



Mecanismos responsables de la vasodilatación periférica en la cirrosis hepática

J. M. López Nova e I. Montañés

Instituto Reina Sofía de Investigación Nefrológica. Departamento de Fisiología y Farmacología. Universidad de Salamanca. Salamanca.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con cirrosis hepática tienen a menudo una alteración de la función renal que da como resultado retención de agua y sodio, formación de ascitis y edema. Además estos pacientes tienen una disminución en la respuesta natriurética a la expansión del volumen extracelular. En los años 70 se habían formulado dos teorías para explicar este fenómeno la clásica teoría del infralleno y la más recientemente formulada del sobreflujo^{1,2}. Ambas teorías se detallan en las figuras 1 y 2. Posteriormente, ya a finales de los 80, se propuso una tercera teoría que postula que la vasodilatación arterial periférica es la primera y la más importante circunstancia que ocurre en la cirrosis hepática, siendo la retención renal sodio y agua, secundaria a la disminución del llenado del árbol vascular incluso en presencia de un aumento del volumen del fluido intravascular³. En este artículo, analizaremos esta hipótesis a partir de los datos obtenidos en un modelo de cirrosis hepática experimental inducido por la administración conjunta de fenobarbital en el agua de bebida y tetracloruro de carbono por inhalación, que fue desarrollado en los años 60 por Mac Lean y cols.⁴ y modificado por nosotros^{5,6} para hacerlo aplicable a los estudios de función renal.

DISTRIBUCIÓN DE LOS COMPARTIMENTOS LÍQUIDOS DEL ORGANISMO

Cambios en los compartimentos del agua corporal

En los primeros estudios realizados sobre este modelo experimental de cirrosis, demostramos que

Correspondencia: José M. López Nova
Departamento de Fisiología y Farmacología
Universidad de Salamanca
Edificio Departamental
Campus Miguel de Unamuno
37007 Salamanca
E-mail: jmlnova@gugu.usal.es

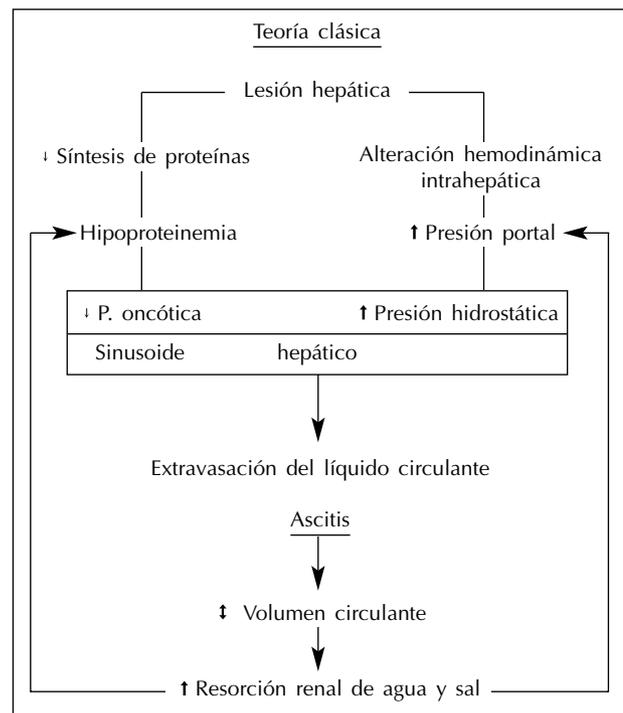


Fig. 1.—Esquema de la teoría del infralleno.

la retención renal de agua y sal característica de esta enfermedad ocurre en ausencia de disminución del filtrado glomerular como se demuestra en la figura 3⁷. Además, los estudios de micropunción demostraron que las ratas con cirrosis hepática tienen un aumento de la reabsorción tubular de sodio y agua tanto en el túbulo proximal como en el túbulo distal^{7,8}. Los animales cirróticos estudiados antes de la aparición de ascitis o en los que se prevenía la misma manteniéndolos con una dieta baja en sodio, tenían volúmenes líquidos extracelulares e intracelulares aumentados. El aumento en volumen intravascular es debido al aumento en el volumen plasmático, ya que el volumen eritrocitario total es similar en las ratas cirróticas y en los con-

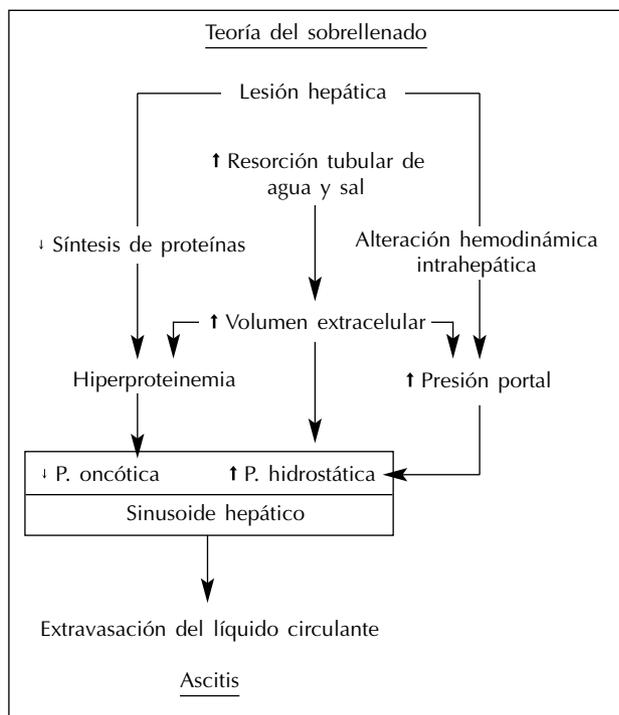


Fig. 2.—Esquema de la teoría del sobrellenado.

troles⁹. Linas y cols.¹⁰ han encontrado también aumentos en el volumen intravascular en las ratas cirróticas. Estos datos nos permiten concluir que, antes de la aparición del edema, las ratas cirróticas tienen aumento del líquido extracelular, que está distribuido de forma similar en el espacio intravascular y en el intersticial.

Otra diferencia entre las ratas controles y las cirróticas es la forma en que acomodan una infusión de salino en el espacio extracelular. Así, una hora después de la administración de salino a una velocidad del 3% del peso corporal durante 30 minutos (lo que hace un total de alrededor de 10 ml) las ratas cirróticas y las ratas controles tenían aumentos similares en el volumen intersticial (alrededor de 6,5 ml). Sin embargo, el volumen plasmático estaba elevado en las ratas cirróticas (alrededor de 2,2 ml) comparado con lo observado en los controles (alrededor de 1,4 ml). Esta diferencia en volumen se debía a un aumento en la excreción de fluido en los animales controles en relación a los animales cirróticos⁹. Después de la infusión de albúmina (una maniobra que desplaza fluido desde el espacio intersticial al espacio intravascular), el volumen intersticial disminuía a una mayor velocidad en los animales controles que en los animales cirróticos, y el flujo urinario fue también mayor en los animales

controles. Después de estos primeros momentos, el flujo intersticial-intravascular fue mayor en las ratas cirróticas que en los controles⁹.

