente a una mejoría significativa de la función renal. Con esto se confirma que la vasodilatación arterial, la disminución del volumen arterial efectivo y el aumento de los sistemas vasoactivos son elementos clave en la patogenia de este síndrome.

Por otro lado, en 1992 se publicó el efecto de la derivación percutánea portosistémica intrahepática (DPPI) en el tratamiento de pacientes con varices esofágicas sangrantes^{27,28}. La DPPI es una anastomosis portocava que se realiza de forma percutánea, con lo cual disminuye la morbimortalidad asociada a la cirugía de derivación portosistémica. Los pacientes con SHR tienen una función hepática muy deteriorada, en la que la cirugía portosistémica tiene una mortalidad muy elevada (a pesar de que se

ha descrito casos en que la función renal de los pacientes mejoró tras la cirugía). Por tanto, con el advenimiento de la DPPI se realizaron los primeros estudios que evaluaron el efecto de la disminución de la presión portal en la función renal de los pacientes con SHR. Los resultados de estos estudios confirman que la presión portal es un elemento fundamental en el desarrollo del SHR ya que, tras la colocación de la DPPI, un 60% de los pacientes mejora su función renal. Sin embargo, la mejoría es más lenta que con la administración de medicación, en parte porque la normalización de los sistemas vasoactivos se produce lentamente tras la colocación de la DPPI²⁹⁻³². Por tanto, podemos indicar que para conseguir una mejoría de la función renal es necesario disminuir la actividad de los sistemas vasoactivos, que son los que producen la vasoconstricción renal.

En el último tiempo, se ha señalado que, además de la vasodilatación arterial, habría otro factor que participaría en la alteración circulatoria que se asocia al SHR. Esta hipótesis surge de una serie de observaciones tales como que, a pesar del aumento progresivo de los niveles de renina y noradrenalina que se producen en el curso de la cirrosis, el gasto cardíaco es similar en pacientes cirróticos compensados, pacientes con ascitis y pacientes con SHR tipo 2. La frecuencia cardíaca tampoco aumenta a pesar de los niveles elevados de noradrenalina. Este hallazgo indica que el empeoramiento de la alteración circulatoria no sólo se relaciona con la progresión de la vasodilatación arterial, sino también con una incapacidad del corazón para aumentar el gasto cardíaco en respuesta a una disminución de la precarga (fig. 2).

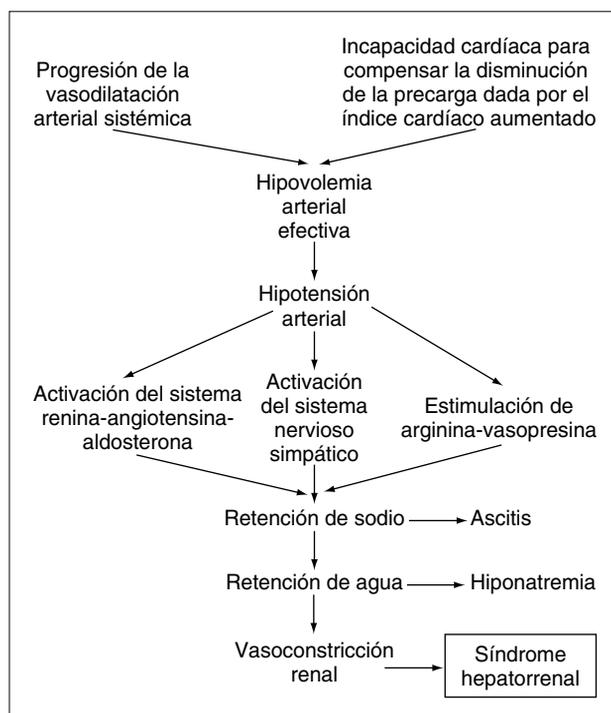


Fig. 2. Patogénesis del síndrome hepatorrenal según la teoría cardiocirculatoria.

Recientemente, se ha publicado un estudio que ha evaluado la función circulatoria de los pacientes con cirrosis antes y después del desarrollo del SHR³⁴. Ese estudio demuestra que los pacientes cirróticos con ascitis en que se desarrollará el SHR presentan una resistencia vascular semejante a la de los pacientes en quienes no se desarrollará, pero con una actividad de los sistemas vasoactivos (estimada por la renina y la noradrenalina) mucho más intensa. Esto indica una vasoconstricción de los otros territorios vasculares mucho mayor en el grupo de pacientes que evolucionará a SHR. Por otro lado, el desarrollo del SHR se asoció con una disminución en la presión arterial media y un aumento en la presión portal. Además, ese estudio puso en evidencia dos hechos importantes: el primero es que los pacientes que desarrollarán SHR presentan un gasto cardíaco más elevado que aquellos en quienes no se desarrollará. El segundo es que los pacientes que desarrollan SHR tipo 1 presentan una disminución significativa del gasto cardíaco respecto al período previo al desarrollo del SHR. Esto indica que, además del empeoramiento de la vasodilatación arterial, también se produciría una incapacidad del corazón para compensar la disminución de la precarga que se genera en estos pacientes. Por otro lado, también existiría cierta alteración en el cronotropismo, ya que la frecuencia cardíaca no aumenta a pesar del aumento significativo en la actividad de los sistemas vasoactivos.

Finalmente, otro estudio ha demostrado que, en los pacientes cirróticos sin insuficiencia renal que desarrollan peritonitis bacteriana espontánea, el desarrollo del SHR tipo 1 ocurre en el contexto de un gasto cardíaco disminuido, lo cual refuerza la teoría de que la disfunción cardíaca es un factor importante en la patogenia de la disfunción circulatoria y renal en los pacientes con cirrosis³⁵.

