

Efecto de la pargilina sobre la respuesta al estrés por CO₂

T. Alcalá *, R. Aguilar y C. Bellido

Departamento de Farmacología Clínica y Terapéutica
Escuela Universitaria de Enfermería
Universidad de Córdoba. 14004-Córdoba (España)

(Recibido el 14 de abril de 1984)

T. ALCALA, R. AGUILAR and C. BELLIDO. *The Effects of Pargyline for Stress Response by CO₂*. Rev. esp. Fisiol., 41, 1-4. 1985.

The effects of pargyline administration during three days on male rats for stress reaction caused by hypercapnia, taking into account the contents of noradrenaline in the left auricle, the right auricle, the ventricle, the spleen and the hypothalamus have been studied. The stress by CO₂ only produces a significant depletion of noradrenaline at the hypothalamus level. The administration of pargyline (50 mg/kg/day) induces significant increases in the content of noradrenaline in all the tissues. The increases in noradrenaline content are greater when the pargyline is given before the stress.

Key words: Noradrenaline, Stress, Hypercapnia.

Estudios previos han demostrado que la hipercapnia aumenta la liberación y la síntesis de noradrenalina *in vivo* en corazón, glándula adrenal y cerebro (9, 13), incrementa la actividad de la tirosina hidroxilasa (1, 2, 8, 19) y el turnover de la noradrenalina en el cerebro (1, 9) y se postula que éste sea un mecanismo adaptativo frente a las situaciones de estrés (20). En nervios simpáticos esplácnicos y en neuronas de *locus coeruleus* se ha demostrado que el aumento del turnover durante la hipercapnia es secundario al aumento de la actividad neuronal

que induce (4). *In vitro*, se ha encontrado que la acidosis hipercápnica disminuye la incorporación de H³-noradrenalina en gránulos cromafines aislados (17) y en vesículas aisladas de cerebro, corazón y médula adrenal (5).

Dado que los inhibidores de las monoamino oxidasas han sido utilizados en el tratamiento de la hipertensión y de la depresión mental (11), la información sobre su influencia en la respuesta al estrés es de gran interés.

El presente trabajo estudia la influencia de la pargilina, un inhibidor MAO, sobre la respuesta al estrés por hipercapnia, administrado antes o después del mismo, valorando el contenido de noradrenalina en aurícula izquierda, aurícula derecha, ventrículo, bazo e hipotálamo.

* A quien debe dirigirse toda la correspondencia.

Material y métodos

Se utilizaron ratas macho Wistar Kyoto de peso comprendido entre 250-350 g. Se mantuvieron a temperatura y humedad constantes, con la comida y bebida *ad libitum*.

Los animales fueron agrupados en cinco lotes de 10 a 15 animales cada uno: Grupo I, control; Grupo II, tratados con 50 mg/kg/día vía i.p. de pargilina durante tres días consecutivos; Grupo III, sometidos a una situación de estrés consistente en la respiración de una atmósfera rica en CO₂ (20 % de CO₂, 25,3 % de O₂ y el resto de N₂) durante dos horas; Grupo IV, tratados durante tres días con pargilina y posteriormente estresados en las condiciones descritas; Grupo V, sometidos inicialmente a la situación de estrés y posteriormente tratados con pargilina a iguales condiciones que los grupos anteriores.

Se siguió igual ritmo horario en todos los grupos para que las posibles variaciones de noradrenalina, dependientes del horario, y de las concentraciones plasmáticas de fármaco fueran mínimas.

Todos los animales fueron sacrificados por decapitación e inmediatamente (menos de tres minutos), se procedió a la fase de extracción y pesada de los tejidos aurícula izquierda, aurícula derecha, ventrículo, bazo e hipotálamo sobre placa de hielo. Los tejidos fueron homogeneizados en ácido perclórico 0,4 N, que contenía EDTA y metabisulfito sódico. Después

de centrifugación el sobrenadante se congeló a -30 °C hasta el momento del análisis. La determinación de noradrenalina, previa adsorción con alúmina (18), se realizó por fluorometría (3).

El análisis estadístico de los resultados se realizó por análisis de varianza simple y el test HSD de TUKEY (22).

Resultados

Después de dos horas de exposición de los animales a una atmósfera conteniendo un 20 % de CO₂ (CO₂) se encontró una disminución significativa del contenido de noradrenalina en hipotálamo y no se encontraron cambios significativos en los otros tejidos estudiados.

