

Efecto de la simpatectomía renal con 6-hidroxi-dopamina en el manejo renal de agua y electrólitos en perros con constricción de la vena cava

J. FAJARDO.

Departamento de Cuidados-Intensivos. Hospital Militar «Gómez Ulla». Madrid.

RESUMEN

Se ha estudiado el efecto de la destrucción de los terminales simpáticos renales por la inyección en la arteria renal de 6-hidroxi-dopamina (6-OHDA, 5 mg/kg. de peso) sobre la excreción renal de agua y electrólitos en 7 perros en los que se produjo un síndrome ascítico por ligadura crónica de la vena cava inferior en su trayecto torácico. Junto a la 6-OHDA se inyectó propranolol (1 mg.) y fentolamina (3 mg.) las veces necesarias para evitar cambios hemodinámicos sistémicos agudos. La simpatectomía se hizo una vez en 4 perros y 3 en 3 perros.

La simpatectomía produjo un efecto transitorio (20-25 días), máximo a los 12-15 días, y que consistió en un aumento del volumen urinario (de 170 ± 30 a 890 ± 60 ml/día) y de la excreción de sodio (de $4,5 \pm 0,5$ a 178 ± 21 mEq/día). Esto se acompañó de reducciones muy importantes de la actividad de renina plasmática (de $2,2 \pm 0,2$ a $0,5 \pm 0,1$ ng angiotensina l/ml/hora) y de aldosterona. Asimismo, se observó una desaparición de la ascitis, perdiendo los animales $4,6 \pm 0,7$ kg. de peso.

Se concluye que la simpatectomía renal selectiva induce una movilización de la ascitis por aumento de la excreción renal de agua y sal, lo que sugiere un papel del simpático renal en la génesis de la retención renal de agua y sal en los perros con constricción de la vena cava inferior.

Palabras clave: Ascitis. Aldosterona. Renina. Sistema nervioso simpático. Sodio.

SUMMARY

EFFECT OF CHEMICAL SYMPATHECTOMY WITH 6-HYDROXIDOPAMINE ON RENAL HYDROELECTROLYTIC HANDLING IN DOGS WITH CHRONIC VENA CAVA LIGATION

The effect of a renal selective chemical sympathectomy by intrarenal infusion of 6-hydroxidopamine (6-OHDA, 5 mg/kg body weight) on the renal excretion of water and electrolytes has been studied in 7 dogs in which a syndrome of sodium and water retention and ascites formation has been induced by partial constriction of thoracic inferior vena cava. Propranolol (1 mg) and phentolamine (3 mg) were also injected when necessary to obviate acute systemic hemodynamic changes. Sympathectomy was performed one time in 4 dogs and three times in 3 dogs.

Sympathectomy induced an abrupt and transient increase in urinary flow (from 170 ± 30 to 890 ± 60 ml/h) and sodium excretion (from 4.5 ± 1.5 to 178 ± 21 mEq/24 h). This was accompanied by an important fall in plasma renin activity (from 2.2 ± 0.2 to 0.5 ± 0.1 ng Angiotensin l/ml/h) and aldosterone, and disappearance of ascites.

It is concluded that chemical sympathectomy, by increasing renal sodium and water excretion, mobilizes the ascites induced by chronic caval constriction, a fact that highlights the role of the renal sympathetic system in the pathogenesis of sodium and water retention by the Kidney.

Key words: Ascites. Sodium retention. Sympathetic nervous system. Renin. Aldosterone.

INTRODUCCION

A pesar de los numerosos estudios publicados en los últimos años acerca de las alteraciones en el manejo renal del agua y electrolitos en las hepatopatías crónicas, especialmente en la cirrosis, los mecanismos íntimos que median estas alteraciones se desconocen en sus partes fundamentales¹. Recientemente, la intervención del sistema nervioso simpático en estas alteraciones ha sido puesta de manifiesto y ha recibido importantes apoyos experimentales^{2,3}. Por ello nuestro propósito ha sido el estudiar el efecto de una simpatectomía química selectivamente renal en el manejo de agua y electrolitos por el riñón de perros en los que ha sido inducido experimentalmente un síndrome ascítico por ligadura crónica parcial de la vena cava inferior torácica, un modelo que imita muchas de las alteraciones funcionales de la cirrosis⁴.

