

## Redistribución del peso lobular hepático en ratas con hipertensión portal prehepática crónica

M.A. Aller Reyero\*, M.P. Nava Hidalgo\*\*\*\*, M.D. Palma Mezquida\*\*\*, L. López Álvarez\*\*\*\*\*, J.L. Arias Pérez\*\*\*\*\*  
E. Vara Ameigeiras\*\*\*\* y J. Arias Pérez\*\*

\*Profesor Titular. \*\*Catedrático. \*\*\*Doctor en Medicina. Cátedra de Cirugía. Departamento de Cirugía I. Facultad de Medicina.

\*\*\*\*Profesor Titular. Departamento de Biología Animal II. Facultad de Ciencias Biológicas. \*\*\*\*\*Profesor Titular.

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.

\*\*\*\*\*Profesor Asociado. \*\*\*\*\*Profesor Titular. Laboratorio de Psicobiología. Facultad de Psicología. Universidad de Oviedo. Asturias.

### Resumen

**Introducción.** En ratas con hipertensión portal prehepática, a corto plazo se ha descrito el desarrollo de circulación colateral portohepática a través de la vena hepática accesoria. Ya que la revascularización portal del hígado podría influir en la evolución del peso hepático y el desarrollo de la circulación colateral portosistémica, ambas variables han sido estudiadas en ratas con ligadura parcial de la vena porta a largo plazo (14 meses).

**Material y método.** Se utilizaron 2 grupos de ratas Wistar: control (grupo I; n = 6) y con hipertensión portal por triple estenosis calibrada de la vena porta (grupo II; n = 11). Se estudiaron la circulación colateral portosistémica y portohepática, los pesos de los lóbulos hepáticos anteriores y posteriores y las concentraciones séricas de óxido nítrico.

**Resultados.** Las ratas con hipertensión portal presentan heterogeneidad en el peso de los lóbulos hepáticos anteriores (medio y lateral izquierdo) y posteriores (caudado y lateral derecho). El aumento del porcentaje de peso de los lóbulos posteriores se asocia con revascularización portal a través de la vena hepática accesoria, esplenomegalia y dilatación y tortuosidad de las ramas de la vena mesentérica superior, aunque sin elevación de las concentraciones séricas de óxido nítrico.

**Conclusión.** La redistribución del peso lobular hepático en ratas con ligadura parcial de la vena porta a largo plazo podría reflejar la existencia de una redis-

tribución funcional lobular hepática secundaria a la hipertensión portal que, a su vez, influye en su evolución.

**Palabras clave:** *Hipertensión portal prehepática. Rata. Óxido nítrico.*

(Cir Esp 2001; 70: 235-241)

### REDISTRIBUTION OF HEPATIC LOBULAR WEIGHT IN RATS WITH CHRONIC PREHEPATIC HYPERTENSION

**Introduction.** The development of portohepatic collateral circulation through the accessory hepatic vein has been described in rats with short-term prehepatic portal hypertension. Because portal revascularization of the liver could influence the evolution of liver weight and the development of portosystemic collateral circulation, we studied both variables in rats with long-term (14 months) partial ligation of the portal vein.

**Material and method.** Two groups of Wistar rats were used: control rats (group I; n = 6) and rats with triple calibrated stenosis of the portal vein (group II; n = 11). Portosystemic and portohepatic collateral circulation, anterior and posterior hepatic lobe weights and serum concentrations of nitric oxide were studied.

**Results.** The weight of the anterior (medial and left lateral) and posterior (caudate and right lateral) hepatic lobes were heterogeneous in rats with portal hypertension. The increase in the percentage of the posterior hepatic lobes was associated with portal revascularization through the accessory hepatic vein, with splenomegaly and dilation and tortuosity of the branches of the superior mesenteric vein. No increase was found in serum concentrations of nitric oxide.

**Conclusion.** Redistribution of hepatic lobular weight in rats with long-term partial ligation of the portal vein could reflect the existence of functional redistribu-

Trabajo financiado en parte por una ayuda de la UCM, n.º PR52/00-8898.

Correspondencia: Dra. M.A. Aller.  
Cátedra de Cirugía. Facultad de Medicina.  
Universidad Complutense.  
Pza. de Ramón y Cajal, s/n. 28040 Madrid.  
Correo electrónico: maaller@med.ucm.es

Aceptado para su publicación en julio de 2001.

**tion of the hepatic lobe. The latter, in turn, could influence the evolution of portal hypertension.**

**Key words:** Prehepatic portal hypertension. Rat. Nitric oxide.

## Introducción

En el modelo de hipertensión portal prehepática en la rata producido por ligadura parcial de la vena porta (LVP) se ha descrito el desarrollo gradual de extensas colaterales venosas portales, que causan en el octavo día de la evolución postoperatoria un grado de *shunt* cercano al 95%<sup>1,2</sup>. La colateralización del sistema portal se establece principalmente a través de colaterales esplenorenales y, en menor grado, a través de otras colaterales portosistémicas como, por ejemplo, colaterales periesofágicas, y alcanzan su máximo desarrollo 3-4 semanas después del establecimiento de la estenosis<sup>3</sup>.