Intercambio intravascular intersticial

Otro fenómeno que se ha investigado en los animales cirróticos, es la posible alteración en el intercambio intravascular-intersticial, así como en la regulación de la fisiología intersticial. En pacientes con cirrosis hepática se han encontrado alteraciones que sugieren modificaciones en el intercambio de fluido entre el espacio intravascular y el espacio intersticial¹¹.

El primer resultado importante observado en ratas cirróticas y sin ascitis fue que mientras que los animales controles tenían presiones intersticiales subatmosféricas, según se ha descrito ya por varios autores^{12,13}, las ratas cirróticas tenían presiones ligeramente positivas (fig. 4). Estos datos indican que aunque estos animales no tenían edemas aparentes, las características de compartimento intersticial estaban ya modificadas. Además, los animales controles mostraban un aumento moderado de la presión intersticial en respuesta al aumento del volumen extracelular con salino, y una clara disminución en la presión intersticial en respuesta al secuestro del líquido extracelular dentro del volumen circulante mediante la inyección de albúmina intravenosa¹³. En contraste, la presión intersticial en las ratas cirróticas no se modificaba de forma significativa después de la infusión de salino, y tenía un pequeño aumento transitorio después de la infusión de albúmina (fig. 3), indicando también la presencia de una alteración en la regulación del intercambio de fluido entre los espacios intravascular e intersticial, o en los mecanismos adaptativos del espacio intersticial a los cambios en el volumen. Debido al hecho de que estas maniobras pueden causar cambios efectivos en el volumen intersticial, la capacitancia intersticial (Δ volumen/ Δ presión) está muy aumentada en los animales cirróticos, lo que es fácilmente observable a partir de las curvas que relacionan la presión y volumen obtenidos de los datos anteriormente mencionados¹³.

Otro resultado interesante es que mientras en las ratas controles existe una buena equivalencia entre los espacios de distribución de albúmina y de glóbulos rojos marcados con cromo en cualquier condición experimental, en los animales cirróticos ambos espacios son similares en condiciones basales, pero después de la expansión del volumen extracelular o de la infusión de albúmina, el espacio de distribución para la albúmina es mucho mayor que

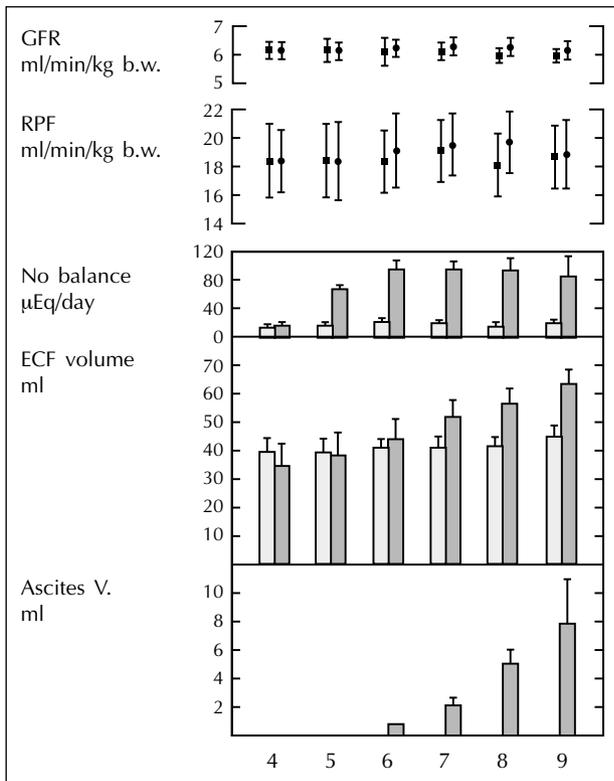


Fig. 3.—Secuencia temporal de cambios en el Filtrado glomerular (GFR), flujo plasmático renal (RPF), balance de sodio, volumen del fluido extracelular (ECF) y volumen de ascitis en ratas cirróticas. Los datos se expresan como media ± ESM.

el espacio distribución de los glóbulos rojos marcados (fig. 5). Estos resultados sugieren que la expansión del volumen plasmático induce en los capilares de las ratas cirróticas una pérdida de proteínas desde el espacio intravascular al intersticial. Esta pérdida de proteínas en las ratas cirróticas había sido sugerida previamente por nosotros utilizando métodos indirectos¹⁴ y es compatible con las observaciones de la pérdida de proteínas plasmáticas que se han observado en los pacientes con cirrosis hepática¹¹.

ESTUDIOS HEMODINÁMICOS

Hemodinámica sistémica

Al igual que ocurre en los pacientes con cirrosis hepática, las ratas con cirrosis hepática experimental tienen una disminución en la presión arterial media que se acompaña por un aumento¹⁴⁻¹⁶, o pequeña variación en el gasto cardíaco¹⁰. De esta forma, la

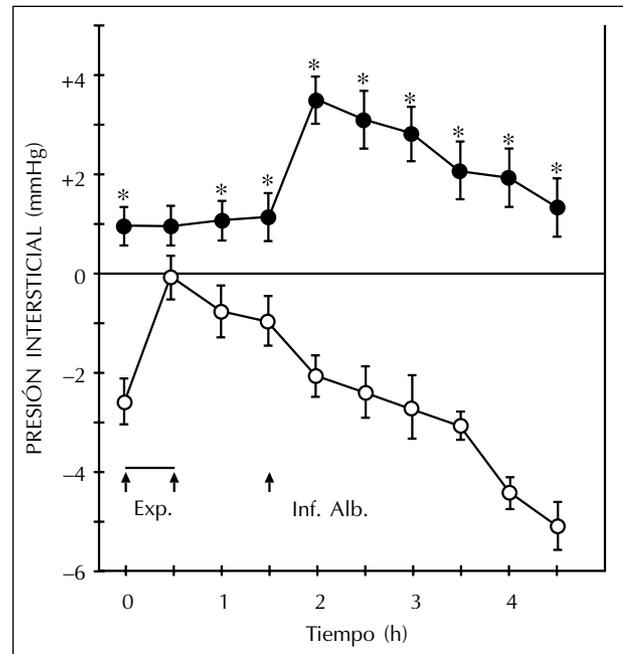


Fig. 4.—Cambios en la presión intersticial en ratas controles (círculos blancos) y cirróticas (círculos negros) en condiciones basales (0), después de una expansión de volumen extracelular (EXP) y de una infusión de albúmina (inf alb).

presión arterial media disminuida está basada en disminución de las resistencias vasculares periféricas. Se han observado alteraciones similares en perros con cirrosis hepática inducida por dimetilnitrosamina¹⁷ o ligadura del conducto biliar^{18,19}. Además, animales

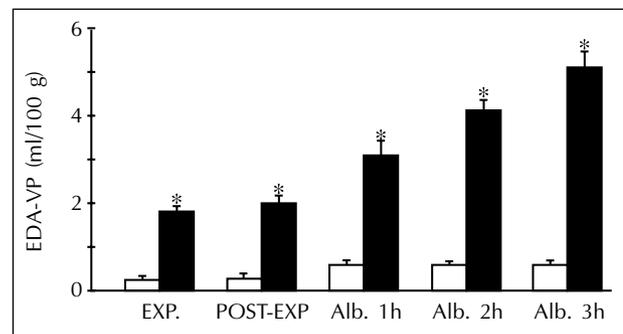


Fig. 5.—Diferencia entre el espacio de distribución de albúmina (EDA) y el volumen plasmático (VP) medido con eritrocitos marcados en ratas cirróticas (columnas llenas) y en ratas controles (columnas blancas) en condiciones basales, después de una expansión de volumen extracelular (EXP) y de una infusión de albúmina (ALB). Los datos se expresan como media ± ESM. Los asteriscos representan diferencias significativas con respecto a los animales controles.

con hipertensión portal por ligadura crónica y aguda de la vena porta pero sin daño hepatocelular tienen también una alteración circulatoria hiperdinámica similar a la anteriormente descrita^{20,21}.

