

Receptores alfa-adrenérgicos del sinusoides hepático de la rata y su relación con la presión portal

J. A. Ducóns*, F. Esteva**, M. Márquez, G. Ceña, G. Marco, F. Barrao y J. Bueno

Unidad de Hepatología del Servicio de Aparato Digestivo
Departamento de Fisiología
Hospital Clínico Universitario
50009 Zaragoza (España)

(Recibido el 6 de octubre de 1986)

J. A. DUCONS, F. ESTEVA, M. MARQUEZ, G. CEÑA, G. MARCO, F. BARRAO and J. BUENO. *Alpha-Adrenergic Receptors in the Hepatic Sinusoid of the Rat and its Relation to Portal Pressure*. Rev. esp. Fisiol., 43 (2), 245-252, 1987.

The presence of α -adrenergic receptors in the hepatic sinusoid of the rat, and its relation to portal pressure (PP), by local and systemic infusion of bolus doses of norepinephrine (NE) ($1\mu\text{g}/100\text{ g}$) and phentolamine (FA) ($25\mu\text{g}/100\text{ g}$) have been studied. Fifty-five male Wistar rats with intact nerves have been used in 5 experiments. When NE is injected into the portal vein (PV), it provokes an immediate rise in PP, modified subsequently by the systemic effect is induced earlier and more intensely than if injected into PV. If FA is infused into PV, PP decreases and the effect of posterior infusion of NE is less marked. These results suggest the presence of α -adrenergic receptors in the hepatic sinusoid of the rat. When they are stimulated PP raises, indicating that basal PP is maintained not only because of hepatic arterial flow, but also through a distinct sympathetic tone.

Key words: α -Adrenergic receptors, Portal pressure.

El sinusoides hepático constituye un elemento clave en la nutrición de la célula hepática y en la hemodinámica hepática y esplácnica, con implicaciones en la hipertensión portal y en la insuficiencia cardíaca congestiva.

Una estructura con funciones tan complejas e importantes debe estar sometida a

una fina regulación local mediada por una amplia gama de receptores (17). RICHARDSON y WITHRINGTON (14, 15) encuentran receptores α -adrenérgicos en los esfínteres sinusoides del perro, y KOO *et al.* observan una respuesta del sinusoides hepático de la rata a un estímulo α -agonista (6, 7).

En este trabajo se estudia la presencia de receptores α -adrenérgicos en el sinusoides hepático de la rata, mediante la infusión local y sistemática de sustancias α -agonistas y antagonistas y su relación con la presión portal.

* A quien debe dirigirse la correspondencia.

** Laboratorio de Bioquímica clínica. Departamento de Fisiología, Hospital Clínico Universitario, 50009 Zaragoza.

Material y Métodos

Se han utilizado 55 ratas Wistar macho de 300 g de peso anestesiadas con uretano al 25% en solución acuosa (1 ml s.c. + 1 ml i.p.), concentración que no modifica el flujo sanguíneo hepático respecto al animal consciente (4). Tras laparotomía y puesta a plano de los vasos mesentéricos, vena cava y aorta, en los animales en que se ha de modificar la vascularización hepática, se aísla el cayado de la arteria hepática con seda gruesa (n.º 2) para facilitar su posterior pinzado. Para la monitorización de la presión portal (PP), se inserta un catéter (22G) en una vena mesentérica y se hace progresar hasta la vena porta (VP). La presión arterial (PA) se registra mediante un catéter colocado en la aorta abdominal distal. El equipo de registro se compone de dos transductores de presión TRA-020 conectados a amplificadores PRS-205 y éstos a un sistema de registro Poligraf 2000 (Letica) de dos canales. Los transductores y las vías se rellenan de solución salina isotónica debidamente heparinizada. Tanto para la PP como para la PA el «0» es exterior y se fija inmediatamente antes de la cateterización.

Para la infusión de sustancias vasoactivas en la VP, se utilizan catéteres conectados a una aguja de 25 mm de longitud y 0,35 mm de calibre que se introduce en la misma VP a la altura del hilio. Tras la inserción se comprueba la ausencia de modificaciones de la PP.

Para la infusión en vena cava inferior (VCI), la aguja se inserta en la cara anterior de la vena por encima de la vena renal derecha.

