

## Originales

# Hipertensión portal prehepática crónica en la rata por triple ligadura estenosante portal

M.A. Aller Reyero\*, M.P. Nava Hidalgo\*\*, B. Diéguez Fernández\*, M.D. Palma Mezquida\*, J.L. Arias Pérez\*\*\* y J. Arias Pérez\*

\*Cátedra de Cirugía. Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

\*\*Departamento de Fisiología Animal. Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad Complutense de Madrid.

\*\*\*Laboratorio de Psicobiología. Facultad de Psicología. Universidad de Oviedo. Asturias.

### Resumen

**Introducción.** En estadios evolutivos precoces de la hipertensión portal prehepática en la rata se ha demostrado el incremento sérico de óxido nítrico y factor de necrosis tumoral, mediadores proinflamatorios implicados en la producción de circulación hiperdinámica y del desarrollo de colaterales portosistémicas. Ya que en estadios tardíos se podría instaurar una respuesta antiinflamatoria compensadora se han determinado las concentraciones séricas de óxido nítrico e interleucina 10 a los 12 meses de evolución.

**Material y métodos.** Se utilizaron ratas Wistar macho distribuidas en dos grupos: grupo I ( $n = 8$ ) control, y grupo II ( $n = 17$ ) con hipertensión portal por triple ligadura estenosante de la vena porta. Se estudia el tipo de circulación colateral portohepática y portosistémica que se desarrolla y el grado de vasculopatía venosa mesentérica en el grupo II, así como los pesos corporal, hepático, esplénico, testicular y renal y las concentraciones plasmáticas de óxido nítrico e interleucina 10 en ambos grupos.

**Resultados.** Las ratas con hipertensión portal prehepática (grupo II), según su peso hepático sea igual o superior al propio de las ratas control, se dividen en dos subgrupos, IIa y IIb, respectivamente. En ambos subgrupos los tipos de circulación colateral portosistémica predominantes son paraesofágica (94,1%), esplenorenal (82,4%) y pararrectal (64,7%). La circulación colateral portohepática, representada por la vena hepática accesoria, es más frecuente en el subgrupo IIa (81,7% frente al 49,96%). En el subgrupo IIa es más frecuente la existencia de vasculopatía venosa mesentérica con disminución del peso esplénico. Las concentraciones séricas de óxido nítrico y de interleucina 10 aumentan en las ratas con hipertensión portal ( $0,28 \pm 0,06$  nmol/ml y  $91,21 \pm 68,38$  pg/ml) respecto de los animales control ( $0,20 \pm 0,02$  nmol/ml y  $20,86 \pm 3,8$  pg/ml).

**Conclusiones.** El incremento sérico de mediadores antiinflamatorios en la hipertensión portal experimental crónica asociado a la persistencia de circulación colateral portosistémica

y disminución o aumento del peso hepático y de la incidencia de vasculopatía venosa mesentérica permite sospechar la existencia de diferentes mecanismos fisiopatológicos a los descritos en fases evolutivas precoces como determinantes de las alteraciones secundarias a la hipertensión portal.

**Palabras clave:** Hipertensión portal. Rata.

(Cir Esp 2001; 69: 103-107)

### CHRONIC PREHEPATIC PORTAL HYPERTENSION IN RATS BY TRIPLE STENOSING LIGATION OF THE PORTAL VEIN

**Introduction.** Plasma increase in nitric oxide and necrosis tumor factor have been demonstrated in the early evolutional phases of prehepatic portal hypertension in rats. These pro-inflammatory mediators have been shown to be involved in producing hyperdynamic circulation and in the development of portosystemic collaterals. Because a compensatory anti-inflammatory response might develop in the later phases of prehepatic portal hypertension, levels of nitric oxide and interleukin-10 were assayed at twelve months.

**Material and methods.** Male Wistar rats were distributed into two groups: group I ( $n = 8$ ) control group and group II ( $n = 17$ ) with portal hypertension by means of triple stenosing ligation of the portal vein. The type of portohepatic and portosystemic collateral circulation that developed and the degree of mesenteric vasculopathy in group II rats were evaluated. Additionally, body, liver, spleen, testis and kidney weight and nitric oxide and interleukin 10 levels were studied in both groups.