Esta vía circulatoria paralela depriva a la circulación hepática de flujo portal y proporciona una vía a través de la cual múltiples toxinas eluden el metabolismo hepático y comportan encefalopatía y fallo hepático<sup>4</sup>.

Sin embargo, en hipertensión portal prehepática crónica (6 meses) coexiste el desarrollo de circulación colateral portosistémica, esto es, esplenorenal (ER), paraesofágica (PE) y pararrectal (PR), con una colateral portohepática denominada vena hepática accesoria (VHA) (fig. 1), a cuyo través se puede producir la revascularización portal del hígado<sup>5</sup>. Ya que la revascularización portal hepática a través de la vena hepática accesoria podría influir en la evolución de la circulación colateral portosistémica a más largo plazo, se ha estudiado el tipo de circulación colateral en ratas con hipertensión portal prehepática a los 14 meses de evolución, así como su influencia, tanto en el peso hepático como en los pesos correspondientes a sus lóbulos anteriores (lóbulos medial [LM] y lateral izquierdo [LLI]) como posteriores (lóbulos lateral derecho [LLD] y caudado [LC]).

También se determinaron las concentraciones séricas de óxido nítrico (NO) en estos animales. Entre muchos otros potenciales mediadores, el NO es uno de los principales candidatos implicados en la patogenia de la circulación hiperdinámica y en la hiporrespuesta a vasoconstrictores en la hipertensión portal<sup>6-8</sup>. La inhibición crónica de NO en los animales con hipertensión portal ha demostrado que modula la circulación hiperdinámica, reduce el grado de *shunt* portosistémico, disminuye el flujo sanguíneo portal tributario y aumenta la resistencia vascular hepatocolateral<sup>9-11</sup>. Por tanto, es probable que la variación de la actividad del NO en ratas con hipertensión portal crónica pueda influir en el desarrollo de la circulación colateral.

## Material y método

### Animales y diseño experimental

Se utilizaron ratas macho de la cepa Wistar, cuyos pesos corporales oscilaron entre 222 g y 240 g, procedentes del Animalario de la Universidad Complutense de Madrid. Los animales fueron divididos en dos grupos: control (grupo I; n = 6) y con triple ligadura estenosante de la vena porta (TEVP) (grupo II; n = 11). Todos los experimentos realizados en este estudio siguen las Normas de utilización y cuidado de los animales

utilizados en la investigación y otros fines científicos, acordadas por la Unión Europea en 1986 y publicadas en España en el Real Decreto 223/1988.

Todos los animales fueron sacrificados por exceso de éter a los 14 meses de evolución y se determinaron el peso corporal (PC), el peso hepático (PH), el peso de los lóbulos hepáticos anteriores (LLI y LM) y de los lóbulos posteriores (LLD y LC) (fig. 1), el peso esplénico (PE), de los riñones (PR) y de los testículos (PT).

### Técnica de triple ligadura estenosante de la vena porta (TEVP)

Las ratas fueron anestesiadas con clorhidrato de ketamina (75,5 mg/kg) y diazepam (5 mg/kg) i.m. Tras realizar una laparotomía media, parte de las asas intestinales fueron desplazadas cuidadosamente hacia la izquierda y se cubrieron con una gasa húmeda. A continuación se disecó la vena porta en toda su longitud y se realizaron tres ligaduras estenosantes equidistantes en sus porciones superior, media e inferior<sup>12</sup>. La estenosis fue calibrada por la ligadura simultánea (seda 4/0) alrededor de la vena porta y de una aguja de 20 G que fue retirada cuando finalizó el anudado, lo cual permitió la reexpansión parcial de la vena porta<sup>1</sup>.

### Método de estudio de la circulación colateral portosistémica

Después de la inducción anestésica se realizó una laparotomía media y se estudiaron las áreas en las que se desarrolla la circulación venosa colateral: esplenorenal (colateral esplenorenal superior e inferior), gastroesofágica (colaterales paraesofágicas), colorrectal (colateral pararrectal) y el hilio hepático (portoportal y vena hepática accesoria). Este último vaso alcanza el hilio hepático siguiendo un camino localizado entre los lóbulos lateral izquierdo y caudado<sup>13</sup> (fig. 1). Según el diámetro de los vasos colaterales se establecieron 2 grados: grado 1 (+), si el diámetro era ≤ 0,7 mm y grado 2 (++) si el diámetro era > 0,7 mm (fig. 2).

### Estudio de la vasculopatía venosa mesentérica

Se ha denominado vasculopatía venosa mesentérica a la dilatación y tortuosidad de las ramas de la vena mesentérica superior. Se han considerado 3 grados de vasculopatía venosa mesentérica: grado 0, aspecto macroscópico normal de las ramas de la vena mesentérica superior; grado I, dilatación y tortuosidad de las mencionadas ramas secundaria a la maniobra de Pringle, y grado II, en el cual la dilatación y la tortuosidad de las ramas de la vena mesentérica superior son espontáneas.

### Determinación de las concentraciones séricas de óxido nítrico

Tras extracción de una muestra sanguínea de VCI-IH, el suero se almacenó a -40 °C para la determinación posterior de NO por una técnica espectrofotométrica basada en la reacción de Griess.

