

Alteraciones de la regulación de la presión arterial (estudio del reflejo presorreceptor) en hipertensión portal humana y experimental

M. CHIRICO*, C. T. ARRANZ, A. M. BALASZCZUK, C. BRODERSEN, M. A. COSTA, B. CARNERO, E. SEGAL, A. DEMARTINI ^Δ, A. LEMBERG

División Cardiología y Unidad Gastroenterología, Hospital Durand, Buenos Aires. Cátedras de Fisiología y Fisiopatología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, PROSIVAD-CONICET, Buenos Aires

* Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

Trabajo recibido para su publicación: 11/94 Aceptado: 11/94

Dirección para separatas: Ercilia 5107, 1º "A", Buenos Aires, Argentina

^Δ Miembro Titular de la SAC

Antecedentes

La hipertensión portal, tanto en pacientes como en modelos experimentales, presenta alteraciones hemodinámicas severas que se inician con un aumento de la resistencia vascular al flujo portal, hiperdinamia esplácnica, volumen minuto aumentado, resistencia arteriolar disminuida y presión arterial sistémica en valores normales o ligeramente disminuidos. El motivo de nuestra investigación fue estudiar el sistema barorreflejo en pacientes hipertensos portales y en el modelo de hipertensión portal en ratas.

Material y método

A) Se utilizaron dos grupos de ratas: uno de animales controles y otro de hipertensos portales. Se registró presión arterial y frecuencia cardíaca y se valoró el reflejo presorreceptor con los animales despiertos mediante el aumento de presión arterial con un bolo de fenilefrina, obteniéndose curvas de presión sistólica *versus* intervalo de pulso, siendo la pendiente de la recta de regresión igual a la sensibilidad del reflejo. B) Fueron estudiados pacientes hipertensos portales y controles. El sistema barorreflejo se evaluó utilizando dosis crecientes de fenilefrina. El estudio de la sensibilidad se realizó en forma similar al empleado en el modelo animal.

Resultados

Ganancia (mseg/mmHg): A) Modelo experimental: símil operadas = $1,29 \pm 0,10$; hipertensas portales = $0,62 \pm 0,04$ ($p < 0,001$). B) Controles = $8,2 \pm 0,4$; pacientes hipertensos portales = $4,1 \pm 0,6$ ($p < 0,001$).

Conclusiones

Tanto en el modelo animal como en pacientes hipertensos portales se observó una disminución de la respuesta del reflejo evidenciando alteraciones en la regulación nerviosa de la presión arterial. Estas alteraciones pueden deberse, al menos en parte, a cambios a nivel del sistema nervioso central de los reflejos presorreceptor arterial y cardiopulmonar. Rev Arg Cardiol 1995; 63 (2): 159-165.

Palabras clave Hipertensión portal - Presión arterial - Reflejo presorreceptor - Reactividad vascular

Las enfermedades hepáticas crónicas, sean tóxicas como las producidas por intoxicación con etanol o virales a causa de virus B o C, suelen presentar como complicación más importante la hipertensión portal. Cuando ello ocurre, aparecen cambios hemodinámi-

cos a nivel regional y sistémico tanto en modelos experimentales como en humanos.

La hipertensión portal produce alteraciones hemodinámicas severas que se inician con un aumento de la resistencia vascular al flujo portal. Cuando

la hipertensión portal está completamente establecida se puede observar una resistencia arteriolar esplácnica disminuida y un aumento marcado en el flujo de sangre hacia el sistema portal, lo cual contribuye a mantener la hipertensión de esa región. La hiperdinamia esplácnica está acompañada por un volumen minuto aumentado con presión arterial sistémica en valores normales o ligeramente disminuidos y resistencia periférica disminuida.

