

# Efecto de la simpatectomía química renal selectiva sobre los cambios hemodinámicos renales mediados por adenosina

P. G. Cosmes, A. Refoyo, F. Hidalgo, A. M. Barrio y J. F. Macías \*

\* Servicio de Nefrología. Hospital Virgen de la Vega. \* Hospital Clínico. Salamanca.

## RESUMEN

La infusión intrarrenal de adenosina intensifica el efecto vasoconstrictor del estímulo eléctrico de nervios simpáticos renales y de la infusión de noradrenalina. Asimismo, la adenosina inhibe la liberación de noradrenalina por las terminaciones nerviosas. Analizamos el efecto de la infusión intrarrenal de adenosina sobre el flujo sanguíneo renal de un riñón denervado por medio de una simpatectomía química selectiva. A seis perros se les infundió intrarrenalmente una solución de adenosina 0,2  $\mu$ M durante diez minutos antes y después de practicárseles la simpatectomía renal mediante una infusión intrarrenal de 6-OH-dopamina (2,5 mg/kg.): Se monitorizaron continuamente el flujo sanguíneo renal y la presión arterial. Antes de la simpatectomía química, el flujo sanguíneo renal basal fue 105 ml/min. La adenosina produjo una vasoconstricción inmediata a 46 ml/min. Diez minutos después el flujo sanguíneo renal fue 108,8 ml/min. La retirada de la adenosina provocó un rebote del flujo a 142,3 ml/min. Después de la simpatectomía renal, el flujo sanguíneo renal basal fue 144,8 ml/min. La adenosina disminuyó inmediatamente el flujo sanguíneo renal a 76,6 ml/min.; diez minutos después era de 163,6 ml/min. El rebote fue de 189,1 ml/min. Concluimos que el sistema nervioso simpático renal no influencia los efectos hemodinámicos renales provocados por la infusión intrarrenal de adenosina.

Palabras clave: **Adenosina. Simpatectomía química.**

## EFFECTS OF SELECTIVE RENAL CHEMICAL SYMPATHECTOMY ON RENAL HAEMODYNAMICS INDUCED BY ADENOSINE

### SUMMARY

It is known that electric stimulation of renal sympathetic nerves and norepinephrine infusion magnify the vasoconstrictor effect elicited by adenosine. Adenosine infusion inhibits the perijunctional norepinephrine release. The present study was undertaken to analyze the effect of intrarenal infusion of adenosine after selective renal sympathectomy. Six mongrel dogs were infused intrarenally with 0.2  $\mu$ M adenosine for 10 minutes before and after a renal chemical sympathectomy was performed with an intrarenal infusion of

---

Correspondencia: Dr. P. G. Cosmes.  
Hospital Virgen de la Vega.  
Paseo de San Vicente, 58.  
37007 Salamanca.

Recibido: 2-II-87.  
En versión definitiva: 18-I-88.  
Aceptado: 19-I-88.

*6-OH-Dopamine (2.5 mg/kg b.w.). Renal blood flow and blood pressure were continuously recorded. Before chemical sympathectomy, the renal blood flow was 105 ml/min. Adenosine produced an immediate vasoconstriction to 46 ml/min. Ten minutes later, the renal blood flow was 108 ml/min. Adenosine withdrawal produced a rebound of renal blood flow to 142.3 ml/min (Table I and Figure 1). After chemical sympathectomy, the renal blood flow was 14.8 ml/min. Adenosine immediately reduced it to 76.6 ml/min; ten minutes later, renal blood flow increased to 163.6 ml/min. The rebound was 189.1 ml/min (Table II and Figure 1). We conclude that renal sympathectomy does not influence the renal vascular actions elicited by intrarenal infusion of adenosine.*

Key words: **Chemical sympathectomy. Adenosine.**

## Introducción

Aunque son mecanismos locales los encargados principalmente del control del flujo sanguíneo renal (FSR) en situaciones fisiológicas mediante el fenómeno de autorregulación, factores nerviosos, por medio del sistema nervioso simpático, pueden influenciar diversas funciones del riñón<sup>1</sup>.