## Análisis estadístico

Las variables se expresan como media ± desviación estándar. Las pruebas de ANOVA y Newman-Keuls fueron utilizadas para la comparación de las variables entre los grupos I, II, IIa y IIb. Los resultados se consideran estadísticamente significativos si p < 0,05.

## Resultados

### Peso corporal y de los órganos

Los resultados se exponen en la tabla 1. En los animales del grupo II (TEVP) se apreció un incremento del

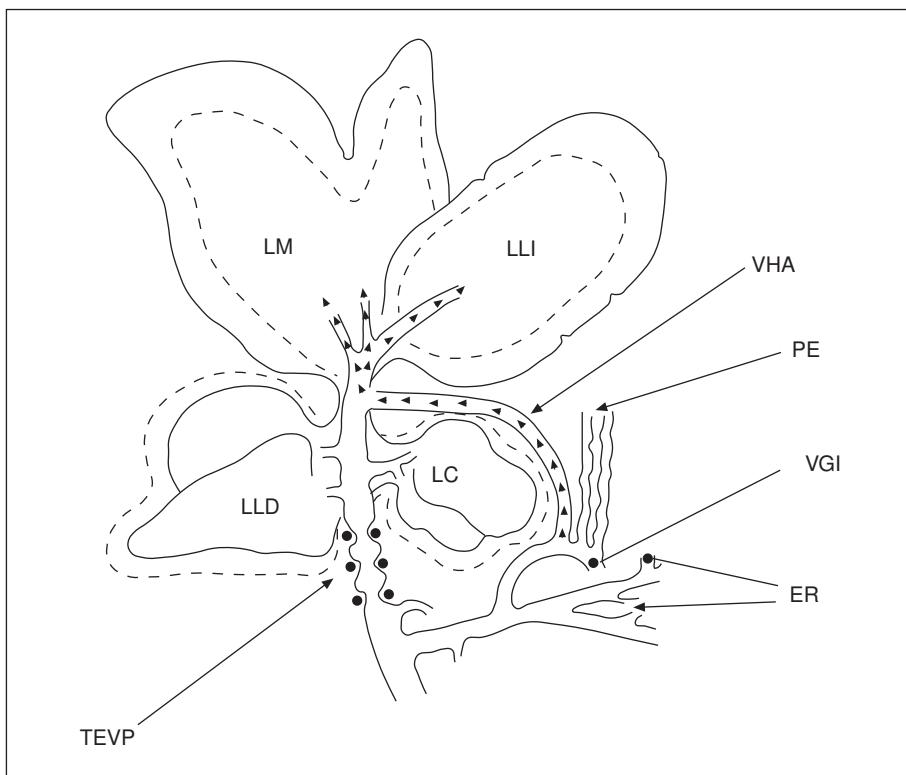


Fig. 1. Lóbulos que constituyen el hígado de la rata y representación de la vena hepática accesoria (VHA), que tiene su origen en la vena coronaria estomáquica (vena gástrica izquierda [VGI]) o en colaterales paraesofágicas (PE) y, tras un trayecto localizado entre los lóbulos lateral izquierdo (LLI) y caudado (LC), alcanza el trayecto hiliar de la rama portal destinada a vascularizar los lóbulos hepáticos anteriores (lóbulo medio [LM] y lateral izquierdo [LLI]). LLD: lóbulo lateral derecho; TEVP: triple estenosis de la vena porta; ER: circulación colateral esplenorenal.

peso corporal ( $p < 0,01$ ), esplénico ( $p < 0,05$ ) y renal ( $p < 0,05$ ) respecto de los animales control (grupo I).

En el grupo I, el peso de los lóbulos anteriores (LM + LLI) osciló entre 8,17 y 11,23 g ( $\bar{X}: 9,22 \pm 1,05$  g) y su porcentaje respecto del peso hepático entre el 58,18 y el 67,78% ( $\bar{X}: 64,87 \pm 3,72\%$ ). A su vez, el peso de los lóbulos posteriores (LLD + LC) osciló entre 4,15 y 6,52 g ( $\bar{X}: 5,07 \pm 0,95$  g) y su porcentaje respecto del peso hepático entre el 32,22 y el 41,82% ( $\bar{X}: 35,19 \pm 3,71\%$ ) (tabla 1 y fig. 2).

En el grupo II el peso de los lóbulos anteriores (LM + LLI) osciló entre 5,59 y 11,42 g ( $\bar{X}: 8,84 \pm 1,71$  g) y el porcentaje respecto del peso hepático entre el 54,02 y el 68,75% ( $\bar{X}: 60,07 \pm 5,62\%$ ). El peso de los lóbulos posteriores (LLD + LC) en este grupo es muy variable, siendo su valor mínimo de 3,92 g y máximo de 7,55 g ( $\bar{X}: 5,85 \pm 1,21$  g). Asimismo, su porcentaje respecto del peso hepático osciló entre un valor mínimo del 30,27% y máximo del 45,97% ( $\bar{X}: 39,88 \pm 5,62\%$ ) (tabla 1 y fig. 2).