Fármacos vasoactivos. — Como α -agonista se ha utilizado norepinefrina (NE) y como α -antagonista, fentolamina (FA), un bloqueante competitivo y reversible. Las dosis se han seleccionado tras la construcción de una curva dosis-efecto. Así, 1 μ g de NE por 100 g de peso produce

una elevación significativa de la PP sin efectos secundarios indeseables. La dosis de FA es de 25 μ g/100 g, que asegura un bloqueo efectivo de los receptores, al producir un descenso significativo de la PA, e inhibir la respuesta vasoconstrictora a los α -agonistas.

Infusión de fármacos. — El volumen inyectado, que no modifica la volemia, es fijo (0,075 ml). Las diluciones se efectúan en solución salina isotónica el mismo día de su utilización, para evitar la oxidación de los fármacos. La solución se carga en una jeringuilla de 1 ml y se conecta al catéter de infusión que se rellena en su totalidad, quedando en la jeringuilla el volumen exacto a inyectar. La infusión se realiza en bolo, aproximadamente en 1 s.

Experimentos realizados. — Infusión de NE en VP; infusión de NE en VP tras el clampaje de la AH; infusión de NE en VCI; infusión de NE en VCI tras el clampaje de la AH; infusión de NE en VP tras bloqueo con FA. Este último experimento consta de tres fases: Infusión de NE en VP (estímulo de referencia); infusión de FA en VP; y nuevo estímulo con NE en VP.

Método estadístico. — Los datos se expresan mediante la media aritmética $\pm$ 2 ES (error estándar); «N» es el número de experimentos de cada muestra. Se ha utilizado el método de la «t» de Student para comparar muestras y el coeficiente de correlación de Bessel «r».

Resultados

Efectos de la infusión de NE en VP. (tabla I, figs. 1 y 2). — La infusión de NE en VP se sigue de una elevación inmediata de la PP en dos ondas. Este aumento es significativo respecto a la PP basal ($p < 0,001$) con la que guarda una buena correlación ($r = 0,67$, $p < 0,01$).

Tabla I. Respuesta de la presión portal (PP) y arterial (PA) a la infusión de norepinefrina (NE) ($1 \mu\text{g}/100 \text{ g}$) en vena porta (VP) de rata con vascularización hepática conservada y con arteria hepática (AH) pinzada.

Los resultados se expresan en media $\pm$ 2ES, N = número de experimentos $\uparrow$ aumento de la presión en mmHg, * $p < 0.001$ respecto a la basal.

	N	PP basal	NE en VP	$\uparrow$ PP	PA basal	NE en VP	$\uparrow$ PA mmHg
Pinza en AH	15	$7,1 \pm 0,41$	$10,1 \pm 0,56^*$	$3,04 \pm 0,22$	$91,4 \pm 5,7$	$121,4 \pm 7^*$	$30 \pm 6,48$
Pinza en AH	10	$5,27 \pm 0,3$	$8,6 \pm 0,6^*$	$3,33 \pm 0,58$	$92,6 \pm 7,5$	$120,1 \pm 7,6^*$	$27 \pm 8,9$

El ascenso de la PA se inicia a los $8,86 \pm 0,54 \text{ s}$ de la infusión, coincidiendo el registro de la máxima PA con el punto más bajo entre las dos ondas de la PP: $17,2 \pm 1,97$ y $15,06 \pm 1,56 \text{ s}$ respectivamente.

Efectos de la infusión de NE en VP tras el clampaje de la AH (tabla I, fig 1 y 2). El clampaje de la AH produce una caída de la PP de $1,23 \pm 0,32 \text{ mmHg}$ (desde $6,5 \pm 0,49$ hasta $5,27 \pm 0,32 \text{ mmHg}$). Este descenso se correlaciona con la PP de partida: $r = 0,76$, $p < 0,01$ y supone una

reducción significativa de la PP ($p < 0,001$). La infusión posterior de NE produce un inmediato ascenso de la PP en una sola onda.

El registro de la PA muestra un ascenso brusco y pasajero coincidiendo con el pinzado de la AH. La respuesta a la NE se inicia a los $10,66 \pm 1 \text{ s}$ y alcanza el valor máximo a los $19,66 \pm 2,7 \text{ s}$.

