



Agentes acuareáticos

W. Jiménez

Laboratorio Hormonal. Hospital Clínic. Barcelona.

PATOGÉNESIS DE LA RETENCIÓN DE AGUA EN LA CIRROSIS

La retención renal de agua es un trastorno frecuente en los pacientes cirróticos con ascitis. En algunos individuos este defecto no es muy importante y sólo se pone de manifiesto al evaluar la capacidad renal de excretar una sobrecarga de agua. En otros, el trastorno es muy intenso y los pacientes incluso son incapaces de producir orina hipotónica. En estos casos la retención renal de agua da lugar al desarrollo de hiponatremia dilucional e hiposmolaridad¹. Inicialmente se pensó que esta anomalía estaba causada por una disminución del aporte de sodio a la porción ascendente del asa de Henle². Estudios posteriores sin embargo, han demostrado que el aclaramiento de agua libre en la cirrosis está estrechamente relacionado con el filtrado glomerular. Aquellos pacientes que después de recibir una sobrecarga de agua muestran un aclaramiento de agua libre (C_{H_2O}) negativo son los que presentan síndrome hepatorenal¹. Estos estudios indican que la incapacidad de excretar agua libre en los pacientes cirróticos con ascitis es parcialmente debida a un descenso en la cantidad de sodio filtrado y a un incremento en la reabsorción proximal de este ion. Además existen numerosas indicaciones clínicas y experimentales que indican que la hormona antidiurética (ADH) juega un importante papel en la patogénesis de este trastorno.

La ADH es un nonapéptido cíclico producido y secretado por el sistema hipotalámico-neurohipofisario en respuesta a incrementos de la osmolaridad plasmática o a descensos en la presión arterial³. Esta hormona interviene de forma fundamental en la regulación del balance de agua y la homeostasis cardiovascular. La ADH también juega un importante papel en la alteración de la excreción de agua en la cirrosis. Los niveles plasmáticos de ADH se encuentran elevados en la mayoría de pacientes cirróticos con ascitis y están inversamente relacionados con el grado de excreción de agua libre^{4,5}. Estudios longitudinales en ratas cirróticas con ascitis han demostrado que el aumento en los niveles de ADH se correlaciona marcadamente con la aparición de retención acuosa. Por otra parte, cuando las ratas cirróticas presentan una deficiencia congénita en la

producción de ADH no desarrollan el trastorno en la excreción de agua⁶. El aumento en los niveles plasmáticos de ADH en la cirrosis es debido a un estímulo no relacionado con cambios en la osmolaridad. La mayoría de pacientes con niveles elevados de esta hormona presentan un grado de hiponatremia que suprimiría la secreción hipofisaria de ADH en individuos sanos³. Además, la ADH en los pacientes cirróticos con ascitis se correlaciona con la actividad renina plasmática y con la concentración plasmática de noradrenalina y se suprime mediante maniobras que tienden a incrementar el volumen arterial efectivo, como la inmersión en agua hasta el cuello o la inserción de una derivación peritoneo-venosa^{1,3,7}. Por último el bloqueo de los receptores vasculares de la ADH disminuye significativamente la presión arterial en ratas cirróticas con ascitis y retención acuosa, un fenómeno que no se observa en ratas control⁸. Estos resultados indican que la hipersecreción de ADH contribuye al mantenimiento de la presión arterial en la cirrosis y sugieren que el mecanismo que estimula la producción de esta hormona es la hipotensión arterial.

Los efectos biológicos de la ADH están mediados por tres subtipos diferentes de receptores, los receptores V_{1a} , V_{1b} y V_2 ⁹. Los receptores tipo V_1 activan la fosfolipasa C y movilizan el calcio intracelular. La interacción de la ADH con el receptor V_{1a} da lugar a la mayor parte de las acciones cardiovasculares de esta hormona¹⁰. El receptor V_{1a} también interviene en la glucogénesis hepática, la agregación plaquetaria y la contracción uterina. La activación del receptor V_{1b} produce la liberación de hormona adrenocorticotropa en la glándula hipofisaria. En el riñón, la ADH ejerce su efecto antidiurético a través del 3'-5'-adenosin monofosfato cíclico (AMPC), vía metabólica que se activa tras la interacción de la hormona con el receptor V_2 ⁹. La ADH incrementa la permeabilidad al agua en las porciones cortical y medular del túbulo colector renal. Este efecto hidrosmótico está mediado por la inserción de la acuaporina-2 (AQP-2) en la membrana luminal de las células epiteliales del túbulo colector. La AQP-2 es un canal molecular de agua localizado en vesículas citoplasmáticas próximas a la luz tubular¹¹. En condiciones basales la membrana luminal de las células epiteliales es prácticamente impermeable,