En relación a la distribución periférica de este gasto cardíaco aumentado, los datos de Vorobioff y cols.¹⁵ y de nuestro laboratorio¹⁶ demuestran que, comparados con los animales controles, las ratas cirróticas tienen un aumento del flujo sanguíneo a través del riñón y de los órganos espláncnicos. Como consecuencia de ello, el flujo venoso portal está muy aumentado en los animales cirróticos. Sin embargo, la mayor diferencia entre nuestros datos y los de Vorobioff y cols.¹⁵, es que mientras nuestros animales tienen solamente una pequeña cantidad de cortocircuitos portosistémicos, los de Vorobioff y cols. Tienen una gran variabilidad en el porcentaje cortocircuitos que oscilan entre el 1 y 97% del flujo venoso portal. La explicación más lógica para estas diferencias podría ser el hecho de que nosotros hemos hecho estos estudios en animales sin ascitis, mientras que los de Vorobioff y cols. tienen cantidades variables de ascitis.

El mecanismo responsable de esta alteración hemodinámica circulatoria no está claro. Se ha sugerido tanto en los cirróticos humanos²² como en los perros y ratas con ligadura portal^{18,19} o en las ratas con ascitis¹⁵, que la alteración hiperdinámica sistémica está basada en la gran cantidad de cortocircuitos portosistémicos observados que funcionarían como una fístula arteriovenosa, una situación que se ha demostrado que produce también una circulación hiperdinámica sistémica. Sin embargo, nosotros hemos observado aumento del gasto cardíaco y disminución de las resistencias periféricas vasculares en ratas cirróticas con una cantidad de cortocircuitos portosistémicos prácticamente nula^{15,16}. De hecho, Vorobioff y cols. no fueron capaces de encontrar ninguna correlación entre la cantidad de cortocircuitos presentes en sus animales y la circulación hemodinámica sistémica. Nuestra hipótesis es que el aumento en el gasto cardíaco está basado fundamentalmente en la disminución de las resistencias periféricas y en el aumento subsiguiente del retorno venoso, que es un fenómeno compensatorio a la vasodilatación periférica en presencia de un aumento del volumen plasmático, como también se ha sugerido en perros cirróticos con ligadura del conducto biliar¹⁸.

Función cardíaca

Hay otro punto sobre las características de la circulación de estos animales que merece discusión.

Debido al hecho de las bajas resistencias periféricas, el corazón de los animales con cirrosis experimental trabaja con una baja postcarga, lo cual le permite una gran eficacia de bombeo. Se ha descrito una alteración similar en animales con fístulas aorto-cavas crónicas²³ o con cortocircuitos portosistémicos²⁴. Sin embargo, en esta situación hiperdinámica, el corazón desarrolla una capacidad disminuida para bombear frente a aumentos de la postcarga, de hecho, el gasto cardíaco disminuye realmente cuando se aumenta la presión arterial y las resistencias periféricas con la angiotensina II²⁵. También se ha descrito una disminución en el gasto cardíaco en las ratas cirróticas después de aumentar la precarga mediante la expansión del volumen plasmático¹⁴. Otra maniobra que aumenta el retorno venoso, la anastomosis portocava terminolateral, induce también una disminución del gasto cardíaco en las ratas cirróticas pero no en las ratas controles²⁶. Sin embargo, esta disminución del gasto cardíaco secundaria a un aumento de la precarga cardíaca era moderada, y no estaba acompañada por ninguna alteración funcional grave, tal como edema pulmonar o incluso fracaso respiratorio moderado^{14,26}. Una respuesta similar del gasto cardíaco a la expansión del volumen extracelular se ha descrito por Gentilini y cols. en pacientes con cirrosis hepática y buena situación de excreción de sodio²⁷, una situación similar a la descrita para las ratas estudiadas por nosotros, así como por Cohn y cols., quienes describieron que en pacientes alcohólicos con gasto cardíaco aumentado, la infusión intravenosa de angiotensina II aumentaba las resistencias periféricas vasculares e inducía un fracaso cardíaco relativo²⁸. En nuestras ratas la única alteración histológica evidente fue un aumento moderado en la longitud de las fibras miocárdicas, que estaba acompañada por un mayor peso y volumen cardíacos. Los aumentos del peso cardíaco acompañados por disminución en la presión arterial han sido también observados en ratas con cortocircuitos portocava inducidos quirúrgicamente²⁴.

Integrando toda esta información se puede especular acerca de que la disminución crónica de la postcarga induce algún tipo de cambio adaptativo del corazón de las ratas cirróticas, caracterizado por hipertrofia moderada, con fibras ventriculares largas y mayor volumen ventricular, sin aumento en la anchura de la pared ventricular. Esta adaptación podría permitir al corazón de estos animales mantener un gasto cardíaco en presencia de unas resistencias periféricas bajas. Sin embargo, cuando aumentan resistencias periféricas por incremento de la angiotensina II o cuando se eleva la precarga por expansión del volumen extracelular, el corazón de estos ani-

males parece ser incapaz de aumentar adecuadamente la relación dP/dt , de forma que hay un fracaso ventricular relativo, con disminución del gasto cardíaco.

Vasodilatación periférica

El mecanismo de la vasodilatación periférica en la cirrosis hepática no es evidente. Hay varios factores que se han tratado de implicar en la disminución de las resistencias periféricas vasculares en la cirrosis hepática. Los más importantes son la presencia de vasodilatadores circulantes, la capacidad reducida del sistema nervioso simpático para mantener la contracción vascular tónica y la disminución en la respuesta de los lechos vasculares a agentes vasoconstrictores como la angiotensina II y la norepinefrina. Nosotros hemos estudiado algunas de estas posibilidades en nuestros modelos experimentales de ratas con cirrosis hepática.