Por tanto, en los últimos años se ha avanzado mucho en el conocimiento de la patogenia del SHR; muchos de estos conocimientos se han obtenido gracias a la administración de tratamientos capaces de revertir el SHR, lo que nos permite confirmar diferentes pasos de las teorías fisiopatológicas. No obstante, será necesario continuar realizando estudios que evalúen la función cardíaca en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Ginès P, Rodes J. Clinical disorders of renal function in cirrhosis with ascites. En: Arroyo V, Ginès P, Rodes J, et al, editores. Ascites and renal dysfunction in liver disease, pathogenesis, diagnosis and treatment. Malden: Blackwell Science; 1999. p. 36-62.
- Hecker R, Sherlock S. Electrolyte and circulatory changes in terminal liver failure. *Lancet*. 1956;271(6953):1121-5.
- Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology*. 1996;23:164-76.
- Koppel MH, Coburn JW, Mims MM, et al. Transplantation of cadaveric kidneys from patients with hepatorenal syndrome. Evidence for the functional nature of renal failure in advanced liver disease. *N Engl J Med*. 1969;280:1367-71.
- Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, et al. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology*. 1988;8:1151-7.
- Maroto A, Ginès P, Arroyo V, et al. Brachial and femoral artery blood flow in cirrhosis: relationship to kidney dysfunction. *Hepatology*. 1993;17:788-93.
- Guevara M, Bru C, Ginès P, et al. Increased cerebrovascular resistance in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology*. 1998;28:39-44.
- Sugano S, Yamamoto K, Atobe T, et al. Postprandial middle cerebral arterial vasoconstriction in cirrhotic patients: a placebo, controlled evaluation. *J Hepatol*. 2001;34:373-7.
- Martín PY, Ginès P, Schrier RW. Role of nitric oxide as mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med*. 1998;339:533-41.
- Wiest R, Groszmann RJ. Nitric oxide an portal hypertension: its role in the regulation of intrahepatic and splanchnic vascular resistance. *Semin Liver Dis*. 1999;19:411-26.
- Gerbes AL, Arendt RM, Paumgartner G. Atrial natriuretic factor. Possible implications in liver diseases. *J Hepatol*. 1987;5:123-32.
- Henriksen JH, Schutten HJ, Bendtsen F, et al. Circulating atrial natriuretic peptide (ANP) and central blood volume (CBV) in cirrhosis. *Liver*. 1986;6:361-8.
- Fernández-Cruz A, Marco J, Cuadrado LM. Plasma levels of atrial natriuretic peptide in cirrhotic patients. *Lancet*. 1985;2:1439-40.
- Gulberg V, Moller S, Henriksen JH, et al. Increased renal production of C-type natriuretic peptide (CNP) in patients with cirrhosis and functional renal failure. *Gut*. 2000;47:852-7.
- Laffi G, La Villa G, Pinzani M. Arachidonic acid derivatives and renal function in liver cirrhosis. *Semin Nephrol*. 1997;17:530-48.
- Maines DM. Heme oxygenase: function, multiplicity, regulatory mechanism, and clinical implications. *FASEB J*. 1988;2:2557-68.
- Guevara M, Ginès P, Fernández-Esparrach G, et al. Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology*. 1998;27:35-41.
- Angeli P, Volpin R, Gerunda G, et al. Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology*. 1999;29:1690-7.
- Gulberg V, Bilzer M, Gerbes AL. Long-term therapy and retreatment of hepatorenal syndrome type 1 with ornipressin and dopamine. *Hepatology*. 1999;30:870-5.
- Uriz J, Ginès P, Cardenas A, et al. Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol*. 2000;33:43-8.
- Colle I, Durand F, Pessione F, et al. Clinical course, predictive factors and prognosis in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome treated with Terlipressin: a retrospective analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17:882-8.
- Duvoux C, Zanditenas D, Hezode C, et al. Effects of noradrenalin and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: a pilot study. *Hepatology*. 2002;36:374-80.
- Moreau R, Durand F, Poynard T, et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology*. 2002;122:923-30.
- Ortega R, Ginès P, Uriz J, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology*. 2002;36 Pt 1:941-8.
- Mulkay JP, Luis H, Donker V, et al. Long-term terlipressin administration improves renal function in cirrotic patients with type 1 hepatorenal syndrome: a pilot study. *Acta Gastroenterol Belg*. 2001;64:15-9.
- Alessandria C, Venon WD, Marzano A, et al. Renal failure in cirrhotic patients: role of terlipressin in clinical approach to hepatorenal syndrome type 2. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14:1363-8.
- Rössle M, Haag K, Ochs A, et al. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for variceal bleeding. *N Engl J Med*. 1994;330:165-71.
- Rössle M. The transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *J Hepatol*. 1996;25:224-31.
- Ochs A, Rössle M, Haag K, et al. TIPS for hepatorenal syndrome. *Hepatology*. 1994;20:114A.

30. Alam I, Bass NM, LaBerge JM, et al. Treatment of hepatorenal syndrome, with TIPS [resumen]. *Gastroenterology*. 1995;108:A1024.
31. Brensing KA, Textor J, Perz J, et al. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut*. 2000;47:288-95.
32. Guevara M, Ginès P, Bandi JC, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology*. 1998;28:416-22.
33. Wong F, Pantea L, Sniderman K. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome. *Hepatology*. 2004;40:55-64.
34. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*. 2005;42:439-47.
35. Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Fernández J, et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 2003;38:1210-8.