El sistema nervioso simpático provoca vasoconstricción renal por estímulo alfaadrenérgico en situaciones no fisiológicas<sup>1, 2</sup>. Aumenta la secreción de renina por activación de receptores betaadrenérgicos intrarrenales<sup>3-5</sup>. La denervación aguda de los riñones produce diuresis y natriuresis y además disminuye la reabsorción de glucosa, fosfato, urato y otras sustancias en el túbulo proximal<sup>6</sup>. Por el contrario, el estímulo eléctrico de los nervios renales aumenta la reabsorción de sodio y agua<sup>6-8</sup>.

En la unión sináptica renal existen receptores específicos que, estimulados por adenosina, afectan a la neurotransmisión adrenérgica<sup>9</sup>. El estímulo de receptores presinápticos por la adenosina en vasos renales inhibe la liberación de noradrenalina por la terminación nerviosa, mientras que el estímulo de receptores postsinápticos potencia la vasoconstricción renal inducida por noradrenalina y por el estímulo nervioso eléctrico<sup>10</sup>. Ambos efectos son abolidos por la teofilina<sup>11</sup>.

Basándose en estos hallazgos, Hedqvist y cols.<sup>11</sup> proponen a la adenosina, que puede ser liberada a nivel postsináptico y probablemente presináptico por el estímulo nervioso<sup>12</sup>, como modulador de la neurotransmisión adrenérgica en el riñón al reforzar la respuesta vasoconstrictora de la noradrenalina, que a su vez sería controlada por su efecto inhibitorio de la liberación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas.

Nuestro trabajo analiza el efecto del sistema nervioso simpático sobre la respuesta hemodinámica renal mediada por adenosina.

## Material y métodos

Se estudiaron seis perros de ambos sexos, cuyo pe-

so osciló entre 15 y 25 kg. Todos los perros habían estado con dieta normosódica hasta la noche antes del experimento y con acceso libre al agua.

Los animales se anestesiaron con tiopental sódico (30 mg/kg. i.v.), añadiendo pequeñas dosis de mantenimiento cuando sea necesario. Se les practicó intubación endotraqueal para ventilación mecánica. Se canularon una arteria femoral para monitorización continua de la presión arterial y una vena braquial para infusión de la medicación. Tras practicarse una incisión subcostal izquierda y una cuidadosa disección por planos, se expusieron los vasos renales y el riñón izquierdo por vía retroperitoneal. En caso de encontrarse varias arterias renales, se suturaba la incisión y se repetía el mismo procedimiento en el lado derecho.

Abrazando la arteria renal, cuidando no denervarla, se colocó un flujómetro electromagnético (Narco Bio-Systems, 2730MJ, Texas, USA) para control permanente del FSR. El flujómetro y el transductor de presión arterial (Hewlett-Packard, 267BC, Mass., - USA) se conectaron a un polígrafo (Hewlett-Packard, 7786A, Mass., USA) y a un monitor (Narco Bio-Systems, 806PK, Texas, USA) para registrar gráficamente el FSR y la presión arterial con el primero y monitorizar continuamente en dígitos el FSR con el segundo.

En la arteria renal, y distal al flujómetro, se colocó una aguja del núm. 22 en ángulo recto para la infusión de adenosina y otras drogas. La aguja se conectó a un catéter y éste a una llave de tres pasos que permitiría infundir las drogas de forma aislada o simultánea por medio de bombas de infusión (B. Braun, 871022, RFA). La permeabilidad de la aguja se mantuvo con infusión de suero salino isotónico a 2 ml/min., método utilizado habitualmente en este tipo de experiencias<sup>13, 14</sup>.

Una vez terminadas las maniobras quirúrgicas, y antes de comenzar el estudio hemodinámico, se esperó aproximadamente unos treinta minutos hasta que la presión arterial y el FSR se estabilizaron.

Tras el tiempo de estabilización se inició la infusión de adenosina 0,2 µM (2 ml/min.) durante diez minutos como período control.

