



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO SS.

SÍNDROME HEPATO-RENAL

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN
LA ESPECIALIDAD DE:
MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A :
DR. HECTOR GERARDO DURAN PLASCENCIA

JEFE DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA:
DR. JORGE LOZANO FLORES

ASESOR DE TESINA:
DR. ANTONIO CRUZ ESTRADA

MEXICO, D. F.

1993

FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

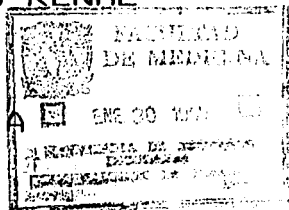
Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO SS.
DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

SINDROME HEPATO-RENAL

TESINA



QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE:

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

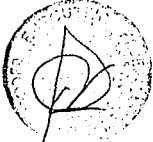
SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

P R E S E N T A

DR. HECTOR GERARDO DURAN PLASCENCIA

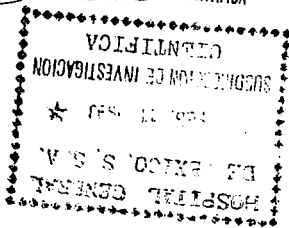
U. B.
JEFE DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA:

DR. JORGE LOZANO FLORES.


DIRECCION DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACION CIENTIFICA

ASESOR DE TESINA:

DR. ANTONIO CRUZ ESTRADA.



DR. JORGE LOZANO FLORES.

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSTGRADO DE MEDICINA INTERNA.

CONSULTOR TECNICO DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA.

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO SS.

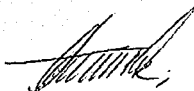
TUTOR DE TESINA :

DR. ANTONIO CRUZ ESTRADA.

MEDICO AUXILIAR DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA.

PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE POSTGRADO DE MEDICINA INTERNA.

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO SS.

; 29-01-93

AGRADECIMIENTOS

AL DR. JORGE LOZANO FLORES
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSTGRADO EN MEDICINA INTERNA
CONSULTOR TECNICO DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO SS.

Una de las cosas más importantes que se pueden realizar en la vida es aprender, y cuando se tiene el don de transmitir este aprendizaje, se logra la realización completa.

Gracias por todos los conocimientos y enseñanzas, por su amistad y apoyo que nos brindó durante nuestra preparación.

No existen palabras para expresar mi agradecimiento y simplemente GRACIAS MAESTRO.

A LA DRA. JOSEFINA TEJERA LAGUNAS DE LOZANO
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO SS.

Con cariño y respeto, porque gracias a sus enseñanzas y disciplinas, nos formó el hábito del trabajo y la honestidad.

A MIS MAESTROS:

DR. ANTONIO CRUZ E., DR. CESAR RIVERA B.,
DR. NORBERTO JESUS FLORES D., DR. JULIAN
ESPINOZA R., DRA. MA. DE LA LUZ CASTILLO A.
Y DR. JOSE MANUEL SANROMAN B.

Por su ayuda, dedicación y la amistad que
nos brindaron en el transcurso de nuestra
especialización.

GRACIAS.

AL DR. ANTONIO CRUZ ESTRADA:

De manera especial, quiero expresarle mi agradecimiento
por todo el apoyo que me dió, por la asesoría para la
realización del presente trabajo. Por su amistad, por la
sencillez que le caracteriza y que halaga a cualquier ser
humano.

CON ADMIRACION Y RESPETO.

AL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO SS.

Con mi más profundo agradecimiento.

A MIS AMIGOS, COMPAÑEROS RESIDENTES

Por la parte del camino que nos tocó vivir, por las experiencias que compartimos juntos, momentos que nos ayudaron a madurar y que ahora forman parte de nuestra vida.

AL PERSONAL DE ENFERMERIA

Quienes viven con nosotros, las angustias y sufrimientos de nuestros pacientes. Por su calidez humana y que ésta perdure por siempre.

AL PERSONAL DEL LABORATORIO DE TERAPIA MEDICA INTENSIVA

Por toda la ayuda que nos prestaron, por su calidad humana especialmente a MARCELA y ESTHER.

A LOS PACIENTES DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO SS.

Por la nobleza y humildad con la que acuden a buscar nuestra ayuda, y porque son pilares de nuestra formación clínica.

DEDICATORIAS

A MI FAMILIA

A DIOS

Por todo lo que me ha dado.

LUIS + Y MARIA DOLORES

SALVADOR Y MARIA DEL REFUGIO

Por los padres que me dieron.

SR. RUBEN DURAN ARANDA

SRA. MARIA DOLORES PLASCENCIA MANCILLA

Por todas las horas de angustia y desvelo
por todos los esfuerzos realizados
por el amor y cariño que nos dan
porque son pilares de mi vida
porque me dieron la vida
y porque son MIS PADRES.

A MIS HERMANOS

SALVADOR, RAUL, JOSE ALFREDO, MARICELA Y RUBEN

Porque el cariño, su apoyo y las palabras
de aliento son motivos para seguir adelante.

A MIS CUÑADOS: MONICA Y LUIS

A MIS SOBRINOS: CITLALI ELIZABETH, EDHER ALEXIS Y LUIS ALEXIS

Con profundo cariño.

A MIS AMIGOS

DR. MARIO RAMON GOMEZ MELGAR

DRA. ARMIDA GUZMAN MEZA

DRA. GABRIELA SALAS PEREZ

Por la amistad que nació y creció en cada momento que vivimos, y que ésta perdure por siempre.

Como recuerdo de todas las experiencias que compartimos, horas de angustia y desvelo, instantes de alegría y tristeza que me ayudaron a encontrarlos.

GRACIAS POR SER MIS AMIGOS.

A MIS AMIGOS, ESTUDIANTES DE MEDICINA

GERARDO, IVONNE ARACELI, IRMA, LILIA Y SANDRA GUADALUPE

Por toda la ayuda que me dieron, porque escogieron esta linda profesión, sigan siempre adelante con el interés y honestidad que les caracteriza.

La distancia nos separan, la amistad nos une.

PARA ALGUIEN MUY ESPECIAL

MARIA AURORA

Porque el conocerte ha sido maravilloso,
porque eres tierna y adorable,
porque despertaste en mi el sentimiento más
maravilloso que existe,
porque eres un motivo para vivir
por todos los momentos que compartimos
por el cariño que nos tenemos
porque te amo y ... eres mi estrella
y quiera DIOS seas mi compañera
de toda la vida.

TE VERE CUANDO TE VEA.

I N D I C E

1. INTRODUCCION.....	1
2. DEFINICION.....	3
3. FISIOLOGIA.....	4
4. ETIOLOGIA.....	9
5. ENCEFALOPATIA HEPATICA.....	13
6. SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA....	16
7. PEPTIDO ATRIAL NATRIURETICO.....	18
8. AUMENTO DE LA ACTIVIDAD DEL SISTEMA NERVIOSO SIMPATICO.....	19
9. VASOCONSTRICION RENAL.....	21
10. PROSTAGLANDINAS INTRARRENALES.....	24
11. HIPOTESIS SOBRE VASODILATACION ARTERIAL PERIFERICA.....	27
12. PAPEL DE ENDOTOXINAS.....	30
13. HALLAZGOS CLINICOS.....	35
14. HALLAZGOS DE LABORATORIO.....	39
15. TRATAMIENTO.....	41
16. CALCIOANTAGONISTAS.....	44
17. PROBLEMAS SIN RESOLVER.....	47
18. CONCLUSIONES.....	48
19. BIBLIOGRAFIA.....	50

SINDROME HEPATO-RENAL

En 1863, Austin Flint reconoció el hecho de que pacientes con enfermedad hepática crónica, morían siguiendo el desarrollo de oliguria severa. El término de Síndrome Hepato-Renal (SHR), fue introducido por Heyd en 1924, para explicar la presencia de insuficiencia renal aguda en pacientes sometidos a cirugía abdominal de vías biliares (1). Helwig y Shultz intentaron explicar esta idea y reprodujeron la falla renal en casos de enfermedad hepática en animales de experimentación, pero fracasaron. Después de una extensiva revisión de Boyce, que culminó con su obra publicada en 1941, la idea establecida era la de que se trataba de una falla única y específica. En los años 50s y 60s, el concepto de Síndrome Hepato-Renal reaparece en reportes de América y Europa relacionada con la insuficiencia renal aguda en pacientes con cirrosis hepática alcohólica. Muchos de esos reportes describen a pacientes con hipovolemia severa y por lo tanto con daño prerrenal en asociación a hipotensión marcada, sangrado gastrointestinal, paracentesis masiva o uso excesivo de diuréticos con restricción en la ingesta de sal. En los últimos 50 años, se ha establecido la idea que el Síndrome Hepato-Renal, representa realmente una insuficiencia renal aguda con una variedad de factores complicados vistos

en enfermedades hepáticas, tales como sepsis, endotoxemia, deshidratación, hipovolemia y hemorragia. El Síndrome Hepato-Renal, se ha asociado a vasoconstricción renal intensa, lo cual obviamente es una causa de baja perfusión sobre la nefrona o insuficiencia prerrenal secundaria.