Los mecanismos que llevan a estos cambios hemodinámicos no están aún definidos. Se postulan diferentes mecanismos como el desarrollo o apertura de cortocircuitos arteriovenosos en el territorio esplácnico y circulación colateral esplácnico-sistémica, una disminución de la reactividad del lecho vascular al sistema vasoconstrictor endógeno (noradrenalina, endotelina), un aumento en la liberación o producción de sustancias vasodilatadoras (las prostaglandinas, el óxido nítrico derivado del endotelio vascular, factor natriurético atrial, etc.) y/o la participación del sistema nervioso central. (1-4)

El objetivo de este estudio fue investigar si una alteración en la hemodinamia de una región, el lecho vascular esplácnico, como sucede en esta patología, puede inducir modificaciones en la regulación sistémica de la presión arterial. El propósito de la presentación de este trabajo es informar acerca de los resultados obtenidos en cuanto al comportamiento del reflejo presorreceptor en el modelo experimental de hipertensión portal prehepática en rata y en pacientes hipertensos portales, con una metodología de estudio adecuada a la investigación clínica.

MATERIAL Y METODO

A) Modelo experimental

Se utilizaron ratas Wistar machos de 250 g de peso.

Modelo experimental de hipertensión portal

La hipertensión portal fue provocada por una estenosis gradual de la vena porta. Las ratas fueron anestesiadas con éter etílico y se les practicó una incisión en la línea media del abdomen. Se localizó la vena porta y se la aisló de los tejidos adyacentes. Se colocó una ligadura alrededor de la vena y se la ató a una aguja Nº 20 ubicada a lo largo de la vena porta. La aguja fue posteriormente removida para lograr una estenosis calibrada. (5) Estos animales pertenecen al grupo I de ratas. El grupo II de ratas está integrado por animales que fueron sometidos al mismo procedimiento quirúrgico, exceptuando la estenosis de la vena porta. Las operaciones fueron llevadas a cabo a las 14 horas teniendo en cuenta el ritmo circadiano. La presión venosa en este modelo de hipertensión portal fue significativamente más elevada que en las ratas controles ($13,46 \pm 4,67$ mmHg, $n=7$,

y $4,98 \pm 1,76$ mmHg, $n=5$, respectivamente; $p < 0,002$).

Una vez realizadas las mediciones correspondientes en ambos grupos de ratas, éstas fueron sacrificadas por decapitación.

Estudio del sistema presorreceptor

Los animales fueron preparados 24 horas antes del inicio del experimento. Utilizando éter como anestésico, se les canularon: la vena yugular, para la administración de las drogas y la arteria ventral de la cola, para el registro de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca. Los estudios se realizaron con ratas conscientes. El reflejo barorreceptor fue evaluado provocando un aumento de la presión arterial con una inyección en bolo de $6 \mu\text{g}/\text{kg}$ intravenosos de fenilefrina. (6) Se obtuvieron curvas sigmoideas relacionando la presión sistólica y el intervalo de pulsos obtenidos. De las rectas de regresión se calcularon los siguientes parámetros: 1) ganancia o sensibilidad del sistema: la pendiente de la recta de regresión; 2) umbral: presión sistólica a la cual comienza a observarse la bradicardia refleja; 3) rango de intervalo de pulso: milisegundos entre los niveles superior e inferior del intervalo de pulso; 4) presión sistólica 50: presión sistólica correspondiente a la mitad del rango de intervalo de pulso. La presión arterial fue medida con un transductor de presión Statham P23 ID (Gould Instruments, Cleveland, Ohio) y registrada mediante un polígrafo (Physiograph E & M Co. Inc., Houston, Texas). Los resultados están expresados como la media \pm el error estándar de la media. Los datos fueron analizados por medio de la prueba de *t* de Student para muestras no apareadas.