El tratamiento previo a la situación de estrés con pargilina (P + CO₂), indujo incrementos significativos en el contenido de noradrenalina de todos los tejidos estudiados. Estos incrementos sobre los niveles del grupo sometido a estrés fueron (%): aurícula izquierda, 92; aurícula derecha, 96; ventrículo, 78; bazo, 90 e hipotálamo, 218.

La pargilina administrada con posterioridad al estrés (CO₂ + P) produjo incrementos significativos del contenido de noradrenalina en todos los tejidos estudiados, excepto en el ventrículo. Estos incrementos sobre los valores del grupo sometido a estrés fueron (%): aurícula izquierda, 59; aurícula derecha, 40; bazo, 55 e hipotálamo, 129.

Tabla I. Efecto de la pargilina sobre el contenido de noradrenalina ($\mu\text{g/g}$ tejido fresco. $\bar{X} \pm \text{E.S.M.}$) en varias estructuras con Inervación simpática.

Tejido	Control	CO ₂	P + CO ₂	CO ₂ + P	P
Aurícula Izq.	1,77 \pm 0,18	1,95 \pm 0,12	3,75 \pm 0,26	3,11 \pm 0,07	3,32 \pm 0,13
Aurícula der.	1,73 \pm 0,12	1,52 \pm 0,10	2,99 \pm 0,26	2,13 \pm 0,05	3,27 \pm 0,19
Ventrículo	0,85 \pm 0,08	1,02 \pm 0,13	1,82 \pm 0,22	0,90 \pm 0,03	1,61 \pm 0,15
Bazo	1,53 \pm 0,11	1,60 \pm 0,20	3,05 \pm 0,27	2,49 \pm 0,09	2,35 \pm 0,25
Hipotálamo	2,33 \pm 0,08	1,47 \pm 0,12	4,68 \pm 0,20	3,38 \pm 0,08	4,10 \pm 0,23

El tratamiento durante tres días con pargilina (P) indujo incrementos significativos del contenido de noradrenalina en todos los tejidos estudiados.

Discusión

El contenido endógeno de noradrenalina está en función de cuatro procesos: síntesis, liberación, metabolismo y reincorporación. La hipercapnia, con un efecto dosis dependiente, provoca un aumento rápido de la liberación de noradrenalina por el sistema nervioso adrenérgico mediado por quimiorreceptores (4). Por otra parte, el organismo pone en marcha ante toda situación de estrés un mecanismo adaptativo que trata de compensar el aumento de liberación inducido, mediante un incremento en la síntesis *de novo* por activación y/o inducción del enzima limitante del proceso biosintético: la tirosina hidroxilasa (4).

En nuestros experimentos la hipercapnia sólo disminuyó el contenido de noradrenalina en hipotálamo, quizá debido a la gran hiperactividad neuronal que el estrés induce a este nivel, de forma que el aumento de la liberación ha superado al aumento de la síntesis que el organismo pone en marcha como mecanismo adaptativo. Por otra parte, a que la cantidad de noradrenalina reincorporada a este nivel se ve limitada a la que se libera en el sistema nervioso central y no en otras estructuras, ya que la noradrenalina no atraviesa la barrera hematoencefálica.

Las MAO existen al menos en dos formas, A y B (12), con diferentes sustratos e inhibidores. La noradrenalina es deaminada por las MAO tipo A (10), mientras que la pargilina se considera un inhibidor selectivo de las MAO B (14). Los resultados obtenidos inducen a pensar que la pargilina no es un inhibidor totalmente selectivo de las MAO B, ya que de ser así, no modificaría los niveles de noradrenalina por no intervenir en su degradación. Sin embargo, coincidiendo

con otros autores (15, 18, 21) se han encontrado aumentos en el contenido endógeno de noradrenalina de ratas tratadas con pargilina, por lo cual se podría pensar que la pargilina no es un inhibidor totalmente selectivo de las MAO B, ya que en tratamientos crónicos (6), por acumularse el efecto debido a su irreversibilidad, o a dosis altas (8), inhibe a ambos tipos y es probable que todos los sustratos puedan ser oxidados por ambas formas de MAO. Así, recientemente se ha demostrado que la noradrenalina *in vivo* es un sustrato para las MAO cerebrales A y B (23) y que la 5-HT cerebral puede ser oxidada por ambas formas de MAO, aunque con diferente K_m y V_{max} (7).