mientras que la membrana basolateral es altamente permeable al agua. El efecto hidroosmótico de la ADH se inicia tras la unión de la hormona al receptor V_2 en la membrana basolateral¹⁰. Este se encuentra acoplado al enzima adenil ciclasa mediante una proteína G, la cual estimula el enzima. La estimulación de la adenil ciclasa origina la formación de AMPc a partir de ATP que, a su vez, activa una proteína quinasa citosólica que promueve la inserción de la AQP-2 en la membrana luminal de la célula tubular renal (fig. 1).

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

Desde un punto de vista teórico y de acuerdo con lo anteriormente expuesto la reabsorción tubular renal de agua se puede modificar reduciendo los niveles circulantes de ADH, bloqueando los receptores V_2 renales, modificando la formación de AMPc o inhibiendo la actividad de los canales transportadores de agua.

La primera posibilidad la podemos llevar a término administrando agonistas de los receptores k-opioide. Estas sustancias incrementan el volumen urinario y disminuyen la osmolaridad urinaria debido a su efecto inhibitorio sobre la secreción de ADH¹². El compuesto de esta naturaleza más desarrollado es el RU-51559, también conocido como niravolina. Los receptores k-opioide se localizan en el núcleo supraóptico y en la neurohipófisis¹³ y modulan la liberación de ADH modificando la eficacia de los potenciales de acción en las terminaciones nerviosas neurohipofisarias¹⁴.

La segunda posibilidad (bloquear el receptor V_2 de la ADH) ha sido ampliamente demostrada me-

dante compuestos peptídicos que producen acuaré- sis en animales de experimentación. Además, en 1987, Manning y cols.¹⁵ demostraron que no se requería una estructura cíclica para la interacción entre el receptor y el antagonista lo que permitió el desarrollo de los diversos antagonistas V_2 no peptídicos que se encuentran actualmente en evaluación.

La tercera estrategia terapéutica viene representada por la demeclociclina, que fue el primer inhibidor renal de la ADH utilizado en el hombre. Esta tetraciclina interfiere la formación de AMPc en los trayectos medular y cortical del túbulo colector renal. La administración de demeclociclina incrementa el C_{H_2O} y la concentración sérica de sodio en pacientes cirróticos con ascitis e hiponatremia dilucional¹⁶.

Por último, diversos estudios sugieren que en las ratas cirróticas con ascitis se produce una alteración en la abundancia y/o el mecanismo de acción de la AQP-2^{17,18}, por lo que esta molécula también ha de ser considerada entre las posibles dianas terapéuticas del síndrome de retención acuosa en la cirrosis. Sin embargo, en la actualidad no existe ningún agente modulador de la AQP-2 y la demeclociclina produce un importante deterioro en la función renal en los pacientes cirróticos, por lo que el espectro de los agentes acuaréticos queda reducido a los agonistas del receptor k-opioide y los antagonistas del receptor V_2 de la ADH.

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR V_2

Los primeros antagonistas V_2 desarrollados fueron de naturaleza peptídica, sin embargo aunque estas sustancias resultaron efectivas en animales de experimentación, no han podido ser utilizados clínicamente porque se comportan como agonistas en el ser humano. Para resolver este problema desde 1992 se han venido produciendo antagonistas no peptídicos del receptor V_2 . Estos pueden ser administrados oralmente y han demostrado su eficacia acuarética en animales de experimentación y seres humanos. En el momento actual disponemos de diversos antagonistas selectivos (en mayor o menor grado) del receptor V_2 de la ADH. Entre los más ampliamente caracterizados se encuentran los de la familia OPC (31260 y 41061)^{19,20}, el VPA-985²¹ y el SR121463²². Existen diversos estudios que describen los efectos de estos antagonistas en la cirrosis. El OPC-31260 ha demostrado actividad acuarética en estudios agudos realizados en pacientes y ratas con cirrosis^{23,24}. Sin embargo, estudios crónicos en ratas cirróticas con hiponatremia dilucional pusieron de manifiesto que este agente mantiene su eficacia acuarética única-