B) Pacientes hipertensos portales

Se evaluaron dos grupos: el grupo A, de 6 pacientes hipertensos portales (HP), 1 hombre y 5 mujeres cuyas edades oscilaron entre 33 y 65 años y el grupo B, de 6 controles, 1 hombre y 5 mujeres entre 34 y 54 años de edad. El criterio utilizado para incluir a los pacientes dentro del grupo A fue el antecedente de ingesta crónica de etanol o la presencia de una hepatopatía crónica viral B o C en etapa cirrótica. En todos los enfermos se halló evidencia fibroscópica de esplenomegalia y pequeñas cantidades de líquido ascítico. Los análisis de laboratorio señalaron alteraciones en la bilirrubina sérica, las enzimas de origen hepático y las proteínas plasmáticas. A todos los que incluimos en este grupo se les realizó eco Doppler, con lo que se constató un aumento del diámetro de la vena porta (12 mm) casi al doble de su valor normal (6 mm). Los 6 pertenecían al grupo Child A y fueron sometidos a una punción biopsia hepática por laparoscopia, ya que los factores de coagulación así lo permitieron, documentándose la presencia de

Tabla 1
Parámetros cardiovasculares en ratas hipertensas portales y símil operadas

Grupo de ratas	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	PAM (mmHg)	FC (lat/min)	PP (mmHg)
Símil operadas	148 ± 8 (n = 7)	80 ± 7 (n = 7)	103 ± 7 (n = 7)	362 ± 19 (n = 7)	5,0 ± 1,0 (n = 7)
Hipertensas portales	142 ± 7	97 ± 2	99 ± 11	374 ± 9	13,5 ± 4,7*

Frecuencia cardíaca (FC), presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) y media (PAM) y presión portal (PP) en ratas hipertensas portales y símil operadas. * ($p < 0,001$).

cirrosis nodular en todos los casos. Todos los pacientes estudiados fueron ambulatorios.

En el grupo B se estudiaron sujetos sanos que no presentaban antecedentes de enfermedades hepáticas, cardiovasculares o renales en su historia clínica, examen físico y determinaciones de laboratorio y libres de medicación.

Los sujetos estudiados recibieron explicaciones previas de la metodología a emplear, dando su consentimiento para la realización de las mismas.

Estudio del sistema presorreceptor

Los estudios clínicos se realizaron en el Servicio de Cardiología del Hospital Durand, donde se dispone de una habitación aislada, calefaccionada (23°C a 25°C). Durante los estudios los sujetos permanecieron en posición decúbito dorsal y por punción se les colocó en la arteria radial del antebrazo derecho un catéter de teflón radioopaco (Abbocat 16) que se conectó a un transductor de presión (Transducer System 33 CC Flow Rate, Utah Medical Products, Inc. Midvale) unido a un monitor Kontrol 125 y a un Recorder 302 Kontrol para registro de presión arterial directa. Simultáneamente se registró el electrocardiograma para mediciones de frecuencia cardíaca e intervalo de pulso, colocando tres electrodos precordiales unidos a los mismos equipos de registro. En el antebrazo izquierdo se colocó una venopuntura para la administración de drogas. A conti-

nuación de la canulación se dejó a los sujetos descansar durante 30 minutos para la estabilización de los parámetros cardiovasculares.

Para el estudio del reflejo presorreceptor se inyectaron distintas dosis de fenilefrina (25, 50, 75, 100 y 150 µg) a intervalos de 5 minutos.

El volumen de inyección fue de 0,5 ml y se lavó con 2 ml de solución fisiológica estéril.

Los picos máximos de presión se obtuvieron luego de 30 a 45 segundos de inyectada la droga. Se registraron la presión arterial y la frecuencia cardíaca basales y los valores alcanzados con las distintas dosis del agente presor.

Se relacionaron la presión arterial sistólica y los intervalos de pulso correspondientes a cada latido, durante la elevación de la presión arterial con fenilefrina. De la curva de regresión resultante se calculó la pendiente, que fue considerada como índice de la sensibilidad. (7)

RESULTADOS

Modelo experimental

La Tabla 1 muestra los valores de presión arterial sistólica, diastólica y media, frecuencia cardíaca y presión venosa portal en ratas hipertensas portales y símil operadas. La presión portal se encuentra aumentada significativamente en el modelo experimental con respecto al control y el resto de los parámetros no presentan diferencias entre ambos grupos de animales.