DEFINICION

El Síndrome Hepato-Renal (SHR), puede ser definido como una insuficiencia renal inexplicable, que ocurre en pacientes con enfermedad hepática (por ejemplo cirrosis), en ausencia de evidencias clínicas, bioquímicas o anatómicas de alguna causa conocida de daño renal (2,3,4,5). Esta es espontáneamente reversible en un número pequeño de casos. El riñón de un paciente con SHR, puede utilizarse como donador para cualquier paciente con función hepática normal. De la misma manera, el riñón de un paciente con SHR, se puede recuperar posterior a un trasplante hepático.

FISIOPATOLOGIA

Para entender el SHR, primero debemos analizar en quienes se puede presentar, como por ejemplo en pacientes con cirrosis hepática.

Como resultado de un bloqueo del flujo hepático parcial extrínseco se desarrolla cirrosis hepática; así, hay un incremento en la presión venosa retrógrada al sitio de obstrucción con formación de una gran cantidad de vasos colaterales que tienden a derivar la circulación porta a la sistémica y a la formación de una gran cantidad de vasos linfáticos.

A causa de la dependencia de la presión sinusoidal intrahepática de un adecuado drenaje venoso, el bloqueo venoso se asocia a un marcado incremento en la presión sinusoidal y de la producción de linfa hepática. Cuando el nivel de producción de linfa hepática y esplácnica excede la habilidad de los linfáticos regionales y del conducto torácico para retornar la linfa a la circulación venosa, la ascitis se forma en grandes cantidades.

La función renal varía enormemente en pacientes con ascitis, los valores para el filtrado glomerular y el flujo plasmático renal, revelan un amplio espectro entre la reducción de esos dos hallazgos con un insignificante daño

renal. Cuando la falla renal está presente, la marcada reducción en la filtración de sodio puede ser suficiente para explicar la reducción de líquidos, pero para aquellos con función renal preservada, la acción de otros factores sobre los túbulos renales debe estar implicada (3,4). Esto es posible para determinar el sitio de la nefrona con una retención anormal de sodio bajo condiciones de una diuresis acuosa máxima. De la misma manera, el incremento de la reabsorción de sodio que ocurre a lo largo de la nefrona, tiene diferencia entre los pacientes con y sin retención de sodio, siendo ésta a nivel del segmento distal (túbulo contorneado distal o túbulo colector). Factores hormonales y neurales que afectan esta parte de la nefrona incluyen a la aldosterona, la hormona atrial natriurética y al sistema nervioso simpático (2,3).

El riñón retiene agua secundariamente a la retención de sodio para mantener el equilibrio osmótico con la ascitis, sin embargo, el exceso de agua retenida, a veces resulta en hiponatremia.

Muchos estudios puntualizan el incremento de los niveles de hormona antidiurética como en factor dominante patogénico. Estudios recientes utilizando un inhibidor sintético del tromboxano A₂, han sugerido que este compuesto puede tener efecto en la excreción renal de agua en cirróticos con ascitis.

La ascitis se deriva de la linfa hepática y esplácnica, la cual se incrementa como consecuencia de la hipertensión porta y es acentuada por la hipoalbuminemia.

Tradicionalmente, la retención de sodio y agua es considerada como un mecanismo homeostático para restaurar el volumen líquido extracelular y sanguíneo "efectivo". El déficit inicial se produce como resultado de la disminución de líquido extracelular dentro del compartimiento peritoneal con ascitis y del secuestro de sangre en la circulación esplácnica secundaria a la hipertensión portal; si esto es verdad, entonces la retención de sodio precede a la formación de ascitis. Estos conceptos han sido modificados por vasodilatación periférica, característica de muchos pacientes con cirrosis, como factor inicial que causa una disminución de volumen sanguíneo efectivo.

El sitio probable de vasodilatación, puede ser la circulación esplácnica y/o la superficie de la piel o músculos. No obstante, este concepto puede ser válido para un sistema renina-angiotensina-aldosterona (R-A-A) estimulado, esto es incompatible con los hallazgos de valores normales de aldosterona y con el incremento del péptido atrial natriurético (PAN). Para explicar los mecanismos involucrados en otros pacientes, debe considerarse la supresión del sistema R-A-A antes de la evidencia clínica de retención líquida y la posible alteración de la sensibilidad tubular

renal a la aldosterona y el PAN. La consideración de pacientes antes de desarrollar ascitis puede ayudar a su interpretación. Sea lo que fuera, la explicación de la relación excreción de sodio/aldosterona es anormal en esta etapa de la enfermedad y la excreción de sodio puede estar relacionada con la aldosterona. Como resultado del incremento en los niveles de aldosterona, existe algún grado de retención líquida la cual se estima por la expansión de volumen plasmático observado en esta etapa de la enfermedad.

Si el líquido "efectivo" permanece dentro de los compartimientos, esto podría explicar la supresión del sistema R-A-A, el cual podría resultar de un retorno del balance de sodio a una concentración más alta del sodio corporal total. El proceso podría acentuarse por una disminución en la sensibilidad renal a la hormona atrial natriurética.

Una explicación alternativa, es el concepto tradicional de la ascitis (teoría del "sobreflujo"). El sodio renal y la retención de agua se considera la anormalidad primaria, con expansión del líquido localizado a la cavidad peritoneal cuando factores tales como hipertensión porta y la reducción de la presión oncótica plasmática, favorecen la formación de ascitis. Para el 35% de pacientes en los cuales el sistema R-A-A no es estimulado y las concentraciones de PAN están incrementadas, los hallazgos corresponden bien a estos

conceptos.

Hay evidencia de que la homeostasia esplácica puede ser fundamentalmente diferente para esos dos grupos de pacientes ascíticos. En un estudio, los pacientes fueron divididos entre los que respondieron fácilmente a diuréticos sin complicaciones y quienes presentaron resistencia, estos últimos fácilmente presentaron daño renal. Aunque los componentes del sistema R-A-A no fueron determinados específicamente, un predictor es que el grupo con respuesta diurética, forma ascitis como un mecanismo de sobreflujo en quienes el líquido extracelular efectivo fue ya depletado. Los diuréticos en este grupo dieron como resultado mayor depleción con daño renal y de este modo resistencia diurética. Este grupo tuvo significativamente menos cortos-circuitos sistémicos espontáneos y tendencia para desarrollar mayor resistencia vascular postsinusoidal. Los autores concluyeron que la resistencia vascular colateral puede estar más alta. Tomando en cuenta estos cambios, se estimularía la producción de linfa intrahepática con la consecuente acumulación de ascitis. Así también, la ascitis puede desarrollarse como una anomalía primaria, independiente del volumen del líquido extracelular efectivo, el cual eventualmente está disminuido.

ETIOLOGIA

La etiología del Síndrome Hepato-Renal (SHR) es aún desconocida. Los datos con más énfasis se han centrado sobre la hipótesis de que está causado por una severa vasoconstricción renal arterial y arteriolar, que origina reducción del flujo renal, como lo reportó Epstein y cols., los cuales revelaron en la angiografía renal una marcada vasoconstricción de la vasculatura arterial.

