

## Ingesta de agua inducida por isoprenalina en dos modelos de hipertensión experimental en rata

F. Vargas\*, I. Casanova, M. A. Fernández, J. M. Haro  
y C. García del Río

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular  
Facultad de Medicina  
Universidad de Granada  
18012 Granada (España)

(Recibido el 21 de febrero de 1986)

F. VARGAS, I. CASANOVA, M. A. FERNANDEZ, J. M. HARO and C. GARCIA DEL RIO. *Water Intake Elicited by Isoprenaline in Two Models of Experimental Hypertension in Rat*. *Rev. esp. Fisiol.*, 43 (4), 395-400, 1987.

The drinking response to systemic injection of isoprenaline has been used to study the decreased  $\beta$ -adrenergic reactivity in hypothyroid rats. Using the same test, the  $\beta$ -adrenergic responsiveness has been investigated in two models of experimental hypertension (DOCA-salt and Goldblatt two kidney one clip rats). Three weeks after induction of hypertension, control and hypertensive rats were injected subcutaneously isoprenaline (0.1 mg/kg) and the accumulative water intake at 1st, 2nd and 3rd hours was recorded. Isoprenaline induced a smaller drinking response in DOCA-salt hypertensive (DS) and DOCA-normotensive (D) rats than in normotensive (age control, normal uninefrectomized-salt and sham operated) or hypertensive Goldblatt two kidney one clip rats. Isoprenaline induced a 50% mortality in the mineral-corticoid treated D and DS rats. The present study suggests that the reduced  $\beta$ -adrenergic response (water intake) and the rate of mortality observed in DOCA treated rats may be due to the absence of renin release after isoprenaline injection, as previously reported by us.

Key words: Hypertension, Isoprenaline, Water intake.

La administración aguda del agonista  $\beta$ -adrenérgico isoproterenol produce en la rata un incremento en la ingesta de agua (1, 6, 7, 15). Aunque el mecanismo no está claro, se sabe que esta respuesta diposigénica se ve afectada por el bloqueo de la actividad del sistema renina-angiotensina, por nefrectomía bilateral (1) o mediante tratamiento con captopril, un inhibidor del enzima de conversión (6).

Igualmente se conoce que dicha respuesta es inhibida por propranolol, pero no por agentes  $\alpha$ -bloqueantes (13).

En la hipertensión arterial se han descrito anomalías en la función del sistema nervioso autónomo, tales como alteraciones en la sensibilidad a la estimulación  $\beta$  en pacientes con hipertensión arterial esencial (2) y en ratas genéticamente hipertensas (3) y por encapsulamiento renal (11). Sin embargo, aún no ha sido evaluado el estado de reactividad  $\beta$ -

\* A quien debe dirigirse la correspondencia.

adrenérgico en ratas con hipertensión Doca-sal y vasculorrenal intactas.

En este trabajo se estudia la respuesta dipsogénica tras la administración subcutánea de dosis altas de isoproterenol, test utilizado para comprobar el estado de reactividad  $\beta$ -adrenérgica en otras situaciones como el hipotiroidismo (7), en dos modelos de hipertensión experimental con mecanismos etiopatogénicos distintos, Doca-sal volumen dependiente y Goldblatt dos riñones-1 clip renina dependiente.

### Material y Métodos

**Animales.** — Se utilizaron ratas Wistar macho (100-150 g) para la inducción de la hipertensión DOCA-sal y vasculorrenal Goldblatt dos riñones-un clip (VR).

**Hipertensión DOCA-sal.** — Se hicieron cuatro grupos experimentales: ratas intactas controles adultas (C) alimentadas con dieta estándar y agua *ad libitum* (n = 7). Ratas uninefrectomía-sal (NS), operadas del riñón izquierdo mediante anestesia con éter. El agua de bebida fue sustituida por solución salina al 1% (n = 6). Ratas DOCA (D): ratas intactas tratadas con 12,5 mg de DOCA/semana (n = 5). Ratas DOCA-sal (DS): se les sustituyó el agua de bebida por solución salina al 1%, nefrectomizadas del riñón izquierdo y tratadas con 12,5 mg de Doca/semana (n = 5).

