

ORIGINALES

Respuesta renal a la expansión de volumen intravascular en perros sometidos a hipertensión portal postsinusoidal aguda: influencia de la síntesis renal de prostaglandinas

A. MOTA, J. QUIROGA, I. COLINA, J. M. ZOZAYA, A. CHAMORRO *, J. DIEZ **, F. GUARNER y J. PRIETO.

Departamento de Medicina Interna.

* Departamento de Cirugía General.

** Servicio de Nefrología. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.

RESUMEN

La inducción de hipertensión portal postsinusoidal (HTPPS) aguda en perros mediante ligadura parcial de la vena suprahepática izquierda, produjo un deterioro de la hemodinámica sistémica y de la función renal. Esta maniobra indujo además una activación de los sistemas presores y retenedores de sodio, sin cambios en la síntesis renal de prostaglandinas (PG) I_2 y E_2 . Sin embargo, la previa inhibición de la producción renal de PG, mediante la administración de acetilsalicilato de lisina (ASL), se asoció a un mayor deterioro de los parámetros de función renal.

La expansión de volumen (EV) con suero salino en perros control, determinó una marcada respuesta natriurética con aumento tanto del filtrado glomerular (GFR) como de la excreción fraccionada de sodio (EFNa), sin observarse cambios en la excreción renal de PG. Por el contrario, la EV realizada en perros con HTPPS aguda indujo una pobre y no significativa natriuresis asociada a un significativo aumento del GFR, pero no de la EFNa. Además, en este grupo se observó un aumento significativo de la producción renal de ambas PG. En los perros pretratados con ASL, la EV produjo un aumento significativo del GFR y EFNa, junto a un aumento marcado de la natriuresis. Estos animales mostraron además unos valores más elevados de presión venosa central y de resistencias vasculares periféricas que los perros sometidos a HTPPS no tratados con ASL.

En resumen, la inhibición de la síntesis renal de PG en perros incrementa el deterioro de la función renal inducida por la realización de HTPPS aguda. En perros sometidos a HTPPS aguda, la EV induce una pobre respuesta natriurética comparada con perros control y ésta parece ser independiente de la síntesis renal de PG.

Palabras clave: Hipertensión portal postsinusoidal. Expansión de volumen. Hemodinámica. Función renal. Prostaglandinas.

SUMMARY

RENAL RESPONSE TO INTRAVASCULAR VOLUME EXPANSION IN DOGS WITH ACUTE POSTSINUSOIDAL PORTAL HYPERTENSION: INFLUENCE OF RENAL PROSTAGLANDIN SYNTHESIS

Acute post-sinusoidal portal hypertension (PSPHT) induced in dogs by partial ligation of the left suprahepatic vein, produced a derangement in both systemic hemodynamics and renal function. The same manoeuvre produced the activation of pressor and sodium retaining systems, without changes in renal prostaglandin (PG) synthesis. Nevertheless the previous inhibition of renal PG production by lysine acetyl-salicylate (LAS) administration was associated with a pronounced fall in the parameters of renal function.

In control dogs, volume expansion (VE) by endovenous infusion of saline, determined a strong natriuretic response with increase in both glomerular filtration

rate (GFR) and fractional sodium excretion (FENa), without changes in the excretion of renal PG. In contrast, in PSPHT-dogs, VE elicited a poor and non significant natriuresis associated to a significant rise in GFR but not in FENa. Moreover in this group there was a significant increase in renal production of both PG.

In the LAS-pretreated dogs both GFR and FENa rised in response to VE in association to a significant increase in natriuresis. These animals showed higher levels of central venous pressure and total peripheral vascular resistances than in dogs with PSPHT non-treated with LAS.

In summary, inhibition of renal PG synthesis in dogs accentuates the derangement on renal function induced by acute PSPHT. Natriuretic response after VE in dogs submitted to PSPHT is impaired as compared with control dogs and also appears to be independent of renal PG synthesis.

Key words: Postsinusoidal portal hypertension. Volume expansion. Haemodynamics. Renal function. Prostaglandins.

INTRODUCCION

En la enfermedad hepática crónica, asociada a hipertensión portal postsinusoidal (HTPPS), existe ya desde estadios precoces una alteración de la función renal caracterizada por retención de sodio¹⁻⁴ y por una respuesta natriurética deficiente a la expansión de volumen intravascular (EV)^{5,6}.

Los mecanismos responsables de estos fenómenos no están definitivamente aclarados, habiéndose propuesto tanto una retención «primaria» de sodio por disfunción tubular de causa no establecida^{2,7-9} como secundaria a las alteraciones hemodinámicas sistémicas y renales frecuentemente presentes en esta situación^{10,11}.

Por otra parte, en estos pacientes la función renal depende críticamente de la síntesis de prostaglandinas (PG) vasodilatadoras por el riñón, que se encuentran aumentadas cuando existe una función renal preservada¹²⁻¹⁵ y que se hallan disminuidas en situaciones de insuficiencia renal funcional^{13,16-18}, desconociéndose los mecanismos responsables de estas modificaciones en su producción.

Dado que las alteraciones de la función renal citadas parecen ser dependientes de la existencia de HTPPS más que del deterioro de la función hepatocelular¹⁹, un modelo de HTPPS aguda puede representar una aproximación válida para su estudio.

El objetivo de este trabajo fue evaluar: a) las modificaciones hemodinámicas, de la función renal y de la síntesis renal de PG en perros sometidos a HTPPS aguda por ligadura parcial de la vena suprahepática, b) el efecto de la EV sobre los parámetros citados en situación de HTPPS y c) el efecto de la inhibición de las PG en perros sometidos a HTPPS e HTPPS + EV.

MATERIAL Y METODOS

Se utilizaron 20 perros adultos, machos, entre 15 y 20 kg. de peso, mantenidos con dieta estándar durante una semana y en ayunas las 12 horas previas al experimento, con acceso libre al agua.

En una fase preliminar se procedió a la técnica anestésico-

quirúrgica. Los perros fueron anestesiados con pentobarbital (nembutal, Abbott) (30 mg/kg. de peso, i.v.) realizándose intubación endotraqueal conectada a respirador (Bird Mark 8 - Palm Springs, EE. UU.) con ventilación controlada a la presión de 10 cm. de H₂O. La dosis anestésica de mantenimiento fue de 3 mg/min, hasta el final del experimento, administrada en infusión continua a través de un catéter de polietileno introducido en vena antecubital derecha. Se introdujeron catéteres a través de los vasos femorales izquierdos para medición de presión venosa central (PVC) en aurícula derecha por manometría de agua y presión arterial media (PAM) en aorta por manometría de mercurio, con registro simultáneo de frecuencia de pulso (FC) y de temperatura corporal (Monitor Hewlett Packard 78205 D, EE. UU.). Por la vena femoral derecha se introdujo un catéter Swan-Ganz 7F de termodilución directa tipo Edwards, hasta arteria pulmonar, usando un transductor de presión (Hewlett Packard 78231 C, EE. UU.) para medición del gasto cardiaco (GC).

