

Influencia de la serotonina cerebral sobre la presión arterial y la renina plasmática en ratas normales e hipertensas

M. Salcedo, M. C. Muñoz, J. Ruiz de Castroviejo, J. V. Fontans, R. Pozo y P. Montilla*

Departamento de Bioquímica.
Facultad de Medicina.
1004 Córdoba (España)

(Recibido el 3 de junio de 1991)

M. SALCEDO, M. C. MUÑOZ, J. RUIZ DE CASTROVIEJO, J. V. FONTANS, R. POZO and P. MONTILLA. *Influence of the Brain Serotonin on the Mean Arterial Pressure and Plasmatic Renin in Normal and Hypertensive Rat.* Rev. esp. Fisiol., 48 (2) 115-120, 1992.

The effects of changes in brain serotonin content after injections of p-chlorophenylalanine (p-CPA), L-5-hydroxytryptophan (L-5HTP) and 5-6-dihydroxytryptamine (5-6DHT) on the mean arterial pressure (MAP), plasma renin activity (PRA) and peripheral levels of atrial natriuretic peptide (ANP) have been studied in normal and hypertensive (2K:1C model) male Wistar rats. The p-CPA (250 mg/kg) and L-5HTP (200 mg/kg) were injected i.p., while 5-6 DHT (15 µg/animal in 10 µl/animal vehicle) was injected into lateral brain ventricles. The effects were studied 24 h after the p-CPA injection, 2 h after L-5HTP and 10 or 20 days after 5-6DHT administration. The fall in brain serotonin produced by p-CPA and 5-6 DHT did not modify the MAP values in the normal and hypertensive rat model, whereas the increase induced after L-5HTP injection only caused a slight decrease in arterial pressure in normotense animals. The ARP experimented remarkable rises in the normal and hypertense rats, these values increasing after L-5HTP and falling after p-CPA and 5-6 DHT injections. Similar changes are detected in the normal group after administration of these substances related to serotonergic brain activity. The ANP levels rose after renal artery constriction, and they are not affected by the above mentioned substances. Only p-CPA and 5-6DHT reduced a low decrease in the ANP levels 10 days after their administration. These results indicate that brain serotonin exerts a positive modulatory action on renin secretion, but not on the ANP release which appears to be more related to changes of the arterial pressure and the ARP values.

Key words: Brain 5HT, Arterial pressure, Renin, ANP.

* A quien debe dirigirse la correspondencia.

La influencia de la 5HT en la regulación de la presión arterial y en las hormonas con ella relacionada, especialmente el sistema renina-angiotensina-aldosterona ha sido ampliamente estudiado (2, 11, 15, 17). El significado de la 5HT central en la actividad cardiovascular es aún problema debatido, no así el de la periférica, cuyo efecto vasoconstrictor se ha comprobado estar mediado por los receptores 5HT-2, selectivamente bloqueados por ketanserina (1,16).

De otra parte, es conocido el papel del péptido natriurético atrial (PNA) sobre la función cardiovascular y la volemia debido a sus propiedades natriuréticas y miorelajante sobre los vasos (5, 24, 30) como a su acción inhibitoria sobre el sistema renina-angiotensina (7, 13).

Considerando ambos aspectos, este trabajo se centra en valorar los posibles efectos de sustancias que modifican el metabolismo cerebral de 5HT, como L-5-hidroxitriptófano (5HTP) y la p-clorofenilalanina (p-CPA), o que lesionan de forma crónica y selectiva este tipo de neuronas, como la 5-6 dihidroxitriptamina (5-6 DHT), sobre el valor de la presión arterial media (PAM), actividad renínica del plasma (ARP) y niveles plasmáticos de péptido natriurético atrial en ratas normales y en hipertensas por estenosis de la arteria renal izquierda (modelo 2 riñones: 1 estenosado; 3R: 1E). Dado que este modelo de hipertensión cursa con elevados niveles de ARP y PNA (18, 21), se pretende valorar el posible significado de 5HT cerebral como modulador de la respuesta del eje renina-angiotensina y de los cardiomiocitos en este tipo de hipertensión renovascular.

Material y Métodos

Se han utilizado ratas Wistar machos de un peso medio de 290 g mantenidos durante el período experimental en condiciones reguladas de temperatura (20-23 °C),

iluminación (luz/oscuridad: 14/10 h), alimentación y agua *ad libitum*.