MATERIAL Y METODOS

El estudio ha sido llevado a cabo en 7 perros mestizos, previamente sanos, con un peso comprendido entre 18 y 25 kg. Los perros se mantuvieron en cajas metabólicas recibiendo una dieta que contenía alrededor de 80 mEq/día de sodio y 50 mEq/día de potasio y agua *ad libitum*. El volumen urinario y la excreción de electrolitos se midió diariamente. La constricción de la vena cava se llevó a cabo como sigue: los perros fueron anestesiados con sulfato de atropina (0,5 mg/kg.) y pentobarbital sódico (25 mg/kg.). Tras intubación endotraqueal y ventilación mecánica, se hizo una incisión en el octavo espacio intercostal derecho, y la vena cava inferior se ligó parcialmente, dejando una luz igual a la mitad de su calibre inicial. Se cerró la toracotomía y los perros se dejaron recuperar de la anestesia. Entre 50 y 60 días después de la operación se observó la presencia de ascitis y el resto de las manifestaciones de la retención de sodio. En este momento se realizó la simpatectomía química renal bilateral. Para ello, después de anestesia, intubación y ventilación, se canularon una arteria femoral y una vena cubital para monitorización de la presión arterial y para infusión de drogas, respectivamente. A través de una incisión en la línea alba se recogió el líquido ascítico en condiciones estériles. Ambas arterias renales se canularon con agujas de insulina conectadas a una bomba de infusión continua para la infusión intrarrenal de 6-hidroxidopamina (6-OHDA). Entonces se inyectaron intravenosamente fentolamina (3 mg.) y propranolol (1 mg.)⁵. Cinco minutos después se inició la infusión de 6-OHDA (5 mg/kg. de peso en salino isotónico, conteniendo 0,002 mg/ml. de ácido ascórbico), que se prolongó durante 20 minutos. La administración de bloqueadores alfa y beta se repitió cuantas veces fue necesario para el control de la presión arterial. Una vez terminado este procedimiento, se retiraron los catéteres, se cerraron las incisiones quirúrgicas y se restituyó el líquido ascítico a la cavidad abdominal. Este procedimiento se hizo una vez en 4 perros y 3 veces en los otros 3 perros, lo que hace un total de 13 simpatectomías. Los niveles plasmáticos de renina y aldosterona se midieron cada 4 días utilizando radioinmunoensayos estándar. Los datos se expresan como media \pm error estándar de la media. Los estudios estadísticos se hicieron mediante una calculadora programable Hewlett-Packard 9856-A.

RESULTADOS

La constricción de la vena cava inferior presentó una mortalidad nula. Los flujos urinarios y la excreción de so-

dio están representados en la figura 1. La constricción de la cava dio como resultado todo el cúmulo de alteraciones en el manejo renal de agua y electrolitos, tal y como está descrito en la literatura⁴. Así estos animales mostraron una importantísima reducción en la excreción renal de sodio y agua, que se acompañó de la aparición de ascitis (los perros aumentaron $4,6 \pm 0,7$ kg. de peso) y una activación muy importante del sistema renina-angiotensina-aldosterona, cuyos niveles plasmáticos aumentaron más de 2 veces por encima de sus niveles basales (fig. 2).

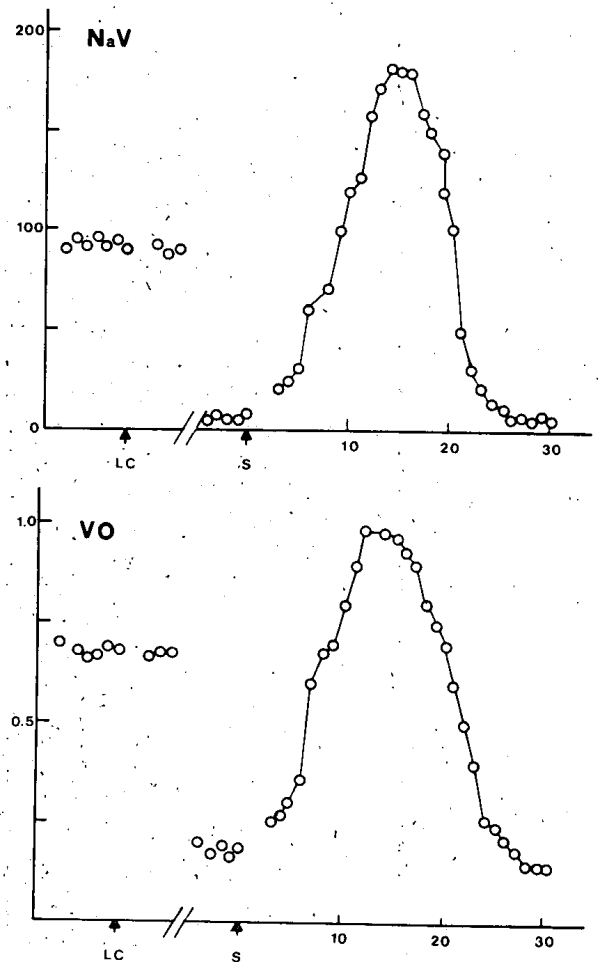


Fig. 1.—Alteraciones de la excreción urinaria de sodio (NaV, mEq/24 h., panel superior) y del flujo urinario (VO, l/24 h., panel inferior) inducidas por la ligadura de la cava inferior (LC) y la simpatectomía química (S).

