

Efectos cariométricos de la hipertensión y su tratamiento en el núcleo arcuato

Carlos R Monge¹, Agustín Castañeyra-Ruiz¹, Ibrahim González-Marrero^{1,2}, Emilia M Carmona-Calero^{1,2}

1. Departamento de Biotecnología, Instituto de Investigación y Ciencias de Puerto del Rosario. Fuerteventura, Canarias, España. 2. Departamento de Anatomía, Fac. Medicina, Universidad de La Laguna, La Laguna, Tenerife, Canarias, España.

Resumen

Efectos cariométricos de la hipertensión y su tratamiento en el núcleo arcuato

La hipertensión (HTA) es una elevación crónica de las cifras de tensión arterial por arriba de los límites considerados normales, según los grupos de edad y sexo. En los últimos años se ha modificado la terapéutica de la HTA, ya que la mera reducción de la presión arterial significó un importante descenso en la morbimortalidad. El núcleo arcuato, se encuentra en el hipotálamo, en la región del tuber y se le considera como un centro integrador de funciones neuroendocrinas y media la liberación de factores liberadores e inhibidores, además en el NA se encuentran los péptidos cerebrales que forman parte del sistema retina angiotensina y catecolaminas, que están muy relacionados con la regulación de la presión arterial. El propósito del presente trabajo es detectar cuantitativamente las alteraciones cariométricas del NA ante la hipertensión y si estas se corrigen con el tratamiento con captopril. Para ello se usaron ratas macho divididas en cuatro grupos: control, control tratamiento, hipertensas e hipertensas tratamiento. Los animales se sacrificaron a las edades de 10 y 15 semanas. Al grupo tratado se le administró captopril en el agua de bebida. Las neuronas y el epéndimo del NA se afectan de diferente forma, así las variaciones neuronales están más relacionadas con la hipertensión y epéndimo presenta cambios más relacionados con la edad. El tratamiento captopril produce variaciones cariométricas dispares, afectando más a su región rostral

Palabras Clave

Hipertensión, ratas, captopril, núcleo arcuato

Summary

Karyometric effects of the hypertension and its treatment in the arcuate nucleus

The hypertension is a chronic elevation of the blood pressure upper than normal considered limits, according to the age and sexes groups. In the last year the therapeutic of the AHT has been modified, since the fact of arterial pressure decrease mean and important diminution of the morbimortality. The arcuate nucleus (AN) is located in the tuber region of the hypothalamus and is considered as an integrate centre of the neuroendocrine functions and it mediates in the release of inhibitor and releasing

factor or hormone, furthermore in the AN the peptides of the rennin angiotensin system and catecholamines are found, which are related with the arterial pressure regulation. The aim of the present work is to detect quantitatively the karyometric alterations of the AN in the hypertension and if they could be corrected by the captopril treatment. For that, male rats were used divided in four groups: control group, control treated group, hypertensive and hypertensive treated. The rats were sacrificed at 10 and 15 weeks of age. The treated groups received captopril in the drinking water. The AN neurons and the ependyma are affected in different way, thus the neuronal variations are more related with hypertension and the ependyma changes are more related with the age. The captopril treatment produces disperse karyometric variations, that affects more its rostral region.

Key words

Hypertension, rats, captopril, arcuate nucleus.

Introducción

La hipertensión arterial, se define como una elevación crónica de las cifras de tensión arterial (TA) por encima de los límites considerados normales, según los grupos de edad y sexo. La HTA puede ser clasificada según la intensidad de la elevación de las cifras de TA. Actualmente se considera a la HTA esencial como una enfermedad heterogénea y de origen multifactorial, hablándose de síndrome hipertensivo [28]. Entre sus causas parecen intervenir factores genéticos o hereditarios y factores ambientales [24,37]. Los primeros aún no han sido bien caracterizados, de forma que algunos autores dan mayor importancia a un manejo renal del sodio inadecuado y otros a alteraciones en el transporte iónico a través de membranas celulares. Otros factores ambientales, como la obesidad, la dieta con bajo contenido en calcio, potasio y magnesio, etc. inducen por diferentes mecanismos bioquímicos, alteraciones estructurales de los receptores vasculares y ayudan a que se mantengan aumentadas las resistencias vasculares [26,27,40]. Tratamiento de la hipertensión arterial esencial.- En los últimos años se ha modificado la terapéutica de la HTA, ya que la mera reducción de la presión arterial significó un importante descenso en la morbimortalidad asociada a los accidentes cerebrovasculares, pero no tanto con la cardiopatía

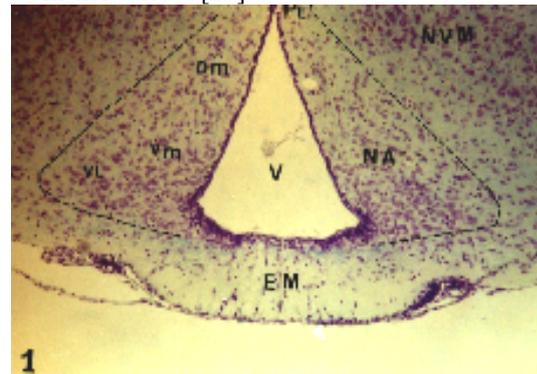
isquémica, la vasculopatía periférica y otras complicaciones asociadas a la HTA [16]. La visión de la HTA como un proceso sindrómico donde la elevación de la presión arterial es sólo una de las modificaciones, junto con importantes alteraciones metabólicas (dislipemias, resistencia a la insulina con tendencia a la hiperglucemia, obesidad, etc.) obliga a reconsiderar la reducción de presión como el único objetivo. En las arterias, se produce disfunción endotelial, proliferación de músculo liso e intersticio. La afectación cardiaca en la HTA es secundaria a hipertrofia ventricular y anomalías del flujo coronario (arteriosclerosis coronaria y enfermedad de pequeño vaso), [36]. La disfunción diastólica cardiaca está relacionada con rigidez por la hipertrofia pero también por fibrosis y alteración de la cinética del calcio. Las alteraciones más importantes en el SNC son hemorragia, infarto y encefalopatía. la complicación renal más importante en la HTA es la insuficiencia renal [36].