Según el porcentaje del peso de los lóbulos hepáticos posteriores (LLD + LC), el grupo II se dividió en 2 subgrupos:

1. Subgrupo IIa, constituido por los casos en los que el porcentaje del peso de los lóbulos hepáticos posteriores era igual o inferior al propio de los animales control.

2. Subgrupo IIb, en el que se incluyeron los casos en los que el porcentaje del peso de los lóbulos hepáticos posteriores era mayor que el propio de los animales control.

En los animales del subgrupo IIb se produjo una disminución ( $p < 0,01$ ) del porcentaje del peso de los lóbulos anteriores (LM + LLI), así como un incremento ( $p < 0,05$ )

del peso esplénico (tabla 1). Asimismo, el incremento de peso de los lóbulos hepáticos posteriores en el subgrupo IIb fue superior ( $p < 0,05$ ) respecto del subgrupo IIa (tabla 1).

#### Circulación colateral portosistémica

Los animales del grupo II presentaron una gran variabilidad en el tipo de circulación colateral portosistémica desarrollada (fig. 2). Los tipos de circulación colateral portosistémica más frecuentes fueron ERS (90,9%;  $n = 10$ ), PE (72,7%;  $n = 8$ ) y ERI (63,6%;  $n = 7$ ). El 72,7% ( $n = 8$ ) de los animales presentaban VHA (fig. 2).

En el subgrupo IIa los tipos de circulación colateral portosistémica más frecuente fueron ERS (83,3%;  $n = 5$ ), ERI (83,3%;  $n = 5$ ) y PE (66,6%;  $n = 4$ ). Respecto del grupo IIb, los tipos de circulación colateral portosistémica más frecuentes fueron ERS (100%;  $n = 5$ ) y PE (80%;  $n = 4$ ).

Se halló circulación colateral portohepática, representada por la VHA, en el 72,7% ( $n = 8$ ) de los animales del grupo II, si bien fue más frecuente en el subgrupo IIb (100%;  $n = 5$ ) respecto del subgrupo IIa (50%;  $n = 3$ ).

En el subgrupo IIa los tipos de circulación colateral más desarrollados (grado 2 [++]) fueron esplenorenal inferior (66,6%;  $n = 3$ ) y paraesofágico (50%;  $n = 2$ ) y la revascularización hepática de grado 2 (++) se presentó en el 50% de los casos ( $n = 3$ ). En el subgrupo IIb los tipos de circulación colateral más desarrollados (grado 2 [++]) fueron la VHA (100%;  $n = 5$ ) y la esplenorenal inferior (60%;  $n = 3$ ).