**Hipertensión vasculorrenal.** — Ratas controles intactas (C) (n = 7). Ratas con operación simulada (OS): se les practicó una incisión ventral y les fue manipulada la arteria renal (n = 7). Ratas Goldblatt dos riñones-un clip (VR): se les implantó un clip de plata, de 0,2 mm de diámetro, alrededor de la arteria renal izquierda (n = 7).

**Drogas.** — Enantato de desoxicorticosterona (Cortiron Depot, Schering), iso-

prenalina (Boehringer Ingelheim) disuelta en CINA al 0,9% e inyectada s.c. en un volumen de 1 ml/kg a la dosis de 0,1 mg/kg de peso corporal.

La presión sanguínea se determinó por pletismografía 24 horas antes de la realización del test de ingesta de agua.

El test de ingesta de agua se realizó siempre entre las 10 y las 13 horas, al final de la tercera semana de inducida la hipertensión. Cada animal, pesado e inyectado s.c. con isoprenalina, tuvo acceso al agua, pero no a la comida. La ingesta de agua se midió cada hora durante las tres horas siguientes a la inyección de isoprenalina.

Los animales tuvieron un período de adaptación a la jaula metabólica, sin comida y con agua *ad libitum* durante 3 horas; los dos días anteriores al experimento; un día después fueron inyectados con solución salina (1 ml/kg), para observar la ingesta espontánea de agua.

La diferencia entre las medias fue comparada por el análisis de la varianza.

### Resultados

**Hipertensión DOCA-sal.** — Existen diferencias significativas en la presión sistólica entre las ratas DS y las de los demás grupos, sin encontrarse diferencias al comparar el resto de los grupos entre sí (fig. 1A).

La isoprenalina produjo una ingesta acumulada de agua (fig. 2A) de  $9,42 \pm 1,2$  ml en las ratas controles y de  $7,6 \pm 0,42$  ml en las ratas NS a las tres horas siguientes a la inyección, sin encontrarse diferencias significativas entre ambos grupos. La mayor parte de la ingesta de agua se produjo durante la 1.<sup>a</sup> hora.

Las ratas D y DS mostraron una marcada reducción en la respuesta dipsogénica en relación a sus respectivos controles, sin encontrarse diferencias significativas en la ingesta acumulada de agua entre ambos grupos experimentales, D y DS.

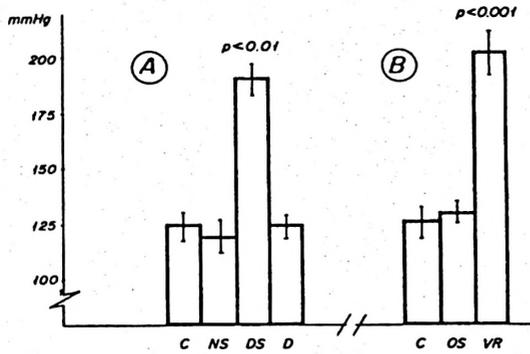


Fig. 1. Presión arterial sistólica (media  $\pm$  EE) en los diferentes grupos de ratas.

A) Hipertensión DOCA-sal: C = controles; D = tratadas con DOCA; NS = uninefrectomizadas-sal y DS = uninefrectomizadas sal tratadas con DOCA. B) Hipertensión vascularrenal: C = controles; OS = operación simulada y VR = Goldblatt dos riñones-un clip vascularrenales.

La inyección de suero fisiológico sólo no indujo respuesta en ninguno de los grupos experimentales.

En las ratas D normotensas y DS hipertensas hubo una mortalidad del 50% aproximadamente a los pocos minutos de la inyección de isoprenalina.

**Hipertensión vascularrenal.** — La presión arterial sistólica fue similar en las ratas OS y C, observándose en las ratas VR una elevación significativa en la tercera semana de la implantación del clip (fig. 1B).

En las ratas OS y en las VR se produjo una ingesta de  $8,24 \pm 0,8$  y de  $9,16 \pm 1,0$  respectivamente, durante las tres horas que siguieron a la inyección de isoprenalina. No se encontraron diferencias significativas en la ingesta de agua durante la 1.<sup>a</sup>, 2.<sup>a</sup> y 3.<sup>a</sup> horas (fig. 2B), entre ambos grupos ni respecto a las del grupo C. En ninguno de los grupos experimentales VR y OS se produjo mortalidad tras la administración de isoprenalina subcutánea.