Esquema de tratamiento; existen cinco grupos de fármacos hipotensores que en la actualidad deben ser considerados como de primera elección: diuréticos, beta-bloqueantes, calcioantagonistas, inhibidores del enzima conversor de angiotensina (IECA, ARA II) e inhibidores de los receptores de angiotensina II [17].

Neuropeptidos e hipertension arterial; la anomalía básica en la hipertensión crónica es un aumento de la resistencia vascular periférica debido a múltiples factores. Además de la ubicación en centros de control cardiovascular en el sistema nervioso central, por lo menos se han descrito hasta la fecha 15 diferentes neuropéptidos en neuronas perivasculares y cardiacas. La angiotensina II es la principal hormona efectora del sistema R.A.A, una serie de aminopeptidasas convierten la angiotensina II en péptidos con menor número de aminoácidos, biológicamente inactivos. Las principales acciones del sistema renina se realizan a través de la angiotensina II generada. La angiotensina II (péptido que no cruza la barrera hematoencefálica) puede actuar sobre el área postrema (libre de dicha barrera), la cual está en íntima conexión con el hipotálamo, estimulando el centro de la sed y la secreción de ACTH y vasopresina, y aumentando el tono adrenérgico periférico [19]. Además, la angiotensina II puede estimular las catecolaminas suprarrenales y aumentar la síntesis de prostaglandinas. La importancia de la angiotensina II en el mantenimiento de la presión arterial está en relación inversa al balance de sodio. Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina i (IECA); el mecanismo de acción de los IECA es la inhibición de la formación de angiotensina II a partir de la angiotensina I [23]. La respuesta hipotensora inicial después de la administración de una dosis de IECA es directamente proporcional a los niveles de actividad renina plasmática (ARP) previos al tratamiento. Por otra parte, es cada vez mejor

conocido el efecto de los IECA sobre el metabolismo de otros péptidos vasodilatadores como la bradiquinina [18].

El núcleo arcuato, que también recibe el nombre de Arciforme o Infundibular, se encuentra en el hipotálamo, en la región del tuber. Los límites del Núcleo Arcuato (NA), no son lineales en relación con el infundíbulo, ya que las células de este núcleo (NA) se extienden más allá del receso infundibular de manera difusa [25].



Topografía en el núcleo arcuato se diferencian la siguientes partes: Dorsomedial, Ventromedial, Ventrolateral [32,33]. Los tipos neuronales del arcuato son: unipolares no ramificados, unipolares ramificados, bipolar no ramificados, bipolar ramificados, multipolar pequeñas, multipolar grandes. Todos los tipos celulares presentan puas o espinas a nivel de sus dendritas independientemente de la neurona citada y del subgrupo del cual se le haya tomado [13]. Las pequeñas neuronas bipolares del Arcuato anidan contra la pared ventricular adyacente a la EM [22].

Un subgrupo de neuronas dentro del núcleo, las neuronas somatonérgicas presentan un aumento de volumen nuclear que esta en relación con la edad, y estas se localizan en la zona medial del núcleo arcuato en contacto con la porción periventricular. La hipofisectomía produce cambios en la distribución fibrilar en la zona más rostral de las neuronas del núcleo arcuato y en la eminencia media retroquiasmática y postinfundibular [12].

Funciones del núcleo arcuato

Estudios inmunohistoquímicos han permitido observar que el NA está formado por muchos tipos de neuronas que sintetizan y pueden liberar dopamina, ácido gamma-aminobutírico y varios péptidos como neurotensina, galanina, hormona liberadora del crecimiento (GHRH), péptidos opioides, neuropéptido Y, sustancia P y somatostatina [2,10,11,30]. El NA, también, ha sido implicado en la integración de funciones emocionales, sensoriales, vegetativas, homeostáticas y autónomas con funciones endocrinas. El NA humano, ha sido relacionado con el núcleo precerebelar pontino. Además, existen indicios anatómicos, funcionales y clínicos, de que este

núcleo podría ser el homólogo de áreas quimiosensitivas de la superficie medular ventral, que están implicadas en la respuesta ventilatoria a la hipercadnia y a la acidosis del líquido cerebral [20]. Este núcleo considerado como centro integrador de funciones neuroendocrinas y media la liberación de factores liberadores e inhibidores [20,21].

Existen pocos trabajos hasta la fecha que impliquen claramente el mantenimiento de la regulación cardiovascular con el núcleo arcuato, sin embargo las respuestas a estímulos indirectos de grupos de neuronas presentes en el núcleo arcuato abren una vía además para el estudio de la hipertensión arterial. Los órganos circunventriculares que carecen de barrera hematoencefálica son ricos en receptores de angiotensina II están más relacionados con el RAS. Activando a estos receptores, mediante la angiotensina II circulante se localizan las neuronas angiotensinérgicas centrales de la vía cardiovascular, esto proporciona el eslabón entre el sistema periférico y central para angiotensina II. Los péptidos cerebrales del RAS, angiotensina II y angiotensina III tienen la misma afinidad para estos receptores farmacológicamente definidos: Tipo 1 (AT1) y Tipo 2 (AT2) [15].