Estudios de Ring-Larsen y otros revelaron que muchos pacientes con ascitis, pero con función renal relativamente intacta, tiene flujos sanguíneos comparables con los observados con pacientes con Síndrome Hepato-Renal.

Esto sugiere que otros factores moduladores deben ser importantes. Esto es probable por involucro de células mesangiales, las cuales tienen propiedades similares a las del músculo liso. Estas células invaginan la cresta glomerular capilar y responden con contracción a muchos mediadores. Las células mesangiales tienen regulación dinámica sobre el área superficial aprovechable para ultrafiltración y de este modo, sobre el coeficiente de ultrafiltración.

El flujo sanguíneo renal depende de la resistencia vascular renal y de la presión de perfusión renal (presión

arterial media, menos presión venosa renal). Muchos pacientes con enfermedad hepática descompensada, tienen una presión arterial media moderadamente baja e incremento de la presión venosa renal. La falla hepática se caracteriza por el incremento en el tono simpático, el cual parece desviar la curva de autorregulación, de tal modo que el flujo sanguíneo renal es más dependiente de la presión de perfusión renal. Así, los pacientes con un modesto decremento en la presión de perfusión renal, puede exhibir una falla significativa en el flujo sanguíneo renal.

El marcador del Síndrome Hepato-Renal es una intensa reducción de la perfusión renal y un decremento progresivo del nivel de filtración glomerular, con incremento de la resistencia intrarrenal.

Considerando que el Síndrome Hepato-Renal está asociado con una baja perfusión, oliguria y retención de sodio debe explicarse una secuencia de eventos:

1o. Hay una marcada reducción en el volumen circulante sanguíneo, si esto es verdad como en la cirrosis avanzada, no es un misterio la fisiopatología ya que ésta es secundaria a la hipovolemia arterial.

2o. El volumen sanguíneo puede ser fisiológicamente normal, pero el gasto cardíaco puede estar reducido. Hay evidencias que sugieren que muchos pacientes pueden tener una miocardiopatía, porque la presión venosa está reducida y uno

podría argumentar que el gasto cardíaco está elevado. Esta observación no es para cirróticos por la presencia de una reducción en la presión debida al corto-circuito atrio-centricular y a la dilatación arteriolar (12).

Considerando que hay numerosos problemas electrolíticos tales como hipomagnesemia, hipofosfatemia e hipokalemia, la función cardíaca puede estar deprimida. Por lo que se establece que el alcohol produce una miopatía tóxica.

Epstein y cols. han reportado relaciones sistémicas e intrarrenales, usando Xenon, demostrando una reducción comparable en el flujo sanguíneo renal, con gastos cardíacos tanto altos como bajos. Estas observaciones sugieren que la influencia de la vasoconstricción renal local, puede estar determinada por la resistencia vascular intrarrenal.

Ring-Larsen y cols. (14), midieron el flujo sanguíneo renal en pacientes que requirieron anastomosis porto-cava. Después de la cirugía, hubo eficiente descompresión venosa portal, asociada con un incremento en el gasto cardíaco; la perfusión renal se mantuvo sin cambios o disminuyó. Otros investigadores han reportado falta de correlación entre gasto cardíaco y perfusión renal.

Otra explicación para los hallazgos observados en el SHR, es que el volumen sanguíneo es normal, el gasto cardíaco es normal o elevado, pero la resistencia vascular periférica está disminuida. Es difícil observar como estos fenómenos

juegan un papel primario en la falla renal.

ENCEFALOPATIA HEPATICA

Se ha observado una correlación clínica entre el aumento o la disminución de encefalopatía hepática, con el aumento o disminución de la función renal (31,32). Se sugiere que una anormalidad metabólica central asociada con una disfunción hepática progresiva, puede causar intensa vasoconstricción cortical renal. Se ha reconocido que existen potentes centros vasoconstrictores en el cerebro capaces de producir profunda constricción renal cortical mediante nervios simpáticos. Esto sucede en pacientes que desarrollan hemorragia subaracnoidea, particularmente en el área frontal y en otras lesiones cerebrales. Estos fenómenos se han reproducido en animales de experimentación.

Fischer y Bower (33) han propuesto una clasificación tentativa de SHR basada sobre deficiente neurotransmisión dentro del sistema nervioso central en pacientes con cirrosis hepática alcohólica. Proponen que los pacientes con falla renal tipo I se caracterizan por hipovolemia arterial, estos responden a la infusión de volumen y la fisiopatología de la vasoconstricción está basada en la contracción del volumen sanguíneo efectivo.

La falla renal tipo II es vista en pacientes con una rápida falla funcional hepática, la encefalopatía

hepática siempre está presente y aparece vasodilatación con una circulación hiperdinámica. El gasto cardíaco generalmente está normal o aumentado y a pesar de esto pueden estar hipotensos. Se cree que la distribución del gasto cardíaco en una persona normal depende, en parte, de una función apropiada del tono adrenérgico vascular para mantener un espectro completo de la resistencia vascular renal.

Los mismos autores han comentado que la vasoconstricción real ocurre en pacientes en quienes es evidente la acumulación de falsos neurotransmisores. Proponen que en falla de función hepática, precursores de aminoácidos monoamino tales como fenilalanina y tirosina no continúan la vía metabólica intrahepática y se acumulan en el sistema nervioso central y periférico; estos precursores amino, pueden ocupar espacios dentro de los cuerpos sinápticos como neurotransmisores químicos. La estimulación eléctrica normal se relaciona con la cantidad de neurotransmisores, pero algunos pueden ser falsos.

Como resultado de ese incremento de falsos neurotransmisores, el espectro normal del tono vascular adrenérgico comienza a alterarse. Se cree que la prevalencia de estos falsos neurotransmisores, tales como octopamina, causan disminución del tono adrenérgico en muchos vasos, esto es explicado por la circulación hiperdinámica usualmente vista; el riñón responde a la relativa hipoperfusión con

incremento en la síntesis intrarrenal de catecolaminas y angiotensina, con la subsecuente vasoconstricción renal.

En los pacientes tipo II se recomienda tratamiento con agentes alfa adrenérgicos, y L-dopa para restaurar el balance neuroquímico además de una dieta enriquecida con aminoácidos para preservar la nutrición.

SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA

Se tiene el concepto de que la cirrosis es un estado de renina y aldosterona elevados. Esto no ha sido confirmado, en muchos estudios se han reportado únicamente 35 a 50% de pacientes con ascitis que tienen incremento de estos valores. Antes de que exista una evidencia clínica de retención de líquidos, el sistema RAA se ha reportado que puede estar suprimido. En vista de que se han determinado valores normales de aldosterona en un gran número de pacientes con retención de sodio, esta evidencia patogénica ha sido cuestionada. Las evidencias de un papel dominante de la aldosterona:

a) La excreción renal de sodio es relativamente estrecha, para la concentración en plasma y la excreción renal de aldosterona.

b) El volumen sanguíneo y la retención renal de sodio, correlaciona bien con la concentración plasmática de aldosterona.

c) La espironolactona, un antagonista de la aldosterona o la adrenalectomía, puede casi invariablemente producir regresión de la retención de sodio.

d) Durante el bloqueo beta adrenérgico, se ha observado que la excreción renal de sodio se incrementa o disminuye

exactamente como predictor de los cambios en la aldosterona.

Así, la aldosterona es de mayor importancia para explicar un incremento en la sensibilidad tubular renal para esta hormona.

Importantes evidencias sugieren que la contracción de volumen arterial efectivo es la más importante para determinar cambios en la renina plasmática y la angiotensina observados en SHR. La renina y la aldosterona pueden ser suprimidas en pacientes cirróticos después de la infusión de albúmina u otro agente expansor de plasma. Schoeder y cols. (15), han demostrado que la normalización de volumen plasmático en pacientes con SHR después de colocación de válvula de Le Veen o de una anastomosis porto-cava, producen disminución de renina plasmática con incremento en el sustrato de renina y desaparición de los efectos farmacológicos de los bloqueadores de angiotensina como la salarasin. Cuando la salarasin, se infunde, no se revela incremento alguno en el flujo renal plasmático o en el rango de filtración glomerular. Unicamente hay aumento en la circulación plasmática de angiotensina secundario a la contracción de volumen sanguíneo efectivo y no a una etiología de mayor importancia para causar el SHR.