Se organizaron los siguientes grupos de ratas normo e hipertensas: control, inyectadas i.p. con solución salina con vehículo de 5-6 DHT e inyectadas con L-5HTP, p-CPA ó 5-6-DHT. De este último grupo se realizaron dos subgrupos, para su estudio a los 10 ó 20 días de la inyección, respectivamente. L-5HTP (200 mg/kg) y p-CPA (250 mg/kg) se administraron i.p. en dosis únicas valorándose los efectos a las 2 y a las 24 horas, respectivamente. La 5-6 DHT se inyectó bajo control estero-táxico en los ventrículos laterales a la dosis de 15 µg/animal en 10 µl de vehículo, solución salina con 0,1 % de ácido ascórbico para evitar la autooxidación de la droga. Los grupos de 5-6 DHT se trataron previamente con metildisipramina (150 mg/kg, i.p.), para proteger a las neuronas catecolaminérgicas. Los inyectados con p-CPA y L-5HTP se pretrataron dos horas antes con bencerasida (100 mg/kg i.p.), inhibidor de descarboxilasas periféricas.

La hipertensión renovascular (modelo 2R:1E) se realizó por constricción de la arteria renal izquierda con un clip de plata de 0,2 mm de diámetro interno (8). El riñón contralateral no fue manipulado.

La presión arterial se midió en un ple-tismógrafo mod. LE 5000 y cilindro de presión mod. 5100 (Letica S.A.). Sólo se seleccionaron las ratas que a la semana de instaurada la hipertensión mostraron, tras tomas consecutivas durante una semana, cifras iguales o superiores a 160 mmHg de presión sistólica y 100 de diastólica. Los animales se sacrificaron por decapitación a las 9.00 h, tomándose muestras de sangre del tronco vascular del cuello, para las determinaciones plasmáticas de ARP y PNA, e inmediatamente se homogeneizaron los cerebros (19). La ARP se determinó por radioinmunoanálisis con material y normas suministradas por Sorin S.A., expresándose la actividad en A-I obtenida por ml en 1 h de incubación. El PNA se valoró por este mismo procedi-

miento analítico con material y metodología de Advanced Magnetic & Inc. en muestras protegidas con aprotinina (500 UI) y extraídas con acetonitrilo en columnas Sep-Pack C-18 (Waters). La sensibilidad detectada alcanzó hasta 2,7 pg/0,1 ml. El estudio estadístico se efectuó según el test de la «t» de Student.

Resultados

Los cambios producidos por la administración de p-CPA, 5-6DHT y L-5HTP sobre la PAM se muestra en la fig. 1. La estenosis de la arteria renal izquierda produce incrementos significativos a partir de las cuatro semanas. De los productos inyectados, sólo la L-5HTP da lugar a un pequeño decremento de PAM en la rata normotensa. El pinzado de la arteria determina incrementos significativos de la ARP (fig. 2), que descienden con las inyecciones de p-CPA y de 5-6DHT y aumentan con la de L-5HTP, en ratas normo e hipertensas.

El nivel de PNA aumenta por la este-

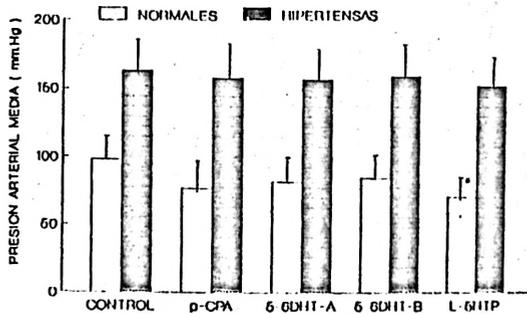


Fig. 1. Efecto de p-CPA, 5-6DHT y L-5HTP sobre la presión arterial medida en ratas normales e hipertensas.

Animales por grupo: 6. Cada barra representa la media + error estándar. 5-6DHT-A y B a los 10 y 20 días, respectivamente de su administración. Significación: Hipertensas, vs. respectivos grupos de normales, $p < 0,001$. *L-5HTP normales, vs. normales del grupo control, $p < 0,05$.

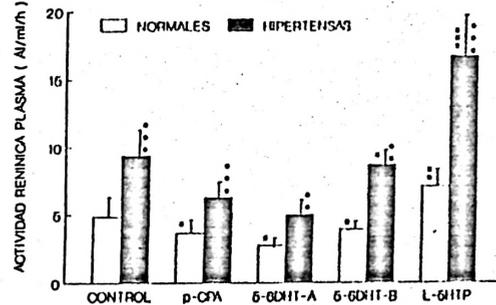


Fig. 2. Efecto de p-CPA, 5-6DHT y L-5HTP sobre la actividad renínica del plasma en ratas normales e hipertensas.