Los objetivos de presente trabajo serán: 1. estudiar de forma cualitativa el NA en los animales control e intentar detectar variaciones con la hipertensión y su tratamiento, 2. detectar cuantitativamente las alteraciones cartométricas del NA ante la hipertensión y si estas se corrigen con el tratamiento con captopril.

Material y métodos

El experimento se llevó a cabo con un total de 40 ratas macho: divididas en los siguientes grupos: grupo 1 control no tratamiento (control no tto), grupo 2 control tratamiento (control tto), grupo 3. hipertensas no tratamiento (hta no tto). grupo 4. hipertensas tratamiento (hta tto). Los animales se sacrificaron a las edades de 10 y 15 semanas (5 animales por edad y grupo). El tratamiento se inició a partir de las 8 semanas con captopril en el agua de bebida a una dosis 0.1 mg/ml. A los animales se les tomaba semanalmente y en el momento del sacrificio la presión arterial, frecuencia cardiaca y el peso corporal. Los animales se fijaron con Bouin por perfusión intracardiaca, se extrajeron los cerebros, se deshidrataron y se incluyeron en parafina. Se realizaron cuatro serie de cortes (A,B,C, y D). y la serie se tiñó con el método de Klüver-Barrera. Con la ayuda de un analizador de imágenes "magiscan" se determinó el área y la forma nuclear. El estudio estadístico se realizó aplicado a los resultados un análisis de varianza (ANOVA) y el test de Bonferroni.

Resultados

Tensión Arterial

La tensión arterial tanto sistólica como diastólica y media de los animales control-tratados y control no-tratados, no muestra diferencias significativas entre las 10 y las 15 semanas.

En el caso del grupo hta no-tto, la tensión arterial es superior a las 10 y menor a las 15 semanas.

Las ratas hipertensas que no fueron tratadas tienen una tensión arterial superior a la de los grupos control tanto a las 10 como a las 15 semanas. También es superior a la que presentan las ratas hipertensas tratadas con captopril, aunque esta diferencia entre los dos grupos de hipertensas comienza a ser significativa a partir de la semana 12 y es claramente evidente en la semana 15. La tensión arterial de las ratas hipertensas tratadas es comparable a la de las controles. Así, no hay diferencias estadísticamente significativas entre la tensión arterial de los grupos control no tto, control tto e hta tto.

Frecuencia cardiaca

La variable frecuencia cardiaca no se vio afectada ni por la edad ni por el grupo estudiado, presentando valores comparables en todos ellos.

Cartometría

Área nuclear neuronal.-

En el nivel rostral vemos que los valores del área nuclear de las neuronas del arcuato de las ratas hipertensas tratadas de 15 semanas, presentan mayor tamaño que el resto de los grupos $p < 0.01$. En el nivel caudal a las 15 semanas se observó el mayor valor en el grupo control-tratamiento, siendo significativo al compararlo con los grupos control e hipertenso tratamiento $p < 0.05$. Además el grupo hipertenso fue significativamente superior que el hipertenso tratado $p < 0.05$. Considerando globalmente el área nuclear de los endimocitos vemos que el área nuclear tiene unas medidas similares en todos ellos independientemente de la cepa y del tratamiento.

Perímetro nuclear neuronal.-

En el nivel rostral vemos que los valores del perímetro nuclear solo muestra diferencias en los núcleos del grupo control-tratamiento. $P < 0.01$. El nivel caudal, el perímetro nuclear no mostró diferencias estadísticamente significativas en los distintos grupos de animales a la edad de 10 semanas, en cambio a la edad de 15 semanas, se observan cambios en el perímetro nuclear entre el grupo control tratamiento y el grupo de ratas hipertensas tratadas, $p < 0.05$.

Considerando globalmente el perímetro nuclear de los endimocitos vemos que se produce un aumento con la edad que se hace significativo en la edad de 15 semanas en el grupo de ratas control no tratamiento, ($p < 0.001$)