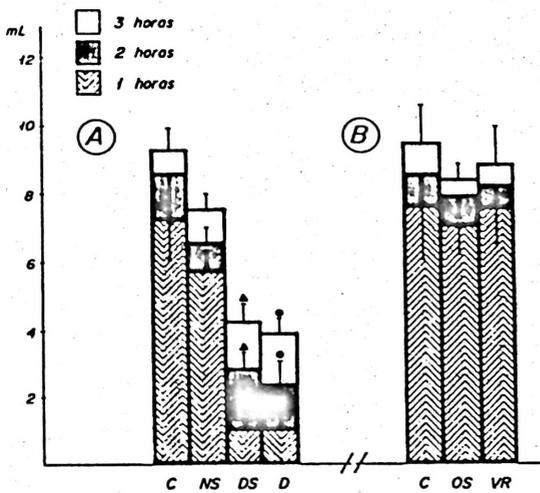


Fig. 2. Ingesta acumulada de agua (media  $\pm$  EE) producida en los diversos grupos de ratas tras la inyección de isoprenalina (0,1 mg/kg, s.c.).

Las iniciales utilizadas se corresponden con los grupos indicados en la figura 1. ●  $p < 0,01$  D vs C; ■  $p < 0,01$  y ▲  $p < 0,05$  DS vs NS.

### Discusión

Los resultados presentes evidencian que en las ratas hipertensas DOCA-sal existe un déficit de reactividad  $\beta$ -adrenérgica, comprobado por la respuesta dipsogénica tras la administración de isoprenalina subcutánea. En este mismo modelo de hipertensión, se ha observado que la infusión de dosis crecientes de isoprenalina intravenosa produce una menor respuesta cronotrópica y es ineficaz para estimular la secreción de renina e insulina en las ratas hipertensas DOCA-sal conscientes (16). La marcada reducción en la respuesta dipsogénica no puede ser atribuida a la hipertensión, puesto que las ratas tratadas con sólo DOCA son normotensas y presentan una reducción en la ingesta de agua similar a la encontrada en las ratas DOCA-sal hipertensas (fig. 2A).

Aunque el mecanismo de la respuesta

dipsogénica no está suficientemente aclarado, se ha descrito que la renina juega un papel permisivo en la ingesta de agua inducida por la isoprenalina (1) y se ha comprobado que las maniobras que interfieren con la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, como la nefrectomía bilateral (1) o el tratamiento con captopril (6), abolen o reducen la ingesta de agua tras la administración del agonista. Por otra parte, en ratas tratadas con mineralcorticoides se ha observado una ausencia de granulaciones en las células yuxtglomerulares (8) y una reducción prácticamente a niveles de supresión de la actividad plasmática de renina (APR) (5, 14), la cual no respondió al tratamiento con isoprenalina en las ratas conscientes (16) ni en los estudios *in vitro* (3).

En este trabajo se sugiere que la reducción en la ingesta de agua que se produce en ratas tratadas con mineralcorticoides, en relación a sus controles (fig. 2A), puede deberse a que la isoprenalina no estimula la liberación de renina. En este sentido, se conoce que las ratas hipotiroides, que poseen una reducción de la APR que no se modifica tras la administración de isoprenalina (4), presentan igualmente una marcada reducción de la respuesta dipsogénica tras la administración del fármaco (7).

Las ratas hipertensas vasculorrenales no presentaron alteraciones en la reactividad  $\beta$ -adrenérgica. Es ampliamente conocido que este tipo de hipertensión presenta una hiperactividad del sistema renina-angiotensina (9), además en este modelo experimental se ha descrito un aumento de la concentración de  $\beta$ -receptores (12), factores que, en un principio, podrían dar lugar a un incremento de la ingesta de agua tras la administración de isoprenalina. Sin embargo, los mismos autores que describen el incremento en la concentración de  $\beta$ -receptores también observan una reducción en la actividad de la adenilciclase estimulada por la isoprenalina, lo que podría hacer que ese incremento no

diera lugar a su expresión funcional. Por otro lado, se ha observado que se requiere un incremento de la APR por encima de 91 ng/ml/90 min para producir un incremento adicional de 1 ml en la ingesta de agua (1), elevación que, posiblemente, no se produzca en las ratas hipertensas vasculorrenales.