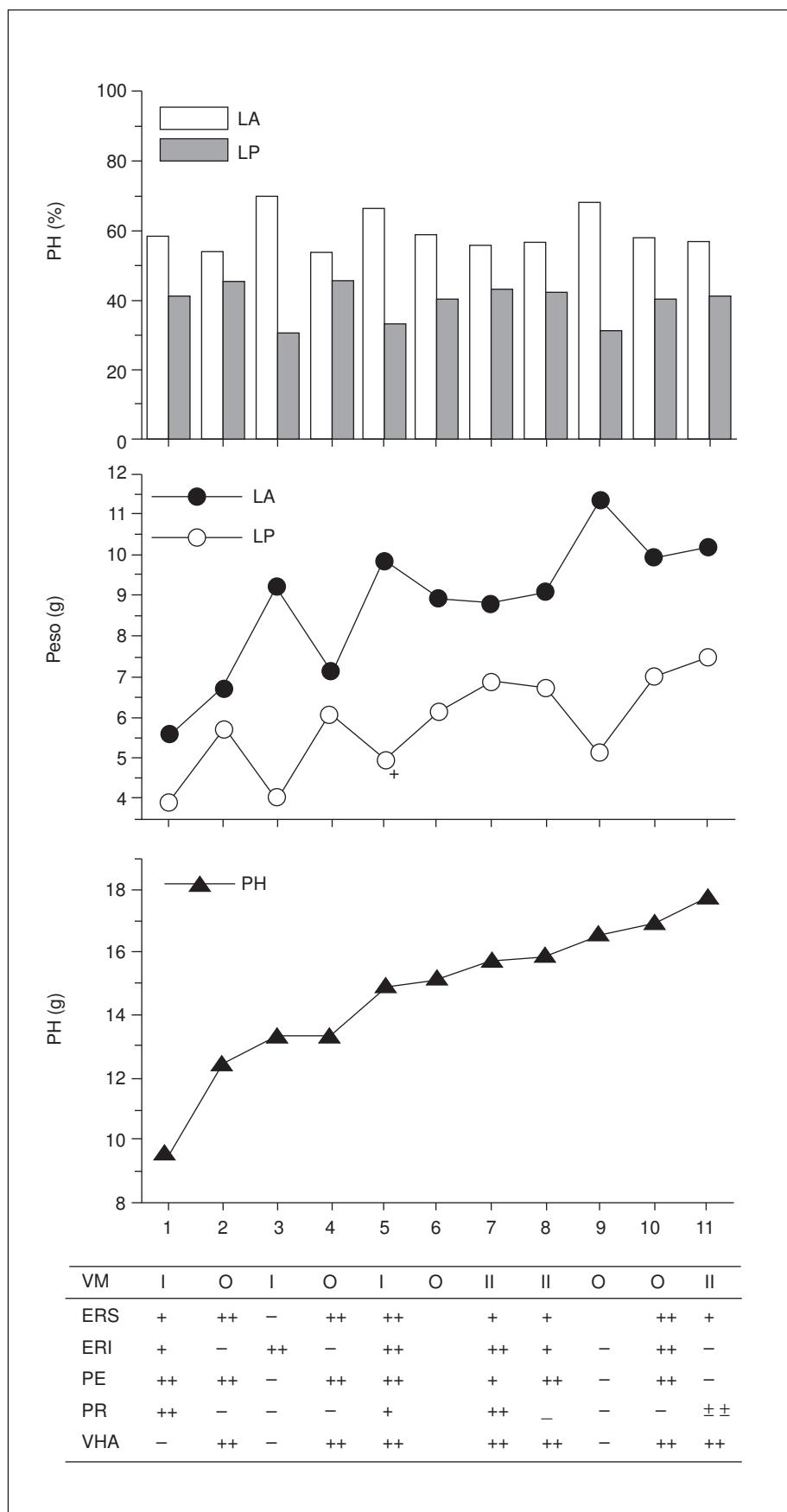


Fig. 2. Porcentaje respecto del peso hepático total de los lóbulos anteriores (LA) (lóbulos medio y lateral izquierdo) y de los lóbulos posteriores (LP) (lateral derecho y caudado), peso de los lóbulos hepáticos anteriores (LA) y de los lóbulos posteriores (LP), peso hepático, grado de vasculopatía mesentérica (VM: grado 0, aspecto macroscópico normal de las ramas de la vena mesentérica superior; grado I, dilatación y tortuosidad de dichas ramas secundaria a la maniobra de Pringle; grado II, dilatación y tortuosidad espontáneas de las ramas de la vena mesentérica superior) y circulación colateral esplenorenal superior (ERS), esplenorenal inferior (ERI), paraesofágica (PE), parorrectal (PR) y a través de la vena hepática accesoria (VHA) (grado +: si el diámetro es  $\leq 0,7$  mm y grado ++, si el diámetro es  $> 0,7$  mm) en las 11 ratas que constituyen el grupo II, con triple ligadura estenosis de la vena porta.

**TABLA 1. Incremento de peso corporal (IPC), peso hepático (PH), índice peso hepático/peso corporal (PH/PC), peso y porcentaje respecto del peso hepático total de los lóbulos hepáticos anteriores (LHA) y de los lóbulos hepáticos posteriores (LHP), peso esplénico (PE), peso testicular (PT), peso renal (PR) y concentración sérica de óxido nítrico (NO) en ratas del grupo control (grupo I) y en ratas con triple ligadura estenosante de la vena porta (TEVP) (grupo II) a los 14 meses de evolución**

	Grupo I (control) (n = 6)	Grupo II (TEVP) (n = 11)	Grupo IIIa (n = 6)	Grupo IIIb (n = 5)
IPC (g)	264,70 ± 24,87	344,04 ± 45,12**	332,16 ± 53,66	358,28 ± 32,03*
PH (g)	14,29 ± 1,74	14,69 ± 2,40	13,40 ± 5,02	15,03 ± 2,16
PH/PC × 100	2,87 ± 0,27	2,56 ± 0,30	2,56 ± 0,32	2,56 ± 0,31
LHA Peso (g)	9,22 ± 1,05	8,84 ± 1,71	9,18 ± 1,95	8,42 ± 1,45
% PH	64,87 ± 3,72	60,07 ± 5,62	63,59 ± 5,30	55,84 ± 1,74 **,b
LHP Peso (g)	5,07 ± 0,95	5,85 ± 1,21	5,22 ± 1,22	6,61 ± 0,71*,a
% PH	35,19 ± 3,71	39,88 ± 5,62	36,34 ± 5,25	44,14 ± 1,72*,a
PE (g)	0,77 ± 0,18	1,09 ± 0,34*	0,98 ± 0,27	1,22 ± 0,41
PT (g)	3,84 ± 0,44	3,63 ± 0,81	3,48 ± 0,43	3,83 ± 0,32
PR (g)	2,43 ± 0,24	2,76 ± 0,26*	2,70 ± 0,08	2,84 ± 0,39*
NO (pmol/ml)	50,40 ± 23,88	52,00 ± 10,33	54,77 ± 7,98	48,70 ± 12,72

Datos expresados como media ± DE.

\*p < 0,05; \*\*p < 0,01: valor estadísticamente significativo respecto del grupo I.

†p < 0,05; †p < 0,01: valor estadísticamente significativo respecto del grupo IIb respecto del grupo IIIa.

Grupo IIIa: animales en los que el porcentaje del peso de los lóbulos hepáticos posteriores es igual o inferior que el de los animales control. Grupo IIIb: animales en los que el porcentaje del peso de los lóbulos hepáticos posteriores es mayor que el de los animales control.

LHA: lóbulo lateral izquierdo y lóbulo medio; LHP: lóbulo lateral derecho y lóbulo caudado.