La Tabla 2 resume los parámetros que caracterizan al reflejo presorreceptor en las ratas controles e hipertensas portales. La sensibilidad o ganancia del reflejo se encuentra disminuida en el segundo grupo, no observándose modificaciones en el resto de los parámetros.

La relación entre la presión sistólica y el intervalo de pulso está representada en la Figura 1; de la observación de las curvas de función del reflejo para ambos grupos se desprende que hay una disminución de la sensibilidad en las ratas hipertensas portales.

Tabla 2
Parámetros que caracterizan al sistema presorreceptor

Grupo de ratas	Ganancia (mseg/mmHg)	Umbral (mmHg)	Int. pulso (mseg)	Pto. inf. (mmHg)	Rango (mseg)	PAS 50 (mmHg)
Símil operadas	1,29 ± 0,10 (n = 7)	163 ± 1 (n = 7)	175 ± 10 (n = 7)	189 ± 3 (n = 7)	29 ± 3 (n = 7)	179 ± 5 (n = 7)
Hipertensas portales	0,62 ± 0,04* (n = 9)	164 ± 6 (n = 9)	161 ± 4 (n = 9)	181 ± 9 (n = 9)	21 ± 5 (n = 9)	170 ± 7 (n = 9)

Parámetros calculados a partir de las curvas de función del reflejo en ambos grupos de ratas: ganancia, umbral, intervalo de pulso, punto de inflexión, rango de intervalo de pulso y presión arterial sistólica 50. * ($p < 0,001$).

SENSIBILIDAD DEL REFLEJO PRESORRECEPTOR EN RATAS

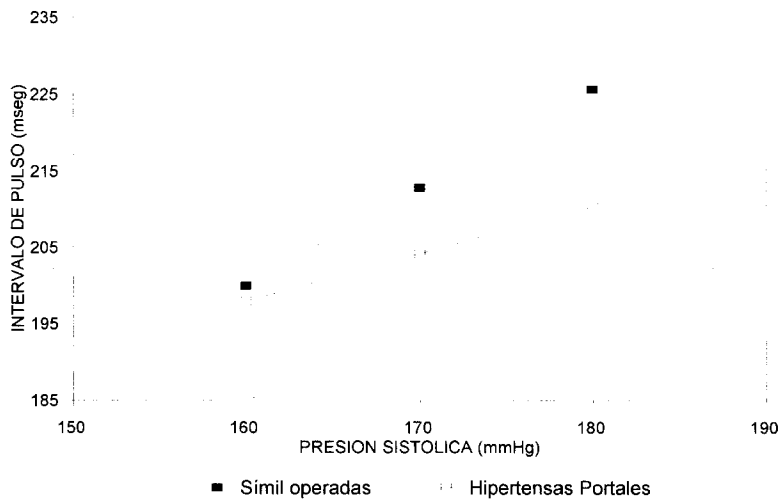


Fig. 1. Curvas de función del reflejo presorreceptor en ratas hipertensas portales y símil operadas. Ganancia (mseg/mmHg): símil operadas = $1,29 \pm 0,10$; hipertensas portales = $0,62 \pm 0,04$ ($p < 0,001$).