Vasodilatadores circulantes

La existencia de factores circulantes humorales responsables de la vasodilatación periférica observada, se basa en el hecho de que estas resistencias periféricas disminuidas que se ven en las ratas *in vivo* no se observan cuando la sangre se sustituye por un fluido artificial en experimentos con miembros inferiores aislados y perfundidos²⁹. En estas condiciones las resistencias vasculares fueron similares a las de los animales controles. Loyke y Hoobler han descrito que la sangre de ratas tratadas crónicamente con tetracloruro de carbono tiene un factor que disminuye la presión arterial en ratas controles o hipertensas cuando se realiza una transfusión cruzada con la sangre de las ratas tratadas con tetracloruro³⁰. Korthius y cols.³¹ han demostrado también que la perfusión cruzada de miembros inferiores aislados de ratas normales con sangre obtenida de ratas con hipertensión portal induce una reducción significativa de las resistencias vasculares, y ellos atribuyeron este efecto a una sustancia vasodilatadora presente en el plasma.

Glucagón

Algunos estudios han sugerido que tal factor podría ser el glucagón³². De hecho, nosotros hemos observado que tanto las ratas cirróticas como las ratas con anastomosis quirúrgica portocava, modelos ambos caracterizados por una circulación hiper-

dinámica, tienen niveles aumentados de glucagón plasmático²⁶. Sin embargo, son necesarios estudios más precisos para estar completamente seguros del papel del glucagón en la dilatación periférica vascular que tienen los animales cirróticos.

Prostaglandinas

Otra sustancia con efecto vasodilatador que ha sido involucrada en la disminución de las resistencias periféricas vasculares ha sido la prostaciclina³³. Sin embargo, los niveles plasmáticos de 6-cetoPGF_{1 α} no se han encontrado claramente aumentados en ratas cirróticas sin asciti 5 que tenían vasodilatación periférica³⁴. Además, la inhibición de la ciclooxigenasa con indometacina no modifica las características hemodinámicas de los animales con hipertensión portal³⁵, que tienen también una disminución de las resistencias periféricas vasculares.

Péptido natriurético atrial

Otra sustancia vasoactiva que podría estar involucrada en la vasodilatación periférica que tienen las ratas cirróticas es el péptido natriurético atrial (PNA). El péptido natriurético atrial es una familia de péptidos sintetizados y liberados por los cardiocitos atriales de los mamíferos y que tienen un potente efecto diurético y natriurético del riñón y efectos vasorelajantes en los distintos lechos vasculares. Este péptido es capaz también de antagonizar la vasoconstricción mediada por noradrenalina y angiotensina II³⁶. Nosotros hemos medido los niveles plasmáticos de péptido natriurético atrial y hemos valorado el efecto de la expansión del volumen extracelular sobre los niveles plasmáticos de péptido natriurético atrial en ratas cirróticas sin ascitis que tenían retención moderada de sodio. No habíamos observado diferencias entre las concentraciones de creatinina plasmática o el filtrado glomerular entre los animales controles y los animales cirróticos. Los niveles plasmáticos de PNA inmunoreactivo eran mayores en los animales cirróticos que en las ratas controles. Después de la expansión del volumen extracelular, no se observaron diferencias en el filtrado glomerular o en el flujo sanguíneo renal entre las ratas cirróticas y los controles. Sin embargo, la excreción fraccional de sodio aumentó un 4,5% en las ratas controles, pero solamente a un 2,1% en las ratas cirróticas. Los niveles plasmáticos de péptido natriurético atrial aumentaron a $60,1 \pm 8,7$ pg/ml en los controles y a $134 \pm 4,1$ pg/ml en las ratas cirróticas³⁷. Hemos estudiado también el efecto de la

administración de péptido natriurético atrial exógeno en la función renal de las ratas cirróticas y controles. La infusión de péptido natriurético atrial indujo una marcada disminución de la presión arterial media tanto en las ratas controles como en las cirróticas, siendo mayor la disminución en las últimas. El péptido natriurético atrial indujo un aumento significativo en el flujo sanguíneo renal y en el filtrado glomerular que fue similar en los animales controles y en los cirróticos y que se observó solamente en el primer período de aclaramiento después de la inyección del péptido natriurético atrial. Este péptido indujo un claro aumento en el flujo sanguíneo y en la excreción de sodio en los animales controles, aunque transitorio. La misma dosis de péptido natriurético atrial produjo una respuesta mucho menos tanto en el flujo urinario como en la excreción de sodio en los animales cirróticos. La excreción fraccional de sodio, que era mucho menor en los animales cirróticos que en los controles ya en condiciones basales, aumentó en ambos grupos después de la infusión del péptido natriurético atrial, pero el aumento fue mucho menor en los animales cirróticos que en los controles³⁷.

Estos datos demuestran que en las ratas con cirrosis hepática había un aumento de los niveles plasmáticos de ANP inmunoreactivo. Los mecanismos responsables de estos niveles plasmáticos aumentados no están claros, pero el aumento del volumen plasmático parece ser una de las posibilidades más importantes, ya que se ha demostrado que la expansión de volumen plasmático induce liberación de péptido natriurético atrial por el atrio³⁸. El volumen plasmático está claramente aumentado en las ratas cirróticas incluso no ascíticas^{8,9}. Jiménez y cols. han descrito que los extractos atriales de las ratas cirróticas tienen un menor efecto natriurético que los obtenidos de ratas controles³⁹. Aunque elevados niveles plasmáticos de ANP y bajos contenidos cardíacos parecen ser resultados contradictorios, se han observado resultados parecidos en algunos modelos experimentales de hipertensión⁴⁰, sugiriendo que esta disminución del contenido cardíaco se debe a un aumento muy importante de liberación cardíaca que es mucho mayor que la síntesis cardíaca del péptido.

Otro punto importante de estos resultados es el hecho de que las ratas cirróticas eran capaces de aumentar los niveles plasmáticos de péptido natriurético atrial en respuesta al aumento al volumen extracelular. Los resultados demuestran claramente que la natriuresis y diuresis disminuida de las ratas cirróticas en respuesta a la expansión del volumen circulante^{6-9,14,41} no se debe a una disminución de la liberación del péptido natriurético atrial, sino a una acción disminuida de éste sobre el riñón.

Las razones para el menor efecto natriurético del péptido natriurético atrial en las ratas cirróticas no puede ser deducida de estos experimentos. Sin embargo, se han sugerido algunas hipótesis. En primer lugar, una disminución del número de receptores para ANP debido a la ya demostrada regulación a la baja de estos receptores⁴², podría estar involucrada en esta respuesta defectuosa. Una segunda posibilidad podría ser la presencia en los animales cirróticos de algunos mecanismos que se opongan a la acción del péptido natriurético atrial. Así, nosotros hemos demostrado un aumento de la actividad simpática en las ratas cirróticas⁴³ y la activación simpática renal parecer ser un mecanismo antinatriurético⁴⁴. De hecho, DiBona y cols. han demostrado que la denervación renal restaura parcialmente la respuesta natriurética renal al péptido natriurético atrial en las ratas cirróticas⁴⁵. Otro factor involucrado podría ser la perfusión renal disminuida que tienen estos animales. Se ha demostrado que el aumento de la presión arterial media con angiotensina II mejora mucho la natriuresis inducida por ANP en las ratas cirróticas⁴⁶. Finalmente, otra posible razón es el hecho de que el aumento en los niveles plasmáticos del péptido inmunoreactivo no se corresponda con un aumento de la actividad biológica. Sin embargo, los resultados con la inyección de ANP exógeno no parecen apoyar el hecho de que ésta sea la única razón para la falta del efecto diurético de estos altos niveles plasmáticos de péptido natriurético atrial inmunoreactivo.