**Results.** Rats with prehepatic portal hypertension (group II) were divided into two subgroups (IIa and IIb) according to whether hepatic weight was equal to (IIa) or greater than (IIb) that of the control group. The predominant types of portosystemic collateral circulation for both groups were paraesophageal (94.1%), splenorenal (82.3%) and pararectal (64.7%). Portohepatic collateral circulation, as represented by the accessory hepatic vein was more frequent in subgroup IIa. Mesenteric vasculopathy was more frequent in subgroup IIa with a decrease in splenic weight. Levels of nitric oxide and interleukin 10 increased in rats with portal hypertension ( $0.28 \pm 0.06$  nmol/ml and  $91.21 \pm 68.38$  pg/ml) as compared to ( $0.20 \pm 0.02$  nmol/ml and  $20.86 \pm 3.8$  pg/ml).

Correspondencia: Dr. M.A. Aller Reyero.

Cátedra de Cirugía. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Plaza de Ramón y Cajal, s/n. 28040 Madrid.

Correo electrónico: jariasp@eucmax.sim.ucm.es

Aceptado para su publicación en julio del 2000.

**Conclusions.** The increase in anti-inflammatory mediators in experimental chronic portal hypertension associated with the persistence of portosystemic collateral circulation and increase or decrease in hepatic weight, as well as the incidence of mesenteric vasculopathy lead us to suspect the existence pathophysiological mechanisms that are different than those described in early evolutional phases as determinants of secondary alterations of portal hypertension.

**Key words:** Portal hypertension. Rats.

## Introducción

La creación de nuevos modelos experimentales de hipertensión portal o el perfeccionamiento de los ya existentes se justifica por la necesidad de facilitar el estudio de los mecanismos fisiopatológicos íntimos que causan este frecuente síndrome clínico para el cual han sido propuestos diferentes tipos de tratamientos médicos<sup>1,2</sup> y quirúrgicos<sup>3</sup>.

En el modelo experimental que con más frecuencia se ha utilizado para estudiar la fisiopatología de la hipertensión portal prehepática, esto es, la ligadura parcial de la vena porta en la rata<sup>4</sup>, se ha demostrado que los mecanismos que contribuyen al desarrollo y mantenimiento de la hipertensión portal cambian con el tiempo<sup>5-7</sup>. El brusco incremento en la resistencia venosa portal que produce la ligadura estenosante de la vena porta causa hipertensión portal durante los primeros días de evolución; sin embargo, al octavo día se inicia un nuevo estadio caracterizado por el desarrollo de *shunts* portosistémicos, disminución de la resistencia portal hasta valores control y un incremento del flujo venoso esplácnico que contribuye al mantenimiento de una elevada presión portal<sup>6,7</sup>. Finalmente, a los 6 meses de evolución, la circulación hiperdinámica esplácnica desaparece y la hipertensión portal se mantiene, entre otros factores, porque existe un aumento de la resistencia de las colaterales portosistémicas al flujo venoso portal<sup>8</sup>.

Ya que los diferentes mecanismos que contribuyen al desarrollo de la hipertensión portal prehepática experimental permiten atribuir a esta afección diferentes fases evolutivas, sería de mayor interés el estudio de las fases evolutivas tardías puesto que los mecanismos implicados en su producción, así como las alteraciones que se producen, tendrían mayor semejanza con las que han sido descritas en la clínica humana, en tanto que son secundarias a la cronicidad de la hipertensión portal, entre otros factores. Por esta razón, el presente estudio se ha realizado en ratas con hipertensión portal prehepática a los 12 meses de evolución.

En investigaciones previas realizadas en estadios evolutivos precoces de la hipertensión portal prehepática experimental hemos propuesto la hipótesis del origen inflamatorio intestinal en el desarrollo de la circulación colateral portosistémica y atrofia hepática, con incremento de las concentraciones plasmáticas de óxido nítrico (ON) y factor de necrosis tumoral (TNF)<sup>9</sup>. Sin embargo, la naturaleza cambiante de los mecanismos fisiopatológicos durante su evolución podría implicar que al incremento en fases precoces de ON y TNF, conocidos mediadores proinflamatorios, se contrapone en fases evolutivas tardías la disminución de ON e interleucina 10 (IL-10), en tanto que mediadores de una respuesta antiinflamatoria. Con el objeto de comprobar esta hipótesis, hemos determinado las concentraciones plasmáticas de ON e IL-10 en ratas con hipertensión portal prehepática al año de evolución.