PEPTIDO ATRIAL NATRIURETICO (PAN)

Se ha establecido que un péptido de 28 aminoácidos péptido atrial natriurético (PAN), sintetizado por la pared auricular, tiene un papel mayor en la regulación de la excreción de sodio. Esto se relaciona con una respuesta en la expansión de volumen. La concentración del PAN en cirróticos es variable, pero muchos estudios han revelado valores plasmáticos incrementados o normales cuando la ascitis está presente. Además, en contraste con la aldosterona, parece tener una reducida sensibilidad renal a los efectos natriuréticos.

AUMENTO EN LA ACTIVIDAD DEL SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO

El incremento en la actividad simpática renal promueve la reabsorción de sodio. Las concentraciones plasmáticas de noradrenalina (un índice indirecto de actividad simpática), son altas en pacientes con ascitis, e inversamente relacionados con la excreción de sodio. Estudios más recientes en animales cirróticos, han revelado mejoría en la retención de sodio cuando el sistema simpático renal es denervado.

Las catecolaminas plasmáticas están invariablemente elevadas en pacientes con cirrosis avanzada descompensada. Algunos de los registros más altos de niveles plasmáticos de catecolaminas, han sido reportados en este tipo de pacientes. Esta elevación es, en menor o mayor parte, debida a hipovolemia efectiva como recientemente ha sido revelado por Blades y cols. (18) quienes insertaron una válvula peritoneo venosa de Le Veen en cirróticos para tratamiento de ascitis refractaria. Después de insertada la válvula, hubo un decremento de las catecolaminas circulantes cuando el volumen plasmático se recuperó y mantenido por la acción apropiada de la válvula. Esta observación, confirma lo hecho anteriormente por Sheir y cols. (19) quienes observaron un decremento de catecolaminas en cirróticos, posterior a un baño de

inmersión, ya que este procedimiento origina hipervolemia central. Esto confirma la observación de que las catecolaminas plasmáticas, particularmente la noradrenalina, esta incrementada en respuesta a hipovolemia arterial y que declinan cuando el volumen se restituye.

Puede enfatizarse, por lo tanto, que si las catecolaminas están elevadas en respuesta a hipovolemia arterial, la subsecuente vasoconstricción no debe ser calificada como la única causa de SHR, donde el evento primario presumiblemente es la hipovolemia arterial.

Existen evidencias de que el sistema adrenérgico no es la causa más importante de vasoconstricción renal en SHR. Epstein y cols. (16), infundieron bloqueadores adrenérgicos a pacientes con cirrosis avanzada y falla renal oligúrica, a dosis suficientes para bloquear completamente el sistema alfa adrenérgico, sin observar cambios en la perfusión renal. Parece improbable, por tanto, que el incremento en la actividad autonómica nerviosa sea la causa más importante de vasoconstricción en el SHR.

VASOCONSTRICCIÓN RENAL

Investigaciones en los últimos 20 a 30 años se han enfocado sobre la identificación del incremento en la producción de mediadores vasoactivos de vasoconstricción. Muchos de esos mediadores pueden modular la función renal mesangial, causando contracción de estas células de músculo liso y pueden por lo tanto, modular no únicamente, el flujo sanguíneo renal continuo de las arteriolas, sino también actuar sobre la capa glomerular capilar.

Epstein y cols. (16), mostraron evidencias arteriográficas de vasoconstricción renal efectiva de una naturaleza funcional selectiva en SHR. Cuando las angiografías fueron repetidas postmortem, fue claro que la función renal era normal. Tristani y cols. (17), demostraron que existen pacientes con falla renal oligúrica, quienes no responden a reexpansión de volumen plasmático después de la infusión de dextrán iso-oncótico. Estudiaron a 21 pacientes divididos en 2 grupos de acuerdo con la respuesta a la infusión. El primer grupo tuvo hipovolemia y depresión del gasto cardíaco. Todos los pacientes tuvieron depresión del flujo sanguíneo renal. En respuesta a la infusión de coloides, el gasto cardíaco se incrementó, las resistencias vasculares periféricas disminuyeron y la perfusión renal se

incrementó dramáticamente. En el segundo grupo, el gasto cardíaco estuvo elevado y el volumen plasmático y las resistencias vasculares periféricas fueron bajas. En respuesta a la infusión de dextrán, no hubo cambios apreciables en el gasto cardíaco, las resistencias vasculares periféricas y el flujo sanguíneo renal. Concluyeron que hubo un grupo de pacientes quienes tenían contracción de volumen sanguíneo efectivo y que fueron ayudados con una infusión que pudo reexpandir este volumen; el otro grupo de pacientes, lo forman quienes no tuvieron hipovolemia pero sí alguna causa de vaso constricción renal no relacionada con el estado de volumen sanguíneo arterial efectivo.

Otras evidencias, involucran a pacientes que tienen una válvula peritoneo-venosa para el tratamiento de ascitis refractaria o la creación de una anastomosis porto-sistémica para hipertensión portal severa. En el primer grupo, muchos tienen una respuesta natriurética excelente y la respuesta depende de la colocación técnicamente correcta de la válvula. Es temprano para especular que, en estos pacientes, la falta de respuesta a la expansión de volumen, por ejemplo retransfusión de ascitis, sea indicativo de que en efecto existe una causa única y primaria de vasoconstricción renal. En el segundo grupo, se encontró que el volumen plasmático se normalizó, se incrementa el gasto cardíaco y disminuyó la hipertensión porta, pero la perfusión renal no mejoró.

Hay una vasoconstricción renal singular y única en pacientes con falla renal oligúrica en enfermedad hepática avanzada.

PROSTAGLANDINAS INTRA-RENALES

Muchos fisiólogos ahora creen que la síntesis de prostaglandinas intra-renales juegan un papel importante en la modulación de influencias vasoconstrictoras, particularmente de la angiotensina, de forma tal que la perfusión renal es mantenida por el balance entre éstas (19). Si la síntesis de éstas prostaglandinas decrece, entonces la función renal disminuye. Esto ha sido revelado tanto en cirróticos humanos (20), como en modelos animales (21), donde la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas se acompaña de una disminución reversible significativa, tanto en la tasa de filtración glomerular como en la perfusión renal.

Es tentador especular que una reducción en la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras juega un papel importante en la vasoconstricción renal en el SHR. Muchos estudios evidencian que las prostaglandinas verdaderamente juegan un papel en este fenómeno. Tobin y cols (22), han demostrado que la angiotensina es natriurética cuando se da a pacientes cirróticos con excreción normal o incrementada de prostaglandinas, pero que disminuye la función renal cuando la excreción de prostaglandinas urinarias está reducida. Arroyo y cols. (23), ha confirmado estos hallazgos. Muchos,

pero no todos los investigadores, han encontrado que la excreción urinaria de prostaglandinas disminuyen cuando sobreviene el SHR en pacientes cirróticos (24).

Sin embargo, cuando las prostaglandinas han sido infundidas directamente sobre la arteria renal de pacientes con SHR, no se han observado efectos benéficos (25). Epstein y cols (26), demostraron que cuando pacientes cirróticos fueron sometidos a inmersión total del cuerpo en agua, no hubo necesariamente un paralelismo entre la síntesis de renina-angiotensina sistémica y la síntesis intra-renal de prostaglandinas.

Así, los niveles plasmáticos de renina aldosterona, invariablemente disminuyen cuando la hipovolemia central es producida, pero la excreción urinaria de prostaglandinas se incrementa. Cuando la indometacina, un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas, se da antes de la inmersión, la excreción basal de prostaglandinas disminuye, pero la inmersión que se acompaña de hipervolemia central, produjo un gran incremento en la excreción de prostaglandinas urinarias. Por lo tanto, otros factores que eleven los niveles de vasoconstrictores renales, pueden ser de influencia en la producción de prostaglandinas intra-renales.

Se ha demostrado que el SHR puede estar asociado con incremento de producción renal de prostaglandinas vasoconstrictoras, tales como tromboxanos (12). El papel

exacto que juegan esas prostaglandinas vasoconstrictoras a nivel renal debe ser aclarado.