SENSIBILIDAD DEL REFLEJO PRESORRECEPTOR EN PACIENTES HIPERTENSOS PORTALES Y CONTROLES

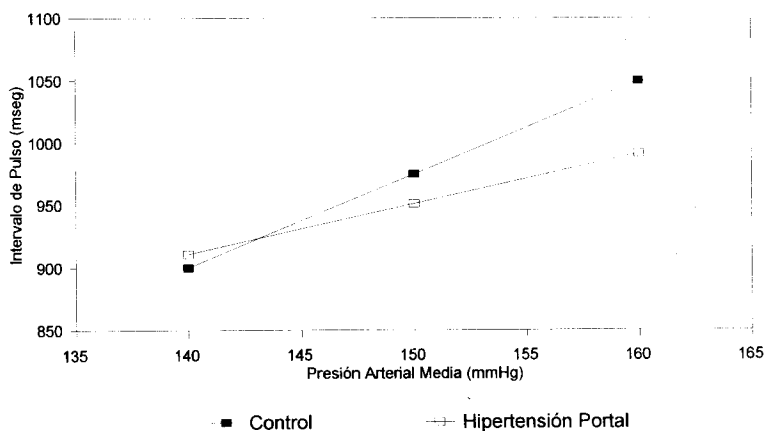


Fig. 2. Curvas de función del reflejo presorreceptor en pacientes hipertensos portales y controles. Ganancia (mseg/mmHg): controles = $8,2 \pm 0,4$; pacientes hipertensos portales = $4,1 \pm 0,6$ ($p < 0,001$).

INCREMENTO DE LA PAM CON DISTINTAS DOSIS DE FENILEFRINA

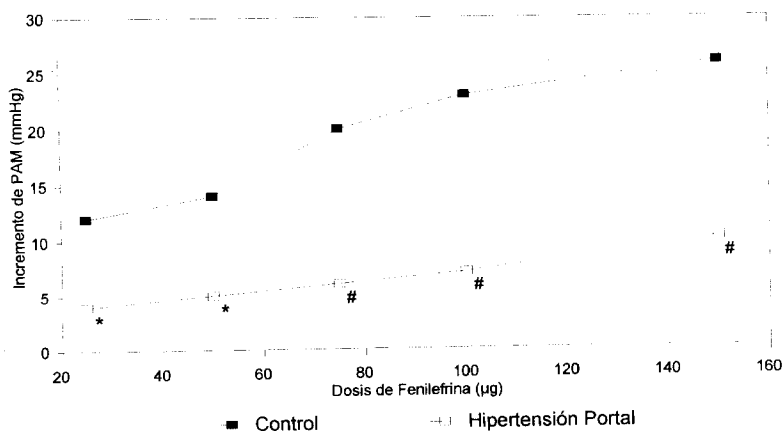


Fig. 3. Incremento en la presión arterial media (PAM) frente a distintas dosis de fenilefrina (25, 50, 75, 100, 150 µg) en pacientes hipertensos portales y controles. * ($p < 0,01$); # ($p < 0,001$).

Tabla 3
Parámetros cardiovasculares en pacientes hipertensos portales y controles

	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	PAM (mmHg)	FC (lat/min)
Controles	117 ± 4 (n = 6)	75 ± 4 (n = 6)	90 ± 4 (n = 6)	75 ± 2 (n = 6)
Hipertensión portal	128 ± 4 (n = 6)	80 ± 4 (n = 6)	96 ± 11 (n = 6)	70 ± 3 (n = 6)

Frecuencia cardíaca (FC), presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) y media (PAM) en pacientes hipertensos portales y controles.

Pacientes hipertensos portales

Los parámetros cardiovasculares figuran en la Tabla 3. Los pacientes con hipertensión portal mostraron valores normales de presión arterial sistémica y frecuencia cardíaca.

En las curvas de función del reflejo, descritas en la Figura 2, podemos ver una franca disminución en la sensibilidad o ganancia del reflejo en los pacientes hipertensos portales.

En la Tabla 4 se muestran los valores de presión arterial media frente a distintas dosis de fenilefrina, siendo menor la respuesta a la fenilefrina en los pacientes con hipertensión portal (Figura 3).

DISCUSION

En nuestros trabajos, realizados en el modelo experimental de ratas hipertensas portales, la estenosis prehepática crónica de la vena porta indujo un aumento de la presión portal, mientras que la presión arterial sistémica se mantenía dentro de valores normales.