Animales por grupo: 6. Cada barra representa la media + error estándar. 5-6DHT-A y B a los 10 y 20 días, respectivamente de su administración. ●●($p < 0,01$) y ●●●($p < 0,001$) vs. respectivos grupos de normales. * $p < 0,05$ vs. normales o hipertensas del grupo control. ** $p < 0,01$ vs. normales del grupo control. *** $p < 0,001$ vs. hipertensas del grupo control.

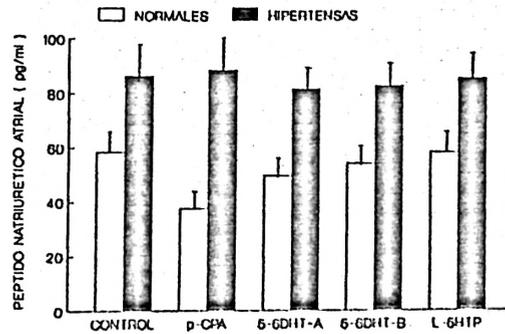


Fig. 3. Efecto de la p-CPA, 5-6DHT y L-5HTP sobre el péptido natriurético atrial en ratas normales e hipertensas.

Animales por grupo: 6. Cada barra representa la media + error estándar. 5-6DHT-A y B a los 10 y 20 días de su administración, respectivamente. Significación: Hipertensas, vs. respectivos grupos de normales, $p < 0,001$. p-CPA y 5-6DHT-A, vs. normales del grupo control, $p < 0,05$.

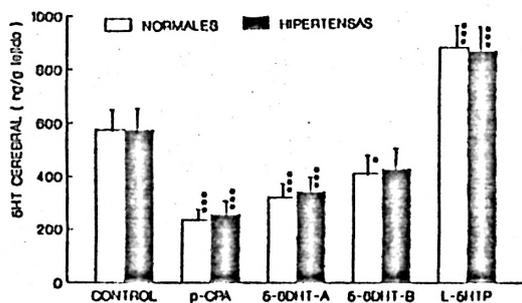


Fig. 4. Efecto de p-CPA, 5-6DHT y L-5HTP sobre el contenido de 5HT cerebral en ratas normales e hipertensas.

Animales por grupo: 6. Cada barra representa la media + error estándar. 5-6DHT-A y B a los 10 y 20 días de su administración, respectivamente. * $p < 0,05$ vs. normales del grupo control. *** $p < 0,001$ vs. normales o hipertensas del grupo control.

nosis de la arteria (fig. 3) sin que se observe modificación por ninguna de las sustancias administradas. En la rata normal sólo a los 10 días de la inyección de p-CPA y de 5-6DHT, bajan débilmente los niveles periféricos de este factor atrial.

No se constatan diferencias en el contenido de 5HT cerebral, entre ratas normales e hipertensas (fig. 4). La p-CPA disminuye significativamente este contenido así como la 5-6DHT, a los 10 y 20 días. La L-5HTP produce el efecto inverso, con incremento significativo de 5HT.

Los niveles de ARP, PNA, PAM y 5HT cerebral, de los grupos inyectados con salino o vehículo de 5-6DHT no muestran diferencias significativas respecto a los correspondientes controles puros (datos no reflejados en figuras).

Discusión

La disminución de 5HT cerebral por p-CPA y 5-6DHT no afecta significativa-

mente la presión arterial en ratas normales e hipertensas, siendo este efecto muy similar al observado por otros autores (11) en ratas normotensas y genéticamente hipertensas, aunque en nuestro trabajo no se ha observado ni a los 10 ni a los 20 días caída de la presión arterial por inyección intraventricular de 5-6DHT.

Los resultados de L-5HTP en normotensas son acordes con la acción hipotensora descrita por otros autores en rata y en otras especies (23, 28). Esta acción selectiva es difícil de explicar dado que la L-5HTP deprime, además, la actividad simpática y los reflejos cardiovasculares ligados a ella (29), y que suele estar incrementada en situaciones hipertensivas. Posiblemente, esta circunstancia sea la causa de la diferente respuesta entre normotensas e hipertensas a la administración de este aminoácido. Pese al bloqueo realizado con bencerazida, es difícil valorar si este efecto hipotensor es de origen central o periférico, porque aunque los inhibidores de descarboxilasas periféricas no modifican el efecto hipotensor de la L-5HTP (29), no se excluye la posibilidad de una acción periférica directa del mismo. El que la transformación de L-5HT a 5HT en cerebro se asocie a una caída de la actividad catecolaminérgica (11, 29), hace más difícil catalogar este efecto hipotensor como exclusivo de un incremento de la actividad serotoninérgica central.