Recuperado el FSR a niveles basales se iniciaban las maniobras de simpatectomía química selectiva del riñón con 6-hidroxidopamina (6-OHD), según el método de Allman y cols.<sup>15</sup>. Para ello, antes de la infusión de 6-OHD se inyectó propranolol (1 mg. i.v.) y fentolamina (3 mg. i.v.). Tres minutos más tarde se comenzó, a través de la arteria renal, una infusión de 6-OHD (2,5 mg/kg. en 20 ml. de salino isotónico) durante veinte minutos. Durante esta infusión se repitieron nuevas dosis de bloqueantes alfa y beta cuantas veces fueron necesarias para controlar la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Una vez estabilizados el FSR y la presión arterial, se procedió a suturar la incisión por planos.

Tres días después se reoperaba al animal y se administraba adenosina a la misma dosis y durante el mismo tiempo que en el período control.

El aumento del FSR después de la simpatectomía química y la ausencia de efectos vasoactivos renales siguiendo a la inyección directa de fentolamina en la arteria renal, fueron indicadores de la eficacia de la simpatectomía.

Todas las soluciones a infundir se prepararon el mismo día del experimento.

Los resultados se analizaron por el test de la t de Student para dos pareados. Se considera significación estadística una  $P < 0,05$ . Los datos se expresan como media  $\pm 1$  EEM.

### Resultados

El FSR basal fue  $105 \pm 16,4$  ml/min. (tabla I, Fig. 1). La vasoconstricción inducida por la adenosina descendió el FSR a  $46 \pm 10,4$  ml/min. (tabla I, Fig. 1) (el  $41,9 \pm 3,4$  % del basal,  $P < 0,05$ ) (tabla I, Fig.

2). La recuperación del flujo a niveles basales se observó en el minuto cuatro de infusión de adenosina. En el minuto cinco el FSR fue  $96,1 \pm 22,5$  ml/min. (tabla I, Fig. 1) (el  $88,9 \pm 12,8$  % del basal, N.S.) (tabla I, Fig. 2) y en el minuto diez,  $108,8 \pm 19,4$  ml/min. (tabla I, Fig. 1) (el  $104,1 \pm 9$  % del basal, N.S.) (tabla I, Fig. 2). Con la retirada de la adenosina se observó un efecto de rebote con un ascenso del FSR a  $142,3 \pm 21,6$  ml/min. (tabla I, Fig. 1), que supone un incremento del 35,5 % del basal y del 30,7 % del flujo en el minuto diez de la infusión de adenosina; en ambos casos las diferencias tienen significación estadística (tabla I, Fig. 2).

El FSR basal en el riñón tras la simpatectomía química fue  $144,8 \pm 18,2$  ml/min., que representa un incremento de flujo respecto al basal en el riñón intacto de un 32,6 % ( $P < 0,05$ ) (tabla II, Fig. 1). La vasoconstricción inmediata provocada por la adenosina llevó el FSR a  $76,6 \pm 15,7$  ml/min. (tabla II, Fig.