## Material y métodos

Se han utilizado ratas macho de la cepa Wistar, procedentes del animalario de la Universidad Complutense de Madrid, con pesos corporales que oscilaron entre 223 y 277 g. Todos los experimentos incluidos en este estudio se realizaron de acuerdo con las normas de utilización y cuidado de los animales utilizados en investigación y otros fines científicos<sup>10</sup>.

### Diseño experimental

Los animales se dividieron en dos grupos: control (grupo I; n = 8), en el que los animales no sufrieron ninguna intervención, y grupo con triple ligadura estenosante calibrada de la vena porta (TEVP) (grupo II; n = 17). Todos los animales fueron sacrificados con una sobredosis de éter a los 12 meses de evolución y se determinaron los pesos corporal, hepático, esplénico, testicular y renal. Tras extracción sanguínea por canulación de la aorta abdominal, el suero se almacenó a -40 °C para la determinación posterior de ON e IL-10.

### Técnica quirúrgica de hipertensión portal prehepática

Tras realizar una laparotomía media, parte de las asas intestinales fueron desplazadas hacia la izquierda y cubiertas con una gasa humedecida en solución salina y se disecó la vena porta en toda su longitud. La hipertensión portal fue inducida por triple ligadura estenosante de la vena porta. Se realizaron tres ligaduras estenosantes en las porciones superior, media e inferior de la vena porta, respectivamente, y fueron mantenidas en posición por la fijación previa de las ligaduras a una guía de silastic. Las estenosis fueron calibradas por ligadura simultánea (seda de 3/0) alrededor de la vena porta y de una aguja de 20 G. La laparotomía fue cerrada en dos planos con catgut y seda de 2-0<sup>9</sup>.

### Método de estudio de la circulación colateral portosistémica

La circulación colateral portosistémica fue estudiada de la siguiente manera. En primer lugar, se realizó una laparotomía media con una amplia extensión subcostal bilateral y a continuación se estudiaron cuidadosamente las áreas en las que se desarrolla la circulación venosa colateral, esto es, esplenorenal, gastroesofágica, colorrectal e hilio hepático, observándose la existencia de un aumento en las venas colaterales<sup>11</sup>.

En el área esplenorenal la circulación venosa colateral puede ser de dos tipos: el tipo esplenorenal craneal o superior, que es una vena dilatada y tortuosa entre la rama craneal de la vena esplénica y el extremo superior de la vena suprarrenal izquierda, y la esplenorenal caudal o inferior, constituida por una o más venas dilatadas y tortuosas que se originan en las ramas caudales de la vena esplénica, con dirección horizontal y drenaje en el propio trayecto de la vena suprarrenal a diferente altura. En el área gastroesofágica se localizan las venas colaterales paraesofágicas que ascienden alrededor del esófago abdominal y suelen tener su origen en la vena gástrica izquierda, así como la vena hepática accesoria, que acompaña a la arteria del mismo nombre entre los lóbulos lateral izquierdo y caudado. Esta vena, que puede adquirir gran calibre en ratas con hipertensión portal prehepática, conduce la sangre venosa esplácnica al hilio hepático desde su origen en la vena gástrica izquierda o en las colaterales paraesofágicas y así constituye una vía eficaz para la revascularización hepática. En el área colorrectal se lo-

TABLA 1. Parámetros estudiados en ratas del grupo control (RC; grupo I) y en ratas con triple ligadura estenosante de la vena porta (TEVP; grupo II) a los 12 meses de evolución

Grupo	PC (g)	ΔPC (g)	PH (g)	PH/PC × 100	PE (g)	PTT (g)	PTT/PC (g)	PRR (g)
I (RC) (n = 8)	588,60 ± 62,20	332,80 ± 72,78	14,71 ± 2,17	2,51 ± 0,38	0,91 ± 0,10	3,83 ± 0,31	0,64 ± 0,13	2,91 ± 0,19
II (TEVP) (n = 17)	708,22 ± 136,42 <sup>b</sup>	459,69 ± 127,13 <sup>a</sup>	19,16 ± 4,41 <sup>a</sup>	2,73 ± 0,28	1,39 ± 0,46 <sup>b</sup>	3,59 ± 0,61	0,51 ± 0,08	3,80 ± 0,90 <sup>a</sup>
IIa (n = 11)	638,24 ± 112,70	397,71 ± 110,24	16,32 ± 2,41	2,57 ± 0,19	1,27 ± 0,22	3,37 ± 0,60	0,53 ± 0,10	3,31 ± 0,61
IIb (n = 6)	836,53 ± 60,19 <sup>d</sup>	573,33 ± 58,84 <sup>d</sup>	24,36 ± 0,66 <sup>c</sup>	2,99 ± 0,23 <sup>d</sup>	1,61 ± 0,71	3,98 ± 0,40	0,47 ± 0,02	4,70 ± 0,57 <sup>c</sup>

El grupo IIa está formado por las ratas con TEVP con peso hepático igual o inferior al de ratas control, y el grupo IIb por ratas con TEVP y peso hepático superior al de ratas control.