Diámetro nuclear neuronal.-

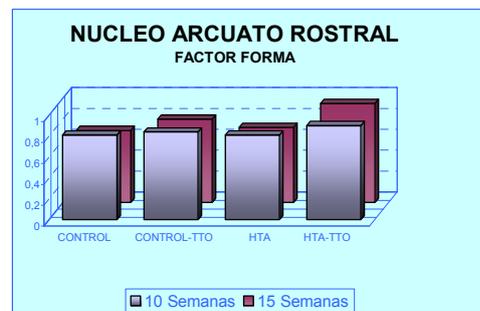
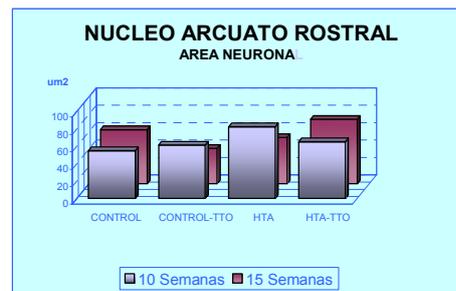
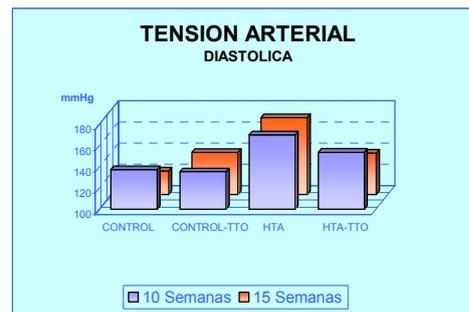
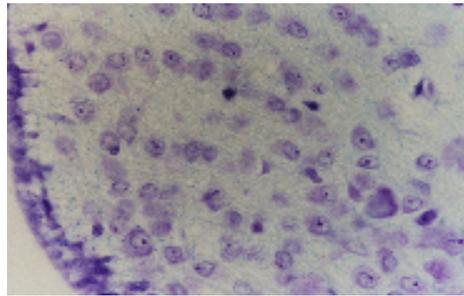
Se observa que las neuronas del núcleo arcuato de rata va aumentando de forma progresiva de diámetro desde las 10 semanas hasta las 15 semanas, y la parte rostral es la que experimenta el mayor desarrollo. ($p > 0.001$). Si comparamos grupos control con grupos experimentales en ambos grupos hay un aumento progresivo del diámetro con la edad. ($p > 0.001$). Siendo las controles no-tratamiento las que experimentan el menor de este desarrollo lineal. En cambio si comparamos las ratas control y los animales de experimentales, estas ultimas tienen un diámetro significativamente mayor que las controles tratamiento a las 15 semanas. ($p < 0.001$)

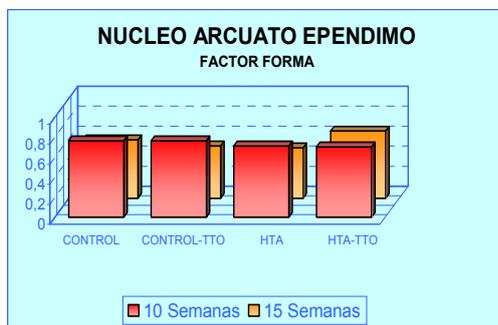
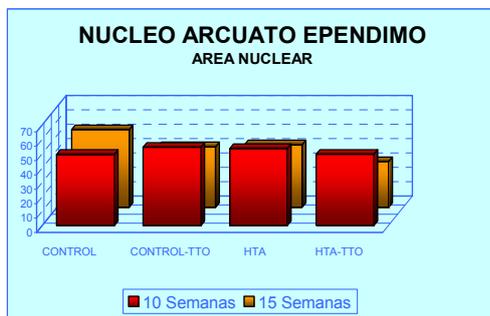
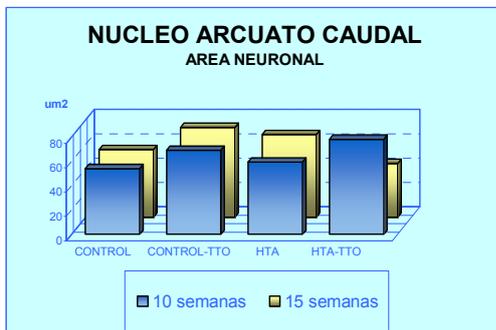
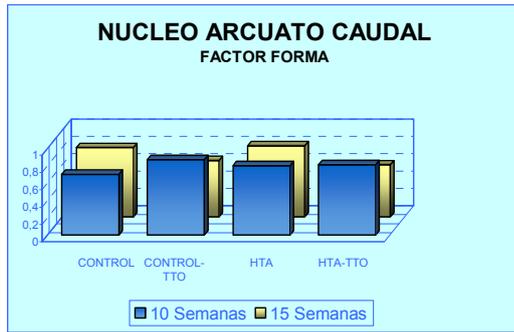
El diámetro de las neuronas del parte caudal del arcuato no presenta diferencias claramente mensurables en todos los grupos, aunque se observa una leve disminución no significativa en las ratas del grupo control no tratadas El diámetro nuclear de las ratas experimentales es similar en todos los grupos excepto en el grupo de controles no sometidas a tratamiento en los que vemos una diferencia estadísticamente significativa, $p < 0.05$. El diámetro de los endimocitos del núcleo arcuato presento mayor medida en el grupo de ratas hipertensas tratadas con una $p < 0.01$.

Factor forma nuclear neuronal.-

Comparando la edad inicial con la final se observa que los núcleos se hacen mas irregulares entre las 10 y 15 semanas ($p > 0.001$). en todos los grupos excepto los grupos (HTA-TTO). El factor forma nuclear en el nivel rostral muestra que el grupo de ratas hipertensas tratadas presenta diferencias significativas con respecto al grupo control no tratadas $p < 0.01$, también fue mayor que el grupo de ratas control tratadas y que el grupo de ratas hipertensas no tratadas, $p < 0.01$. En la región caudal del núcleo arcuato el factor forma neuronal no muestra cambios estadísticamente significativos en los grupos estudiados a la edad de 10 y 15 semanas. En el endimocito a la edad de 15 semanas los núcleos fueron más circulares en el grupo hipertensas tratadas ($p < 0.05$) que en el resto de los grupos.