Los cambios de 5HT afectan poco al valor de la presión arterial media en normo e hipertensas, y parece que la abolición de la actividad serotoninérgica cerebral posee escaso significado en el control de la presión arterial, lo que contrasta con la activación de la función cardiovascular que se obtiene tras estimulación eléctrica de los núcleos serotoninérgicos del rafe mesencefálico, que no se produce si se administra previamente p-CPA (12, 20). Pese a las discrepancias, todos los autores aceptan la existencia de una acción hipotensora ligada a los receptores 5HT-1, mientras que los 5HT-2 propician efectos hipertensivos

por activación central del simpático (14). Esta doble actividad de los receptores de 5-HT puede explicar distintas hipótesis como, que una u otra manifestación esté relacionada con determinados centros y vías serotoninérgicas (3, 4), de modo que en situación de activación global e indiscriminada de las neuronas de 5HT, como es el caso de la inyección de L-5HTP, se condicione la respuesta hipotensora obtenida en la rata normotensa.

La estenosis de la arteria renal izquierda produce significativos aumentos de la ARP y el PNA, datos acordes con otros estudios en rata y otras especies (9, 15). La relación entre 5HT central y la ARP se evidencia al comprobarse que la ciproheptadina, un antagonista de 5HT, inhibe el incremento de secreción de renina inducida por la furosemida (6). Este efecto estimulador de la 5HT en la liberación de renina se muestra aquí ya que la L-5HTP aumenta los niveles de la ARP, mientras que la p-CPA y la 5-6DHT los disminuye, resultados superponibles a los de otros autores (10, 27). Ello sugiere una acción facilitadora de 5HT entre la secreción de renina, puesta de manifiesto, además, por las interacciones de 5HT y angiotensina II en la secreción y síntesis de aldosterona en las células de la glomerulosa adrenal (25, 26).

Sólo la p-CPA y la 5-6DHT los 10 días de la administración, producen descensos débiles de PNA en las ratas normales, quedando sin efectos la inyección de L-5HTP.

Los descensos de la ARP, en la rata normal e hipertensa se producen por administración de pCPA y 5-6DHT, pueden explicar las menores cotas de PNA tras la deplección de 5HT por dichos fármacos, ya que la renina es un estímulo fundamental en la liberación del PNA. También podrían deberse a cambios en la excreción renal de sodio, función sensible a variaciones de actividad de 5HT central según se ha demostrado con el empleo de la p-cloroanfetamina, sustancia que aumenta la

disponibilidad de 5HT en las sinapsis produciendo una hipotensión e incremento en la eliminación urinaria de sodio, efectos abolidos por previa administración de p-CPA o un inhibidor de la recaptación de 5HT como la fluoxetina (22).

Resumen

Se estudia en ratas Wistar machos normales e hipertensas por punzado de la arteria renal izquierda, el efecto de los cambios de serotonina (5HT) cerebral por administración de p-clorofenilalanina (p-CPA), L-5-hidroxitriptofano (L-5HTP) y 5-6-dihidroxitriptamina (5-6DHT) sobre el valor de la presión arterial media (PAM), la actividad renínica del plasma (ARP) y los niveles periféricos del péptido natriurético atrial (PNA). Los efectos de la inyección i.p. de la p-CPA (250 mg/kg) y de la L-5HTP (200 mg/kg) se analizan a las 24 y a las 2 horas, respectivamente. La 5-6DHT (15 µg/10 µl de vehículo) se inyecta en ventrículos laterales del cerebro y se valora a los 10 y 20 días de su administración. El descenso de 5HT cerebral por p-CPA y 5-6DHT no modifica el valor de PAM en normo y en hipertensas, mientras que el aumento por L-5HTP sólo causa en la rata normal una débil caída de este parámetro. La estenosis de la arteria determina incrementos significativos de la ARP, que descienden tras la administración de p-CPA y 5-6DHT y aumentan tras la del L-5HTP. Los niveles de la PNA también se incrementan significativamente por la estenosis y sólo la p-CPA y la 5-6DHT, a los 10 días de la inyección, determina escasos descensos sobre los niveles de PNA en la rata normal. Los resultados indican que 5HT cerebral ejerce una acción moduladora positiva sobre la secreción de renina. Los cambios de PNA parecen estar más relacionados con los incrementos de la presión arterial y de la renina plasmática.

Palabras clave: 5HT cerebral, Presión arterial, Renina, PNA.