Los niveles aumentados de ANP podrían jugar algún papel en la disminución de las resistencias periféricas que tienen los animales cirróticos. Sin embargo, nosotros hemos observado que la administración aguda a las ratas cirróticas de un anticuerpo anti-ANP ni aumenta claramente la presión arterial media ni mejora la respuesta natriurética a la expansión moderada de volumen.

Óxido nítrico

En los últimos años hemos sido testigos de la importancia que el óxido nítrico (NO), un potente vasodilatador, ha alcanzado como contribuidor a la disfunción circulatoria y renal de la cirrosis hepática^{47,48}. Muchos autores⁴⁹⁻⁵⁶ han sugerido que la vasodilatación local y sistémica de la cirrosis hepática está relacionada con un exceso de producción de NO. Así, la inhibición de la síntesis de NO en animales con cirrosis hepática reduce la circulación hiperdinámica^{4-6,9} y mejora la función excretora renal^{49,54,56,57}. Los mecanismos por los que un exceso de NO podría producir esas alteraciones rena-

les no están claros, pero se piensa que están relacionados con la vasodilatación arterial que produce, ya que al disminuir la presión arterial la capacidad renal de eliminar agua y sodio se reduce también^{48,58}. Curiosamente, además de esa potente acción vasodilatadora, el NO es también una sustancia diurética y natriurética^{2,59} y este efecto podría contrarrestar los efectos producidos por su propia acción vasodilatadora o los producidos por las hormonas vasoconstrictoras, como la angiotensina II. Hasta la fecha, sin embargo, no está claro qué isoformas de la sintasa de NO están funcionalmente implicadas en esas alteraciones ya que a pesar de que se ha descrito tanto activación de la constitutiva (cNOS)⁶⁰⁻⁶² como de la inducible (iNOS)^{56,62}, sólo los inhibidores no selectivos de la NOS como el L-NAME son capaces de corregir la hiporrespuesta vascular a vasoconstrictores típica de la cirrosis⁶³⁻⁶⁵, aunque tanto el L-NAME como la aminoguanidina, un inhibidor preferente de la iNOS, son capaces de elevar de forma aguda la presión arterial y la excreción de agua y sodio^{49,56,66}.

Factor activador de las plaquetas

El factor activador de las plaquetas (PAFacether) es un alquilfosfoglicerido con potentes acciones hemodinámicas y sobre la función renal cuando se infunde en ratas, que recuerdan las que se encuentran en los animales cirróticos: antinatriuresis, hipotensión y permeabilidad vascular aumentada⁶⁷. Los niveles plasmáticos de esta sustancia se han encontrado aumentados en la sangre de pacientes con cirrosis hepática⁶⁸. Las ratas cirróticas tienen también niveles sanguíneos aumentados de factor activador de las plaquetas. Además, cuando se tratan estos animales con BN-5202 1, una sustancia sintética que bloquea específicamente la unión de PAF a sus receptores, el gasto cardíaco y las resistencias vasculares periféricas se modifican hasta valores parecidos a los normales, mientras que el efecto de los antagonistas del PAF en los animales controles era mínimo⁶⁹. Datos similares han sido publicados posteriormente por el grupo de D. Lebrech⁷⁰.

Alteración del Sistema Simpático

Los animales con cirrosis histológica y retención renal de sodio antes de la aparición de ascitis tienen aumento en la excreción urinaria de metabolitos de las catecolaminas, mientras que sus niveles plasmáticos son normales⁴³. Estos datos sugieren una activación del sistema nervioso simpático suficien-

temente alto para aumentar el turnover de catecolaminas en los terminales nerviosos, pero no para aumentar los niveles plasmáticos de noradrenalina. La presencia de hipotensión y vasodilatación en animales con activación del sistema nervioso simpático debería sugerir la existencia de una sustancia circulante con efectos vasodilatadores, lo cual se opondría a los efectos de la estimulación simpática, o la existencia de una alteración en la transducción cecular de la señal después de la unión de la noradrenalina a su receptor.

Respuesta periférica disminuida a agentes vasoconstrictores

Hay algunos datos que sugieren la existencia de una disminución en la respuesta presora a noradrenalina y/o angiotensina II en los pacientes cirróticos^{71,72}. Sin embargo, estos estudios son difíciles de evaluar debido a que la mayor parte de estos pacientes tienen niveles plasmáticos aumentados de noradrenalina y de renina, lo cual conduciría a un aumento de la ocupación de los receptores⁷³, explicando así la reducida respuesta presora sin ofrecer ninguna información sobre el posible papel fisiopatológico de una respuesta periférica defectuosa a los vasoconstrictores. Por tanto, nosotros hemos estudiado la respuesta vascular periférica a angiotensina II y noradrenalina en ratas con cirrosis hepática histológicamente probada, antes de la formación de ascitis, una situación caracterizada por niveles plasmáticos normales de renina (y seguramente angiotensina II), y noradrenalina. No encontramos diferencias significativas en el aumento en presión arterial media inducida por dosis similares de noradrenalina en ratas cirróticas y en ratas controles²⁹. Murray y Paller han encontrado resultados similares⁷⁴. Debido al hecho de que los resultados en animal entero podrían verse oscurecidos por el posible efecto compensatorio simpático o por otros sistemas humorales, realizamos estudios similares en miembros inferiores aislados y perfundidos, y encontramos que las diferencias en el aumento en resistencias vasculares periféricas inducidas por noradrenalina en ratas cirróticas y en ratas controles no eran significativas. Este modelo presenta el problema de que la noradrenalina podría inducir cambios en la permeabilidad capilar en animales cirróticos, ya que ésta parece estar aumentada en estos animales⁹. Por lo tanto, hemos realizado estudios sobre anillos arteriales femorales estudiando la contracción producida por noradrenalina. La magnitud de la respuesta contráctil producida por noradrenalina fue similar en las ratas cirróticas y en las controles, para

concentraciones mayores de 3×10^{-8} molar, pero era mayor en las ratas cirróticas que en las controles para concentraciones menores. Aunque no hemos medido el número de receptores para noradrenalina en los anillos vasculares, estos resultados pueden interpretarse como que hay un mayor número de receptores en las ratas cirróticas. Se ha descrito ya que el bloqueo de los receptores de noradrenalina induce un aumento en su número⁷³. Por lo tanto, esta hipótesis es compatible con la presencia de un falso neurotransmisor como la octopamina, que podría mediar la vasodilatación periférica observada *in vivo* en las ratas cirróticas, así como interferir con la respuesta presora a la noradrenalina *in vivo*.