Núcleo Arcuato





Discusión

Peso corporal de las ratas

Nuestros resultados concuerdan con otros trabajos publicados acerca del peso de los animales experimentales el peso en la edad de 10 semanas se ha visto que es mayor en las ratas control tratadas. Y

a la edad de 15 semanas el peso continúa predominando en el mismo grupo de animales experimentales. Esto creemos que es debido al cambio metabólico que experimentan las ratas hipertensas en cuando a la homeostasis del volumen celular y la cantidad de la ingesta de sodio y su avidez por la sal [8].
Presión arterial

La tensión arterial tomada en ratas de 10 semanas y de 15 semanas es lógicamente más alta en el grupo de las ratas SHR siendo en números absolutos la tensión arterial sistólica mayor en las edades de 10 semanas [4,5,6,7,8,].
Bebida

La cantidad de salino bebido por el grupo de ratas hipertensas no tratamiento fue mayor que el grupo de ratas hipertensas tratadas y esta mayor que las controles. Esto es corroborado por trabajos anteriores como el de Catañeyra-Perdomo et al. [7].
Estructura de las neuronas del arcuato.

Muchos autores han descrito antes las cualidades y peculiaridades del hipotálamo indicándola como una pequeña región especializada del sistema nervioso central situada en la base del cerebro inmediatamente por encima de la glándula hipofisaria y por encima y detrás del quiasma óptico en el suelo del tercer ventrículo donde posteriormente se advertiría un subgrupo de neuronas que formaban un núcleo arqueado llamándolo núcleo Arcuato [14]. El hipotálamo se relaciona hacia posterior con los tubérculos mamilares y en su porción inferior con el tuber cinereum. Podemos aprovechar para nombrar trabajos que se realizaron ya por este equipo en el cual describen a la eminencia media como una proyección central que forma la base del III ventrículo que esta rodeada por la pars tuberalis de la adenohipofisis. Nishizuka [29]. La porción anterior del hipotálamo se extiende hasta un plano frontal que incluye la comisura anterior y la cintilla óptica, antes de esta relación de puede determinar por inmunohistoquímica la presencia de neuronas agrupadas inmunopositivas y sensibles a diversos efectores, el núcleo Arcuato. La región ventral anterior del hipotálamo ya se ha querido relacionar con la homeostasis de líquidos corporales como bien se muestran en trabajos previos y que ha sido corroborado por este equipo. Ultimamente y en trabajos recientes se ha querido relacionar con la génesis de respuestas cardiovasculares con relación a estímulos centrales los cuales lo describimos como presencia de axones y neuronas que pasan por la zona más ventral y central del núcleo Arcuato que llevan información angiotensinérgica, proceso que desencadena por medio del sistema renina angiotensina aldosterona la elevación de la tensión arterial (osmolaridad, angiotensinaII) [32].

Queremos llamar la atención acerca de la inervación del Arcuato ya que sus aferencias

proceden de diversas partes del sistema nervioso central a través de terminaciones de serotonina y por medio de aminas biógenas fundamentalmente, dopamina adrenalina noradrenalina y serotonina [22]. En el hipotálamo diversos autores han descrito que grupos de neuronas especializadas que poseen receptores sensibles a cambios en los niveles hormonales, cambios de temperatura, en relación con la glucemia y con la osmolaridad. Las neuronas peptidérgicas hipotalámicas son a su vez controladas por neuronas que sintetizan neurotransmisores como noradrenalina adrenalina, dopamina 5 hidroxitriptamina acetilcolina ácido gamma-aminobutírico y otros péquenos péptidos sustancia P encefalinas endorfinas péptido intestinal vasoactivo que se encuentran dentro del núcleo Arcuato y que funcionarían como neurotransmisores que actúa o bien directamente sobre el hipotálamo y sus propios núcleos o sobre la hipófisis (autores). Zimmermann [41] estudia los cambios estrógeno dependiente en las conexiones funcionales de la mayoría de las neuronas del Arcuato con especial predilección por las células del ependimo y células gliales.

Santolaya, et al. [34,35] Indican que las alteraciones inducidas por la testosterona afectan a las neuronas del Arcuato pero en diferente medida dependiendo de la porción medida. Los efectos sobre Nucleo Arcuato de la administración de testosterona en el se ha estudiado en ratones adultos machos, observándose un aumento del diámetro nuclear de las neuronas localizadas en la parte dorsal y periventricular medial del Arcuato. Estas neuronas muestran grandes cambios dentro del diámetro nuclear mayor en la zona rostral. En la zona central no hubo respuesta para testosterona. Esto sugiere una probable configuración den mosaico de las células neuronales del Arcuato [34,35].

Blaha [1] demuestra la existencia células diana al estradiol en el NA y el núcleo ventro medial, mediante lesiones con glutamato monosódico y comparar hámsters adultos jóvenes y viejos.

Todos estos trabajos citados hasta ahora concuerdan con trabajos previos de nuestro Departamento, donde se ha visto que multiples estructuras cerebrales tienen una alta sensibilidad morfométrica, a cambios y/o alteraciones hormonales así como diferentes tipo exposición a medicamentos o tóxicos, así se ha estudiado la respuesta morfométrica del OSF y AP bajo diferentes condiciones experimentales tales como deprivación hormonal y administración de alcohol, mostrando estas estructuras diferentes alteraciones morfométricas de estos órganos circunventriculares. [3,4,5,6,7,8,9].