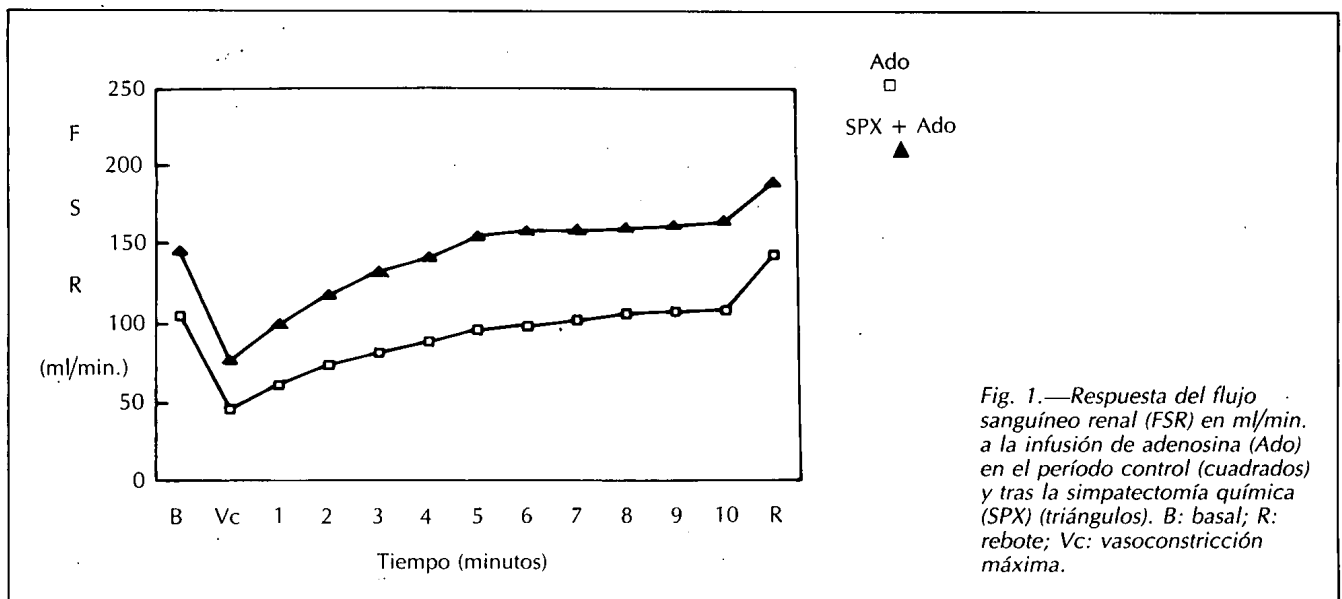
**Tabla I.** Respuesta del FSR a la infusión de ADO antes de la simpatectomía química. En la parte superior se muestran los resultados en ml/min. En la inferior, los mismos resultados en porcentaje con respecto al FSR basal

	Basal	Vc. máx. 1 min.	5 min.	10 min.	Rebote	
FSR ml/min.	105,0	46,0 *	61,3 *	96,1	108,8	142,3 ●
EEM .....	16,4	10,4	16,9	22,5	19,4	21,6
FSR % .....	100	41,9 *	54,3 *	88,9	104,1	135,5 ●
EEM .....	—	3,4	5,8	12,8	9,0	6,9

ADO: adenosina. Vc. máx.: vasoconstricción máxima.

\*  $p < 0,05$  con respecto al FSR basal.

●  $p < 0,05$  con respecto al FSR en el minuto diez.



**Fig. 1.**—Respuesta del flujo sanguíneo renal (FSR) en ml/min. a la infusión de adenosina (Ado) en el período control (cuadrados) y tras la simpatectomía química (SPX) (triángulos). B: basal; R: rebote; Vc: vasoconstricción máxima.