La circulación colateral paraportal (PP) está representada por 1 o 2 pequeñas colaterales de diámetro inferior a 0,3 mm y está presente en ambos subgrupos, si bien su reducido diámetro no se considera una vía eficaz de revascularización portal del hígado.

#### Concentraciones séricas de óxido nítrico

No se encontraron variaciones estadísticamente significativas en las concentraciones séricas de NO entre ratas control (grupo I) y ratas con TEVP (grupo II) (50,40 ± 23,88 frente a 52 ± 10,33 pmol/ml). Asimismo, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los valores séricos de NO correspondientes a los subgrupos IIIa y IIIb (tabla 1).

#### Discusión

En ratas con ligadura parcial de la vena porta a largo plazo (14 meses), el mayor desarrollo de la circulación colateral portosistémica se asocia a la existencia de circulación colateral portohepática, a través de la vena hepática accesoria (VHA). A su vez, la revascularización portal del hígado por la VHA se asocia en la mayoría de los casos (subgrupo IIIb) al aumento del porcentaje del peso de los lóbulos hepáticos posteriores (LLD y LC) en detrimento del porcentaje correspondiente a los lóbulos anteriores (LM y LLI) (fig. 2).

Los lóbulos hepáticos anteriores (LM y LLI) de la rata constituyen normalmente entre el 65 y el 70% del hígado total y, por esta razón, su resección, descrita por Higgins y Anderson<sup>14</sup>, se considera una hepatectomía del 70%<sup>15</sup>. Desde entonces, esta técnica ha sido ampliamente utilizada, lo cual ha hecho posible ampliar el conocimiento de los mecanismos de la regeneración hepática<sup>16-19</sup>. En los casos de ligadura parcial de la vena porta a largo plazo, en los que se pierde la relación ponderal normal entre los lóbulos hepáticos anteriores y posterio-

res (subgrupo IIIb), el aumento del porcentaje ponderal de los lóbulos hepáticos posteriores (LLD y LC) se podría atribuir a la influencia de la revascularización portal hepática, que está protagonizada por el desarrollo de la VHA (fig. 1). Esta vena colateral, así denominada porque sigue el mismo trayecto de la arteria hepática accesoria o arteria hepática izquierda en la rata<sup>20</sup>, podría vehicular factores de origen esplánico al hígado en las ratas con hipertensión portal prehepática crónica que, a su vez, causarían la redistribución ponderal de los lóbulos hepáticos.

Sin embargo, el aumento del porcentaje del peso hepático de los lóbulos posteriores puede ser causado por el aumento del peso de estos lóbulos (casos 7, 8 y 11) o bien por la disminución del peso de los lóbulos anteriores (casos 2 y 4). Por tanto, la redistribución lobular del peso hepático en los animales del subgrupo IIIb puede ser secundaria a la hipertrofia de los lóbulos hepáticos posteriores (LLD y LC), o bien a la atrofia de los lóbulos anteriores (LM y LLI).

La atrofia de los lóbulos hepáticos anteriores en ratas con ligadura parcial de la vena porta a largo plazo que desarrollan circulación colateral portohepática a través de la VHA es un hallazgo paradójico, ya que la sangre venosa procedente de las vísceras esplánicas tiene propiedades hepatotróficas<sup>21</sup>. Asimismo, en pacientes con cirrosis hepática y flujo hepatópeta disminuye el riesgo de fallo hepático y encefalopatía<sup>22,23</sup>.

En los animales con hipertensión portal prehepática a largo plazo, la atrofia de los lóbulos hepáticos anteriores no se asocia al correspondiente incremento compensador del peso de los lóbulos hepáticos posteriores. A su vez, la hipertrofia de los lóbulos hepáticos posteriores tampoco se realiza a expensas de la atrofia de los lóbulos hepáticos anteriores. Por tanto, se podría considerar que en la hipertensión portal prehepática crónica en la rata se pierde la respuesta compensadora interlobular hepática, según la cual la atrofia lobular por ligadura selectiva portal o la extirpación de alguno de sus lóbulos se asocia con la hipertrofia compensadora de los lóbulos hepáticos restantes<sup>14,15,24</sup>.

La adherencia del duodeno al hilio hepático en las ratas con hipertensión portal prehepática podría causar obstrucción supraestenótica del flujo portal. En este caso, la compresión duodenal en el hilio hepático podría ser el factor etiológico de la redistribución del flujo sanguíneo lobular hepático, favoreciendo la vascularización de los lóbulos posteriores en detrimento de los anteriores. Para demostrar esta hipótesis se precisaría realizar una seudointervención consistente en la disección del hilio hepático, similar a la que se efectúa en la triple ligadura estenosante de la vena porta, ya que las adherencias viscerales postoperatorias también podrían causar una alteración similar en el peso lobular hepático.

La respuesta heterogénea lobular hepática, en ratas con hipertensión portal prehepática crónica, también permite considerar la existencia de una hipotética redistribución funcional entre los lóbulos hepáticos en este modelo experimental. En el hígado normal de rata se han encontrado incrementos estadísticamente significativos en el área de las regiones organizadoras nucleolares teñidas con plata (Ag-NOR), así como en el porcentaje de Ag-NOR del área nuclear en los lóbulos hepáticos posteriores (LC y LLD) respecto de los lóbulos hepáticos anteriores (LM y LLI)<sup>25</sup>. Esta heterogeneidad funcional de la actividad de síntesis proteica en los lóbulos hepáticos de ratas control cambia después de una anastomosis porto-cava terminolateral<sup>26</sup>.