La administración a ratones normotensos de captopril no produce variaciones en el tamaño total de las neuronas y de los ependimocitos en el área postrema ni en el órgano subfornical [6]. El volumen

global del órgano subfornical fue significativamente mayor en comparación con el grupo control en las edades de 85 y 130 días. También los valores del coeficiente celular/neurofilo fué estadísticamente significativo en los animales experimentales a las mismas edades anteriormente citadas. Los valores del área nuclear de las células del órgano subcomisural no muestra diferencias significativas entre grupo control y experimental. Nosotros en el NA tampoco hemos encontrado variaciones en los parámetros nucleares en los animales controles ante el tratamiento con captopril al compararlo con los controles. Los valores del coeficiente célula neuropilo aumentan en ambos grupos experimentales en comparación con los controles con diferencias estadísticamente significativas [3]. La administración crónica de captopril no tiene efectos inmediatos sobre el tamaño de las células del órgano subfornical y área postrema.

Estos trabajos han analizado los efectos morfométricos de la administración oral crónica de captopril a ratas control e hipertensas en el OSF un órgano circunventricular que como hemos visto anteriormente está muy relacionado con la angiotensina II. El volumen global tanto de ratas hipertensas que recibieron tratamiento crónico con captopril por vía oral, es comparable o ligeramente superior al de las ratas que no fueron tratadas, sobre todo a las 15 semanas y en las hipertensas. Sin embargo en ningún caso estos cambios fueron estadísticamente significativos en las edades estudiadas.

Castañeyra-Perdomo et al. [6] encuentran que durante la mayoría del periodo de tratamiento el volumen global del OSF es significativamente mayor en el grupo experimental de ratones tratados con captopril (1mg/kg y 4mg/kg) que en el grupo control. Estas diferencias entre resultados anteriores y los obtenidos por Castañeyra-Perdomo et al. [6] pueden explicarse por varias razones: el uso de especies distintas de animales experimentales el ratón utilizado por este autor presenta menos vascularización en el OSF y además posee menor cantidad de glía. Por otro lado si nos fijamos en los tiempos de tratamiento también hay variaciones.

En cuanto al área nuclear no se encuentran variaciones significativas en el área nuclear un parámetro morfométrico que refleja la función celular tanto del ependimo como de las neuronas de la parte central y ventromedial del Arcuato. El ependimo de todas las zonas dentro del núcleo estudiado por nosotros tampoco muestra diferencias en su área nuclear neuronal independientemente de la edad y tratamiento. En cuanto a las neuronas se presentan variaciones importantes a tener en cuenta. En la regiones central y rostral y en ambos núcleos ventro y dorsal medial, del grupo control tratado, se presenta un área nuclear comparable y ligeramente superior en algunas zonas y edades a las del grupo

control no tratado. Las ratas genéticamente hipertensas parecen comportarse de modo totalmente diferente sobre todo a la edad de 15 semanas. Hemos visto que en todas las zonas el tratamiento se asocia con una tendencia al descenso del área nuclear investigadas en este núcleo.

Nuestro análisis ha advertido que la región caudal es mayor en comparación con la región dorsal, habiendo en la región dorsal un menor predominio.

En el presente estudio hemos advertido que las neuronas de ratas experimentales disminuye entre la 10 y la 15 semana, esto se puede corresponder con el descenso del volumen global que acompaña aumento de la edad [31], además estudios morfométricos demuestran que el mayor tamaño del OSF es esencial en las primeras semanas de la vida que es cuando se establecen los propios mecanismo reguladores de la actividad cardiovascular y del equilibrio hidrosalino hasta entonces sobrellevados en parte por la madre que al nacer ya esta perfectamente configurado tanto morfológica como funcionalmente [31]. Por otro lado se ha descrito que las neuronas aumentaron en tamaño con la edad en el núcleo Arcuato tras estimulación de hormonas de la hipófisis anterior [39]. Nosotros en el presente trabajo hemos visto que el perímetro nuclear del epéndimo y las neuronas no presenta diferencias estadísticamente significativas entre los animales control e hipertenso. Tampoco el tratamiento modificó el perímetro nuclear en los dos grupos experimentales. Únicamente se ve que con la edad disminuye sin que ello llegue hacer significativamente estadístico.

Morfológicamente se evidencia sustancia p en las uniones sinápticas de las neuronas del Arcuato. La presencia de uniones sinápticas entre las neuronas que contienen sustancia P se ha visto en el Arcuato de ratas que previamente fueron marcadas mediante inmunohistoquímica y observadas con microscopio electrónico. La implicación funcional de las sinapsis entre neuronas que contienen sustancia P es controvertida con relación a si tiene efecto regulador entre el mecanismo autoregulator de las neuronas [38].

Nuestros hallazgos cariométricos los hemos comparado con trabajos precedentes hechos en nuestro laboratorio porque comparan el mismo numero de ratas, el tratamiento y las mismas condiciones de exposición y medidas. Nuestros resultados indican que las ratas experimentales hipertensas no tratadas a las 10 semanas son las que mayor área nuclear presentan seguidas de las hipertensas tratadas. Castañeyra-Perdomo et al. [8], han observado que el órgano subfornical (OSF) que las ratas controles tratadas de 10 semanas fueron las que mayor área nuclear presentaron aunque sus resultados no fueron estadísticamente significativos. A la edad de 15 semanas nosotros hemos observado

el mayor área nuclear en las hipertensas tratadas en cambio en el OSF se describió el mayor aumento del tamaño nuclear en las hipertensas no tratadas.

En un nivel caudal, el órgano subfornical presenta un aumento de área nuclear en sus neuronas a las 10 semanas y una elevación de su área en el grupo de controles tratamiento aunque no estadísticamente significativo. En nuestros hallazgos destacamos en el epéndimo un aumento de tamaño a la edad de 10 semanas en grupo control tratamiento y en el grupo de las hipertensas en menor medida pero estadísticamente significativo. A las edades de 15 semanas área nuclear de los ependimocitos es mayor en los controles aunque también hay una disminución en todos los demás grupos experimentales. Podemos inferir que a nivel ependimario la edad es un determinante en la progresión en área nuclear neuronal en el hipotálamo especialmente en el núcleo Arcuato.