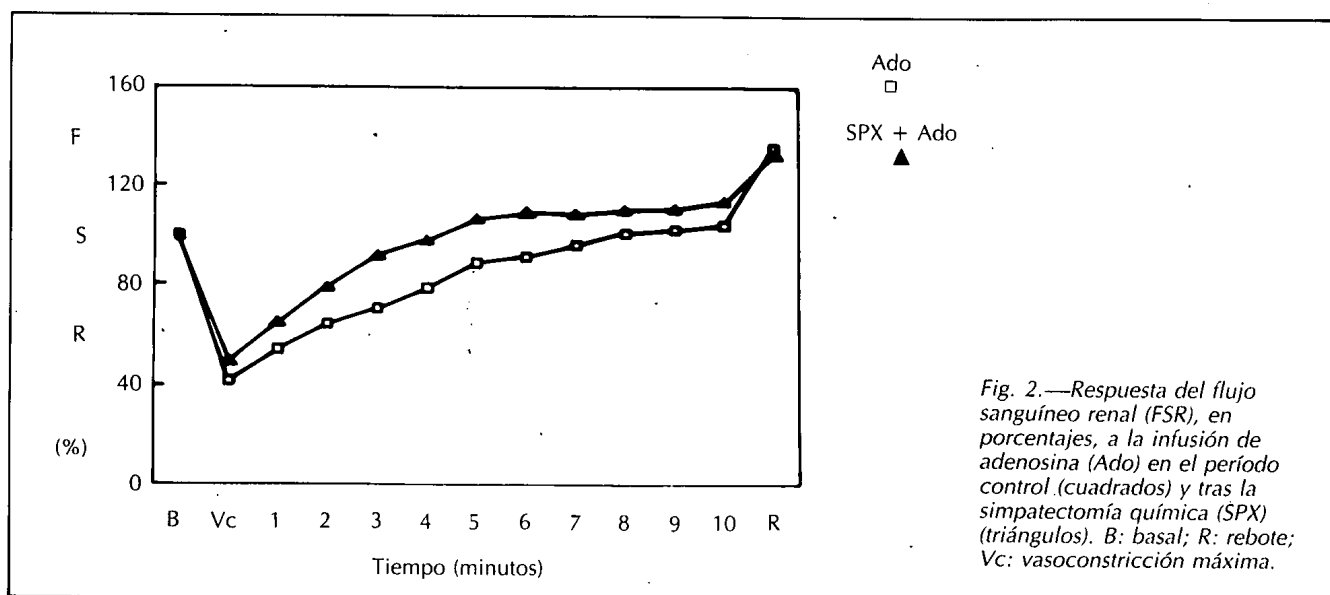


Fig. 2.—Respuesta del flujo sanguíneo renal (FSR), en porcentajes, a la infusión de adenosina (Ado) en el período control (cuadrados) y tras la simpatectomía química (SPX) (triángulos). B: basal; R: rebote; Vc: vasoconstricción máxima.

1) (el  $49,5 \pm 6,0$  % del basal,  $P < 0,05$ ) (tabla II, Fig. 2). La recuperación del flujo a niveles basales se observó en el minuto tres de la infusión. En el minuto cinco el FSR fue  $154,8 \pm 21,9$  ml/min. (tabla II, Fig. 1) (el  $106,4 \pm 6,1$  % del basal, N.S.) (tabla II, Fig. 2) y en el minuto diez,  $163,6 \pm 22,1$  ml/min. (tabla II, Fig. 1) (el  $113,3 \pm 6,6$  % del basal, N.S.) (tabla II, Fig. 2). La retirada de la adenosina se siguió de un aumento inmediato del FSR a  $189,1 \pm 24,5$  ml/min. (tabla II, Fig. 1), que supone un incremento significativo de flujo del 32,2 % respecto al basal y del 15,5 % respecto al del minuto diez de la infusión (tabla II, Fig. 2).

La comparación de la respuesta hemodinámica a la infusión de adenosina en el riñón intacto y en el riñón con simpatectomía no mostró diferencias estadísticamente significativas ni en la intensidad de la vasoconstricción máxima, ni durante el tiempo de infusión de la droga, ni en la magnitud del rebote cuando fue retirada. La presión arterial no se modificó en ninguno de los tiempos experimentales.

**Discusión**

Aunque trabajos muy recientes relacionan estrechamente el descenso del FSR y del filtrado glomerular provocado por la adenosina con la entrada de calcio en las células contráctiles renales, musculares lisas vasculares o mesangiales, que la adenosina puede promover<sup>16-18</sup>, otros factores, fundamentalmente nerviosos, pueden modificar la respuesta vascular renal a la infusión de adenosina.

En nuestro grupo de animales estudiamos la influencia que tiene la ausencia de neurotransmisión adrenérgica en la respuesta de la hemodinámica renal a la infusión de adenosina.