La inyección de 6-OHDA indujo un aumento muy importante de la excreción de sodio y de la diuresis, que presentaba un máximo entre 12 y 15 días después de la simpatectomía química, desapareciendo el efecto a los 20-25 días. El aumento de la natriuresis y la diuresis dio como resultado una desaparición prácticamente completa de la ascitis (los perros perdieron $4,3 \pm 0,8$ kg. de peso). Asimismo, tanto la renina como la aldosterona en plasma disminuyeron mucho (Fig. 2), aunque esta disminución fue también transitoria. Una vez acabado el efecto de la simpatectomía química, los perros continuaron reteniendo sodio y agua y formando ascitis a una veloci-

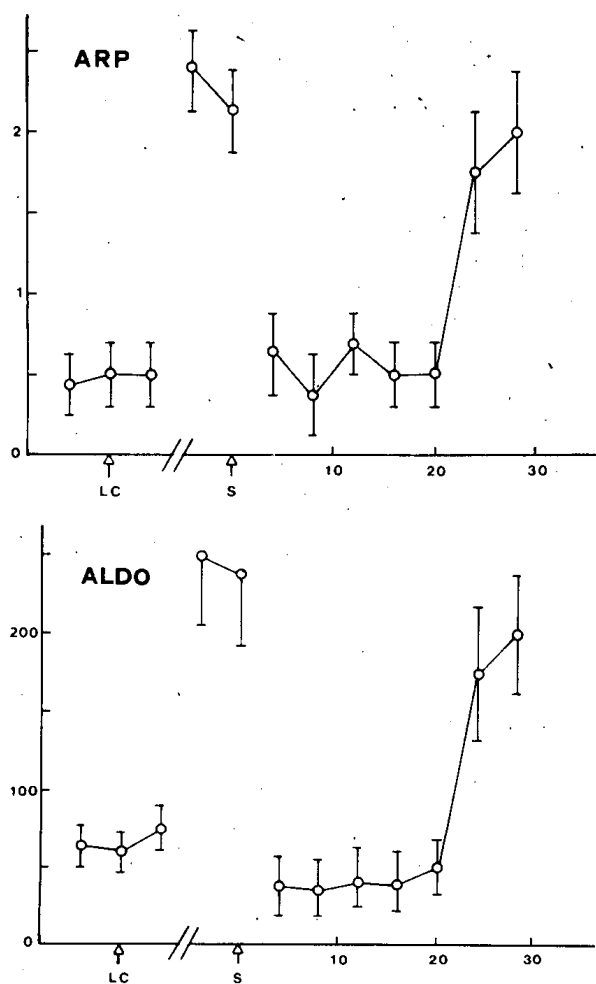


Fig. 2.—Alteraciones de los niveles plasmáticos de renina (ARP, ng de angiotensina I/ml/h., panel superior) y de aldosterona (ALDO, ng/ml., panel inferior) inducidos por la ligadura de la cava inferior (LC) y la simpatectomía química (S).

dad similar a como lo habían hecho antes del tratamiento. La repetición de la simpatectomía era igual de efectiva que la primera aplicación.

DISCUSION

Aunque hay algunos estudios que podrían sugerir la existencia de fibras vasodilatadoras colinérgicas en el riñón⁶, la mayor parte de la evidencia acumulada no apoya la existencia de tales fibras o, al menos, no apoya la existencia de mecanismos renales vasodilatadores^{7, 8}. Así, la estimulación de los nervios renales se sigue de una disminución de la excreción de sodio con o sin disminución del flujo sanguíneo renal dependiendo de la intensidad de la estimulación⁹. La participación de la estimulación simpática en la retención renal de sodio y agua en la cirrosis parece bastante bien demostrada². Así, la concentración de noradrenalina en la sangre venosa es mayor en los pacientes cirróticos que en los controles, con una correlación positiva con la presión venosa enclavada en el hígado y una correlación negativa con el volumen plasmático². Además, el origen renal de la norad-

nalina se demuestra por el hecho de que en los pacientes cirróticos la concentración en la vena renal es mayor que la medida simultáneamente en la sangre arterial, mientras que en los normales esto no se observa¹⁰. Este aumento de la NE en la vena renal es característico de la estimulación simpática renal⁹.

El mecanismo, por el cual la ligadura de la cava induce la estimulación simpática, parece ser un arco reflejo estimulado por el aumento de presión en el sistema esplácnico y que da como resultado un marcado aumento en la actividad nerviosa eferente hepática y en la aferente al riñón y al sistema cardiopulmonar^{15, 16}.