En trabajos realizados sobre la eminencia media se ha visto que haciendo un análisis horizontal de progresión en el que la variable tiempo jugo un papel importante, se utilizaron ratas de 10 semanas y de 15 semanas las cuales presentaron un aumento de tamaño en función de la dosis administrada de captopril siendo las dosis menores las que menos respuesta reciben sobre las neuronas de la eminencia media y a mayor dosis un aumento final de el área nuclear ependimario. En el epéndimo que nosotros analizamos en el NA hemos visto un aumento de todos los grupos experimentales (WKY-T, SHR y SHR-T) a la edad de 10 semanas y una disminución de su área a la edad de 15 semanas.

Conclusiones

En nuestro estudio cualitativo del NA de la rata hemos distinguido la región rostral y la caudal. En las cuales sus neuronas se agrupan principalmente en la partes dorsomedial, ventromedial y ventrolateral Estas divisiones y subdivisiones son muy parecidas a las descritas por Rosas Arellano et al. [32,33]. La hipertensión y su tratamiento no producen alteraciones cualitativas en los componentes del NA ya que no se observan variaciones relacionadas con la edad, tiempo de tratamiento y la cepa analizada. Las neuronas y el epéndimo del NA se afectan cuantitativamente de forma diferente, de tal manera que las variaciones neuronales están más relacionadas con la hipertensión y epéndimo presenta cambios más relacionados con la edad. La hipertensión y el tratamiento con captopril producen alteraciones cariométricas en las dos regiones del NA pero es la región rostral la más afectada ya que es donde sus neuronas presentan el mayor número las variaciones.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido subvencionado por el proyecto INIPRO. Referencia: N 02/07

Bibliografía

1. Blaha GC, Lamperti AA. Estradiol target neurons in the hypothalamic arcuate nucleus and lateral ventromedial nucleus of young adult, reproductively senescent, and monosodiumglutamate-lesioned female golden hamsters. *J Gerontol* (1983);38(5):532-7.
2. Brawer JR, Sonnenschein C. Cytopathological effects of estradiol on the arcuate nucleus of the female rat. A possible mechanism for pituitary tumorigenesis. *Am J Anat*. 1975;144(1):57-88.
3. Carmona-Calero E, Perez-Delgado MM, Castañeyra-Perdomo A, Perez-Gonzalez H, Ferres-Torres R. Development of the Median Eminence in the Male Mouse. Karyometric effect of neonatal and prepuberal castration. *J. Hirnforsch*. 1990; 3: 315-322.
4. Castaneyra-Perdomo A, Perez Delgado MM, Carmona-Calero E, Perez-Gonzalez H, Marrero-Gordillo N, Ferres-Torres R. Effect of hypertension and captopril treatment on the vasopressin in the rat median eminence and posterior lobe of the hypophysis. An immunohistochemical study. *Histol Histopathol*. 1999;14(1):45-9.
5. Castañeyra-Perdomo A. Carmona-Calero E. Meyer G. Pérez-Gonzalez H. Perez-Delgado M.M. Marrero-Gordillo N. Rodriguez S. Rodriguez E.M. Changes in the secretory activity of the subcommissural organ of spontaneously hypertensive rats. *Neurosci lett* 1998; 246:133-136.
6. Castañeyra-Perdomo A. Carmona-Calero E. Pérez-Delgado M.M. Perez-Gonzalez H. Marrero-Gordillo N. Ferres-Torres R. The effects of chronic administration of captopril on the mouse median eminence. *Histology and Histopathology* 1998; **13**: 301-305.
7. Castañeyra-Perdomo A. Carmona-Calero E. Perez-Gonzalez H. Marrero-Gordillo N. Perez-Delgado M.M. Ferres-Torres R. Meyer G. Immunocytochemical study of secretion by the mouse subcommissural organ after captopril treatment. *Eur J Anat*, 1998; 2 (2): 97-100.
8. Castañeyra-Perdomo A. Puchades-Company M.J. Carmona-Calero M.M. Perez-Delgado M.M. Perez-Gonzalez H. Marrero-Gordillo N. Ferres-Torres R. Alteraciones morfométricas del organo subfornical en la hipertension arterial. Un estudio en ratas SHR. *Arch. Esp. Morfol*. 1997; 2: 153-160.
9. Castañeyra-Perdomo A. Perez-Delgado M.M. Carmona-Calero E. Perez-Gonzalez H. Marrero-Gordillo N. Ferres-Torres R. Effect of hypertension and captopril treatment on the vasopressin in the rat median eminence and posterrkior lobe of the hypophysis. An immunohistochemical study. *Histol Histopathol*. 1999; 14: 45-49.
10. Everitt BJ, Hokfelt T, Wu JY, Goldstein M. Coexistence of tyrosine hydroxylase-like and gamma-aminobutyric acid-like immunoreactivities in neurons of the arcuate nucleus. *Neuroendocrinology*. 1984; 39(2):189-91.
11. Everitt BJ, Meister B, Hokfelt T, Melander T, Terenius L, Rokaesus A, Theodorsson-Norheim E, Dockray G, Edwardson J, Cuello C. The hypothalamic arcuate nucleus-median eminence complex: immunohistochemistry of transmitters, peptides and DARPP-32 with special reference to coexistence in dopamine neurons. *Brain Res*. 1986;396(2):97-155.
12. Gonzalez G, Alvarez-Uria M. Morphological findings in granular reticulum of arcuate nucleus neurons after clomiphene citrate administration. *Med Biol*. 1979;57(4):234-7.
13. Gonzalez-Burgos I, del Angel-Meza AR, Barajas-Lopez G. Morphometric characterization of the arcuate nucleus neurons of the rat. A Golgi study. *Neurosci Lett* 1993; 155(1):99-101.
14. Gross J.H. Knigge K.M. Sheridan M.N. Fine structure of neurons of the arcuate nucleus and median eminence of the hypothalamus of the golden hamster following immobilization. *Cell Tissue Res*. 1976;168(3):385-397
15. Jöhren O, Sanvitto GL, Egidy G, Saavedra J.M. Angiotensin II AT1B receptor mRNA expression is induced by estrogen-progesteron in dopaminergic neurons of the female rat arcuate nucleus. *Jneurosci* 1997;17(21):8283-8292.
16. Kawano Y, Abe H, Kojima S, Takishita S, Omae T. Interaction of alcohol and an alpha1-blocker on ambulatory blood pressure in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2000;13(3):307-12.
17. Klungel OH, de Boer A, Paes AH, Nagelkerke NJ, Seidell JC, Bakker A. Influence of correction for within-person variability in blood pressure on the prevalence, awareness, treatment, and