Tras laparotomía media y esplenectomía se introdujo un catéter a través de una rama de la vena esplénica, hasta la vena porta, para medición de presión portal (PP) por manometría de agua. Se colocó un lazo alrededor de la vena suprahepática izquierda introduciendo sus dos extremos a través de un tubo de polietileno sin realizar tracción.

Después de cateterizar ambos uréteres para recogida de orina en un recipiente colector, se realizó cierre casi completo de la laparotomía. La temperatura del animal fue mantenida entre 36,5 y 37° C mediante cubierta eléctrica a lo largo de todo el experimento.

Para una hidratación adecuada, los animales recibieron lactato de Ringer en la fase preliminar (1.000 ml.) y suero fisiológico (3-4 ml/min.) desde los últimos 30 minutos de esta fase hasta el final del experimento. Al final de esta fase se calibraron los sistemas de registro y se vació la orina del colector.

La fase experimental se dividió en 3 períodos de 30 minutos cada uno: basal (0-30'), pre-EV (30-60') y EV (60-90'). Al final de cada período se recogieron muestras de sangre y la orina total producida fue medida y alícuotada para las diferentes determinaciones analíticas. Además se registraron los valores de los parámetros hemodinámicos estudiados.

Se constituyeron 4 grupos de 5 animales: un grupo testigo fue sometido únicamente a la manipulación quirúrgico-anestésica y a la recogida de muestras con objeto de valorar la influencia de la metodología utilizada en los diferentes parámetros estudiados. En los restantes 3 grupos se realizaron las siguientes maniobras:

Grupo I (control): EV (minuto 60-90).

Grupo II: HTPPS (a partir del minuto 30) y EV (minuto 60-90).

Grupo III: Administración de acetilsalicilato de lisina (ASL) (100 mg/kg. peso, IV, minuto 0), HTPPS (a partir del minuto 30) y EV (minuto 60-90). Para valorar el efecto inhibitor del ASL

RESPUESTA RENAL A LA EXPANSION DE VOLUMEN INTRAVASCULAR

sobre las PG urinarias, en este grupo se recogió la orina en los 30 minutos previos a la administración del fármaco.

La EV se realizó mediante infusión de un volumen correspondiente al 5 por 100 del peso corporal de suero fisiológico a 37° C a través de un catéter en derivación en «Y» con el de la anestesia.

La HTPPS se indujo traccionando el lazo colocado en la vena suprahepática izquierda hasta conseguir un incremento de 4 cm. de H₂O en la PP, manteniéndolo hasta el final del experimento.

Determinaciones analíticas

El valor hematocrito (Ht), proteínas totales plasmáticas (PT), electrólitos y creatinina, se determinaron por las técnicas habituales. El filtrado glomerular (FG) se estimó mediante el aclaramiento de creatinina. Las resistencias vasculares periféricas (RVP) se calcularon según la fórmula: $RVP = [PAM \text{ (mmHg)} - PVC \text{ (mmHg)}] / GC \text{ (L/min.)}$.

La actividad de renina plasmática (ARP) se estimó mediante el radioinmunoensayo de angiotensina I generada por incubación del plasma (CEA SORIN, Francia). La aldosterona plasmática (AP) fue determinada por radioinmunoensayo (Abott, EE. UU.).

La determinación de PGE₂ y de 6-Ceto PGF_{1α} (metabolito estable de la PGI₂), se realizó mediante radioinmunoensayo directo de orina diluida (1/10), siguiendo metodología previamente descrita²⁰ y utilizando anticuerpos específicos. El antisuero anti 6-Ceto PGF_{1α} se obtuvo de conejo mediante el método de KIRTON et al.²¹ y sus reactividades cruzadas con otros prostanoïdes fueron: PGE₂: 2,9 %, 2,3 dinor 6-Ceto PFG_{1α}: 1,5 %; TXB₂, PGF_{1α} y PGD₂, 0,1 % y < 0,01 %, frente a PGF_{2α}. El antisuero anti PGE₂ fue obtenido de los laboratorios Pasteur (Francia) y sus reactividades cruzadas fueron: < 0,01 con 6-Ceto-PGF_{1α}, 2,3 dinor 6-Ceto-PGF_{1α}, TXB₂, PGF_{1α} y PGD₂ y 0,11 % con PGF_{2α}.

Las muestras para ARP y AP (recogidas en EDTA-K al 2 %) y las de PG urinarias (recogidas en EDTA-K al 2 % y ASL 2 mg/ml. de orina) fueron congeladas a - 40° C y almacenadas hasta su uso, efectuándose en un mismo ensayo todas las determinaciones.

Los resultados se expresan como media ± error estándar. Los cálculos estadísticos fueron realizados mediante el test «t»

de Student para datos pareados (para comparación intragrupos) y para datos no pareados (para comparación intergrupos).

RESULTADOS

En el grupo testigo, sometido únicamente a la técnica quirúrgico-anestésica, no se observaron variaciones a lo largo de todo el tiempo experimental en los parámetros hemodinámicos, de composición sanguínea, de función renal, hormonales ni en la excreción urinaria de PG (datos no citados), lo que descarta la influencia de la manipulación quirúrgica en las variaciones observadas en los otros grupos.

Período basal

En el período 0-30 minutos no se realizaron maniobras en los grupos I y II, mientras que el grupo III fue tratado con ASL en el minuto cero con objeto de inhibir la síntesis de PG. Al final de este período no hubo diferencias en ninguno de los parámetros estudiados entre los grupos I y II (ver tablas I y II, respectivamente). En el grupo III, junto con la esperada reducción de la excreción urinaria de PG (6-Ceto PGF_{1α}: Período - 30 a 0 min., 42 ± 5,6; período 0 a 30 min., 14,7 ± 2,5 ng/min. p. < 0,005 y PGE₂: período - 30 a 0 min., 24,6 ± 3,5; período 0 a 30 min., 14,3 ± 2,4 p < 0,002), se observó un aumento de las RVP, tanto con respecto al grupo I (p < 0,01) como al grupo II (p < 0,005) (valores en tablas I, II y III).