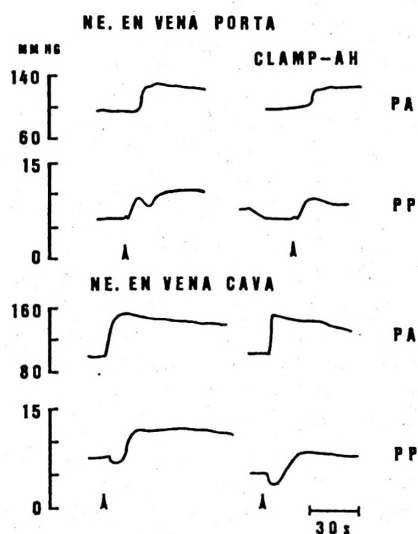


Fig. 1. Efecto de la infusión de norepinefrina ($1 \mu\text{g}/100 \text{ g}$, flecha) en vena porta y cava con vascularización conservada y tras el pinzado de la arteria hepática (AH), sobre la presión portal (PP) y arterial (PA).

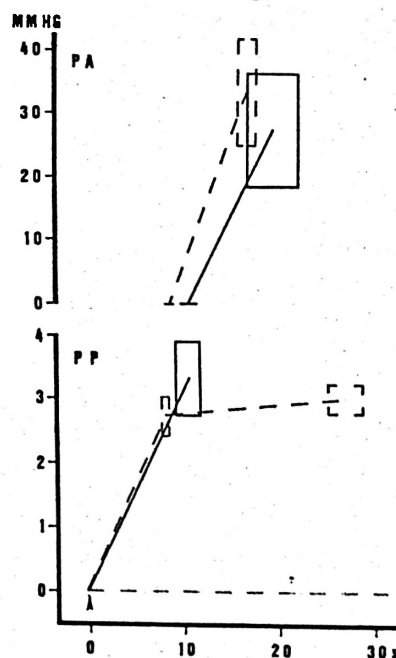


Fig. 2. Aumento de la presión portal (PP) y arterial (PA) tras la infusión de norepinefrina ($1 \mu\text{g}/100 \text{ g}$, flecha) en vena porta.

(—) Rata con vascularización hepática conservada y (---) tras el pinzado de la arteria hepática. (— · —) PP basal. Los rectángulos representan $\pm 2 \text{ RS}$ de la media; el lado horizontal respecto al tiempo y el vertical respecto a las presiones.

Efectos de la infusión de NE en VCI (tabla II, figs. 1 y 3). — La NE por esta vía tiene un efecto bifásico sobre la PP. A los 4 s se registra un descenso de la PP seguido de una elevación significativa y correlacionada ($r = 0,78$, $p < 0,01$).

La elevación de la PA se inicia invariablemente a los 4 s de forma brusca, rápida y monofásica y coincide con el comienzo del descenso de la PP. También coinciden el punto más bajo de la PP y el valor máximo de la PA ($8,9 \pm 0,46$ y $9,7 \pm 1,4$ s respectivamente), existiendo una importante correlación entre el descenso de la PP y la elevación de la PA: $r = 0,81$, $p < 0,01$.

Efectos de la infusión de NE en VCI tras el clampaje de la AH (tabla II, figs. 1 y 3). — La infusión de NE tras el pinzado de la AH produce una respuesta bifásica de la PP de morfología similar al experimento anterior. Asimismo, coinciden el aumento de la PA y el descenso de la PP. Este es más intenso en el animal «desarterializado» ($p < 0,005$).

En ambos experimentos, el descenso de la PP se correlaciona con el aumento de la PA, pero sólo en el animal «desarterializado» este descenso se correlaciona con la PP de partida: $r = 0,68$, $p < 0,05$.

Diferencias en dependencia de la vía de infusión. — La morfología de las gráficas de PP varía sustancialmente pasando de un aumento en dos ondas monofásico de la PP, cuando se utiliza la VP, a un registro bifásico, cuando la NE se per-

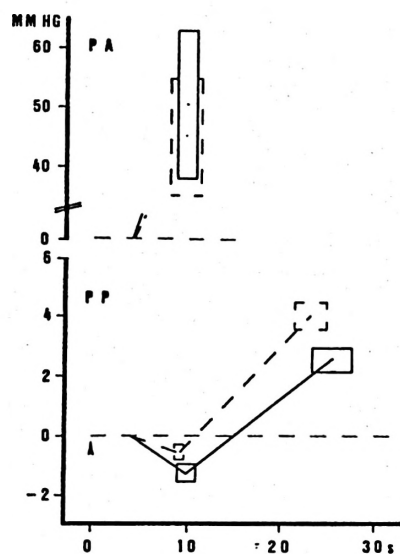


Fig. 3. Aumento de la presión portal (PP) y arterial (PA) tras la infusión de norepinefrina ($1 \mu\text{g}/100 \text{ g}$, flecha) en vena cava.