Las ratas cirróticas temen también una disminución en la respuesta presora a la angiotensina II si se comparaban con los animales controles. Estudiamos animales conscientes instrumentados a los cuales inyectamos diversas dosis de angiotensina II. Los animales cirróticos tenían una menor respuesta presora para las mismas dosis, siendo también el tiempo necesario para que la presión volviera a los niveles basales, menor que las ratas controles²⁵. Resultados similares se han descrito por Murray y Paller⁷⁴. Estos autores han demostrado que esta respuesta disminuida no es causada por un aumento previo en la ocupación de los receptores de angiotensina II y no parece involucrar a las prostaglandinas. Además, estos autores describieron que las ratas cirróticas tenían un aumento de un 14% en el número de receptores de angiotensina II en las arterias mesentéricas, con una disminución del 18% en la afinidad de tales receptores. Estos cambios opuestos no producían ninguna variación en la unión total de angiotensina II a los receptores. Estos resultados hicieron sugerir a Murray y Paller que la respuesta presora disminuida a la angiotensina II observada en las ratas cirróticas *in vivo* debería estar causada por un defecto situado después del receptor, en la transducción celular de la acción de angiotensina II⁷⁴. Sin embargo, nosotros hemos demostrado que la aplicación de la angiotensina II a anillos de arteria femoral de ratas controles y cirróticas producían una contracción dependiente de la dosis. La tensión máxima producida por la angiotensina II era mayor en las ratas controles con dieta alta en sodio que en las ratas controles, con dieta normal de sodio. No se observaron diferencias significativas entre las ratas controles y las cirróticas para ninguna de las dietas de sodio estudiadas. Además, las ratas cirróticas tenían una disminución del 11% en el gasto cardíaco, en respuesta a la angiotensina II, mientras que los animales controles tenían un aumento del 11%. Estos cambios en gasto cardíaco podrían ser res-

ponsables también de la respuesta presora deficiente a la angiotensina II mostrada por los animales cirróticos²⁵. Este efecto de la angiotensina II en el gasto cardíaco está posiblemente relacionado con la alteración previamente descrita en la función cardíaca cuando está en presencia de un aumento de la postcarga.

Es también interesante el hecho de que en las ratas cirróticas la infusión de angiotensina II inducía una mayor disminución en el flujo sanguíneo renal y a un aumento en la resistencia vascular renal que en los animales controles. Este cambio estaba acompañado por un aumento en el número pero no en la afinidad de receptores para angiotensina II en los glomérulos de los animales cirróticos, comparados con los de los animales controles⁷⁵. Como complemento a este dato, la contractilidad de los glomérulos aislados en respuesta a angiotensina II era similar en las ratas cirróticas y en las controles.

CONCLUSIONES

Los resultados resumidos en el presente estudio y realizados en diversos modelos de cirrosis experimental durante los últimos 25 años permiten sugerir que la vasodilatación periférica que es la causa primaria del aumento de reabsorción tubular de agua y sal en la cirrosis hepática y de la subsiguiente formación de ascitis y edema es un fenómeno multifactorial en el que están involucrados al menos tres procesos: una alteración de la dinámica de intercambio intravascular-intersticial, un aumento de sustancias vasodilatadoras con disminución de la respuesta contractil a las sustancias vasoconstrictoras, cuya liberación está también aumentada, y una alteración de la respuesta cardíaca al aumento de la pre-carga y de la postcarga.