A partir de este momento, para valorar el efecto en cada parámetro de las maniobras introducidas, las comparaciones intragrupo se efectuaron enfrentando los valores absolutos inicial y final de cada período y las comparaciones intergrupo enfrentando las variaciones (incrementos o decrementos) ocurridas en respuesta a cada maniobra experimental en los diferentes grupos.

TABLA I
PARAMETROS DETERMINADOS EN EL GRUPO I

	Período basal 0-30'	Período pre-EV 30-60'	Período EV 60-90'
Presión arterial media (mmHg)	105 ± 4,6	104 ± 3,6	110 ± 3,5 **
Frecuencia cardiaca (p/min.)	151 ± 11	152 ± 8,6	137 ± 8,6 ***
Gasto cardiaco (L/min.)	4,72 ± 0,3	4,48 ± 0,3	6,59 ± 0,5 ***
Presión portal (cmH ₂ O)	8,4 ± 0,6	8,7 ± 0,8	14,1 ± 1,4 ***
Presión venosa central (cmH ₂ O)	0,3 ± 0,2	-0,1 ± 0,2	6,5 ± 1,07 ***
Resistencias vasculares periféricas (din.s.cm ⁻⁵)	1.814 ± 155	1.886 ± 126	1.270 ± 96 ***
Hematocrito (%)	43 ± 2,1	43,2 ± 2,1	38 ± 2,1 **
Proteínas plasmáticas totales (g. %)	4,3 ± 0,3	4,3 ± 0,2	3,5 ± 0,2 ***
Volumen minuto (ml/min.)	3,44 ± 0,8	4,73 ± 1	11,2 ± 1,6 *
Filtrado glomerular (ml/min.)	100 ± 7	99 ± 8	132 ± 6 *
Excreción neta de sodio (uEq/min.) ..	421 ± 62	441 ± 69	964 ± 129 **
Excreción fraccionada de sodio (%) ..	2,92 ± 0,5	3,1 ± 0,5	4,9 ± 0,7 *
Actividad renina plas. (ng/ml/h.)	8,2 ± 0,3	8,5 ± 2,6	2,9 ± 0,8 *
Aldosterona plasmática (pg/ml.)	64,7 ± 5	74,4 ± 3,7	31,5 ± 11 *
PGE ₂ (ng/min.)	37,8 ± 10	37,8 ± 13	41,5 ± 13
6-Ceto PGF _{1α} (ng/min.)	15,8 ± 3,4	20,7 ± 5,4	26,9 ± 4,7

EV: Expansión de volumen intravascular. Los resultados se expresan en forma de media ± ESM. La comparación estadística se establece con respecto al período previo. * p < 0,05. ** p < 0,01. *** p < 0,005.

TABLA II

PARAMETROS DETERMINADOS EN EL GRUPO II

	Período basal 0-30'	Período pre-EV 30-60' (a)	Período EV 60-90'
Presión arterial media (mmHg)	97 ± 3	90 ± 3	110 ± 2,6 *
Frecuencia cardiaca (p/min.)	149 ± 6	146 ± 9	131 ± 4,8 **
Gasto cardiaco (L/min.)	4,57 ± 0,2	4 ± 0,3 *	5,47 ± 0,6 *
Presión portal (cmH ₂ O)	7,9 ± 0,7	13 ± 0,6 ***	18 ± 1,6 *
Presión venosa central (cmH ₂ O)	-0,6 ± 0,3	-1,34 ± 0,3 *	1,9 ± 0,7 **
Resistencias vasculares periféricas (din.s.cm ⁻⁵)	1.707 ± 110	1.868 ± 111	1.452 ± 87 *
Hematocrito (%)	43 ± 3	40 ± 2,7	35,4 ± 2,5 ***
Proteínas plasmáticas totales (g. %)	4 ± 0,6	3,8 ± 0,2	3 ± 0,1 ***
Volumen minuto (ml/min.)	4,66 ± 1,3	4,37 ± 1	7,24 ± 1,8
Filtrado glomerular (ml/min.)	105 ± 6,5	99,6 ± 7 *	129 ± 9 *
Excreción neta de sodio (uEq/min.)	469 ± 86	379 ± 65 *	570 ± 105
Excreción fraccionada de sodio (%)	3,16 ± 0,7	2,7 ± 0,6 *	2,93 ± 0,4
Actividad renina plas. (ng/ml/h.)	4,2 ± 1	15,8 ± 1,8 *	5,3 ± 1,7 *
Aldosterona plasmática (pg/ml.)	87,3 ± 19	173 ± 5 *	71,8 ± 22 *
PGE ₂ (ng/min.)	40 ± 4	30,4 ± 3	52,7 ± 9 *
6-Ceto PGF _{1α} (ng/min.)	25,8 ± 4	22,6 ± 5	45,8 ± 8 *

EV: Expansión de volumen intravascular. Los resultados se expresan en forma de media ± ESM.

(a) Se instauró hipertensión portal postsinusal aguda a partir del minuto 30.

La comparación estadística se establece con respecto al período previo. * p < 0,05. ** p < 0,01. *** p < 0,005.

TABLA III

PARAMETROS DETERMINADOS EN EL GRUPO III

	Período basal 0-30' (a)	Período pre-EV 30-60' (b)	Período EV 60-90'
Presión arterial media (mmHg)	112 ± 3,4	109 ± 2,4	116 ± 2,9 *
Frecuencia cardiaca (p/min.)	142 ± 3,7	138 ± 2	117 ± 5 *
Gasto cardiaco (L/min.)	3,65 ± 0,4	3,31 ± 0,4 *	4,52 ± 0,3 **
Presión portal (cmH ₂ O)	8,1 ± 0,4	13 ± 0,6 ***	20 ± 0,8 ***
Presión venosa central (cmH ₂ O)	0,04 ± 0,6	-0,2 ± 0,7	6,5 ± 0,7 ***
Resistencias vasculares periféricas (din.s.cm ⁻⁵)	2.627 ± 100	2.857 ± 110	2.079 ± 170 **
Hematocrito (%)	43,6 ± 3,2	42,4 ± 3,3	35 ± 3,5
Proteínas plasmáticas totales (g. %)	3,9 ± 0,2	3,8 ± 0,2	2,9 ± 0,2
Volumen minuto (ml/min.)	4,73 ± 0,9	2,54 ± 0,7 *	7,03 ± 1,5 *
Filtrado glomerular (ml/min.)	106 ± 10	82 ± 9 **	110 ± 11 **
Excreción neta de sodio (uEq/min.)	561 ± 98	271 ± 86 **	595 ± 131 *
Excreción fraccionada de sodio (%)	3,79 ± 0,9	2,47 ± 0,8 *	3,81 ± 0,9 *
Actividad renina plas. (ng/ml/h.)	5,5 ± 1,1	11,9 ± 2,8 *	3,2 ± 0,6 *
Aldosterona plasmática (pg/ml.)	79,5 ± 15	217 ± 53 *	56 ± 15 *
PGE ₂ (ng/min.)	14,7 ± 2,5	12,3 ± 2,6	12,9 ± 4
6-Ceto PGF _{1α} (ng/min.)	14,3 ± 2,4	6,7 ± 1,3	7,4 ± 1,5

EV: Expansión de volumen intravascular. Los resultados se expresan en forma de media ± ESM.