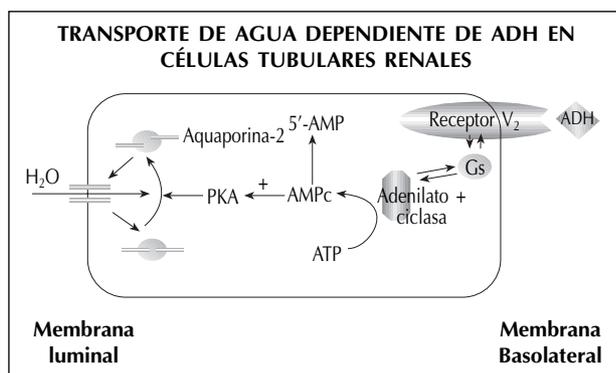


Fig. 1.—Transporte de agua dependiente de ADH en células tubulares renales. AMP: adenosín monofosfato; AMPc: adenosín monofosfato cíclico; ATP: adenosín trifosfato; Gs: proteína G; PKA: proteín quinasa A.

mente durante los primeros dos días de tratamiento²⁵. Además, estudios de ligado utilizando tejido renal humano indican que el OPC-31260 también es un antagonista del receptor V_{1a} ²². El OPC-41061 ha mostrado una selectividad mayor para los receptores V_2 y mantiene su efecto acuareético en ratas normales durante períodos de administración de hasta diez días²⁰. El VPA-985 es un antagonista altamente selectivo del receptor V_2 que incrementa la excreción de agua, la concentración sérica de sodio y la osmolaridad plasmática²¹. Su eficacia acuareética ha sido evaluada en pacientes cirróticos, en los cuales produjo un incremento dosis-dependiente en el flujo urinario y la osmolaridad plasmática a dosis únicas de hasta 300 mg²⁶. Por último las características farmacológicas y las propiedades acuareéticas del SR121463 se han caracterizado en diferentes modelos experimentales. Este agente no presenta efecto agonista y tiene una elevada afinidad competitiva por los receptores V_2 en tejido renal humano y de rata. En ratas normales la administración oral de este agente da lugar a un efecto acuareético puro y dosis dependiente²². En ratas cirróticas con ascitis y retención de agua la actividad del fármaco se mantiene durante todo el período de tratamiento y se asocia a la normalización de la concentración sérica de sodio y de la osmolaridad plasmática²⁷.

AGONISTAS DEL RECEPTOR KAPPA-OPIOIDE

También existen diversos estudios sobre los efectos de la niravolina en la cirrosis experimental y humana. La administración subcutánea de una única dosis de niravolina normaliza el metabolismo renal del agua y disminuye significativamente la concentración plasmática de ADH²⁸. Por otra parte la administración crónica de este compuesto durante 10 días a ratas cirróticas con ascitis da lugar produce acuareesis durante todo el período de tratamiento²⁵. La administración del agonista K-opioide también incrementa las resistencias vasculares periféricas y disminuye la secreción de aldosterona, lo que sugiere que este compuesto tiene un efecto beneficioso sobre la hemodinámica sistémica²⁵. La administración aguda de niravolina a pacientes cirróticos incrementa el volumen urinario durante las 2-3 horas después de su administración, reduce la osmolaridad urinaria por debajo de la osmolaridad plasmática e incrementa la concentración sérica de sodio. Sin embargo se observaron desórdenes de personalidad y cierto grado de confusión en 2 de los ocho pacientes tratados, aunque desaparecieron poco tiempo después de iniciarse el tratamiento²⁹. La acción central de la niravolina junto a estos hallazgos,

han generado importantes reticencias contra al uso clínico de los agonistas K-opioide como agentes acuareéticos, al menos en su formulación actual.