HIPOTESIS SOBRE VASODILATACION ARTERIAL PERIFERICA

La más reciente propuesta para explicar la vasoconstricción renal, es la hipótesis de la vasodilatación de Shier y cols. (26), donde sugiere que la vasodilatación sistémica es el evento inicial. Esto, de una forma, resulta en una reducción del volumen arterial efectivo con moderada hipotensión. La causa de la vasodilatación sistémica es desconocida, pero estudios recientes sobre el papel del factor relajante del endotelio (óxido nítrico) en modelos animales de cirrosis, sugiere que es un factor importante. La vasodilatación sistémica, activa mecanismos homeostáticos causando ascenso en la renina, aldosterona, noradrenalina y vasopresina plasmáticas, las cuales causan retención de sodio y vasoconstricción renal. Procedimientos que aumentan el volumen plasmático, tales como la inmersión en agua o la expansión plasmática, resultan en un pequeño incremento transitorio en el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular, pero esto es rápidamente compensado por redistribución de líquido acrecentando la vasodilatación. Fernández-Seara y cols. (27), han reportado un interesante estudio en el cual observaron un decremento en la resistencia vascular periférica, con disminución en el flujo sanguíneo renal y en pacientes con ascitis y aumento inicial en el

flujo sanguíneo femoral. Indicativo esto de participación del sistema extraesplácnico en la vasodilatación, se sugiere que la vasodilatación esplácnica está causando activación extrema intensa del sistema presor.

Hay activación marcada del sistema simpático adrenal en enfermedad hepática avanzada y el grado de activación sigue el grado de descompensación.

Los riñones son ricamente inervados por el sistema simpático, el cual, cuando se activa, incrementa la resistencia vascular renal. Estudios recientes con bloqueadores alfa adrenérgicos, como la infusión de fentolamina, que no producen mejoría de la función renal, aunque los efectos benéficos unicamente pueden compensarse por una reducción en la presión arterial media. Más recientemente, un estudio usando bloqueo de nervios simpáticos en región lumbar, produjo un incremento en el flujo sanguíneo renal en los 8 pacientes estudiados, pero unicamente 5 presentaron mejoría en el nivel de filtración glomerular y 3 con deterioro del actual. Se reportan estudios en los cuales la inmersión en agua reveló cambios en la filtración glomerular y en las concentraciones de noradrenalina, pero no se observó supresión de la noradrenalina en 9 de 15 sujetos en quienes hubo mejoría de la filtración glomerular. Así, el incremento en la actividad simpática, puede ser un factor importante reduciendo

filtración glomerular en algunos pero no en todos los pacientes con SHR.

Se ha discutido sobre el Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA), el cual es activado en la enfermedad hepática descompensada. El incremento en la formación de renina, puede ser secundaria o hipoperfusión renal o a disminución del volumen sanguíneo efectivo. La formación de renina incrementa la formación de angiotensina II. La angiotensina II predominantemente aumenta el tono arteriolar eferente y la fracción de filtración. Por lo tanto, esto reduce el flujo sanguíneo y aumenta la resistencia vascular renal y a su vez, mantiene el nivel de filtración glomerular. Esto, en condiciones de hipovolemia y choque, es frecuentemente observado como un mecanismo protector de filtración glomerular. Esto fue demostrado por Scheeder y cols. (28), quienes infundieron angiotensina II a pacientes con cirrosis. Este estudio refiere que en 4 de 5 pacientes con el flujo sanguíneo más bajo, hubo un incremento en el nivel de filtración glomerular pese a una falla más severa en el flujo sanguíneo renal.

PAPEL DE ENDOTOXINAS

Además de la activación de los mecanismos homeostáticos, que son indudablemente responsables para algún grado de vasoconstricción renal, otros factores parecen ser importantes. Las endotoxinas son los componentes lipopolisacáridos de la pared celular de bacilos Gram negativos. Hay evidencias de que son responsables para muchas de las manifestaciones en humanos con septicemia por Gram negativos y son conocidos los efectos de vasoconstricción en la circulación renal en animales. En enfermedad hepática avanzada, parece fallar el sistema retículo endotelial para remover endotoxinas absorbidas del intestino que en forma directa pasan a través de colaterales portosistémicas hacia la circulación sistémica. Varios estudios han revelado una alta incidencia de endotoxemia en la circulación sistémica en SHR. Otras toxinas, como las del estafilococo, pueden actuar sinérgicamente con endotoxinas.

Si verdaderamente las endotoxinas u otras toxinas bacterianas son importantes en el SHR, ¿Cuál es el mecanismo? Varios estudios revelan que las endotoxinas activan la formación de eicosanoides, estos tienen un efecto directo sobre monocitos circulantes y macrófagos tisulares. Los eicosanoides comprenden en parte las prostaglandinas,

tromboxano A₂ y cistenil leucotrienos (LTC₄, LTD₄ y LTE₄). Se puede clasificar como vasodilatadores renales PGE₂ y prostaciclina y, como vasoconstrictores renales TBXA₂, LTD₄ y LTE₄, también como causantes de relajación y contracción respectivamente. El papel de TBXA₂ es controversial; algunos estudios han reportado aumento en la producción renal, en tanto que otros han sugerido que hay una producción normal o disminuida de TBXA₂, asentado por la tasa de excreción urinaria o concentración de metabolitos estables de TBXA₂ en SHR. Así, el incremento en la producción parece ser reflejo primario de la severidad de la enfermedad hepática.

Las prostaglandinas vasodilatadoras son importantes en el mantenimiento de la función renal en pacientes con enfermedad hepática avanzada. La producción renal de PGE₂ y prostaciclina, está incrementada en pacientes con ascitis y varios estudios revelaron que la administración de drogas antiinflamatorias no esteroideas causan una reducción marcada en la tasa de filtración glomerular. Se ha demostrado que la excreción urinaria de PGE₂ está disminuida en SHR; Esto pudiera indicar una disminución en la producción renal de este prostanoides. Estudios inmunocitoquímicos sugieren, por otro parte, que la sintetasa peróxido medular está disminuida en las biopsias renales de sujetos con SHR, compatibles con producción disminuida. No hay evidencias por otro lado, que

sugiera que la disminución de prostaciclina sea responsable del SHR.

Dos estudios mostraron incremento en la producción de cistenil-leucotrienos en SHR. Los cistenil-leucotrienos son producidos por células inflamatorias, pulmón, tejido vascular y probablemente riñones. Existe un marcado incremento en la producción de cistenil-leucotrienos en SHR comparado con controles apropiados, sugiriendo que los leucotrienos son importantes en la etiología de esta condición.

Otros mediadores tales como la adenosina deben ser importantes, porque esta puede causar vasodilatación sistémica y vasoconstricción renal. La síntesis puede ser incrementada por hipoxia tisular, la cual es bien conocida en enfermedad hepática avanzada. Estudios con dipiridamol (un inhibidor de adenosina) en pacientes cirróticos, reveló que este compuesto produce daño renal, por lo que se sugiere que es un mediador importante. Investigaciones con teofilina (un antagonista de adenosina) revela poco efecto sistémico. Estudios doble ciego usando placebo y antagonistas de adenosina más específicos, son necesarios. El factor activador de plaquetas y el endotelio son importantes moduladores de la función renal, por lo que, trabajos sobre éstos son esperados con interés.

Así, se tiene que el SHR, es una condición multifactorial causada por una disminución en el flujo

sanguíneo renal, con alteración en el coeficiente de ultrafiltración como resultado de contracción de células mesangiales. La reducción en el flujo sanguíneo renal, está causado por un moderado decremento en la presión de perfusión renal, con por vasodilatación sistémica y aumento de la presión venosa renal. Esto es probablemente exacerbado por un cambio o desvío de la curva autorreguladora renal por incremento de la actividad simpática, aunado a un incremento en la resistencia reno vascular con contracción de células mesangiales e inducida por una combinación de factores como endotoxemia, producción eicosanoide alterada y probablemente aumento en la producción de adenosina, que interactúan para el deterioro de la función renal conocido como SÍNDROME HEPATO-RENAL. Figura A.