(a) Se administró acetilsalicilato de lisina (100 mg/kg. peso) en el minuto 0. (b) Se instauró hipertensión portal postsinusal aguda a partir del minuto 30.

La comparación estadística se establece con respecto al período previo. * p < 0,05. ** p < 0,01. *** p < 0,005.

Efecto de la ligadura parcial de la vena suprahepática izquierda

Esta maniobra, realizada en los grupos II y III, produjo un aumento significativo de la presión portal con respecto a sus valores previos (tablas II y III). En el grupo I, en donde no se realizó ligadura de la vena suprahepática, no se observaron variaciones en ninguno de los parámetros estudiados en este período. En el grupo II (tabla II) la HTPPS se asoció a alteraciones hemodinámicas (descensos significativos de GC y PVC), modificaciones en la función renal (descensos significativos de FG, NaUV y

EFNa) y cambios hormonales (aumento significativo de ARP y AP), sin que se modificasen el Ht, las PT ni la excreción urinaria de PG.

En el grupo III (tabla III) se observaron cambios cualitativos similares a los del grupo II, si bien el descenso de PVC no fue significativo y el VM disminuyó significativamente.

Es de interés señalar que de los dos grupos en que se indujo HTPPS, el grupo III, tratado con ASL, presentó un descenso significativamente menor de la PVC y un mayor deterioro de la función renal con descensos signi-

ficativamente mayores de FG, NaUV, VM y EFNa (fig. 2), manteniéndose una marcada inhibición de la excreción urinaria de PG. Aunque en este período los cambios de RVP fueron similares en todos los grupos, es de notar que en valor absoluto el grupo III mostró niveles significativamente más altos ($p < 0,01$ con respecto al grupo II y $p < 0,005$ con respecto al grupo III).

Efecto de la EV

La infusión de suero salino se asoció en el grupo I a hemodilución con descenso significativo de Ht y PT, cambios hemodinámicos con aumentos significativos de PAM, GC, PVC y PP y descensos significativos de FC y RVP y modificaciones en la función renal con aumentos significativos del VM, FG, NaUV y EFNa. Se observó además un descenso significativo de ARP y AP y no hubo cambios significativos de las PG urinarias (tabla I).

En los grupos II y III la hemodilución y los cambios en los parámetros hemodinámicos fueron similares a los referidos en el grupo control (tablas II y III) sin que existieran diferencias intergrupo, excepto en lo que respecta a la PVC, cuyo incremento tras la EV fue significativamente menor en el grupo II que en los otros dos (fig. 1). Por otra parte, las RVP consideradas en valor absoluto per-

manecieron más elevados en el grupo III (ver tablas I, II y III).

La respuesta renal a la EV difirió en los grupos II y III. En el grupo II sólo fue significativo el aumento de FG (y no los aumentos de VM, NaUV y EFNa) (tabla II), siendo todos los respectivos incrementos significativamente inferiores a los observados en el grupo control (fig. 2).

Por el contrario, el grupo III, pretratado con ASL, mostró aumentos significativos de los cuatro parámetros de función renal estudiados (tabla III), con modificaciones de magnitud similar a las del grupo I, siendo el cambio en la EFNa significativamente superior al del grupo II (fig. 2).

A pesar de que la respuesta renal neta a la EV fue cualitativamente similar en los grupos I y III, en este último los valores absolutos alcanzados fueron inferiores, al partir de unos valores previos más bajos como consecuencia de la HTPPS y del tratamiento con ASL. La ARP y la AP disminuyeron significativamente en los grupos II y III (tablas II y III), no siendo el descenso significativamente diferente al observado en el grupo control (fig. 3).

La excreción urinaria de PG permaneció inhibida en el grupo III por efecto del ASL. En el grupo control este parámetro no se modificó por efecto de la EV, mientras que en el grupo II se observó un incremento significativo de