PC: peso corporal; ΔPC: incremento del peso corporal; PH: peso hepático; PE: peso esplénico; PTT: peso testicular; PRR: peso renal. Datos expresados en media ± DE.

\*p < 0,05; <sup>a</sup>p < 0,01: valor estadísticamente significativo del grupo II respecto al grupo I; <sup>b</sup>p < 0,05; <sup>c</sup>p < 0,01; <sup>d</sup>p < 0,001: valor estadísticamente significativo del grupo IIb respecto al grupo IIa.

caliza la vena mesentérica inferior que aumenta su calibre en la hipertensión portal y se continúa con las venas hemorroidales en situación pararrectal izquierda. En el hilio hepático se localizan una o dos finas venas denominadas paraportales que ponen la estenosis portal.

#### Vasculopatía venosa mesentérica

La vasculopatía venosa mesentérica se caracteriza por la dilatación y tortuosidad de las ramas de la vena mesentérica superior. La dilatación y tortuosidad de los vasos puede ser secundaria a la maniobra de Pringle (grado I) o espontánea (grado II).

#### Determinación de interleucina 10 y óxido nítrico

La concentración sérica de ON se realizó por espectrofotometría<sup>12</sup> y la de IL-10 mediante ELISA<sup>13</sup>.

#### Análisis estadístico

Los resultados se expresan como  $\bar{X} \pm$  desviación estándar (DE). Para comparar los valores correspondientes al grupo II (TEVP) respecto de los del grupo I (RC), así como los del subgrupo IIb con los pertenecientes al subgrupo IIa se utilizó la prueba de la t de Student para datos independientes. Los valores de p < 0,05 fueron considerados significativos.

#### Resultados

Todos los animales del grupo II sobrevivieron hasta los 12 meses de postoperatorio en que fueron sacrificados. En este grupo (TEVP) el peso corporal y el incremento del mismo son estadísticamente significativos (p < 0,05) superiores respecto de los animales control (grupo I) (tabla 1). El peso hepático medio es estadísticamente significativo (p < 0,05) superior en el grupo II (TEVP) respecto del grupo control (tabla 1). La amplia oscilación del peso hepático en el grupo II permite que sean distribuidos para su estudio en dos subgrupos: subgrupo IIa, con peso hepático similar al de ratas control (inferior a 19,33 g), y subgrupo IIb, con peso hepático superior al de ratas control (superior a 20 g) (tabla 1).

La relación peso hepático/peso corporal es superior en las ratas del grupo II respecto de las pertenecientes al grupo I (tabla 1). El peso esplénico es estadísticamente significativo (p < 0,01) superior en el grupo II respecto del grupo I. La relación peso testicular/peso corporal es inferior (p < 0,01) en los animales del grupo II respecto de los del grupo I (0,51 ± 0,08 g

TABLA 2. Incidencia de circulación colateral portosistémica, existencia de vena hepática accesoria (VHA) y grado de vasculopatía mesentérica en ratas con triple ligadura estenosante de la vena porta (TEVP) (grupo II) y en los grupos IIa, animales con peso hepático igual o inferior al de animales control (grupo I), y IIb, animales con peso hepático superior al de animales control

Grupo II (n = 17)	Grupo IIa (n = 11)		Grupo IIb (n = 6)							
	+		++							
	n	%	n	%						
ERs	14	82,30	1	9,09	8	72,7	–	–	5	83,3
ERi	13	76,40	4	36,3	4	36,3	3	50	2	33,3
ERm	12	70,50	–	–	3	27,2	–	–	2	33,3
PE	16	94,10	3	27,2	7	63,6	2	33,3	4	66,6
VHA	12	70,50	4	36,3	5	45,4	1	16,6	2	33,3
PR	11	64,70	2	18,1	5	45,4	–	–	4	66,6
Grado de vasculopatía mesentérica	0	9 52,90	4 (36,3%)		5 (83,8%)					
I	5	29,40	4 (36,3%)		1 (16,6%)					
II	3	17,60	3 (27,2%)		–					

ERs: esplenorenal superior; ERi: esplenorenal inferior; ERm: esplenorenal mixta; PE: paroesofágica; PR: pararrectal; +: grado de desarrollo de la circulación venosa colateral inferior a 0,9 mm; ++: grado de desarrollo de la circulación venosa colateral superior a 0,9 mm.

frente a 0,64 ± 0,13 g). El peso de los riñones es estadísticamente significativo (p < 0,05) superior en el grupo II respecto del grupo I (tabla 1).