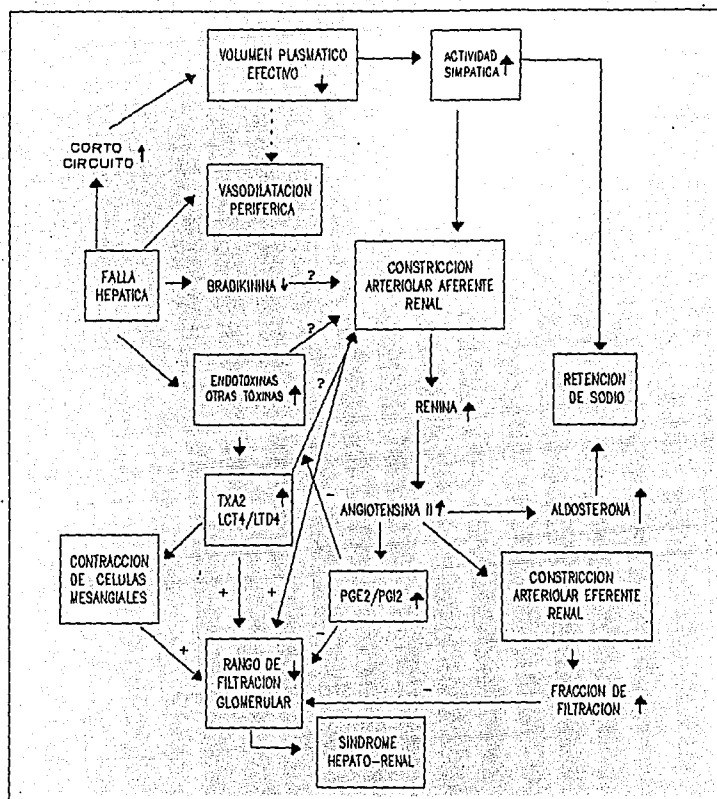


FIGURA A. ESTO EXPLICA LAS HIPOTESIS DE VASO DILATACION PERIFERICA E ILUSTRAS LA POSIBLE INTERRELACION ENTRE TOXINAS/ENDOTOXINAS, TAMBIEN COMO OTRAS HORMONAS, DE LOS ECOSANOIDES, SU POTENCIAL PAPEL MODULADOR EN LA FUNCION GLOMERULAR Y HEMODINAMICA.

HALLAZGOS CLINICOS

En 1959, se reportan los detalles clínicos sobre 22 pacientes con cirrosis alcohólica y falla renal inexplicable (6). Esta serie se incrementó con más de 150 pacientes que, en conjunto con las observaciones de otros estudios, se establecen las siguientes observaciones clínicas (7):

Síntomas, signos y curso:

1.- Aunque la oliguria es el marcador promedio del SHR, la insuficiencia renal progresiva puede ocurrir ocasionalmente en ausencia de oliguria.

2.- El SHR se puede desarrollar durante el transcurso de la enfermedad hepática sin aparente evento precipitante. Es con frecuencia observado posterior a paracentesis o a disminución de líquido intravascular por una diuresis forzada.

3.- La falla renal puede desarrollarse con gran rapidez o en periodos que pueden oscilar entre meses, semanas o 24 a 48 horas después de que la función renal había sido documentada como normal.

4.- La ascitis generalmente está presente, en grado considerablemente variable, así como la ictericia, cuyo tasa varía de mínima a muy severa y progresiva. En muchos

pacientes, el daño renal ocurrió dependiendo de la ictericia, aunque en algunos enfermos, la ictericia disminuyó cuando la falla renal se desarrolló.

5.- Puede existir una modesta reducción de la presión sanguínea. Por ejemplo, una presión arterial de 120/80 mmHg basal que puede disminuir al orden de 110/65 mmHg. Documentando esto que la reducción en la presión arterial, ocurre después de que la falla renal se establece.

6.- No hay características clínicas, funcionales o de laboratorio que identifiquen a pacientes cirróticos que desarrollarán insuficiencia renal. En el pasado se sugirió una incapacidad para la excreción de agua, como la causa aparente de falla renal en cirrosis (8).

7.- La encefalopatía hepática está presente en muchos pero no en todos los pacientes.

8.- Uno de los hallazgos más interesantes es el que sugiere el Dr. Schier, quien establece que los enfermos ingresan al hospital con daño renal preexistente y que los diferentes procedimientos condicionan que se precipite el síndrome. La diuresis forzada es un ejemplo de un evento hospitalario que puede precipitar el SHR.

9.- El desarrollo de falla renal en el curso de cirrosis de Laennec es de pronóstico muy grave. La recuperación espontánea se presenta en un porcentaje muy bajo de casos. Reynolds indica en su experiencia, que esta recuperación

espontánea se presenta en 18 a 15% de los pacientes, y que aquella depende de numerosos factores como la severidad y el tiempo en que se estable el diagnóstico.

Es difícil atribuir el pobre pronóstico de estos casos a la sola falla renal (ya que en promedio presentan niveles séricos de creatinina y nitrógeno uréico del orden de 2.2 mg/dl y 58 mg/dl respectivamente). En muchas series se ha reportado muerte en pacientes sin evidencia de uremia.

TABLA I. CARACTERISTICAS DEL SINDROME HEPATO-RENAL

-
- * Se presenta como insuficiencia funcional prerrenal
 - * Sin causa clinica aparente
 - * Usualmente con ascitis
 - * Ictericia no constante
 - * Se asocia con hipotensión relativa
 - * Puede presentarse precoma hepático
 - * Hiperonatremia usual
 - * Oliguria usual
-

HALLAZGOS DE LABORATORIO

1.- La orina es ácida y frecuentemente contiene proteínas, los cilindros granulosos, hialinos y hematuria microscópica son comunmente observados.

2.- La concentración urinaria es variable, en la falla renal temprana la concentración es 2 a 3 veces en relación con el plasma, observando una disminución gradual en ella cuando se establece la oliguria.

3.- La concentración de sodio urinario es menor que 18 mEq/l. Incluyendo a pacientes que no tiene oliguria; en la mayoría de las ocasiones es de 1 a 2 mEq/l. Esto va en contradicción a la situación usual en necrosis tubular aguda en la cual la concentración urinaria de sodio es mayor de 40 mEq/l.

4.- La capacidad de dilución urinaria es difícil de estudiar e interpretar en estos pacientes. La secreción de hormona antidiurética puede estimularse sin relación a la presencia de enfermedad hepática. La concentración de la orina está usualmente, pero no siempre, disminuida. Se ha revelado que en la etapa temprana de la insuficiencia renal, la concentración de sodio es normal y que está declina como consecuencia de la administración de agua o de la disminución en su excreción.

5.- Como ya se mencionó, los niveles séricos altos de creatinina, no son los que se ven en las etapas terminales de una enfermedad renal primaria.

Existe disminución en el nivel de filtración y en el flujo sanguíneo renal, la fracción de filtración es normal o baja; existe una modesta reducción en la presión arterial y el cálculo de la resistencia vascular renal está elevado.

6.- Existen estudios que indican la existencia de potente vasoconstricción en algunos segmentos de la corteza renal con preservación del flujo sanguíneo sobre el segmento medular y cortical (9,10). Es de interés la observación de isquemia cortical en enfermos con enfermedad hepática maligna que desarrollan falla renal, sin evidencia o con mínima disfunción hepática (11).

TRATAMIENTO

La gran mayoría de los pacientes con SHR tienen hipovolemia arterial, el tratamiento apropiado para pacientes con oliguria y falla renal en cirrosis avanzada, consiste en restituir el volumen plasmático.

Debe recordarse que existe una disminución marcada de la masa muscular en pacientes alcohólicos con cirrosis; la medición de creatinina no es un índice susceptible del nivel de filtración glomerular, pues se ha encontrado que pacientes con creatinina sérica normal pueden tener un índice de filtración glomerular tan bajo como 30 ml/min, por lo tanto, muchos de esos pacientes son hospitalizados con severo daño de la función renal y gran deplesión de volumen que origina aumento de la falla prerenal.