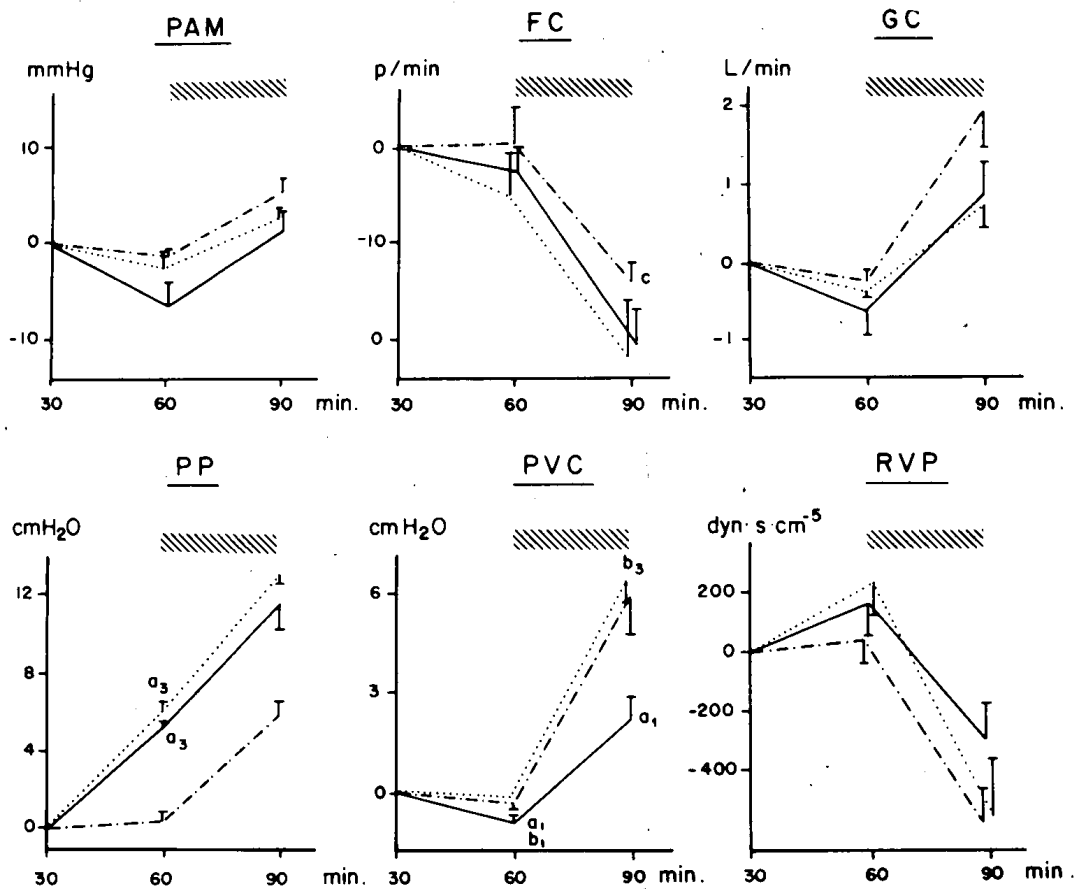


Fig. 1.—Variaciones de los parámetros hemodinámicos en respuesta a las maniobras experimentales en los tres grupos de perros ($n = 5$). Grupo I (control) (---), grupo II (—) y grupo III (....). Se instauró hipertensión portal postsinosoidal aguda por ligadura parcial de la vena suprahepática izquierda en los grupos II y III a partir del minuto 30. El grupo III fue tratado con acetilsalicilato de lisina (100 mg/kg., i.v.) en el minuto 0. Se realizó expansión de volumen en los tres grupos con suero salino fisiológico (5 % peso corporal) en el período 60-90 min. (zona rayada).

a: Significativo frente a grupo I. b: Significativo frente a grupo II. Los subíndices 1 y 3 representan $p < 0,05$ y $p < 0,005$, respectivamente. FC: Frecuencia cardiaca. GC: Gasto cardiaco. PAM: Presión arterial media. PP: Presión portal. PVC: Presión venosa central. RVP: Resistencias vasculares periféricas.

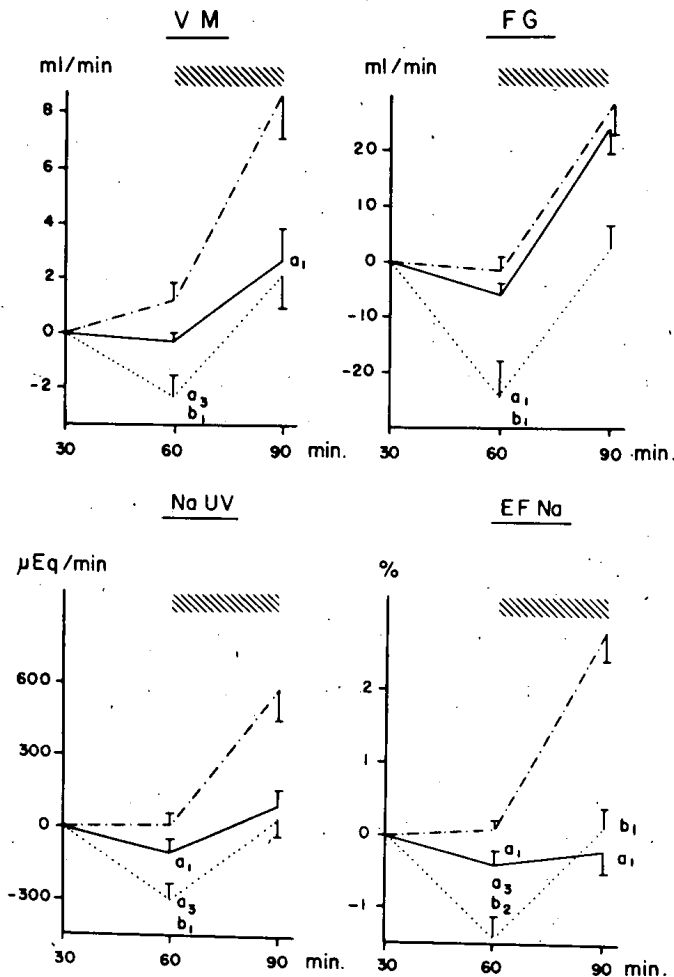


Fig. 2.—Variaciones de los parámetros de función renal en respuesta a las maniobras experimentales en los tres grupos de perros ($n = 5$). Grupo I (control) (---), grupo II (—) y grupo III (....). Se instauró hipertensión portal postsinusoidal aguda por ligadura parcial de la vena suprahepática izquierda en los grupos II y III a partir del minuto 30. El grupo III fue tratado con acetilsalicilato de lisina (100 mg/kg., i.v.) en el minuto 0. Se realizó expansión de volumen en los tres grupos con suero salino fisiológico (5 % peso corporal) en el periodo 60-90 min. (zona rayada).

a: Significativo frente a grupo I. b: Significativo frente a grupo II. Los subíndices 1, 2 y 3 representan $p < 0,05$, $p < 0,01$ y $p < 0,005$, respectivamente.

EFNa: Excreción fraccionada de sodio. FG: Filtrado glomerular. NaUV: Excreción urinaria de sodio. VM: Volumen minuto urinario.

6-Ceto $\text{PGF}_{1\alpha}$ y PGE_2 , tanto con respecto a sus valores previos (tabla II) como frente al cambio observado en el grupo control (fig. 3).

DISCUSION

La instauración de HTPPS aguda en perros determinó una alteración de la función renal con disminución significativa de FG, NaUV y EFNa. Estas modificaciones se asociaron a una disminución significativa del GC y de la PVC y a una activación del eje renina-angiotensina-aldosterona. Estos hallazgos sugieren que, al menos en parte, las alteraciones en la función renal de la HTPPS pueden ser secundarias a una hipovolemia central. Otros autores que indujeron HTPPS mediante ligadura