Bibliografía

1. Barbaccia, M. L.; Gandolfi, O.; Chuang, D. M. y Costa, E.: *Neuropharmacology*, 22, 123-126, 1983.
2. Basso, N.: *Physiol. aspects Med.* (B. Aires), 45, 429-436, 1985.
3. Blaskshear, J. L.; Orlandi, C.; Garnic, J. D. y Hollenberg, N. K.: *Circulation* (II), 68, 111-197, 1983.
4. Dampney, R. A. L.: *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 8, 241-256, 1981.
5. De Bold, A. J.: *Science.*, 230, 767-770, 1985.
6. Epstein, S. y Hamilton, S.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 45, 1235-1237, 1977.
7. Garcia, R.; Thibault, G.; Gutkowska, J. y Cantin, M.: *Clin. Esper. Hyper.* (Tehor. and Pract.), 7, 1127-1147, 1986.
8. Goldblatt, H.; Lynch, J.; Hanzal, R. E. y Summerlille, W. W.: *J. Exp. Med.*, 59, 347-379, 1939.
9. Gutkowska, J.; Kuchel, O.; Racz, K.; Buu, N. T.; Cantin, M. y Genest, T.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 136, 411-416, 1986.
10. Jarrot, B.; McQueen, A. y Louis, W. J.: *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. suppl.*, 2, 201-205, 1975.
11. Kuhn, D. M.; Wolf, W. A. y Lovenberg, W.: *Hypertension*, 2, 243-255, 1980.
12. Kuhn, D. M.; Wolf, W. A. y Lovenberg, W.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 214, 403-409, 1980.
13. Laragh, J. H.: *New Engl. J. Med.*, 313, 1330-1340, 1985.
14. Leysen, J. E.: In «Serotonin and the Cardiovascular System» (Wanhoutte, P. M., ed.), New York, Raven Press, 1985, 11.: pp. 43-62.
15. Martin, S.; Palmour, R. M.; Goldwater, R.; Gutkowska, J.; Hughes, C.; Hamet, P. y Ervin, F. R.: *Am. J. Hypert.*, 3, 27-32, 1990.
16. Matsumoto, M.; Togashi, H.; Yoshioka, M. y Saito, H.: *Nippon Yakuhgaku Zasshi*, 94, 207-22, 1989.
17. Mikulic, L. E.; Kurnjek, M. L.; Russo, R. y Trollet, M. R.; Basso, N.: *Hypertension*, 1, 190-193, 1988.
18. Olivera, A. y López-Novoa, J. M.: *Rev. Clin. Esp.*, 181, 54-60, 1987.
19. Shellenberger, M. y Gordon, J.: *Analyt. Biochem.*, 39, 356-372, 1971.
20. Smits, J. F. M.; Van Essen, H. y Struyker-Boudier, H. A.: *Life Sci.*, 23, 173-178, 1978.
21. Suzuki, H.; Matsukawa, S.; Itaya, Y.; Kageyama, Y.; Saruta, T. y Kondo, K.: *Clin. Exp. Hyper.*, 8, 113-128, 1986.
22. Van de Kar, L. K.; Richardson, K. D. y Urban, J. H.: *Am. J. Physiol.*, 250, 871-878, 1986.
23. Verheyen, A.; Vlaminickx, E.; Van Den Broeck, C. y Lauwers, F.: *Ric. Scient. Educ. Permanenti*, Suppl. 33, 462 A, 1983.
24. Weseicouch, E. D.; Humphrey, W. R. y Aiken, J. W.: *Am. J. Physiol.*, 209, 505-601, 1985.
25. Wilkes, B. M.; Pion, I.; Sollott, S.; Micaels, S. y Kiesel, G.: *Am. J. Physiol.*, 254, 345-350, 1988.
26. Wilson, S. K.; Lynch, D. R. y Ladenson, P. W.: *Endocrinology*, 124, 2799-2808, 1989.
27. Wolf, W. A.; Kuhn, D. M. y Lovenberg, W.: *Brain Res.*, 208, 192-197, 1981.
28. Wolf, W. A.; Kuhn, D. M. y Lovenberg, W.: *Eur. J. Pharmacol.*, 69, 291-299, 1981.
29. Wolf, W. A.; Kuhn, D. M. y Lovenberg, W.: In «Serotonin and Cardiovascular System» (Wanhoutte, P. M., ed.), Nueva York, Raven Press, 1985, pp. 63-73.
30. Wolpe, M. G.; Odell, G.; Kleinert, H. D.; Muller, F.; Camargo, M. J.; Laragh, J. H.; Maack, T.; Waighan E. D., Jr. y Atlas, S. A.: *Hypertension*, 7, 43-48, 1985.