Se ha observado en estos experimentos que, la pargilina se muestra más eficaz para prevenir la depleción de noradrenalina causada por el estrés en hipotálamo, cuando se administra con anterioridad al mismo, y que los incrementos que induce en los demás tejidos son mayores cuando se administra previamente a la situación de estrés. Esto podría ser debido a que los IMAO inducen un gran aumento de noradrenalina a nivel ganglionar, lo cual interfiere la transmisión nerviosa produciendo bloqueo ganglionar (16). En consecuencia, los depósitos de noradrenalina de las terminaciones nerviosas no serían depletados por el estrés, de forma que el mayor incremento del contenido de noradrenalina detectado en el grupo de animales tratados con pargilina y luego estresados, se debe a que a la noradrenalina que no ha sido degradada, por la inhibición MAO, se suma la contenida en las vesículas sinápticas no liberada, mientras que cuando la pargilina se administra postestrés, la noradrenalina detectada en los tejidos corresponde sólo a la acumulada en el citoplasma neuronal por la inhibición MAO, ya que las vesículas han sido previamente depletadas por el efecto liberador del estrés.

Resumen

Se estudia en ratas macho, el efecto de la administración de pargilina durante tres días sobre la respuesta al estrés producido por hipercapnia, valorando el contenido de noradrenalina en aurícula izquierda, aurícula derecha, ventrículo, bazo e hipotálamo. El estrés por CO₂ sólo produce depleción significativa de noradrenalina a nivel de hipotálamo. La administración de pargilina (50 mg/kg/día) induce aumentos significativos del contenido de noradrenalina en todos los tejidos estudiados. Estos incrementos son mayores cuando la pargilina se administra con anterioridad al estrés.

Bibliografía

1. BROWN, R. M., SNIDER, S. R. y CARLSSON, A.: *J. Neural Transm.*, **35**, 293-305, 1974.
2. CARLSSON, A., HOLMINT, T., LINDQVIST, M. y SIESJÖ, B. K.: *Acta Physiol. Scand.*, **99**, 503-509, 1977.
3. CHANG, C. C.: *Int. J. Neuropharmacol.*, **3**, 643-650, 1964.
4. ELAN, M., YAO, T., THORÉN, P. y SVENSSON, T. H.: *Brain Res.*, **222**, 373-381, 1981.
5. EVONIUK, G. y SLOTKIN, T. A.: *Biochem. Pharmacol.*, **30**, 2872-2873, 1981.
6. FELNER, A. E. y WALDMEIER, P. C.: *Biochem. Pharmacol.*, **28**, 995-1002, 1979.
7. FOWLER, C. J. y TIPTON, K. E.: *J. Neurochem.*, **38**, 733-736, 1982.
8. FULLER, R. W.: *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **22**, 31-55, 1982.
9. GARCÍA DE YÉBENES, P. J., CARLSSON, A. y MENA-GÓMEZ, M.: *Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol.*, **301**, 11-15, 1977.
10. GORIDIS, C. y NEFF, N. H.: *Neuropharmacology*, **10**, 557-564, 1971.
11. GOODMAN-GILMAN, A., GOODMAN, L., y GILMAN, A.: *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Panamericana. Buenos Aires, 1982.
12. JOHNSTON, J. P.: *Biochem. Pharmacol.*, **17**, 1285-1289, 1968.
13. NAHAS, G. G. y STEINSLAND, O. S.: *Resp. Physiol.*, **5**, 108-117, 1968.
14. NEFF, N. H. y YANG, H. T.: *Life Sci.*, **14**, 2061-2070, 1974.
15. PRASAD, R., PATEL, V., CHANSOURIA, J. P. y UDUPA, K. N.: *Endocrinol. Exp.*, **14**, 147-150, 1980.
16. PUIG, M., WAKADE, A. R. y KIRPEKAR, S. M.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **182**, 130-137, 1972.
17. SCHERMAN, D. y HENRY, J. P.: *Eur. J. Biochem.*, **116**, 535-539, 1981.
18. SHELLEMBERGER, M. K. y GORDON, J. H.: *Anal. Biochem.*, **39**, 356-372, 1971.
19. SIESJÖ, B. K.: *J. Neural Transm.*, **14** Suppl., 17-22, 1978.
20. STONE, E. A. y MCCARTY, R.: *Neurosc. Biobehav. Rev.*, **7**, 29-34, 1983.
21. TESSEL, R. E., BURGESS, S. K. y RUTLEDGE, C. O.: *Biochem. Pharmacol.*, **27**, 1631-1636, 1978.
22. TUKEY, J. W.: *Biometrics*, **5**, 99-114, 1949.
23. YODIN, M. B. H.: *Brit. J. Pharmacol.*, **79**, 477-480, 1983.