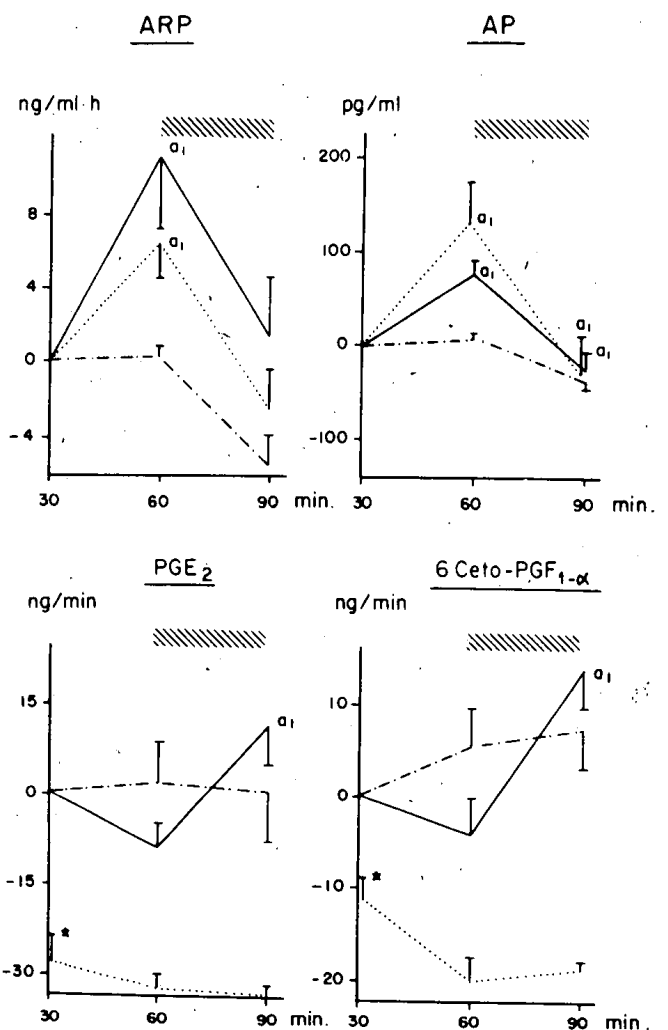


Fig. 3.—Variaciones de los parámetros hormonales y prostaglandinas urinarias en respuesta a las maniobras experimentales en los tres grupos de perros ($n = 5$). Grupo I (control) (---), grupo II (—) y grupo III (....). Se instauró hipertensión portal postsinusoidal aguda por ligadura parcial de la vena suprahepática izquierda en los grupos II y III a partir del minuto 30. El grupo III fue tratado con acetilsalicilato de lisina (100 mg/kg., i.v.) en el minuto 0. Se realizó expansión de volumen en los tres grupos con suero salino fisiológico (5 % peso corporal) en el periodo 60-90 min. (zona rayada).

*: Representa la variación de PGE_2 y de 6-Ceto $\text{PGF}_{1\alpha}$ con respecto al minuto 0 en el grupo I.

a_1 : $p < 0,05$ con respecto a grupo I. AP: Aldosterona plasmática. ARP: Actividad de renina plasmática.

suprahepática¹ o infusión de histamina en la vena porta³ manteniendo una hemodinámica sistémica inalterada, observaron retención de sodio y agua sin modificación del FG, lo que sugiere que otros factores, además de la depresión hemodinámica, pueden ser responsables de las alteraciones de la función renal.

Por otra parte, en el grupo con HTPPS (grupo II), en presencia de una hipovolemia eficaz y de una activación de los sistemas presores, las RVP se mantuvieron en el mismo nivel que en los controles. Es concebible pensar que en esta situación una RVP total inmodificada sea reflejo de la suma de cambios positivos y negativos en diferentes áreas del lecho vascular. En el presente estudio la caída del FG en los perros con HTPPS, a pesar del mantenimiento de la PAM, sugiere la existencia de un au-

mento de la resistencia vascular renal, que presumiblemente pueda acontecer igualmente en otros territorios periféricos como está descrito en otras situaciones de bajo gasto cardiaco²². Ello llevaría a pensar que en este grupo de animales (II) existe un territorio de bajas resistencias vasculares que posibilitaría un secuestro sanguíneo responsable del descenso de la PVC y del GC objetivada en este grupo de animales. En nuestro modelo el secuestro sanguíneo esplácnico parece el mejor candidato para justificar estas alteraciones hemodinámicas. En este sentido, en un estudio anterior, hemos demostrado que la ligadura parcial de la vena porta en perros y ratas produce un aumento local de la síntesis de PGI₂ en el lecho esplácnico y no en la circulación extraesplácnica^{23, 24}. La prostaciclina, merced a su efecto vasodilatador directo y a su capacidad de generar resistencia al efecto de las hormonas presoras²⁵, podría aumentar la capacitancia del área vascular esplácnica y posibilitar el secuestro sanguíneo.

La HTPPS no se acompañó de modificación en la excreción urinaria de PG. Sin embargo, la administración de ASL, que inhibió eficazmente la síntesis renal de PGI₂ y PGE₂, produjo un deterioro de la función renal mucho más marcado que en el grupo no tratado, con descenso significativo de FG, VM, NaUV y WEFNa, sugiriendo que en este modelo de HTPPS la función renal es dependiente en parte de la indemnidad de la síntesis de PG. Estos resultados concuerdan con los obtenidos en otras situaciones con disminución de volumen circulante eficaz y en que la administración de antiinflamatorios no esteroideos produjo alteraciones de la función renal^{26, 27}, o incluso cuadros clínicos de insuficiencia renal, caso de la cirrosis hepática avanzada^{12, 16, 17}. El mecanismo propuesto para este efecto de la inhibición de las PG es la aparición de un desbalance entre factores vasoconstrictores y vasodilatadores con descenso secundario del flujo plasmático renal^{13, 16}. En nuestro estudio la presencia de una ARP elevada y la disminución del FG tras la administración de ASL apoya este mecanismo. La posibilidad de la abolición de posibles efectos natriuréticos directos de las PG propuestos en algunos estudios^{28, 29}, pero no universalmente aceptados, no ha sido evaluada en este trabajo.

La EV en el grupo control produjo la respuesta esperada en la hemodinámica sistémica (aumento de PAM, GC, PVC y PP y disminución de FC y RVP) con respuesta renal natriurética, tanto glomerular como tubular. Asimismo, se observó un descenso de ARP y AP. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por otros autores en diferentes modelos experimentales^{30, 31}.

La excreción urinaria de PG aunque mostró tendencia al aumento no lo hizo de forma significativa en respuesta a la EV. Otros autores han descrito aumento de PGI₂ renal asociada a disminución de PGF_{2α}³² o aumento de PGE₂³³ en seres humanos tras EV, sin que se conozca la significación exacta de estos cambios, ya que no se correlacionaron con ningún parámetro de función renal.

En cualquier caso, aunque los datos son todavía controvertidos, algunos hallazgos sugieren que la administración de inhibidores de las PG no impide la respuesta renal a la EV³³ en sujetos sanos en circunstancias normales.