#### Tipos de circulación colateral portosistémica

Los tipos de circulación colateral portosistémica más frecuentes en los animales con hipertensión portal prehepática (grupo II) (tabla 2) fueron paraesofágicos (PE) (94,1%; n = 16), esplenorenal superior (ERs) (82,3%; n = 14) y esplenorenal inferior (ERi) (76,4%; n = 13). La asociación entre ERs y ERi (ER mixta) se produjo en 12 casos (70,5%). Con menor frecuencia presentan circulación colateral pararrectal (PR) (64,7%; n = 11). En el 70,5% de los casos (n = 12) existe una vena hepática accesoria. En un caso (9,09%) la vena colateral que tiene su origen en la rama superior de la vena esplénica, en vez de finalizar en la vena suprarrenal izquierda, alcanza la pared abdominal posterior en dirección hacia los vasos intercostales inferiores izquierdos (esplenoparietal) (tabla 2).

La vasculopatía venosa mesentérica se encuentra en el 47,05% (n = 8) de los animales con hipertensión portal. En 5 casos la vasculopatía venosa mesentérica es de grado I (29,4%) y en 3 casos (17,6%) de grado II (tabla 2) (fig. 1).

A su vez, en el subgrupo IIb son más frecuentes los tipos de circulación colateral portosistémica ERs, ERi, ER mixta, PE y

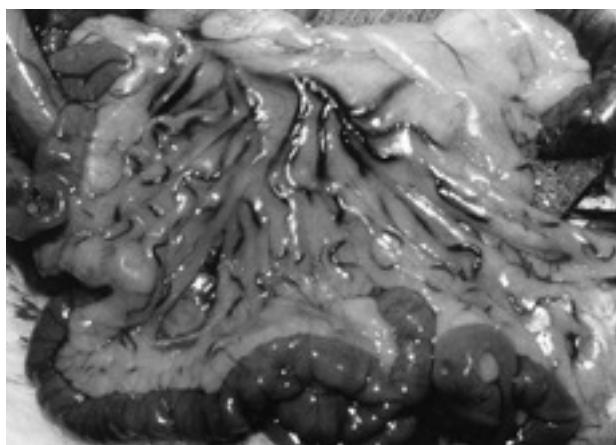


Fig. 1. Gran dilatación y tortuosidad de las venas mesentéricas en una rata con triple ligadura estenosante de la vena porta a los 12 meses de evolución postoperatoria.

PR que en el subgrupo IIa (tabla 2). Por el contrario, en el subgrupo IIa es más frecuente la presencia de vena hepática accesoria, así como de vasculopatía venosa mesentérica (el 63,5 frente al 16,6%) que en 4 casos es de grado I (36,3%) y en 3 (27,2%) de grado II (tabla 2).

Según el grado de desarrollo de la circulación colateral se considera igual o menor (+) si el diámetro vascular de las arteriales es inferior a 0,9 mm y mayor (++) si el diámetro vascular es superior a 0,9 mm. El grado de desarrollo (+) es mayor en el grupo IIa, que corresponde a aquellos animales con un menor peso hepático y el grado de desarrollo (++) es más frecuente en el grupo IIb. En los 6 casos (100%) del grupo IIa se producen adherencias del epitelio mayor al borde libre de los lóbulos hepáticos medio y lateral izquierdo. El parénquima hepático vecino a la adherencia vascularizada presenta hipertrofia en una extensión variable, aunque nunca superior a 1 cm.

#### Interleucina 10 y óxido nítrico

Las concentraciones séricas de IL-10 y de ON están aumentadas ( $p < 0,05$  y  $p < 0,01$ , respectivamente) en el grupo II respecto del grupo I (tabla 3).

#### Discusión

El modelo experimental de hipertensión portal prehepática por triple ligadura estenosante de la vena porta (TEVP; grupo II) cursa a los 12 meses de evolución postoperatoria con circulación colateral portosistémica, principalmente de tipos esplenorenal, paraesofágica y pararrectal en la mayoría de los casos (tabla 2), así como con aumento de las concentraciones séricas de IL-10 y ON (tabla 3).