Reemplazar el compartimiento vascular de esos pacientes, no es fácil. La marcada alteración de las fuerzas de Starling en el territorio vascular hepato-portal, compone una porción significativa del lecho vascular, que infundirá preferentemente de fuera hacia adentro del compartimiento peritoneal. Se debe estudiar cuidadosamente que pacientes tienen algún grado de disminución de volumen. Otra dificultad es considerar la tendencia hacia una circulación hiperdinámica. Entonces, existen dudas, particularmente si se

tiene acceso o facilidades que permitan medir parámetros hemodinámicos centrales, y entonces estos pacientes responderán a infusión de cualquiera de las soluciones salinas o coloides.

Si hay ascitis tensa, se debe drenar en cantidad suficiente para reducir la presión dentro del compartimiento peritoneal. La ascitis tensa causa un incremento marcado en la presión elástica retrógrada de la musculatura abdominal y aumento de la presión, lo que tiende a colapsar la vena cava. Si se intenta la infusión de grandes volúmenes intravenosos mucho de este aparecerá dentro del espacio peritoneal, incrementando la presión peritoneal, paradójicamente causando reducción en el retorno venoso, presión sanguínea y gasto cardíaco.

El uso de diuréticos está indicado para ayudar a aliviar la oliguria; si hay diuresis satisfactoria puede facilitarse la movilización de ascitis, permitiendo el llenado del compartimiento vascular y dando como resultado mejoría de la función renal. Es importante reconocer la marcada alteración de las fuerzas de Starling en el territorio vascular esplácnico, ya que esto dificulta la movilización de líquido hacia la circulación esplácnica, por esto, inicialmente debe implantarse una diuresis gentil con un diurético como la espironolactona; puede iniciarse con una dosis de 25 mg cuatro veces al día por un periodo de dos

semanas, e incrementar la dosis a 100 mg en cuatro dosis al día hasta obtener respuesta. Si la dosis es inefectiva se indica el uso cuidadoso de furosemide o metalazona.

El soporte nutricional es importante, para permitir una favorable redistribución del líquido acumulado en las partes más centrales del cuerpo. Si los pacientes no son capaces de movilizar su ascitis o la falla renal es progresiva a un grado inaceptable, está indicada la colocación de una válvula peritoneo-venosa o Le Veen. La inserción de la válvula con uso concomitante de diuréticos, puede iniciar una diuresis significativa con natriuresis, con movilización completa de la ascitis, la cual en varios días, puede reintegrarse completamente al compartimiento vascular; los niveles plasmáticos de renina, aldosterona y catecolaminas disminuyen mientras que el gasto cardíaco, volumen plasmático y el nivel de filtración glomerular mejoran notablemente. En muchos de los pacientes se observa respuesta benéfica a muy corto plazo.

CALCIOANTAGONISTAS

Investigaciones sobre el uso de calcioantagonistas sugieren que, eventualmente, pueden estar indicados en el tratamiento de pacientes con cirrosis hepática, particularmente cuando hay falla renal oligúrica. Percher y Le (34), encontraron que la administración de verapamil, rápidamente mejoró las características microcirculatorias de perfusión en ratas cirróticas; hubo un 21% de mejoría en el consumo de oxígeno y un 28% en la depuración de antipirina, la presión portal se redujo, hubo una reducción significativa en los cortos-circuitos hepáticos y mejoría de la difusión a través del sinusoides hepático. La droga parece tener efectos benéficos por disminución en la resistencia hepática al flujo, con normalización de la microcirculación, mejoría de la función hepática y consecuentemente la renal. Existen estudios actuales en los cuales se ha utilizado verapamil en humanos cirróticos, para mejorar tanto la presión portal como la función hepática, los resultados aún no han sido reportados.

Se ha establecido que la administración de calcioantagonistas usualmente disminuye la resistencia vascular renal (28). No hay vasodilatadores renales selectivos, por lo que la fracción del gasto cardíaco que

perfunde los riñones, permanece sin cambio. Estos pueden entonces incrementar el nivel de filtración glomerular. Otros vasodilatadores como prostaglandinas o acetilcolina, tienden a aumentar el flujo sanguíneo renal sin que corresponda dicho incremento a la filtración glomerular; el glucagon la dopamina y los calcioantagonistas pueden producir un incremento significativo en la filtración glomerular. Habrá que mencionar que los efectos de esas drogas sobre la filtración glomerular, es evidente en vasoconstricción renal marcada. La razón por la que la tasa de filtración glomerular no puede ser aumentada, es su tendencia general para disminuir la presión arterial sistémica y porque la administración de fármacos puede asociarse a vasoconstricción renal refleja, la cual es más aparente que su tendencia a la vasodilatación. El problema básico en el SHR, es la vasoconstricción severa, por lo que este tipo de drogas está indicado en esta situación.

Epstein y cols. (35) reportaron que el verapamil puede directamente atenuar la vasoconstricción arteriolar aferente producida por un vasoconstrictor potente como son los tromboxanos, en el riñón aislado perfundido. Por lo tanto, aunque la respuesta hemodinámica renal a los calcioantagonistas es altamente variable, ya que en parte depende de sus efectos hemodinámicos sistémicos, puede ser que en el futuro, esos agentes o sus congéneres estarán

indicados en el verdadero tratamiento del SHR.

PROBLEMAS SIN RESOLVER

Lo más importante sin resolver, se ha relacionado con la retención de sodio, y con el aparente incremento en la sensibilidad tubular renal a aldosterona, la resistencia a la hormona atrial natriurética y los mecanismos fundamentales de vasoconstricción periférica. La clarificación de esos aspectos, puede ser fundamental para entender la retención de sodio. El conocimiento claro de los cambios hemodinámicos esplácnicos, también es requerido. Son fundamentales las diferencias entre pacientes que forman ascitis como un mecanismo de sobreflujo, con quienes parecen tener hipovolemia arterial central.

Con respecto al papel de la reducción de la perfusión renal, se necesitan evaluaciones adicionales más amplias y aclarar datos sobre la relación entre presión y flujo sanguíneo renal en enfermedad hepática. Son necesarios datos más definidos sobre el papel de los cistenil-leucotrienos (usando específicamente antagonistas de LTD₄), y sobre el papel de otros mediadores que incrementan el tono vascular y la función renal mesangial (tales como factor activador plaquetario y del endotelio).

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CONCLUSIONES

La insuficiencia renal oligúrica tiende a ocurrir fundamentalmente al final del curso clínico de la cirrosis alcohólica, con marcados disturbios de la función hepática, ascitis e hipovolemia arterial. Numerosos datos de cirrosis avanzada tales como sangrado gastrointestinal, formación de ascitis, secuestro de sangre y líquidos en las extremidades inferiores, así como la disminución de la resistencias vasculares periféricas, se combinan para comprometer el volumen sanguíneo arterial efectivo. Ante estos hallazgos clínicos, no sorprende que haya niveles plasmáticos elevados de angiotensina, hormona antidiurética y catecolaminas, con vasoconstricción renal y disminución en la perfusión. Ahora se conoce que pacientes hospitalizados con niveles normales de creatinina, pueden tener en realidad una disminución significativa de la función renal y del filtrado glomerular, presumiblemente sobre la base de la contracción marcada de la circulación arterial.

Ante estas circunstancias, la insuficiencia renal aguda no es una sorpresa y disminuye méritos al término de Síndrome Hepato-Renal. Este término en realidad describe únicamente a esos pacientes con enfermedad hepática avanzada, donde el volumen sanguíneo efectivo parece ser normal. Esto

es difícil de detectar clínicamente y puede requerir monitoreo hemodinámico, examinando la influencia de la expansión de volumen sobre los parámetros hemodinámicos centrales.

Existe, probablemente, un pequeño número de pacientes que tienen una causa única de vasoconstricción renal, en ausencia de compromiso de volumen sanguíneo efectivo. La causa de este incremento en la resistencia vascular renal es desconocida, pero está posiblemente relacionada a alteraciones intrarrenales en la síntesis de prostaglandinas.