En el grupo de perros sometidos a HTPPS (grupo II) la respuesta natriurética renal a la infusión de suero salino fue deficiente, a pesar de producirse una EV eficaz (avalada por un aumento significativo de GC y PVC no sólo frente a los valores inmediatamente previos, sino también a los valores obtenidos en el período basal y un comportamiento de ARP y AP similar al del grupo control), lo que parece sugerir que la situación hemodinámica per se no basta para explicar el déficit de respuesta renal. El escaso incremento en la natriuresis fue además cualitativamente diferente del observado en el grupo control: mientras que en éste la respuesta fue glomerular y tubular, en el grupo con HTPPS se incrementó únicamente el FG, sin modificación en la EFNa. Este mismo fenómeno fue observado por otros autores en perros sometidos a HTPPS y EV que mostraron retención de sodio en ausencia de alteraciones hemodinámicas y en presencia de un flujo plasmático renal y un FG idénticos a los de los controles^{8, 9}, por lo que se propuso que la congestión hepática liberaría un factor/es humoral que produciría/n retención de sodio, una vez descartado que este efecto fuera debido a mineralocorticoides, catecolaminas, angiotensina o inervación renal⁸. Con los resultados del presente estudio no puede descartarse la existencia de un reflejo nervioso hepatorenal propuesto por otros autores³⁴. Otra posibilidad para explicar el fenómeno reside en la posible ausencia de un factor/s natriuréticos de cuya existencia existen evidencias indirectas en animales y sujetos normales sometidos a EV^{31, 35, 36} y que no han podido ser demostrados en pacientes cirróticos en estadios iniciales de la enfermedad en los que se realizó la misma maniobra⁵, por lo que se propuso que un déficit de hormona natriurética podría mediar la retención de sodio en el cirrótico.

Finalmente⁶ se ha propuesto que la escasa respuesta natriurética de ratas con cirrosis experimental a la EV podría deberse a un escape de plasma al intersticio que redundaría en una menor expansión intravascular, al observar que la EV producía un mayor descenso de PT que de Ht. Sin embargo, en nuestro modelo, este mismo fenómeno estuvo presente en grado similar en perros control y con HTPPS, lo que parece descartar este factor como responsable de la disparidad de respuesta renal entre los dos grupos en el presente estudio.

La EV en el grupo de perros sometidos a HTPPS se asoció a un incremento significativo de la excreción urinaria de PGE₂ y PGI₂. Dado que separadamente ni la HTPPS (grupo II) ni la EV (grupo I) producen este efecto, este hallazgo sugiere que la presencia simultánea de HTPPS y de un adecuado volumen central, presumiblemente asociado a una adecuada perfusión renal, sería responsable del aumento de la producción renal de PG.

Este hecho guarda paralelismo con el aumento de PGE₂ urinaria observado en pacientes cirróticos sometidos a inmersión en agua hasta el cuello¹⁴, maniobra que provoca un aumento del volumen central. En este mismo sentido la excreción urinaria de PGI₂¹⁷ y PGE₂^{12, 13} está aumentada en cirróticos con función renal conservada y deprimida en pacientes con síndrome hepatorenal, los cuales presentan mala perfusión renal y una mayor activación de los sistemas presores^{13, 16, 17}.

A diferencia del grupo II, en el grupo de perros con HTPPS pretratado con ASL, la EV produjo una respuesta natriurética significativa a expensas tanto de un aumento del FG como de una disminución de la reabsorción tubular de sodio. Además de la distinta respuesta renal, este grupo presentó mayores niveles de RVP y PVC. Estos cambios hemodinámicos son probablemente atribuibles a la inhibición de la PGI₂ sistémica secundaria al ASL. De hecho, la HTPPS experimental induce aumento de síntesis de PGI₂ en el lecho esplácnico^{23, 24}; los pacientes cirróticos presentan una síntesis de PGI₂ aumentada¹⁷ y la administración de indometacina a estos sujetos se asocia a disminución del flujo hepático y presión portal con concomitante aumento de la RVP³⁷.

Estos resultados sugieren que la función renal en condiciones de HTPPS y adecuada perfusión renal no es críticamente dependiente de la síntesis renal de PG, de acuerdo con fenómenos observados por autores en cirrosis experimentales o humanas^{38, 39}. El hecho de que la menor natriuresis tras la EV observada en los perros del grupo II coincida asimismo con menor incremento de la PVC, sugiere que una deficiente capacidad de producción de factor natriurético atrial podría estar implicada en la falta de respuesta natriurética tubular presente en animales con HTPPS⁴⁰.

En resumen, la HTPPS aguda en perros condiciona un deterioro de la función renal que se agrava por la inhibición de la síntesis renal de PG. Al realizar una EV en perros con HTPPS se observó una deficiente respuesta natriurética tubular y un aumento de producción renal de PG, las cuales no parecen ejercer un papel fundamental en el mantenimiento de la función renal en esta situación.