Se desconoce si los cambios en el peso de los lóbulos hepáticos, en ratas con ligadura parcial de la vena porta a largo plazo, se asocian a variaciones en su capacidad funcional. Sin embargo, la citada variabilidad ponderal entre los lóbulos hepáticos anteriores y posteriores podría ser uno de los factores que explicaría tanto la gran variabilidad del peso hepático en este modelo experimental de hipertensión portal<sup>5,13,27</sup> como la variabilidad de los tipos de circulación colateral y grado de vasculopatía venosa mesentérica que se instauran<sup>13</sup>.

La hipótesis inflamatoria de la etiopatogenia de la entropatía hipertensiva portal en ratas con ligadura parcial de la vena porta a corto plazo<sup>28</sup> permitiría considerar la persistencia de esta respuesta inflamatoria intestinal a largo plazo en este modelo experimental, en cuyo caso el NO podría ser un mediador implicado en su patogenia. Sin embargo, en el presente trabajo no se han hallado concentraciones séricas elevadas de NO y estudios previos, también en ratas con ligadura parcial de la vena porta a largo plazo (un año), demuestran su discreto incremento, aunque asociado a elevadas concentraciones plasmáticas de interleucina-10 (IL-10), una citocina que podría reflejar la instauración de una respuesta antiinflamatoria compensadora<sup>29</sup>.

Si la evolución de la hipertensión portal prehepática experimental está determinada por la interrelación que se establece entre la respuesta inflamatoria –que induce la hipertensión venosa visceral esplácnica– y la correspondiente respuesta antiinflamatoria compensadora, se podría conjeturar que las variaciones ponderales lobulares hepáticas son secundarias a su función immunomoduladora<sup>30,31</sup>. Así, diferentes poblaciones de células hepáticas pueden contribuir a la inducción de tolerancia a la respuesta inflamatoria esplácnica, por un mecanismo similar al que en el trasplante de órganos produce la prolongación de la supervivencia del injerto<sup>30</sup>.

Asimismo, como en otros procesos inflamatorios crónicos, el hígado, como reacción ante una agresión inflamatoria, puede sufrir una remodelación estructural lobular<sup>32</sup>. En este sentido, el hígado podría producir citocinas tanto proinflamatorias como antiinflamatorias, dependiendo de la naturaleza del estímulo<sup>31</sup>. Del mismo modo, se ha descrito que la respuesta hepática a citocinas potencialmente tóxicas, como por ejemplo TNF- $\alpha$ , puede ser apoptótica o proliferativa<sup>33-35</sup>, dependiendo de la existencia de factores secundarios a la hipertensión portal, que causarían la sensibilización de los hepatocitos para su respuesta en uno u otro sentido<sup>31</sup>. Esta variabilidad de la respuesta inmunológica hepática, aplicada a la hipertensión portal prehepática crónica experimental, podría explicar la heterogeneidad ponderal lobular hepática, en tanto que resultado de la apoptosis o la proliferación de los lóbulos hepáticos anteriores o posteriores, a su vez secundarios al tipo y grado de la respuesta inflamatoria esplácnica en ratas con ligadura parcial de la vena porta.

## Bibliografía

1. Chojkier M, Groszmann RJ. Measurement of portal-systemic shunting in the rat using  $\gamma$ -labeled microspheres. *Am J Pathol* 1981; 240: G371-G375.
2. 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.
3. Halvorsen JF, Myking AO. Prehepatic portal hypertension in the rat: Immediate and long-term effects on portal vein and aortic pressure of a graded portal vein stenosis followed by occlusion of the portal vein and spleno-renal collaterals. *Eur Surg Res* 1979; 11: 89-98.
4. Wiest R, Groszmann RJ. Nitric oxide and portal hypertension: Its role in the regulation of intrahepatic and splanchnic vascular resistance. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 411-426.
5. Dieguez B, Aller MA, Nava MP, Palma MD, Arias JL, López L et al. Chronic (6 months) portal hypertension in the rat by triple portal stenosing ligation. *Lab Anim*. En prensa.
6. Vallance P, Moncada S. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a role for nitric oxide? *Lancet* 1991; 337: 776-778.
7. Sieber CC, Groszmann RJ. *In vitro* hyporeactivity to methoxamine in portal hypertensive rats: reversal by nitric oxide inhibition. *Am J Physiol* 1992; 262: G996-G1001.
8. Huang H-C, Chu C-J, Lee F-Y, Chang F-Y, Wang SS, Lin H-C et al. Chronic inhibition of nitric oxide ameliorates splanchnic hypersensitivity to glypressin in a hemorrhage-transfused rat model of portal hypertension. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 1308-1313.
9. Pizcueta P, Piqué JM, Fernández M, Bosch J, Rodés J, Whittle BJ et al. Modulation of the hyperdynamic circulation of cirrhotic rats by nitric oxide inhibition. *Gastroenterology* 1992; 103: 1909-1915.
10. Lee FY, Colombato LA, Albillos A, Groszmann RJ. Administration of N<sup>ω</sup>-nitro-L- arginine ameliorates portal-systemic shunting in portal-hypertensive rats. *Gastroenterology* 1993; 105: 1464-1470.
11. Pilette C, Moreau R, Sogni P, Kirstetter P, Cailmail S, Pussard E et al. Haemodynamic and hormonal responses to long-term inhibition of nitric oxide synthesis in rats with portal hypertension. *Eur J Pharmacol* 1996; 312: 63-68.
12. Monterde G, Rodríguez-Fabian G, Vara E, López L, Arias JL, Aller MA et al. Increased plasma levels of corticosterone 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.
13. 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 Intern* 2000; 17: 137-141.
14. Higgins GM, Anderson RM. Experimental pathology of the liver: Restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal. *Arch Pathol* 1931; 12: 186-202.
15. Rodríguez G, Lorente L, Durán HJ, Aller MA, Arias J. A 70% hepatectomy in the rat using a microsurgical technique. *Int Surg* 1999; 84: 135-138.