Los resultados presentes demuestran que en las ratas tratadas con mineralcorticoides se produce una marcada reducción en la respuesta dipsogénica tras la administración de isoprenalina subcutánea, que no se da en las ratas hipertensas vasculorrenales Goldblatt dos riñones-un clip.

### Resumen

Utilizando el test de la ingesta de agua producida tras la administración sistémica de isoprenalina, se estudia en ratas el estado de reactividad  $\beta$ -adrenérgica, en dos modelos de hipertensión experimental (DOCA-sal y Goldblatt dos riñones-un clip). Tres semanas después de la inducción de la hipertensión, las ratas son inyectadas con isoprenalina (0,1 mg/kg s.c.) y se registra la ingesta acumulada de agua a la 1.<sup>a</sup>, 2.<sup>a</sup> y 3.<sup>a</sup> horas. La isoprenalina produce menor respuesta dipsogénica en las ratas DOCA-sal hipertensas y DOCA-normotensas en relación a los demás grupos: ratas controles, uninefrectomía-sal, con operación simulada e hipertensas Goldblatt dos riñones-un clip vasculorrenales. También produce una mortalidad del 50% en las ratas tratadas con DOCA. Se sugiere que la reducción en la reactividad  $\beta$ -adrenérgica (ingesta de agua) y la mortalidad, producidas en las ratas tratadas con DOCA, puede ser debida a la ausencia de liberación de renina tras la estimulación con isoprenalina.

Palabras clave: Hipertensión, Isoprenalina, Ingesta de agua.

### Bibliografía

1. Atkinson, J., Kaesermann, H. P., Lembelet, J., Peters, G. y Peters-Haefeli, L.: *J. Physiol. (Lond)*, 291, 61-73, 1979.

2. Bertel, O., Buhler, F. R., Kiowski, W. y Lutold, B. E.: *Hypertension*, 2, 130-158, 1980.
3. Beierwaltes, W. H., Schryver, S., Olson, P. S. y Romero, J. C.: *Hypertension*, 3 (suppl. II), 1130-1134, 1981.
4. Bouhnik, I., Galen, F. X., Clausen, E., Menard, J. y Convol, P.: *Endocrinology*, 108, 647-650, 1981.
5. Dollery, C. T. y Miyamori, I.: *Brit. J. Pharmacol.*, 68, 117-118, 1980.
6. Evered, M. D. y Robinson, H. M.: *J. Physiol. (Lond.)*, 316, 357-367, 1981.
7. Fregly, M. J., Nelson, E. L. Jr., Resch, G. E., Field, F. P. y Lutherer, L. E.: *Am. J. Physiol.*, 229, 916-924, 1975.
8. Hartroff, P. M. y Hartroff, W. S.: *J. Exp. Med.*, 97, 415-421, 1958.
9. Kaplan, N. M.: En «Clinical Hipertension». (Kaplan, N. M. y Liberman, E., eds.). Williams y Wilkins, Baltimore, 1986. pp 317-344.
10. Katovich, M. J., Barney, C. C. y Fregly, M. J.: *Am. J. Physiol.*, 241, H497-H504, 1981.
11. Katovich, M. J., Fregly, M. J. y Barney, C. C.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 158, 363-369, 1978.
12. Kumano, K., Upsher, M. E. y Khairallah, P. A.: *Hypertension*, 5, (Suppl. I): 175-183, 1983.
13. Lehr, P., Mallow, J. y Krukowski, M.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 158, 350-363, 1967.
14. Martin, L. M.: Memoria de Licenciatura. Facultad de Medicina. Universidad de Granada. 1984.
15. Stricker, E. M.: *Fed. Proc.*, 37, 2704-2750, 1978.
16. Vargas, F., García del Río, C., García-Torres, L. y Soler A.: 10th Scientific Meeting Internat. Soc. Hypertesion. Interlaken, 1984. Abstract n.º 885.