**Tabla II.** Respuesta del FSR a la infusión de ADO después de la simpatectomía química. En la parte superior se expresan los resultados en ml/min. En la inferior, los mismos resultados en porcentaje con respecto al FSR basal

	Basal	Vc. máx.	1 min.	5 min.	10 min.	Rebote
FSR ml/min.	144,8 ●	76,6 *	99,0	154,8	163,6	189,1 *■
EEM .....	18,2	15,7	17,1	21,9	22,1	24,5
FSR % .....	100	49,5 *	65,0	106,4	113,2	132,2 *■
EEM .....	—	6,0	5,5	6,1	6,6	8,4

ADO: adenosina. Vc. máx.: vasoconstricción máxima.  
 ●  $p < 0,05$  con respecto al FSR basal en el riñón intacto.  
 \*  $p < 0,05$  con respecto al FSR basal en el riñón simpatectomizado.  
 ■  $p < 0,05$  con respecto al FSR en el minuto diez.

El modelo experimental se consiguió mediante la realización de una simpatectomía química selectiva de un riñón con 6-hidroxidopamina (6-OHD), según la técnica descrita por Allman y cols.<sup>15</sup>. La 6-OHD es captada por las terminaciones nerviosas adrenérgicas; una vez dentro de ellas se comporta como tóxica, de forma que produce su degeneración a los pocos minutos de ser administrada<sup>19, 20</sup>. Las células de Schwann que rodean a las terminaciones simpáticas o las células musculares de los vasos no son afectadas. La simpatectomía así conseguida es reversible y dura desde días a semanas; la duración en el perro es de aproximadamente tres semanas<sup>21, 22</sup>.

Esta técnica de simpatectomía con 6-OHD desencadena una profunda reacción simpaticomimética, fundamentalmente hipertensión severa y taquicardia, que se debe a la liberación masiva de noradrenalina desde las terminaciones nerviosas degeneradas<sup>23, 24</sup>

y que es controlada con bloqueantes alfa y beta, fentolamina y propranolol, respectivamente.

El primer efecto encontrado en la circulación renal en situación de denervación simpática es una ganancia significativa de flujo sanguíneo con respecto al basal en el riñón intacto, de forma que el FSR pasa de  $105 \pm 16,48$  ml/min. en el intacto a  $144,83 \pm 18,28$  ml/min. después de la simpatectomía (incremento de un 32,6 %) (Fig. 1). Este efecto es atribuible al bloqueo del influjo que el simpático ejerce sobre la vasculatura renal en condiciones no fisiológicas, en este caso en situación de cirugía<sup>1, 2</sup>. De la misma manera, la ausencia de efectos hemodinámicos renales, tras la inyección intrarrenal de fentolamina, sirve como prueba de la eficacia de la simpatectomía.

La infusión de adenosina provocó cambios hemodinámicos cualitativamente similares a los conseguidos en el período control, de tal manera que la comparación de los porcentajes de los flujos en los mismos tiempos de los dos períodos experimentales no mostró diferencias significativas (Fig. 2).

La retirada de la adenosina en el riñón denervado también se siguió de un efecto de rebote de intensidad similar al del riñón normal y llevó a FSR a  $189,16 \pm 24,58$  ml/min., lo que supone un incremento de flujo de un 32,2 % con respecto al basal. Este último efecto pone en duda la afirmación de Zelis<sup>1</sup>, según la cual, y basándose en el bajo cociente FSR máximo/FSR basal<sup>25</sup>, el riñón no tiene prácticamente ninguna capacidad de vasodilatación, por lo que para dicho autor los factores neurogénicos, a través de su potencial vasoconstrictor, tendría más importancia que factores locales en el control del FSR.

Concluimos que el sistema nervioso simpático no influencia la respuesta hemodinámica renal a la infusión de adenosina exógena, como tampoco al efecto de rebote. Como era de esperar, la simpatectomía renal eleva de forma significativa el FSR, confirmando al método químico como procedimiento eficaz para su consecución.