Símbolos como en la figura 2.

funde en VCI. Además, se observan diferencias en la PP y PA en cuanto al tiempo de aparición de los efectos y a la intensidad de éstos, que guardan relación con los tiempos de circulación y la localización de los receptores.

La respuesta de la PP es inmediata cuando la NE se inyecta en la VP, mientras que al utilizar la VCI pasan 4 s hasta que la PP muestra algún cambio. La elevación de la PA se inicia a los 4 s cuando la NE se infunde en VCI y se retrasa hasta $8,86 \pm 0,54$ s cuando se utiliza la

Tabla II. Respuesta de la presión portal (PP) y arterial (PA) a la infusión de norepinefrina (NE) ($1 \mu\text{g}/100 \text{ g}$) en vena cava (VC) de rata con vascularización hepática conservada y con arteria hepática (AH) pinzada. Los resultados se expresan en media $\pm 2\text{ES}$, N = número de experimentos. $\uparrow$ aumento de la presión en mmHg, * $p < 0,001$ respecto a la basal.

	N	PP basal	NE en vena cava	$\uparrow$ PP	PA basal	NE-VC	$\uparrow$ PA mmHg
	10	$6,38 \pm 0,69$	$5,75 \pm 0,7$	$10,3 \pm 0,6^*$	$3,99 \pm 0,45$	$91,5 \pm 8,2$	$137 \pm 8^*$
Pinza en AH	10	$5,38 \pm 0,33$	$4,08 \pm 0,5$	$7,9 \pm 0,58^*$	$2,52 \pm 0,42$	$95 \pm 6,9$	$145 \pm 11^*$
							$45,3 \pm 10,3$
							$50,6 \pm 12,8$

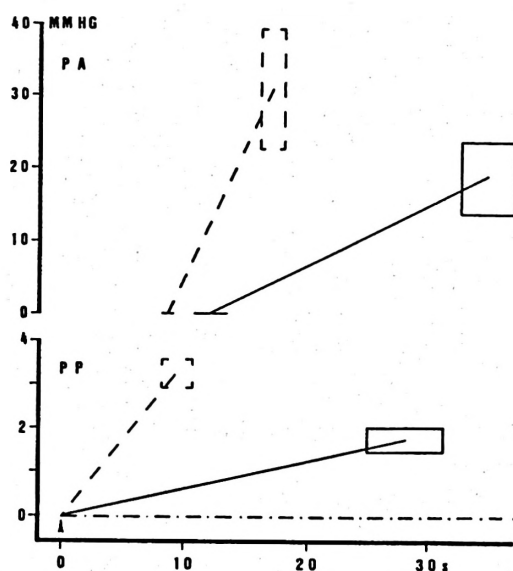


Fig. 4. Aumento de la presión portal (PP) y arterial (PA) tras la infusión de norepinefrina ($1 \mu\text{g}/100 \text{ g}$, flecha) en vena porta antes (—) y después (— · —) del bloqueo con fentolamina. (— · —) PP basal. Otros símbolos como en figura 2.

VP. Esta respuesta, además de precoz, es más intensa ($45,3 \pm 10,3$ frente a $30 \pm 6,48 \text{ mmHg}$ y $50,6 \pm 12,8$ frente a $27 \pm 8,9 \text{ mmHg}$ con la AH pinzada).

Efectos de la infusión de NE en VP tras el bloqueo con FA (fig. 4). — $N = 10$, $PP = 6,9 \pm 6,8 \text{ mmHg}$ y $PA = 91 \pm 3,83 \text{ mmHg}$.

a) Estímulo de referencia: La PP alcanza $10,3 \pm 0,95 \text{ mmHg}$ en $9,3 \pm 0,52 \text{ s}$ lo que supone un ascenso de $3,25 \pm 0,3 \text{ mmHg}$. La PA se eleva $31 \pm 8,48 \text{ mmHg}$ en $17 \pm 1 \text{ s}$.

La infusión de FA se realiza cuando los registros de PP y PA han vuelto a los niveles previos al estímulo de referencia.

La FA produce una caída de la PP hasta $5,66 \pm 0,53 \text{ mmHg}$. Este descenso se correlaciona con la PP basal ($r = 0,81$, $p < 0,001$). Igualmente, la PA cae hasta $51,7 \pm 3 \text{ mmHg}$.