Del estudio del reflejo presorreceptor se comprobó que la sensibilidad de éste estaba reducida en un 50% con respecto a la de los animales controles normales. Por otra parte no se alteró el rango de presiones al cual actúa dicho reflejo.

Nuestros resultados muestran que, en la rata con esta patología, el reflejo presorreceptor está readap-

tado. En trabajos previos, Batarbee y colaboradores hallaron que la respuesta de la frecuencia cardíaca al aumento de la presión arterial por infusión de fenilefrina era mayor en las ratas hipertensas portales que en las controles, lo cual contrastaba con los resultados de Murray y Paller, que no encontraron diferencias en la respuesta refleja en ratas hipertensas portales con respecto a las controles. (8, 9)

Si bien nuestros hallazgos difieren con respecto a estos autores, esto puede ser debido a la diferencia en la metodología aplicada para la medición del reflejo. El aumento de la presión arterial provocado por una inyección en bolo de fenilefrina es rápido y la respuesta refleja es predominantemente debida al componente parasimpático. (10)

Batarbee, en cambio, induce el aumento de presión arterial mediante una infusión continua de fenilefrina; con esta metodología la bradicardia es mediada por ambos componentes, parasimpático y simpático.

Sobre la base de lo observado en el modelo experimental se adecuó la metodología para el estudio del reflejo presorreceptor en pacientes hipertensos portales.

Para ello se utilizaron dosis crecientes de fenilefrina y pudimos comprobar que, a semejanza de lo observado en el modelo experimental, se produce una alteración de la función del reflejo presorreceptor, independientemente de la dosis de fenilefrina utilizada.

De acuerdo con el método de evaluación empleado podemos afirmar que la respuesta refleja es debida principalmente a cambios en el flujo vagal, dado que la contribución simpática comienza tardíamente. (11) Esto es coincidente con resultados preliminares (no publicados) de nuestro grupo donde se ve que los pacientes hipertensos portales muestran una alteración en la respuesta a la maniobra de Valsalva y un *tilt test* sin modificaciones con respecto a los controles.

Además, los pacientes del grupo A mostraron una disminución en la respuesta a la fenilefrina, lo que podría indicar una alteración en la reactividad vas-

Tabla 4
Respuesta a la fenilefrina en pacientes hipertensos portales y controles

Dosis de fenilefrina (μ g)	PAM (mmHg)					
	Basal	25	50	75	100	150
Controles	90 ± 4 (n = 6)	102 ± 6 (n = 6)	104 ± 3 (n = 6)	110 ± 4 (n = 6)	113 ± 7 (n = 6)	116 ± 10 (n = 6)
Hipertensión portal	96 ± 3 (n = 6)	100 ± 6 (n = 6)	101 ± 4 (n = 6)	102 ± 4 (n = 6)	103 ± 9 (n = 6)	106 ± 9 (n = 6)

Presión arterial media (PAM) frente a distintas dosis de fenilefrina (25, 50, 75, 100 y 150 μ g) en pacientes hipertensos portales y controles.

cular posiblemente relacionada con una disfunción del endotelio vascular.

Nuestros hallazgos sugieren que tanto en el modelo de hipertensión portal en rata, como en pacientes hipertensos portales, se producen alteraciones en los mecanismos de regulación nerviosa de la presión arterial, por readaptación del reflejo presorreceptor.

En la actualidad existen controversias sobre los mecanismos fisiopatológicos que llevan a una respuesta refleja alterada. En esta patología los receptores de baja presión cardiopulmonares o abdominales pueden ser estimulados por un aumento en la presión atrial o esplácnica activando barorreceptores periféricos que provocarían un aumento en la actividad vagal. Este aumento puede involucrar distintas áreas del sistema nervioso central relacionadas con la regulación simpática o parasimpática de la presión arterial, como el núcleo del tracto solitario. (12) Kostreva y colaboradores demostraron que los barorreceptores hepáticos de baja presión pueden formar parte de un importante mecanismo reflejo que estaría activado durante la insuficiencia cardíaca congestiva o la cirrosis hepática. (13) La relación entre la actividad anormal de este sistema presorreceptor regional y los presorreceptores periféricos es poco conocida. La readaptación del reflejo observada en nuestro estudio podría ocurrir, al menos en parte, a través de interacciones entre los barorreflejos cardiopulmonares y sistémicos a nivel del SNC.