BIBLIOGRAFIA

- Epstein M. Pathogenesis of renal sodium handling in cirrhosis. *Am J Nephrol* 1983;3:297-309.
- Levy M. Allotey JBK. Temporal relationship between urinary salt retention and altered systemic hemodynamics in dogs with experimental cirrhosis. *J Lab Clin Med* 1978;92:560-569.
- López Novoa JM, Rengel MA, Hernando L. Dynamics of ascites formation in rats with experimental cirrhosis. *Am J Physiol* 1980;238:F353-357.
- Levy M. Sodium retention and ascites formation in dogs with experimental portal cirrhosis. *Am J Physiol* 1977;233:F572-F585.
- Naccarato R, Messa P, D'Angelo A, Fabris A, Messa M, Chiaramonte M, Gregolin C, Zanon G. Renal handling of sodium and water in early chronic liver disease. *Gastroenterology* 1981;81:205-210.
- Santos JC, Fernández-Muñoz MD, Caramelo C, Blanchart A, Cone-sa MD, Tejedor A, López Novoa JM, Hernando L. Mecanismos de la inadecuada respuesta diurética y natriurética a la infusión de salino isotónico en ratas con cirrosis experimental. *Nefrología* 1985;5:179-186.
- 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* 1970;170:202-212.
- Levy M. Renal function in dogs with acute selective hepatic venous outflow block. *Am J Physiol* 1974;227:1074-1083.
- Campbell V, Greig PD, Cranford J, Langer B, Silverman M, Blendis LM. A comparison of acute reversible pre and postsinusoidal portal hypertension on salt and water retention in the dog. *Hepatology* 1982;2:54-58.
- Epstein. Underfilling versus overflow in hepatic ascites. *N Engl J Med* 1982;307:1577-98.
- Tristani FE, Cohn JN. Systemic and renal haemodynamics in oliguric hepatic failure: Effect of volume expansion. *J Clin Invest* 1967;46:1894-1906.
- Zipser RD, Hoefs JC, Speckart PF, Zia PK, Horton R. Prostaglandins: Modulators of renal function and pressor resistance in chronic liver disease. *J Clin Endocr Metab* 1979;48:895-900.
- Arroyo V, Planas R, Gaya J, Deulofeu R, Rimola A, Pérez-Ayuso RM, Rivera F, Rodes J. Sympathetic nervous activity, renin-angiotensin system and renal synthesis of prostaglandin E₂ in cirrhosis. Relationship to functional renal failure and sodium and water excretion. *Eur J Clin Invest* 1983;13:271-278.
- Epstein M, Lifschitz M, Ramachandran M, Rappaport K. Characterization of renal PGE sensitivity in decompensated cirrhosis. Implications for renal sodium handling. *Clin Sci* 1982;63:555-563.
- Zambraski EJ, Dunn MJ. Importance of renal prostaglandins in control of renal function after chronic ligation of the common bile duct in dogs. *J Lab Clin Med* 1984;103:549-559.
- Zipser RD, Radvan GH, Kronborg IJ, Duke R, Little JE. Urinary thromboxane B₂ and prostaglandin E₂ in the hepatorenal syndrome: Evidence for increased vasoconstrictor and decreased vasodilator factors. *Gastroenterology* 1983;84:697-703.
- Guarner F, Guarner C, Prieto J, Colina I, Quiroga J, Casas J, Freixa R, Rosello J, Gelpi E, Balanzo J. Increased synthesis of systemic prostacyclin in cirrhotic patients. *Gastroenterology* (en prensa).
- Dunn MJ. Renal Prostaglandins. En *Renal Endocrinology*, Baltimore: Williams y Wilkins, pág. 1-74; 1983.
- Unikowsky B, Wexler MJ, Levy M. Dogs with experimental cirrhosis of the liver but without intrahepatic hypertension do not retain sodium or form ascites. *J Clin Invest* 1983;72:1594-1604.
- Diez J, Colina I, Guarner F, Quiroga J, Corzo J, Purroy A, Prieto J. Intracerebroventricular infusion of sodium chloride-rich artificial cerebrospinal fluid in rats induces natriuresis and releases an inhibitor of prostaglandin synthesis. *Clin Sci* 1984;66:621-624.
- Kirtou KT, Cornete JC, Barr KL. Characterization of antibody to Prostaglandin F_{2α}. *Biochem Biophys Res Com* 1972;47:903-909.
- Henrich WL, Schrier RW, Berl T. Mechanisms of renin secretion during hemorrhage in the dog. *J Clin Invest* 1979;64:1-7.
- Zozaya JM. Alteraciones hemodinámicas extraplácnicas en la hipertensión portal. Su relación con la producción esplácnica y renal de prostaciclina e influencia sobre la función renal. Tesis Doctoral. Universidad de Navarra. 1985.
- Hamilton G, Chow FPR, Hutton RA, Dandona P, Hobbs KEF. The relationship between prostacyclin activity and pressure in the portal vein. *Hepatology* 1982;2:236-242.
- Moncada S. Biological importance of prostacyclin. *Br J Pharmacol* 1982;76:3-31.
- Blasinghan MC, Nasjletti A. Differential renal effects of cyclooxygenase inhibition in sodium replete and sodium deprived dog. *Am J Physiol* 1980;239:F360-F365.
- Henrich WL, Berl T, McDonald KM, Anderson RJ, Schrier RW. Angiotensin II, renal nerves and prostaglandins in renal hemodynamics during hemorrhage. *Am J Physiol* 1978;235:F46-51.
- Iino Y, Troy JL, Brenner BM. Influence of prostacyclin (PGI₂) on transepithelial potential difference in isolated perfused rabbit cortical collecting tubule. *Kidney Int* 1979;16:822 A.
- Stokes JB. Effect of prostaglandin E₂ on chloride transport across the rabbit thick ascending limb of Henle. Selective inhibition of the medullary portion. *J Clin Invest* 1979;64:495-502.
- Vlahcevic ZR, Adam NF, Jick H, Moore EW, Chalmers TC. Renal effects of acute expansion of plasma volume in cirrhosis. *N Engl J Med* 1965;272:387-391.
- Epstein M, Bricker NS, Bourgoignie JJ. The presence of a natriuretic factor in urine of normal men undergoing water immersion. *Kidney Int* 1978;13:152-158.
- Linne T, Oliv E, Apenia A. Urinary excretion of PGF₂ and 6-Keto-PGF_{1α} during volume expansion in man. *Acta Physiol Scand* 1981;112:149-154.
- Epstein M, Lifschitz M, Hotman DS, Stein JH. Relationship between renal prostaglandin E and renal sodium handling during water immersion in normal man. *Cir Res* 1979;45:71-80.
- Kostreva D, Castaner A, Kampine JP. Reflex effects of hepatic baroreceptors on renal and cardiac sympathetic nerve activity. *Am J Physiol* 1980;238 R:390-R394.

RESPUESTA RENAL A LA EXPANSION DE VOLUMEN INTRAVASCULAR

35. Favre H. Hwang KH. Schmidt RW. Bricker NS. Bourgoignie JJ. An inhibitor of sodium transport in the urine of dogs with normal renal function. *J Clin Invest* 1975;56:1302-1311.
36. Gruber KA. Whitaker JM. Buckalew VM Jr. Endogenous digitalis-like substance in plasma of volume-expanded dogs. *Nature* 1980;287:743-745.
37. Bruix J. Bosch J. Kravetz D. Mastai R. Rodes J. Effect of prostaglandin inhibition on systemic and hepatic hemodynamics in patients with cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1985;88:430-435.
38. Levy M. Wexler MJ. McCafrey C. Sodium retention in dogs with experimental cirrhosis following removal of ascites by continuous peritoneovenous shunting. *J Lab Clin Med* 1979;94:933-946.
39. Boyer TD. Zia P. Reynolds TB. Effect of indomethacin and prostaglandin A₁ on renal function and plasma renin activity in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1979;77:215-222.
40. Maack T. Camargo MJF. Kleinert HD. Laragh JN. Atlas SA. Atrial natriuretic factor: Structure and functional properties. *Kidney Int* 1985;27:607-615.