Ha sido previamente demostrado que la infusión intraarterial de 6-OHDA produce una simpatectomía selectiva, cuyos mecanismos están bastante bien estudiados^{5, 11, 12}. Nuestros resultados demuestran que la simpatectomía renal selectiva en un modelo experimental de retención renal de agua y sal con formación de ascitis, muy utilizado en la literatura, induce un aumento muy importante y transitorio de la excreción de electrolitos que se acompaña de una normalización de los niveles circulantes de renina y aldosterona (que están muy elevadas en este modelo experimental) y de una disminución de la ascitis. Estos estudios no permiten deducir si el aumento de la excreción renal de agua y sal se debe solamente a la disminución de los niveles circulantes de renina y aldosterona o son dos fenómenos que ocurren en paralelo. Sin embargo, el efecto directo de la estimulación simpática renal sobre la resorción tubular de sodio ha sido demostrado recientemente⁹.

Es interesante recalcar que el aumento de la eliminación renal de agua y sal se acompaña de una desaparición de la ascitis, lo que viene a señalar que la acumulación de ascitis es un fenómeno dependiente básicamente de la retención renal de agua y sal más que de las alteraciones hemodinámicas esplácnicas^{13, 14}. Otro punto importante a destacar es que la simpatectomía química puede realizarse repetidamente en el mismo sujeto sin perder su efectividad, lo que le confiere un potencial terapéutico muy sugerente.

En conclusión, estos resultados demuestran que el sistema simpático renal parece jugar un papel importante en la retención renal de agua y electrolitos en el perro con ligadura de la cava inferior y que la simpatectomía renal selectiva revierte esta retención.

Agradecimientos

El autor quiere agradecer al doctor T. Martínez López y a C. Gutiérrez Ortega su colaboración en la realización del presente estudio. El trabajo ha sido llevado a cabo con una ayuda del Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social (FIS 85/838).

BIBLIOGRAFIA

1. Levy M. Pathophysiology of ascites formation. En: The Kidney in liver disease. Editado por M. Epstein. Elsevier. Nueva York. 1983, pp. 245-273.
2. Di Bona GF. Renal neural activity in hepatorenal syndrome. *Kidney Int* 1984;25:841-853.
3. Bichet DG, Van Putten VJ, Schrier RW. Potential role of increased

J. FAJARDO

- sympathetic activity in impaired sodium and water excretion in cirrhosis. *N Eng J Med* 1982;307:1552-1557.
4. Linas SL, Chaimovitz C, Schrier RW. Renal water excretion in experimental models of liver disease. En: *The Kidney in liver disease*. Editado por M. Epstein. Elsevier. Nueva York. 1983, pp. 327-336.
 5. Allman FD, Rogers EL, Caniano DA, Jacobowitz D. Selective chemical sympathectomy in the dog. *Crit Care Med* 1982;2:100.
 6. Chapman BJ, Horn NM, Robertson MJ. Renal blood flow changes during renal nerve stimulation in rats treated with alpha adrenergic and dopaminergic blockers. *J Physiol (London)* 1982;325:67-77.
 7. Barajas L, Wang P. Simultaneous ultrastructural visualization of acetylcholinesterase activity and tritiated norepinephrine uptake in renal nerves. *Anat Rec* 1983;205:185-195.
 8. Holdaas H, Di Bona GF. On the existence of renal vasodilatory nerves. *Proc Soc Exp Biol Med* 1984;176:426-433.
 9. Kopp U, Bradley T, Hjemdahl P. Renal venous outflow and urinary excretion of norepinephrine, epinephrine and dopamine during graded renal nerve stimulation. *Am J Physiol* 1983;244:E52-E60.
 10. Henriksen JH, Ring-Larsen H, Christensen NJ. Sympathetic nervous activity in cirrhosis. A survey of plasma catecholamine studies. *J Hepatol* 1984;1:55-66.
 11. Gosta G. Degenerative and nondegenerative effects of 6-OHDA on adrenergic nerves. *J Pharm Exp Ther* 1975;180:624.
 12. Hesler. Early pre and postjunctional effects of 6OHDA. *J Pharm Exp Ther* 1971;178:49.
 13. 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* 1977;232:F315-F318.
 14. López Novoa JM, Rengel MA, Hernando L. Dynamic of ascites formation in rats with experimental cirrhosis. *Am J Physiol* 1980;238:F353-F357.
 15. Kostreva DR, Castaner A, Kampine JP. Reflex effects of hepatic baroreceptors on renal and cardiac sympathetic nerve activity. *Am J Physiol* 1980;238:R390-R394.
 16. 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* 1985;11:295-300.