En resumen, actualmente disponemos de abundante información demostrando que los antagonistas selectivos del receptor V_2 de la ADH son agentes terapéuticos seguros y efectivos en la cirrosis experimental y humana por lo que, con toda seguridad, en un próximo futuro dispondremos por primera vez de un tratamiento farmacológico eficaz para la retención acuosa en los pacientes cirróticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arroyo V, Ginés P, Jiménez W, Rodes J: Renal dysfunction in cirrhosis. En: Bircher J, Benhamou JP, Mc Intyre N, Rizzetto M, Rodés J (eds) *Oxford Textbook of Clinical Hepatology (Second Edition)*. Oxford Medical Publications, Oxford, pp 733-761, 1999.
2. Schedl HP, Bartter FC: An explanation for an experimental correction of abnormal water diuresis in cirrhosis. *J Clin Invest* 39: 228-261, 1960.
3. Ginés P, Berl T, Bernardi M, Bichet DG, Hamon G, Jiménez W, Liard JF, Martin PY, Schrier RW: Hyponatremia in cirrhosis: From pathogenesis to treatment. *Hepatology* 28: 851-864, 1998.
4. Bichet DG, Van Putten VJ, and Schrier RW: Potential role of increased sympathetic activity in impaired sodium and water excretion in cirrhosis. *N Engl J Med* 307: 1552-1557, 1982.
5. Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, Camps J, Rimola A, Gaya J, Costa J, Rivera F, Rodés J: Evidence that renal prostaglandins are involved in renal water metabolism in cirrhosis. *Kidney Int* 26: 72-80, 1984.
6. Linas SL, Anderson RJ, Guggenheim SJ, Robertson GL, Berl T: Role of vasopressin in impaired water excretion in conscious rats with experimental cirrhosis. *Kidney Int* 20: 173-180, 1981.
7. Bichet DG, Groves BM, Schrier RW: Mechanism of improvement of water and sodium excretion by immersion in decompensated cirrhotic patients. *Kidney Int* 24: 788-94, 1983.
8. Clària J, Jiménez W, Arroyo V, La Villa G, López C, Asbert M, Castro A, Gaya J, Rivera F, Rodés J: Effect of V_1 -vasopressin receptor blockade on arterial pressure in conscious rats with cirrhosis and ascites. *Gastroenterology* 100: 4-501, 1991.
9. Bichet DG: Vasopressin receptors in health and disease. *Kidney Int* 49: 1706-1711, 1996.
10. Jard S: Mechanisms of action of vasopressin and vasopressin antagonists. *Kidney Int* 34: S38-S42, 1988.
11. Knepper MA, Wade JB, Terris J, Ecelbarger CA, Marples D, Mandon B, Chou CL, Kishore BK, Nielsen S: Renal aquaporins. *Kidney Int* 50: 1712-1717, 1996.
12. Slizgi GR, Ludens JH: Studies on the nature and mechanism of the diuretic activity of the opioid analgesic ethylketocyclazocine. *J Pharmacol Exp Ther* 220: 585-591, 1982.
13. Mansour A, Khachaturian H, Lewis ME, Akil H, Watson SJ: Anatomy of CNS opioid receptors. *Trends Neur Sci* 11: 308-314, 1988.
14. Hamon G, Jouquey S: Kappa agonists and vasopressin secretion. *Horm Res* 34: 129-132, 1990.
15. Manning M, Przybylski JP, Olma A, Klis WA, Kruszynski M, Wo NC, Pelton GH, Sawyer WH: No requirement of cyclic conformation of antagonists in binding to vasopressin receptors. *Nature* 329: 839-840, 1987.

16. Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, Camps J, Jiménez W, Rodamilans M, Rimola A, Gaya J, Rivera F, Rodés J: Effect of demeclocycline on renal function and urinary prostaglandin E₂ and kallikrein in hyponatremic cirrhosis. *Nephron* 36: 30-371, 1984.
17. Fujita N, Ishikawa SE, Sasaki S, Fujisawa G, Fushimi K, Marumo F, Saito T: Role of water channel AQP-CD in water retention in SIADH and cirrhotic rats. *Am J Physiol* 269: F926-F931, 1995.
18. Fernández-Llana P, Jiménez W, Bosch-Marcé P, Arroyo V, Nielsen S, Knepper MA: Dysregulation of renal aquaporins and Na-Cl cotransporter in CCl₄-induced cirrhosis. *Kidney Int* 58: 216-228, 2000.
19. Yamamura Y, Ogawa H, Yamashita H, Chihara T, Miyamoto H, Nakamura S, Onogawa T, Yamashita T, Hosokawa T, Mori T, Tominaga M, Yabuuchi Y: Characterization of a novel aquaretic agent, OPC-31260, as an orally effective, nonpeptide vasopressin V₂ receptor antagonist. *Brit J Pharmacol* 105: 787-791, 1992.
20. Yamamura Y, Nakamura S, Itoh S, Hirano T, Onogawa T, Yamashita T, Yamada Y, Tsujimae K, Aoyama M, Kotosai K, Ogawa H, Yamashita H, Kondo K, Tominaga M, Tsujimoto G, Mori T: OPC-41061, a highly potent human vasopressin V₂-receptor antagonist: pharmacological profile and aquaretic effect by single and multiple oral dosing in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 287: 860-867, 1998.
21. Albright JD, Reich MF, Delos Santos EG, Dusza JP, Sum FW, Venkatesan AM, Coupet J, Chan PS, Ru X, Mazandarani H, Bailey T: 5-Fluoro-2-methyl-N- [5H-pyrrolo[2,1-c]-[1,4]benzodiazepin-10(11H)-ylcarbonyl]-3-chlorophenyl]benzamide (VPA-985): an orally active arginine vasopressin antagonist with selectivity for V₂ receptors. *J Med Chem* 14: 2442-2444, 1998.
22. Serradeil-Le Gal C, Lacour C, Valette G, García G, Foulon L, Galindo G, Bankir L, Pouzet B, Guillón G, Barberis C, Chicot D, Jard S, Vilain P, García C, Marty E, Raufaste D, Brosard G, Nisato D, Maffrand JP, Le Fur G: Characterization of SR121463A, a highly potent and selective, orally active vasopressin V₂ receptor antagonist. *J Clin Invest* 98: 2729-2738, 1996.
23. Tsuboi Y, Ishikawa SE, Fujisawa G, Okada K, Saito T: Therapeutic efficacy of the non-peptide AVP antagonist OPC-31260 in cirrhotic rats. *Kidney Int* 46: 237-244, 1994.
24. Inoue T, Ohnishi A, Matsuo A, Kawai B, Kunihiko N, Tada Y, Koizumi F, Chau T, Okada K, Yamamura Y, Tanaka T: Therapeutic and diagnostic potential of a vasopressin-2-antagonist for impaired water handling in cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther* 63: 561-570, 1998.
25. Bosch-Marcé M, Poo JL, Jiménez W, Bordás N, Leivas A, Morales-Ruiz M, Muñoz RM, Pérez M, Arroyo V, Rivera F, Rodés J: Comparison between two aquaretic drugs (niravoline vs OPC-31260) in cirrhotic rats with ascites and water retention. *J Pharmacol Exp Ther* 289: 194-201, 1999.
26. Guyader D, Ellis-Grosse EJ, Burke JT, Orcyk GP: Dynamics effects of a novel, non-peptide ADH (V₂) antagonist in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 28: 559A, 1998.
27. Jiménez W, Serradeil-Legal C, Ros J, Cano C, Cejudo P, Morales-Ruiz M, Arroyo V, Pascal M, Rivera F, Maffrand JP, Rodés J: Long-term aquaretic efficacy of a selective nonpeptide V₂ vasopressin receptor antagonist SR121463A in cirrhotic rats. *J Pharmacol Exp Ther* 295: 83-90, 2000.
28. Bosch-Marcé M, Jiménez W, Angeli P, Leivas A, Clària J, Graziotto A, Arroyo V, Rivera F, Rodés J: Aquaretic effect of the k-opioid agonist RU 51599 in cirrhotic rats with ascites and water retention. *Gastroenterology* 109: 217-223, 1995.
29. Gadano A, Moreau R, Trombino C, Giuily N, Valla D, Agustín M, Sinnassamy P, Lebrec D: Aquaretic effect of niravoline in patients with cirrhosis. *Hepatology* 24: 1285 (abstract), 1996.