Entre los intentos previos de producir una hipertensión portal persistente en ratas destaca el descrito por Carty et al<sup>14</sup>, quienes combinan la oclusión gradual de la vena porta, producida por un anillo ameroide, con la ligadura de los linfáticos hepáticos. En estos animales con ligadura linfática y constricción ameroide de la vena porta se desarrollan tardíamente venas paraesofágicas, así como venas esofágicas submucosas que persisten a los 12 meses; sin embargo, los shunts portosistémicos en el área esplenorenal, aunque se desarrollan con precocidad,

TABLA 3. Concentraciones séricas de óxido nítrico y de interleucina 10 en ratas con hipertensión portal por triple ligadura estenosante de la vena porta (grupo II; TEVP), en ratas control (grupo I; RC), así como en los grupos IIa, animales con TEVP y peso hepático igual o inferior a ratas control, y IIb, animales con TEVP y peso hepático superior al de ratas control

Grupo	Óxido nítrico (nmol/ml)	Interleucina 10 (pg/ml)
I (RC) (n = 8)	0,20 ± 0,02	20,86 ± 3,80
II (TEVP) (n = 17)	0,28 ± 0,06 <sup>a</sup>	91,21 ± 68,38 <sup>b</sup>
IIa (n = 11)	0,28 ± 0,07	75,87 ± 68,38
IIb (n = 6)	0,26 ± 0,05	105,28 ± 65,02

Datos expresados como media ± DE.

<sup>a</sup>p < 0,01: valor estadísticamente significativo del grupo IIb respecto al IIa; <sup>b</sup>p < 0,05.

sufren regresión a partir del primer mes<sup>14</sup>. Asimismo, estos autores comprueban que la disminución de las venas colaterales esplenorenales se asocia con el progresivo desarrollo de arteriales paraportales que pontean el anillo ameroide desde la vena porta ocluida hasta la circulación portal intrahepática<sup>14</sup>. Por el contrario, en el presente trabajo no hemos hallado circulación colateral paraportal que protagonice la revascularización portal hepática a los 12 meses de evolución, aunque sí se constató la existencia de circulación colateral portohepática, si bien a través de la vena hepática accesoria. Esta vena alcanza gran calibre en el 78,7% de las ratas con TEVP (tabla 2) y se supone que revasculariza el hígado siguiendo un trayecto entre los lóbulos lateral izquierdo y caudado. A su vez, la existencia de revascularización hepática por la vena hepática accesoria es más frecuente en aquellos animales con menor peso hepático y mayor incidencia de vasculopatía venosa mesentérica (subgrupo IIa; tabla 2). Ya que la vasculopatía venosa mesentérica, caracterizada por la gran dilatación y tortuosidad de las ramas de la vena mesentérica superior, se asocia al aumento del número y diámetro de los vasos de la submucosa intestinal<sup>15</sup>, se podría considerar que en los animales del subgrupo IIa el menor peso hepático y esplénico es una consecuencia de la competencia funcional que establece el intestino para la utilización de factores tróficos. En particular, el empleo de factores de crecimiento por el intestino para la neoformación vascular en la mucosa y submucosa que caracteriza la enteropatía hipertensiva portal<sup>16</sup> se efectuaría en detrimento de su utilización hepática. En este sentido, la hipertrofia local hepática que produce la adherencia del epitelio mayor en el borde libre de los lóbulos central y lateral izquierdo en los animales del subgrupo IIa quizás represente el intento del parénquima hepático de procurarse el aporte de factores de crecimiento que no recibe por vía portal. Por el contrario, la excesiva utilización hepática de estos factores en los animales del subgrupo IIb ocasionaría la hipertrofia del hígado y, por tanto, aminoraría la densidad vascular en la submucosa intestinal, el grado de enteropatía hipertensiva portal y el grado de vasculopatía venosa mesentérica.