AGRADECIMIENTOS

Los trabajos del laboratorio de los autores citados en el presente capítulo han sido realizados con ayudas del Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social (expedientes 169/80, 20/81, 80/82, 686/83, 810/84, 115/85 y 750/86) y de la Comisión Asesora para la Investigación Científica y Técnica (Expediente 594/84). Los autores agradecen a A. Blanchart, C. Caramelo, D. Conesa, M. Criado, D. Fernández-Muñoz, L. Hernando, N. Hernando, A. Olivera, M. A. Rengel, D. Rodríguez-Puyol, E. Sanz, J. C. Santos, y L. M. Villamediana, su participación en los estudios mencionados en el presente capítulo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Levy M: Pathophysiology of ascites formation. In: The kidney in Liver disease, 3rd ed, Epstein M, ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 209-243, 1988.
2. Lieberman FL, Denison EK, Reynolds TB: The relationship of plasma volume, portal hypertension, ascites and renal sodium retention in cirrhosis: the overflow theory of ascites formation. *Ann NY Acad Sci* 170: 202-212, 1970.
3. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J: Periperal arterial vasodilatation Hypothesis: A proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 8: 1151-1157, 1988.
4. McLean E, McLean AEM, Sutton PM: Instant cirrhosis: an improved method for producing cirrhosis of tile liver in rats by simultaneous administration of carbon tetrachloride and phenobarbitone. *Br J Exp Pathol* 50: 502-506, 1969.
5. López-Novoa JM, Navarro V, Rodicio JL, Hernando L: Cirrosis experimental de instauración rápida. Cronología de aparición de las lesiones hepáticas. *Patología* 9: 233-240, 1976.
6. López-Novoa JM: The CCl4/phenobarbital model of cirrhosis of the liver in rats. In: The kidney in Liver disease, 3rd ed, Epstein M, ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 309-327, 1988.
7. López-Novoa JM, Rengel MA, Rodicio JL, Hernando L: A micro-puncture study of salt and water retention in chronic experimental cirrhosis. *Am J Physiol* 232: F315-F318, 1977.
8. López-Novoa JM, Rengel MA, Hernando L: Sodium excretion after bateral nephrectomy in rats with experimental cirrhosis. *Experientia* 34: 1612-1614, 1978.
9. Caramelo C, Sanz E, López-Novoa JM: Interstitial dynamics in rats with early stage experimental cirrhosis of the liver. *Am J Physiol* 256: F497-F503, 1989.
10. Linas SL, Anderson RJ, Guggenheim SJ, Robertson OL, Berí R: Re of vasopressin in impaired water excretion in conscious rats with experimental cirrhosis. *Kidney Int* 20: 173-180, 1981.
11. Parving HH, Ranek L, Lassen NA: Increased transcapillary escape rate of albumin in patients with cirrhosis of the liver. *Scand J Clin Lab Invest* 37: 643-648, 1977.
12. Guyton AC: Capillary dynamics and exchange of fluid between tile blood and interstitial fluid. In: Textbook of Physiology. Guyton AC ed, Philadelphia: W. B. Saunders, 358-369, 1981.
13. Trippodo NC, Yamamoto J, Frolich ED: Whole body venous capacity and effective total tissue compliance in SH R. Hypertension 3: 104-112, 1981.
14. Caramelo C, Fernández-Muñoz D, Santos JC, Lanchart A, Rodríguez-Puyol D, López-Novoa JM, Hernando L: Effect of volume expansion on haemodynamics, capillary permeability and renal function in conscious, cirrhotic rats. *Hepatology* 6: 1129-134, 1986.
15. Vorobioff J, Bredfeldt JE, Groszmann RJ: Increased blood flow through the portal system in cirrhotic rats. *Gastroenterology* 87: 1120-1126, 1984.
16. Fernández-Muñoz D, Caramelo C, Santos JC, Blanchart A, Hernando L, López-Novoa JM: Systemic and splanchnic hemodynamics in conscious rats with experimental cirrhosis without ascites. *Am J Physiol* 249: G236-G249, 1985.
17. Levy M: Sodium retention in dogs with cirrhosis and ascites: efferent mechanisms. *Am J Physiol* 233: F586-F592, 1977b.
18. Shasha M, Better O, Chaimowitz C, Doman J, Kishon Y: Hemodynamic studies in dogs with bile duct ligation. *Clin Sci Mol Med* 50: 533-537, 1976.
19. Bosch J, Enríquez R, Groszmann RJ, Storer EH: Chronic bile duct ligation in the dogs: Hemodynamic characterization of a portal hypertensive model. *Hepatology* 3: 1002-1007, 1983.
20. Vorobioff J, Bredfeldt JE, Groszmann RJ: Hyperdynamic circulation in a portal hypertensive rat model: a primary factor for maintenance of chronic portal hypertension. *Am J Physiol* 244: 52-57, 1983.
21. Blanchart A, Fernández-Muñoz D, Caramelo C, Hernando L, López-Novoa JM: Effect of chronic and progressive increase of portal venous pressure on renal handling of water and electrolytes in rats. *Mineral Electrolyte Metab* 11: 295-300, 1985.
22. Bredfeldt JE, Groszmann RJ: Hemodynamic aspects of portal hypertension. The effect of increased intraabdominal pressure. Epstein M (ed): The Kidney in Liver Disease, 2n edition, New York: Elsevier, 218, 1983.
23. McCullagh WH, Covellí JV, Ross J: Left ventricular dilatation and diastolic compliance changes during chronic volume overload. *Circulation* 45: 943-951, 1972.
24. Lauterburg B, Bircher J: Defective renal handling of water in the rat with a protacaval shunt. *Eur J Clin Invest* 6: 439-444, 1976.
25. Fernández-Muñoz D, Villamediana LM, Blanchart A, Caramelo C, Hernando L, López-Novoa JM: Hemodynamic effects of angiotensin II in conscious, non ascitic cirrhotic rats. *Clin Physiol Biochem* 6: 36-43, 1988.
26. Romeo JM, López-Farré A, Martín-Paredero V, López-Novoa JM: Effect of portacaval surgical anastomosis on systemic and splanchnic hemodynamics in portal hypertensive, cirrhotic rats. *Can J Physiol Pharmacol* 66: 1493-1498, 1988.
27. Gentilini P, Laffi O, Fantini DiDonato M, Dabizzio R, LaVilla O, Pinzani M, Buzzelli O, Smorlesi C, Pampana A: Systemic hemodynamics and renal function in patients during plasma volume expansion. *Digestion* 27: 138-145, 1983.
28. Cohn JH: Ascites: Pathogenesis and differential diagnosis. In Gastroenterology, vol 4, 3rd ed, Bokus HL (ed) Philadelphia: W. B. Saunders, 48-56, 1976.
29. Villamediana LM, Diéguez G, Santos JC, García Villalón AL, Caramelo C, López-Novoa JM: Vascular reactivity to norepinephrine in rats with cirrhosis of the liver. *Can J Physiol Pharmacol* 66: 567-572, 1988.
30. Loyke HF: Demonstration of a depressor substance in serum from CCl4 treated rats. *Pharmacol Res Commun* 20: 693-698, 1988.
31. Korthuis RJ, Benoit JN, Kviety PR, Tonsley ML, Taylor AEM, Granger DN: Humoral factors may mediate increased rat handquarter blood flow in portal hypertension. *Am J Physiol* 249: H827-H833, 1985.
32. Benoit JN, Barrowman JA, Harper OL, Kviety PR, Granger DN: Role of humoral factors in the intestinal hyperemia associated with chronic portal hypertension. *Am J Physiol* 247: G486-G493, 1984.
33. Hamilton O, Phing RCF, Hutton RA, Dandona P, Hobbs KEF: The relationship between prostacyclin activity and pressure in the portal vein. *Hepatology* 2: 236-242, 1982.
34. Santos JC, Rodríguez-Puyol D, Blanchart A, Hernando L, López-Novoa JM: Urinary excretion and glomerular synthesis of PGE2 and PGF2 in cirrhotic, non-ascitic rats. The effect of sodium overload. *Nephron* 49: 322-327, 1988.
35. Blanchart A, Hernando N, Fernández-Muñoz D, Hernando L, López-Novoa JM: Lack of effect of indomethacin on systemic arid splanchnic hemodynamics in portal hypertensive rats. *Clin Sci* 68: 605-607, 1985.
36. Kleinert HD, Maack T, Atlas A, Janusiewicz A, Sealey JE, Larragh JH: Atrial natriuretic factor inhibits angiotensin, norepinephrin and potassium induced vascular contractility. *Hypertension* 6: 143-147, 1984.
37. Olivera A, Gurkowska J, Rodríguez-Puyol D, Fernández-Cruz A & JM, López-Novoa JM: Atrial natriuretic peptide in rats with experimental cirrhosis of the liver without ascites. *Endocrinology* 122: 840-847, 1988.
38. Dietz JR: Release of natriuretic factor from rat heart-lung preparation by atrial distension. *Am J Physiol* 247: R1093-R1096, 1984.
39. Jiménez W, Martínez-Pardo A, Arroyo V, Gaya, Rivera F and Rodés: Atrial natriuretic factor: reduced cardiac content in cirrhotic rats with ascites. *Am J Physiol* 250: F149-F152, 1986.