Una nueva infusión de NE en VP se realiza cuando la PP ha dejado de caer por efecto del α -bloqueante, a los $37,6 \pm 4,9 \text{ s}$. Se registra una elevación de la PP significativamente menor a la del estímulo de referencia: $1,82 \pm 0,28$ vs $3,25 \pm 0,3 \text{ mmHg}$ ($p < 0,001$). Esta respuesta, además de ser menos intensa, es más lenta, alcanzando su máximo a los $28,2 \pm 3,18$ frente a los $9,3 \pm 0,52 \text{ s}$ del estímulo de referencia ($p < 0,001$).

Otro tanto sucede con la PA que tras el bloqueo sólo se eleva 19 ± 5 frente a $31 \pm 8,4 \text{ mmHg}$ ($p < 0,005$), alcanzando el valor máximo a los $35 \pm 2,23 \text{ s}$ con posterioridad al estímulo inicial ($p < 0,001$) (fig. 4).

Discusión

Los estudios para determinar la existencia y localización de receptores alfa-adrenérgicos en el árbol vascular hepático, se han realizado en base a la respuesta obtenida tras la infusión local de sustancias agonistas y su inhibición por los correspondientes antagonistas (8). Estos trabajos se han conformado fundamentalmente en perro (14, 19), gato (1) y rata (6) sobre hígado perfundido *in situ* o aislado, denervado o no. Los primeros experimentos se practicaron en la década de los 70 por NOGUCHI y PLAA (12) en hígado de rata aislado y perfundido, y por HANSON (2) en perro, evidenciando ambos la presencia de receptores alfa en el árbol portal intrahepático.

Posteriormente, se ha confirmado la presencia de receptores alfa en los esfínteres sinusoidales del perro perfundido *in situ* con innervación conservada (14, 15), con un aumento de la PP tras la inyección en VP de NE que se produce con anterioridad al efecto sistémico.

Por otra parte, se ha observado (6, 7), mediante una técnica microscópica de transiluminación en el hígado de rata, el comportamiento de los sinusoides en respuesta a diversas sustancias vasoactivas.

Así, los α -agonistas, por vía intraportal, producen una constricción del sinusoides (disminución de calibre), mientras que los β -agonistas lo dilatan, aunque sorprendentemente, en ningún caso observan modificaciones de la PP.

El presente estudio se propone confirmar la presencia de receptores α -adrenérgicos en el sinusoides hepático, así como su relación con la PP. Para ello, se ha elegido un modelo animal que, al igual que el hombre y a diferencia del perro, no tiene esfínteres anatómicos en el sinusoides. Por otra parte, la utilización del hígado *in situ*, con la inervación conservada, no perfundido y respetando en lo posible las condiciones fisiológicas, permite observar todos los efectos locales y sistémicos así como sus interacciones.

De acuerdo con RICHARDSON en el perro (14), la infusión de NE en VP produce un aumento inmediato de la PP antes de registrarse el efecto sistémico (aumento de la PA). La morfología en «dos ondas» se debe a la vasoconstricción del lecho vascular esplácnico que produce la NE cuando llega a este territorio con la consiguiente caída del flujo hepático y, por tanto, de la presión sinuoidal, interrumpiendo momentáneamente el ascenso de la PP. Este efecto parece depender en su mayor parte del flujo arterial hepático en tanto que se obvia con el clampaje previo de la AH (fig. 2).

Cuando la NE se inyecta en la VCI se produce un descenso inicial de la PP que corresponde a la caída del flujo esplácnico por la vasoconstricción arterial sistémica, motivo por el que existe una correlación puntual con el ascenso de la PA. Posteriormente, cuando el fármaco alcanza el sinusoides aumenta la PP (fig. 3). Este registro bifásico reproduce el obtenido en el perro cuando la NE se infunde también en la VCI (15).

La relación existente entre los tiempos de aparición del efecto y la intensidad de éste, en función del lugar de infusión, concuerdan con la existencia de recepto-

res α -adrenérgicos en el árbol vascular intrahepático.

El descenso correlacionado de la PP tras la infusión de FA sugiere que en el mantenimiento de ésta, al igual que en el de la PA, participa un determinado tono simpático.

El bloqueo ejercido por la FA a un estímulo posterior con NE (fig. 4) confirma la presencia de receptores α -adrenérgicos y su relación con la PP.