Respecto de la circulación colateral esplenorenal se comprueba que persiste a los 12 meses de la evolución en la mayoría de las ratas con TEVP, con independencia de su peso hepático (tabla 2). Sin embargo, hay una gran variabilidad en su presentación ya que aunque la mayoría de los casos poseen el tipo de circulación esplenorenal mixto, constituido por las circulaciones colaterales esplenorenal superior e inferior, la morfología y el grado de desarrollo de estas venas colaterales son diferentes. El diferente grado de desarrollo de la circulación

colateral portosistémica podría ser una de las causas que determinaran la existencia de diferentes grados de *shunt* portosistémico en estos animales. Así, en el modelo de hipertensión portal prehepática en la rata por ligadura estenosante simple de la porta se ha demostrado que a los 6 meses de evolución la presión portal persiste elevada<sup>8,17,18</sup>, a pesar de que el aflujo venoso portal es normal; sin embargo, el grado de *shunt* portosistémico es muy variables oscilando entre el 1,6 F y el 99,8%<sup>8</sup>.

En la hipertensión portal prehepática experimental precoz el ON se ha implicado en la producción de circulación hiperdinámica esplácnica, en el desarrollo de colaterales portosistémicas y en las alteraciones hemodinámicas sistémicas asociadas<sup>19-21</sup>. Se ha demostrado que el aumento de actividad de TNF, importante citocina proinflamatoria, causa vasodilatación principalmente por un mecanismo dependiente del ON<sup>21</sup>. Asimismo, la inhibición de la síntesis del TNF con talidomida reduce la producción de ON e impide el desarrollo de la circulación hiperdinámica, y disminuye la presión portal<sup>19,20</sup>. El incremento plasmático de TNF y ON en fases evolutivas tempranas de la hipertensión portal prehepática en ratas se ha considerado un componente más de una respuesta sistémica a la lesión, en la que también se activa el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal, que causa hipercortisololemia, y se altera la función del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides con disminución de la producción de T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub><sup>9</sup>. Los resultados del presente trabajo, en una fase evolutiva tardía de la hipertensión portal prehepática, demuestran que persiste el incremento sérico de ON, el cual también es un mediador de la angiogénesis que ha sido implicado en el desarrollo de circulación colateral portosistémica<sup>21,22</sup>. Ya que en la hipertensión portal crónica experimental desaparece la circulación hiperdinámica en tanto que persisten la hipertensión portal y la circulación portosistémica<sup>8</sup>, el incremento de la producción de ON podría representar la existencia de un cambio de su función predominante. En este caso, el incremento de la ON sintasa inducible en las fases tempranas de la hipertensión portal ejercería una función principalmente vaso-motora cuyo resultado sería el desarrollo de un estado de circulación hiperdinámica, en tanto que en fases tardías protagonizaría la formación de nuevos vasos sanguíneos, uno de cuyos resultados sería la angiogénesis en la mucosa y submucosa intestinal. En este sentido, el grado de neoformación vascular intestinal regularía el flujo venoso portal.

El incremento sérico de IL-10 en las ratas con hipertensión portal crónica también apoya la hipótesis de la naturaleza evolutiva de los mecanismos fisiopatológicos implicados. Así, al incremento en las fases evolutivas iniciales de la hipertensión portal de la producción de citocinas proinflamatorias, entre las que destaca TNF- $\alpha$ <sup>21</sup>, podría contraponerse en fases tardías la hiperproducción de citocinas antiinflamatorias, como IL-10. Ya que IL-10 disminuye la producción de IL-1, IL-6 y TNF<sup>23,24</sup>, su incremento en ratas con hipertensión portal crónica podría reflejar la existencia de una respuesta antiinflamatoria cuya intensidad determinaría la diferente evolución de los animales estudiados. Se explicaría así que en el subgrupo IIb el mayor incremento sérico de IL-10 (tabla 3) se asocie con mayor peso corporal, hepático y renal, menor desarrollo de circulación colateral portosistémica y menor incidencia de vasculopatía venosa mesentérica (tabla 2).

En conclusión, el estudio de la hipertensión portal prehepática experimental en estadios evolutivos tardíos podría ser más adecuado para la obtención de resultados aplicables a la clínica humana, ya que los mecanismos fisiopatológicos implicados en

el mantenimiento de la hipertensión portal son diferentes de los que caracterizan las fases evolutivas tempranas.