MECANISMOS RESPONSABLES DE LA VASODILATACIÓN PERIFÉRICA EN LA CIRROSIS HEPÁTICA

40. García R, Gutkowska, Genest, Cantin M, Thibault G: Reduction of blood pressure and increased diuresis and natriuresis during chronic infusion of ANF (101-126) in conscious one-kidney, one-clip hypertensive rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 179: 539-545, 1985.
41. López-Novoa JM, Martínez-Maldonado M: Impaired renal response to splanchnic infusion of hypertonic saline in conscious cirrhotic rats. *Am J Physiol* 242: F390-F394, 1982.
42. Hirata Y, Tomita M, Takada, Yoshimi H: Vascular receptor binding activities and cyclic CMP responses by synthetic human and rat atrial natriuretic peptides and receptor down regulation by ANP. *Biochem Biophys Res Commun* 128: 538-546, 1986.
43. Rodríguez-Puyol D, Alsasua A, Blanchart A, L Pez-Novoa JM: Plasma catecholamines and urinary excretion of its main metabolites in 3 models of portal hypertension. *Clin Physiol Biochem* 6: 301-309, 1988.
44. DiBona CF: Renal neural activity in hepatorenal syndrome. *Kidney Int.* 25: 841-853, 1984.
45. Koepke JP, Jones, DiBona UF: Renal nerves mediate blunted natriuresis to atrial natriuretic peptide in cirrhotic rats. *Am J Physiol* 252: R1001-R1023, 1987.
46. López C, Jiménez W, Arroyo V, LaVilla U, Gaya J, Claria J, Rivera F, Rodés J: Role of altered systemic hemodynamics in the blunted renal response to atrial natriuretic peptide in rats with cirrhosis and ascites. *J Hepatol* XXXXXX.
47. Romero JC, García-Estañ J, Atucha NM: Nitric oxide and renal function: The control of blood pressure under normal conditions and during cirrhosis. In «The kidney in liver disease». M Epstein, ed., 4th ed, Philadelphia: Hanley & Belfus, Inc. 373-385, 1996.
48. López-Novoa, García Estañ J: Nitric oxide and cirrhosis of the liver. *Addiction Biol* 6: 13-23, 2001.
49. Clària J, Jiménez W, Ros J, Asbert M, Castro A, Arroyo V, Rivera F, Rodés J: Pathogenesis of arterial hypotension in cirrhotic rats with ascites: Role of endogenous nitric oxide. *Hepatology* 15: 343-349, 1992.
50. Pizcueta MP, Piqué JM, Bosch J, Moncada S: Effects of inhibiting nitric oxide biosynthesis on the systemic and splanchnic circulation of rats with portal hypertension. *Br J Pharmacol* 105: 184-190, 1992.
51. Pizcueta MP, Piqué JM, Fernández M, Bosch J, Rodés J, Whittle BJR, Moncada S: Modulation of the hyperdynamic circulation of cirrhotic rats by nitric oxide inhibition. *Gastroenterology* 103: 1909-1915, 1992.
52. Lee FY, Colombato LA, Albillos A, Groszmann RJ: N^ω-nitro-L-arginine administration corrects peripheral vasodilation and systemic capillary hypotension and ameliorates plasma volume expansion and sodium retention in portal hypertensive rats. *Hepatology* 17: 84-90, 1993.
53. García-Estañ J, Atucha NM, Sabio JM, Vargas F, Quesada T, Romero JC: Increased endothelium-dependent renal vasodilation in cirrhotic rats. *Am J Physiol* 267: R549-R553, 1994.
54. Atucha NM, García-Estañ J, Ramírez A, Pérez MC, Quesada T, Romero JC: Renal effects of nitric oxide synthesis inhibition in cirrhotic rats. *Am J Physiol* 267: R1454-R1460, 1994.
55. Niederberger M, Martin PY, Ginès P, Morris K, Tsai P, Xu DL, McMurtry I, Schrier RW: Normalization of nitric oxide production corrects arterial vasodilation and hyperdynamic circulation in cirrhotic rats. *Gastroenterology* 109: 1624-1630, 1995.
56. Criado M, Flores O, Ortiz MC, Hidalgo F, Rodríguez-López AM, Eleno N, Atucha NM, Sánchez-Rodríguez A, Arévalo M, García-Estañ J, López-Novoa JM: Elevated glomerular and blood mononuclear lymphocyte nitric oxide production in rats with chronic bile duct ligation: Role of inducible nitric oxide synthase activation. *Hepatology* 26: 268-276, 1997.
57. Martin PY, Schrier RW: Pathogenesis of water and sodium retention in cirrhosis. *Kidney Int* 51 (Supl. 59): S43-S49, 1997.
58. Atucha NM, Cegarra M, Ramírez A, Quesada T, García-Estañ J: Pressure diuresis and natriuresis in cirrhotic rats. *Am J Physiol* 265: G1045-G1049, 1993.
59. Romero JC, Lahera V, Salom MG, Biondi ML: Role of endothelium-dependent relaxing factor nitric oxide on renal function. *J Am Soc Nephrol* 2: 1371-1387, 1992.
60. Niederberger M, Ginès P, Martin PY, Tsai P, Morris K, McMurtry I, Schrier RW: Comparison of vascular nitric oxide production and systemic hemodynamics in cirrhosis versus prehepatic portal hypertension in rats. *Hepatology* 24: 947-951, 1996.
61. Martin PY, Xu DL, Niederberger M, Weigert A, Tsai P, John JST, Ginès P, Schrier RW: Upregulation of endothelial constitutive NOS: a major role in the increased NO production in cirrhotic rats. *Am J Physiol* 39: F494-F499, 1996.
62. Morales-Ruiz M, Jiménez W, Pérez-Sala D, Ros J, Leivas A, Lamas S, Rivera F, Arroyo V: Increased nitric oxide synthase expression in arterial vessels of cirrhotic rats with ascites. *Hepatology* 24: 1481-1486, 1996.
63. Ortiz MC, Fortepiani LA, Martínez C, Atucha NM, García-Estañ J: Vascular hyporesponsiveness in aortic rings from cirrhotic rats: role of nitric oxide and endothelium. *Clin Sci* 91: 733-738, 1996.
64. Sogni P, Smith APL, Gadano A, Lebrech D, Higenbottam TW: Induction of nitric oxide synthase II does not account for excess vascular nitric oxide production in experimental cirrhosis. *J Hepatol* 26: 1120-1127, 1997.
65. Weigert AL, Martin PY, Schrier RW: Vascular hyporesponsiveness in cirrhotic rats: role of different nitric oxide synthase isoforms. *Kidney Int* 52 (Supl. 61): S41-S44, 1997.
66. Ortiz MC, Fortepiani LA, Martínez C, Atucha NM, García-Estañ J: Renal and pressor effects of aminoguanidine in cirrhotic rats with ascites. *J Am Soc Nephrol* 7: 2694-2699, 1996.
67. Sánchez-Crespo M, Alonso F, Álvarez V, Iñarrea P, Egido J: Vascular actions of synthetic PAF-acether in the rat. Evidence of a platelet-independent mechanism. *Immunopharmacology* 4: 173-185, 1982.
68. Caramelo C, Fernández-Gallardo, Santos JC, Iñarrea P, Sánchez-Crespo M, López-Novoa JM, Hernando L: Increased levels of PAF-acether in blood from patients with cirrhosis of the liver. *Eur J Clin Invest* 17: 7-11, 1987.
69. Villamediana LM, Sanz E, Fernández-Gallardo S, Caramelo C, Sánchez-Crespo M, Braquet P, López-Novoa JM: Effect of the platelet-activating factor antagonist BN 52021 on the hemodynamics of rats with experimental cirrhosis of the liver. *Life Sci* 39: 201-205, 1986.
70. Kleber G, Braillon A, Gaudin C, Champigneulle B, Cailmail S, Lebrech D: Hemodynamic effects of endotoxin and platelet activating factor in cirrhotic rats. *Gastroenterology* 103: 282-288, 1992.
71. Lunzer MR, Newman P, Bernard AU, Manghani KK, Sherlock S, Ginsburg U: Impaired cardiovascular responsiveness in liver disease. *Lancet* 2: 382-385, 1975.
72. Laragh JO, Cannon PJ, Bentzel CJ, Sizinski AM, Meltzer JL: Angiotensin II, norepinephrine and renal transport of electrolytes and water in normal man and in cirrhosis with ascites. *J Clin Invest* 42: 1179-1192, 1963.
73. Baxter JD, Fuder JW: Hormone receptors. *New Eng J Med* 301: 1149-1161, 1979.
74. Murray BM, Paller M: Decreased pressor reactivity to angiotensin II in cirrhotic rats. *Circ Res* 57: 424-431, 1985.
75. Villamediana LM, Velo M, Olivera A, Hernando L, Caramelo C, López-Novoa JM: Glomerular binding and contractile response to angiotensin II in rats with chronic experimental cirrhosis of the liver. *Clin Sci* 80: 143-147, 1991.