## Bibliografía

- Zelis R: Mechanisms of vasodilation. *Am J Med* 27:3-12, 1983.
- Click RL, Joyner WL y Gilmore JP: Reactivity of glomerular afferent and efferent arterioles in renal hypertension. *Kidney Int* 15:109-115, 1979.
- Schrier RW: Effects of adrenergic nervous system and catecholamines on systemic and renal hemodynamics, sodium and water excretion and renin secretion. *Kidney Int* 6:291-306, 1974.
- Katz AI, Lindheimer MD: Actions of hormones on the kidney. *Ann Rev. Physiol* 39:97-134, 1977.
- Peart WS: Intrarenal factors in renin release. *Contrib Nephrol* 12:5-15, 1978.
- Gottschalk CW: Renal nerves and sodium excretion. *Ann Rev Physiol* 41:229-240, 1979.
- Di Bona GF: Neurogenic regulation of renal tubular sodium reabsorption. *Am J Physiol* 233:73-81, 1977.
- Gill JR: Neural control of renal tubular sodium reabsorption. *Nephron* 23:116-118, 1979.
- Burnstock G: Purinergic receptors in the heart. (Abstract). *Circ Res* 46:1, 1980.
- Hedqvist P y Fredholm B: Effects of adenosine on adrenergic neurotransmission; prejunctional inhibition and postjunctional enhancement. *Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol* 293:217-223, 1976.
- Hedqvist P, Fredholm B y Olund S: Antagonistic effects of theophylline and adenosine on adrenergic neuroeffector. Transmission in the rabbit kidney. *Circ Res* 43:592-598, 1978.
- Fredholm BB y Hedqvist P: Release of adenosine from the isolated perfused rabbit kidney. (Abstract). *Acta Physiol Scand* 440:68, 1976.
- Spielman WS, Britton SL y Fiksen-Olsen MJ: Effect of adenosine on the distribution of renal blood flow in dogs. *Circ Res* 46:449-456, 1980.
- Macías JF, Fiksen-Olsen M, Romero JC y Knox FG: Intrarenal blood flow distribution during adenosine-mediated vasoconstriction. *Am J Physiol* 244:138-141, 1983.
- Allman FD, Rogers EL, Caniano DA, Jacobowitz DM y Rogers MC: Selective chemical hepatic sympathectomy in the dog. *Crit Care Med* 2:100-103, 1982.
- Macías JF, García-Iglesias C, Santos JC y López-Novoa JM: Influence of plasma renin content, intrarenal angiotensin II, and calcium channel blockers on the vasoconstriction and renin release promoted by adenosine in the kidney. *J Lab Clin Med* 106:562-567, 1985.
- Cosmes PG, Iglesias C, Del Barrio R, Refoyo A, Holgado M y Macías JF: Effect of the calcium-calmodulin complex and slow channel calcium blockade on the renal vascular actions of adenosine. *Pflugers Arch* 407:55, 1986.
- López-Novoa JM, Arriba G, Barrio V y Rodríguez-Puyol D: Adenosine induces a calcium-dependent glomerular contraction. *European J Pharmacol* 134:365-367, 1987.
- Thoenen H y Tranzer JP: The pharmacology of 6-OHDopamine. *Ann Rev Pharmacol* 13:169-180, 1973.
- Jacobowitz DM, Katcher AH y Turner LH: Acute and chronic effects of 6-OHDopamine in dogs. En *Chemical Tools in Catecholamine Research*. Ed. Johnsson G. North Holland, Amsterdam, págs. 239-245, 1975.
- Kostrzewa RM y Jacobowitz DM: Pharmacological actions of 6-hydroxydopamine. *Pharmacol Rev* 26:199-288, 1974.
- Tranzer JP y Thoenen H: An electron microscopic study of selective acute degeneration of sympathetic nerve terminals after administration of 6-hydroxydopamine. *Experientia* 24:155-156, 1968.
- Barrie WW y Schenk WG: Experimental chemical sympathectomy: regional and systemic effect of intraarterial injection of 6-OH dopamine. *J Surg Res* 19:333-340, 1975.
- Gauthier P, Naudeau R y Champlain J: Acute and chronic cardiovascular effects of 6-hydroxydopamine in dogs. *Circ Res* 31:207-217, 1972.
- Mellander S y Johansson B: Control of resistance, exchange and capacitance functions in the peripheral circulation. *Pharmacol Rev* 20:117-196, 1968.