Dado que uno de los factores que provocan el aumento del flujo circulatorio esplácnico en la hipertensión portal es la vasodilatación regional, se podría postular que una menor respuesta refleja ante un aumento de la presión arterial sistémica contribuiría a prevenir mayores aumentos de la presión venosa portal y las consiguientes alteraciones circulatorias sistémicas.

El conocimiento fisiopatológico de los mecanismos por los cuales la presión arterial sistémica se mantiene dentro de valores normales y la sensibilidad del reflejo notablemente disminuida, nos acercaría a encontrar una terapéutica adecuada para evitar mayores complicaciones cardiovasculares en la patología estudiada.

SUMMARY

ALTERATIONS ON ARTERIAL BLOOD PRESSURE REGULATION (BARORECEPTOR REFLEX STUDY) OF EXPERIMENTAL AND HUMAN PORTAL HYPERTENSION

Background

The experimental and human portal hypertension shows hemodynamic alterations, they are always initiated by an increased vascular resistance to por-

tal blood flow. The hyperdynamic splanchnic circulation is accompanied by increased cardiac output together with reduced arterial pressure and splanchnic and peripheral vascular resistance. The purpose of this work was to study baroreflex system in portal hypertensive patients and in experimental portal hypertensive rat model.

Material and method

A) Portal hypertensive and sham operated rats were studied. Heart rate and arterial blood pressure were recorded and baroreceptor reflex was evaluated by increasing arterial blood pressure with single doses of phenylephrine. Sigmoid curves relating systolic blood pressure and heart period were obtained. The slope of the regression line was considered the gain of the reflex. B) Portal hypertensive patients and control subjects were studied. Baroreflex system was evaluated by using different doses of phenylephrine. Gain of the reflex was calculated with similar experimental method as in rat model.

Results

Gain (msec/mmHg): A) Experimental model: sham operated = 1.29 ± 0.10 ; portal hypertension = 0.62 ± 0.04 ($p < 0.001$). B) Controls = 8.2 ± 0.4 ; portal hypertensive patients = 4.1 ± 0.6 ($p < 0.001$).

Conclusions

Both groups, experimental model and patients, showed a significant decreased in baroreceptor reflex response. The resetting of the reflex observed in our study could occur, at least in part, through the interaction between arterial and cardiopulmonary baroreflex pathway at the central nervous system level.

Key words Arterial blood pressure - Portal hypertension - Vascular reactivity - Baroreceptor reflex

Agradecimientos

Este estudio fue solventado por el Programa de Sistemas Vasodepresores (PROSIVAD) y el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Argentina. Agradecemos el apoyo del Dr. Orlando L. Catanzaro, Profesor Titular de la Cátedra de Fisiología de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires y Director del PROSIVAD-CONICET, la colaboración del Lic. Marcelo A. Alvarez en la diagramación y compaginación del presente trabajo y de la señora Leonor Lucero.

BIBLIOGRAFIA

1. Benoit JN, Womack WA, Hernández L, Granger DN. Forward and backward flow mechanisms of portal hypertension. *Gastroenterology* 1985; 89: 1096-1099.
2. Benoit JN, Womack WA, Korthuis RJ, Wilborn WH, Granger DN. Chronic portal hypertension: effects of gastrointestinal blood flow distribution. *Am J Physiol* 1986; 250: G535-G539.
3. Guarner C, Soriano G. Prostaglandin and portal hypertension. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 1993; 48: 203-206.
4. Casadevall M, Panes J, Pique JM, Marroni N, Bosch J, Whittle