16. Hays DM. Surgical research aspects of hepatic regeneration. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 139: 609-619.
17. Blumgart LH. Liver atrophy, hypertrophy and regenerative hyperplasia in the rat: the relevance of blood flow. *Hepatotrophic Factors*. Ciba Foundation Symposium. Elsevier Excerpta Medica. Amsterdam 1978; 55: 181-215.
18. Webber EM, Godowski PJ, Fausto N. In vivo response of hepatocytes to growth factors requires an initial priming stimulus. *Hepatology* 1994; 14: 489-497.
19. Hayami S, Yaita M, Ogiri Y, Sun F, Nakata R, Kojo S. Changes in caspase-3-like protease in the liver and plasma during rat liver regeneration following partial hepatectomy. *Biochem Pharmacol* 2000; 60: 1883-1886.
20. Castaing D, Houssin D, Bismuth H. Anatomy of the liver and portal system of the rat. In: *Hepatic and portal surgery in the rat*. París: Masson, 1980; 27-45.
21. Starzl TE, Francavilla A, Halgrimson CG, Francavilla FR, Porter KA, Brown TH et al. The origin, hormonal nature and action of hepatotrophic substances in portal venous blood. *Surg Gynecol Obstet* 1973; 137: 179-199.
22. Nakano R, Iwao T, Oho K, Toyonaga A, Tanikawa K. Splanchnic hemodynamic pattern and liver function in patients with cirrhosis and esophageal or gastric varices. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 2085-2089.
23. Matsumoto A, Hamamoto N, Ohnishi A, Miyoshi H, Sugi K, Kojima H et al. Left gastric vein hemodynamics and variceal recurrence in patients undergoing prophylactic endoscopic ligation of high-risk esophageal varices. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 768-774.
24. Lorente L, Alonso S, Aller MA, Rodríguez G, Arias J. Influence of portal and arterial vascularization in the rat liver. *Surg Res Comm* 1993; 14: 253-267.
25. García-Moreno L, Vallejo G, Arias JL, Aller MA, Lorente L, Arias J. Behaviour of nucleolar organizer regions in the different Wistar rat liver lobes. *Lab Anim* 1994; 28: 50-54.
26. García-Moreno L, Arias JL, Lorente L, Aller MA, Vallejo G, Arias J. Behaviour of nucleolar organizer regions in the different hepatic lobes after end-to-side porta-caval shunt in the rat. *J Med* 1994; 25: 341-352.
27. Van Thiel DH, Gavaler JS, Cobb CF, McClain CJ. An evaluation of the respective roles of portosystemic shunting and portal hypertension in rats upon the production of gonadal dysfunction in cirrhosis. *Gastroenterology* 1983; 85: 154-159.
28. Díez-Arias JA, Aller MA, Palma MD, Arias JL, Muñiz E, Sánchez M et al. Increased duodenal mucosa infiltration by mast cell in rats with portal hypertension. *Dig Surg* 2001; 18: 34-40.
29. Aller MA, Nava MP, Diéguez B, Palma MD, Arias JL, Arias J. Hipertensión portal prehepática crónica en la rata por triple ligadura esplenante portal. *Cir Esp* 2001; 69: 103-107.
30. Knolle PA, Gerken G. Local control of the immune response in the liver. *Immunol Rev* 2000; 174: 21-34.
31. Diehl AM. Cytokine regulation of liver injury and repair. *Immunol Rev* 2000; 174: 160-171.
32. Vignola AM, Kips J, Bousquet J. Tissue remodeling as a feature of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 1041-1053.
33. Faubion WA, Gores GJ. Death receptors in liver biology and pathobiology. *Hepatology* 1999; 29: 1-4.
34. Desbarats J, Newell MK. Fas engagement accelerates liver regeneration after partial hepatectomy. *Nature Med* 2000; 6: 929-923.
35. Streetz KL, Luedde T, Manns MP, Trautwein C. Interleukin 6 and liver regeneration. *Gut* 2000; 47: 309-312.