## Bibliografía

1. Bosch J. Medical treatment of portal hypertension. *Digestion* 1998; 59: 547-555.
2. Lebrec D. Pharmacological treatment of portal hypertension: present and future. *J Hepatol* 1998; 28: 896-907.
3. Ianniti DA, Henderson JH. Surgery in portal hypertension. *Baill Clin Gastroenterol* 1997; 11: 351-364.
4. Chojkier M, Groszmann RJ. Measurement of portal-systemic shunting in the rat by using  $\gamma$ -labeled microspheres. *Am J Physiol* 1981; 240: G371-G375.
5. Groszmann RJ, Vorobioff J, Riley E. Measurement of splanchnic hemodynamics in portal hypertensive rats: application of  $\gamma$ -labeled microspheres. *Am J Physiol* 1982, 242: G156-G160.
6. Vorobioff JE, Bredfeldt JE, Groszmann RJ. Hyperdynamic splanchnic circulation in portal hypertensive rat model: a primary factor for maintenance of chronic portal hypertension. *Am J Physiol* 1983; 244: G52-G57.
7. Sikuler E, Kravetz D, Groszmann RJ. Evolution of portal hypertension and mechanisms involved in its maintenance in a rat model. *Am J Physiol* 1985; 248: G618-G625.
8. Sikuler E, Groszmann RJ. Hemodynamic studies in long- and short-term portal hypertensive rats: the relation to systemic glucagon levels. *Hepatology* 1986; 6: 414-418.
9. Monterde G, Rodríguez-Fabian G, Vara E, López L, Arias JL, Aller MA et al. Increased plasma levels of corticosterones and prolactin and decreased T<sub>3</sub> and T<sub>4</sub> levels in short-term prehepatic portal hypertension in rats. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1865-1871.
10. Rodríguez Gómez J, Rodríguez Fabian G, Aller Reyero MA. Normas éticas para el cuidado y utilización de los animales de experimentación. *Cir Esp* 2000; 67: 10-13.
11. Rodríguez-Fabian G, Monterde G, Diéguez B, Aller MA, Arias J. Hipertensión portal a largo plazo en la rata por triple ligadura estenosante de la vena porta. *An Med Int* 2000; 17: 137-141.
12. Green LC, Wayner DA, Glogowski J, Skipper PL, Wishnok JS, Tannenbaum SR. Analysis of nitrate, nitrite and (<sup>15</sup>N) nitrate in biological fluids. *Anal Biochem* 1982; 126: 131-135.
13. Meng XD, Sawamura K, Tawai K, Hanada K, Ishida H, Hashimoto I. Keratocyte gene therapy for systemic diseases. Circulating interleukin 10 released from gene-transferred keratocytes inhibits contact hypersensitivity at distance areas of the skin. *J Clin Invest* 1998; 101: 1462-1467.
14. Carty TG, Jauregizar E, Fernández-Cruz L. Experimental portal hypertension in the rat. *J Pediatr Surg* 1980; 15: 819-826.
15. Díez-Arias JA, Aller MA, Gragera R, Muñiz E, Arias J. Portal hypertensive duodenopathy in the rat. *Surg Res Comm* (en prensa).
16. Misra V, Misra SP, Dwivedi M, Gupta S. Histomorphometric study of portal hypertensive enteropathy. *Am J Clin Pathol* 1997; 108: 652-657.
17. Lin P-W, Shan Y-S. Effects of splenectomy on portal pressure in short- and long-term portal hypertension. *J Formosan Med Assoc* 1992; 91: 487-490.
18. Lin P-W, Shan Y-S. Effects of splenectomy and splenic artery ligation on the portal pressure in portal hypertensive rats. *J Surg Res* 1992; 56: 621-624.
19. López Talavera JC, Merrill WW, Groszmann RJ. Tumor necrosis factor  $\alpha$ : a major contributor to the hyperdynamic circulation in prehepatic portal hypertensive rats. *Gastroenterology* 1995; 108: 761-767.
20. López Talavera JC, Cadelina G, Dichowski J, Merrill W, Groszmann RJ. Thalidomide inhibits tumor necrosis factor  $\alpha$ , decreases nitric oxide synthesis and ameliorates the hyperdynamic circulatory syndrome in portal-hypertensive rats. *Hepatology* 1996; 23: 1616-1621.
21. West R, Groszmann RJ. Nitric oxide and portal hypertension: its role in the regulation of intrahepatic and splanchnic vascular resistance. *Sem Liver Dis* 1999; 19: 411-426.
22. Sieber C, Sumanovski LT, Battegay E. Increased role of nitric oxide angiogenesis in chronic portal hypertensive rats. *Hepatology* 1999; 29: 1044-1049.
23. Lalani I, Bhol K, Ahmed R. bInterleukina-10: biology, role in inflammation and autoimmunity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79: 469-484.
24. Borish L. IL-10: evolving concepts. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 293-297.