El tratamiento del Síndrome Hepato-Renal es insatisfactorio, ya que estos pacientes no responden a la implantación de válvula de Le Veen u otras formas de redistribución de volumen. Los calcioantagonistas y sus congéneres prometen ser provechosos para el futuro.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Papper S et al. THE HEPATORENAL SYNDROME. Clin Nephrol. 1975; 4:41-4.
- 2.- Mortimer L et al. PATHOPHYSIOLOGY OF THE HEPATORENAL SYNDROME AND POTENTIAL FOR THERAPY. Am J Cardiol. 1987; 68:66-72.
- 3.- Wilkinson S P, Moore K P and Arroyo V. PATHOGENESIS OF ASCITES AND HEPATORENAL SYNDROME. Gut Supplement.(1) 1991; S12- S17.
- 4.- Moore K P, Ward P, Taylor G W, Williams R. URINARY EXCRETION OF SYSTEMIC AND RENAL METABOLITES OF PROSTACYCLIN AND THROMBOXANE IN DECOMPENSATED LIVER DISEASE AND HEPATORENAL SYNDROME. Gastroenterology 1991;100:1069-77.
- 5.- Papper S, Belsky J L and Bleifer K H. RENAL FAILURE IN LAENNEC'S CIRRHOSIS OF THE LIVER. Medicine 1988;37: 299-316.
- 6.- Conn H O et al. A RATIONAL APPROACH TO THE HEPATORENAL SYNDROME. Gastroenterology 1987;65:321-340.
- 7.- Kowalski H J and Adelman W H. CARDIAC OUTPUT AT REST IN LAENNEC'S CIRRHOSIS. J Clin Invest 1972;32:1025-33.

- 8.- Shear L, Hall P W and Gabuzda G J. RENAL FAILURE IN PATIENTS CIRRHOSIS FOR THE LIVER. II. FACTORS INFLUENCING MAXIMAL URINARY FLOW RATE. Am J Med 1965;39:199-209.
- 9.- Baldus W P et al. RENAL CIRCULATION IN CIRRHOSIS: OBSERVATION BASE ON CATHETERIZATION OF THE RENAL VEIN. J Clin Invest 1964;43: 1098-97.
- 10.-Kew Mc et al. RENAL AND INTRARENAL BLOOD FLOW IN CIRRHOSIS OF THE LIVER. Lancet 1971;2:504-9.
- 11.-Kew Mc et al. RENAL BLOOD FLOW IN MALIGNANT DISEASE OF THE LIVER Gut 1972; 13:421-26.
- 12.-Cohn J N. RENAL HEMODYNAMIC ALTERATIONS IN LIVER DISEASE. Kidney 1976; 2:225-34.
- 13.-Epstein M and Shneider N. RELATIONSHIP OF SYSTEMIC AND INTRARENAL HEMODYNAMICS IN CIRRHOSIS. J Lab Clin Med 1977;89:1175-87.
- 14.-Ring-Larsen H and Hesse B. EFFECT OF PORTAL-SYSTEMIC ANASTOMOSIS ON RENAL HEMODYNAMICS IN CIRRHOSIS. Gut 1976;17:865-70.
- 15.-Schroeder et al. EFFECT OF A PORTOCAVAL OR PERITONEO-VEIN SHUNT ON RENIN IN THE HEPATORENAL SYNDROME. Kidney Int 1979;35:54-61.
- 16.-Tristani F E and Cohn J N. SYSTEMIC AND RENAL HEMODYNAMICS IN OLIGURIC HEPATIC FAILURE, EFFECT OF VOLUME EXPANSION. J Clin Invest.1987;47:1894-1906.

- 17.-Papper S. RENAL FAILURE IN CIRRHOSIS. Ann Intern Med 1990
87:759-62.
- 18.-Blendis J M et al. THE EFFECT OF PERITONEO-VEINUS
SHUNTING ON CATECHOLAMINE METABOLISM IN PATIENTS WITH
HEPATIC CIRRHOSIS. Hepatology 1987;7:144-8.
- 19.-Domn M J. RENAL PROSTAGLANDINS INFLUENCES ON EXCRETION OF
SODIUM AND WATER, THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM RENAL BLOOD
FLOW AND HYPERTENSION. Kidney 1989;4:189-114.
- 20.-Boyer T D and Reynolds T C. EFFECT OF INDOMETHACIN AND
PROSTAGLANDIN A1 ON RENAL FUNCTION AND PLASMA RENIN
ACTIVITY IN ALCOHOLIC LIVER DISEASE. Gastroenterology
1979;77:215-22.
- 21.-Levy M and Wexler M J. RENAL PERFUSION IN CIRRHOTIC DOGS
DEPENDENCE ON INTRARENAL PROSTAGLANDINS. Clin Inv Med
1981;4:36-8.
- 22.-Tobin M et al. THE ROLE OF PROSTAGLANDIN E IN THE RENAL
FUNCTION OF PATIENTS WITH CIRRHOSIS. In Abstracts of the
American Society of nephrology 1978 31-A
- 23.-Arroyo V et al. SYMPATHETIC NERVOUS ACTIVITY,
RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM AND RENAL SYNTHESIS OF
PROSTAGLANDINS IN CIRRHOSIS RELATIONSHIP TO FUNCTIONAL
RENAL FAILURE. Hepatology 1981;1:492.
- 24.-Freeman J G et al. EFFECT OF ISOSORBIDE NITRATE,
VERAPAMIL AND LABETALOL ON PORTAL PRESSURE IN CIRRHOSIS
OF THE LIVER. Br Med J 1985;291:561-2.

- 25.--Zusman K M et al. THE TREATMENT HEPATORENAL SYNDROME WITH INTRARENAL ADMINISTRATION OF PROSTAGLANDIN. Prostaglandins 1979;13:819-38.
- 26.--Shear L and Hall P W. RENAL FAILURE IN PATIENTS WITH CIRRHOSIS OF THE LIVER 1. CLINICAL AND PATHOLOGICAL CHARACTERISTICS. Am J Med 1985;39:184-98.
- 27.--Fernández-Seares J et al. SYSTEMIC AND REGIONAL HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS AND ASCITES WITH AND WITHOUT FUNCTIONAL RENAL FAILURE. Gastroenterology 1989;97:1384-12.
- 28.--Schroeder E T and Shear L. RENAL FAILURE IN PATIENTS WITH CIRRHOSIS OF THE LIVER 2. EVALUATION OF INTRARENAL BLOOD FLOW BY PARAMINOHIPPURATE EXTRACTION AND RESPONSE TO ANGIOTENSIN. Am J Med 1987;43:887-96.
- 29.--Zipser R D et al. PROSTAGLANDINS: MODULATORS OF THE RENAL FUNCTION AND PRESSOR RESISTANCE IN CHRONIC LIVER DISEASE. J Clin Endocrin Metab 1979;48:885-98.
- 30.--Rimola A Gines P and Arroyo V. URINARY EXCRETION OF 6-KETO-PROSTAGLANDIN, THROMBOXANE B2 AND PROSTAGLANDIN E2 IN CIRRHOSIS WITH ASCITES: RELATIONSHIP TO FUNCTIONAL RENAL FAILURE (HEPATO-RENAL SYNDROME). J Hepatol 1986; 3:111-7.
- 31.--Ring-Larsen H. RENAL BLOOD FLOW IN CIRRHOSIS: RELATION TO SYSTEMIC AND PORTAL HEMODYNAMICS AND LIVER FUNCTION. Scand J Clin Lab Invest 1987;37:635-42.

- 32.-Moore K P et al. URINARY EXCRETION OF SYSTEMIC AND RENAL METABOLITES OF PROSTACYCLIN AND THROMBOXANE IN DECOMPENSATED LIVER DISEASE AND HEPATORENAL SYNDROME. Gastroenterology 1991;100:1069-77.
- 33.-Morgan T R et al. PLASMA HUMATRIALNATRIURETIC FACTOR IN CIRRHOSIS AND ASCITES WITH AND WITHOUT FINCTIONAL RENAL FAILURE. Gastroenterology 1988;95:1641-7.
- 34.-Reichen J L. VERAPAMIL FAVOURABLY INFLUENCES MICROVASCULAR EXCHANGE AND FUNCTION IN RATS WITH CIRRHOSIS OF THE LIVER. J Clin Invest 1986;78:448-55.
- 35.-Loutzenhiser R and Epstein M. CALCIUM ANTAGONIST AND THE KIDNEY Hosp Pract 1987;22:63-76.