El aumento de la PP parece deberse exclusivamente a un aumento de las resistencias al flujo portal, dado que la NE en VP no disminuye el flujo. El descenso de éste se producirá cuando la NE alcance el territorio esplácnico.

Los receptores α -agonistas parecen situarse fundamentalmente a la entrada y salida del sinusoides, donde existiría una actividad esfinteriana, probablemente mediada por células endoteliales especializadas (9, 10).

Por otra parte, la respuesta de la PP al pinzado de la AH evidencia las importantes interacciones entre ambos sistemas vasculares hepáticos, puestas de manifiesto en diversos estudios (5, 15) y cuyo eje es el sinusoides.

Por último, la presencia de receptores α -adrenérgicos en el sinusoides hepático, cuyo estímulo por sustancias agonistas se traduce en aumentos de la PP, puede tener implicaciones patogénicas importantes en el mantenimiento de la hipertensión portal del paciente cirrótico que presenta concentraciones plasmáticas elevadas de catecolaminas (3, 11, 13, 16, 18).

Resumen

Se estudia en ratas Wistar macho con inervación conservada la presencia de receptores α -adrenérgicos en el sinusoides hepático y su relación con la presión portal, mediante la infusión local y sistémica, en bolo, de norepinefrina (NE) (1 μ g/100 g) y fentolamina (25 μ g/100 g). La infusión de NE en vena porta produce un ascenso inmediato de la presión portal interferido por el efecto sistémico. Al

pinzado de la arteria hepática sigue una caída de la presión portal y previene el efecto sistémico de la NE sobre la presión portal. La NE en vena cava inferior tiene un efecto sistémico más precoz e intenso que por vía portal. La infusión de fentolamina en vena porta descende la presión portal y mitiga el efecto de la inyección posterior de NE. Los resultados evidencian la presencia de receptores α -adrenérgicos en el sinusoide hepático de rata cuyo estímulo se traduce en un aumento de la presión portal. En el mantenimiento de la presión portal basal participan tanto el flujo arterial hepático como un determinado tono simpático.

Palabras clave: Presión portal, Receptores alfa-adrenérgicos.

Bibliografía

- Greenway, C. V., Seaman, K. L. y Innes, I. R.: *Am. J. Physiol.*, 248, H468-H476, 1985.
- Hanson, K. M.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 141, 385-390, 1972.
- Henriksen, J. H., Ring-Larsen, H., Kanstrup, I. L. y Christensen, N. J.: *Gut*, 25, 1034-1043, 1984.
- Hiley, C. R., Yates, M. S. y Back, D. J.: *Experientia*, 34, 1061-1062, 1978.
- Hirsch, L. J., Ayada, T. y Glick, G.: *Am. J. Physiol.*, 230, 1394-1399, 1976.
- Koo, A., Liang, I. Y. S. y Cheng, K. K.: *Clin. Exp. Pharm. Physiol.*, 3, 391-395, 1976.
- Koo, A. y Liang, I. Y. S.: *Clin. Exp. Pharm. Physiol.*, 6, 403-407, 1979.
- Lands, A. M., Arnold, A., McAuliff, J. P., Luduena, F. P. y Brown, T. J.: *Nature*, 214, 597-598, 1967.
- Lautt, W. W.: *Microvasc. Rev.*, 15, 309-317, 1978.
- McCuskey, R. S.: *Am. J. Anat.*, 119, 455-478, 1967.
- Nicholls, K. M., Sharpio, M. O., Putten y U. J. V., et al.: *Circ. Res.*, 56, 457-461, 1985.
- Noguchi, Y. y Plaa, G. L.: *Arch. Int. Pharmacodyn*, 187, 336-348, 1970.
- Ratge, D., Brugger, G. y Wehr, M., et al.: *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 23, 447-452, 1985.
- Richardson, P. D. I. y Withrington, P. G.: *Br. J. Pharmacol.*, 59, 293-301, 1977.
- Richardson, P. D. I. y Withrington, P. G.: *J. Physiol.*, 282, 451-470, 1978.
- Ring-Larsen, H., Henriksen, J. H. y Christensen, N. J.: *N. Engl. J. Med.*, 308, 1029-1030, 1983.
- Sawchenko, P. E. y Friedman, M. I.: *Am. J. Physiol.*, 236, R5-R20, 1979.
- Von Krauns y Ruge, W.: *Gastroenterologie*, 23, 64-73, 1985.
- Yamaguchi, N.: *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 231, 177-184, 1982.