- control of hypertension. *Am J Hypertens.* 2000;13(1 Pt 1):88-91.
18. Lei BL, Guo ZG. Bradykinin B2 receptor antagonist icatibant reduces inhibitory effect of captopril on growth of cultured neonatal rat cardiomyocytes. *Chung Kuo Yao Li Hsueh Pao.* 1998 May;19(3):241-4.
 19. Lippoldt A, Bunnemann B, Iwai N, Metzger R, Inagami T, Fuxe K, Ganten D. Cellular localization of angiotensin type 1 receptor and angiotensinogen mRNAs in the subfornical organ of the rat brain. *Neurosci Lett.* 1993 Feb 19;150(2):153-8.
 20. Loose MD, Kelly MJ. Opioid inhibition of spontaneously active neurons of the rat arcuate nucleus in vitro. *Brain Res Bull.* 1989; 22(5):819-23.
 21. Loose MD, Ronnekleiv OK, Kelly MJ. Neurons in the rat arcuate nucleus are hyperpolarized by GABAB and mu-opioid receptor agonists: evidence for convergence at a ligand-gated potassium conductance. *Neuroendocrinology.* 1991;54(6):537-44.
 22. Magoul R, Dubourg P, Benjelloun W, Tramu G. Synaptic inputs of tachykinin-containing nerve terminals to target tyrosine-hydroxylase-, beta-endorphin-and neuropeptide Y-producing neurons of the arcuate nucleus. Double pre-embedding immunocytochemical study in the rat. *J Chem Neuroanat.* 1993;6(6):419-29.
 23. Mattson DL, Krauski KR. Chronic sodium balance and blood pressure response to captopril in conscious mice. *Hypertension.* 1998; 32(5):923-8.
 24. Melander O, Mattiasson I, Marsal K, Groop L, Hulthen UL. Heredity for hypertension influences intra-uterine growth and the relation between fetal growth and adult blood pressure. *J Hypertens.* 1999;17(11):1557-61.
 25. Michaloudi EC, Papadopoulos GC. Atlas of the serotonin-containing cell bodies and fibers in the central nervous system of the hedgehog. *J Hirnforsch.* 1995;36(1):77-100.
 26. Minami J, Kawano Y, Ishimitsu T, Matsuoka H, Takishita S. Acute and chronic effects of a hypocaloric diet on 24-hour blood pressure, heart rate and heart-rate variability in mildly-to-moderately obese patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 1999; 21(8):1413-27.
 27. Minami S, Kamegai J, Sugihara H, Suzuki N, Wakabayashi I. Growth hormone inhibits its own secretion by acting on the hypothalamus through its receptors on neuropeptide Y neurons in the arcuate nucleus and somatostatin neurons in the periventricular nucleus. *Endocr J* 1998;45 Suppl:S19-26.
 28. Neutel JM, Smith DH, Weber MA. Is high blood pressure a late manifestation of the hypertension syndrome? *Am J Hypertens.* 1999 ;12(12 Pt 3):215S-223S.
 29. Nishizuka M. Topography of the neurons responding to estrogen in the hypothalamic arcuate nucleus of immature female mice. *Brain Res* 1978 Aug 18;152(1):31-40.
 30. Palkovits M, Kakucska I, Makara G.B. Substance P-like immunoreactive neurons in the arcuate nucleus project to the median eminence in rat. *Brain Res.* 1989;486(2):364-8.
 31. Puchades-Company MJ, Carmona-Calero E, Perez-Gonzalez H, Marrero-Gordillo N, Perez-Delgado MM, Castañeyra-Perdomo A. Efectos de la hipertensión arterial y de su tratamiento sobre el órgano subfornical. En *Neurociencia y computación neuronal.* Eds Universidad de Las Palmas de Gran Canaria y Sociedad Canaria de Neurociencias. 1996; pp 183-194
 32. Rosas-Arellano MP, Solano-Flores LP, Ciriello J. Glutamate stimulation of arcuate nucleus inhibits responses of subfornical organ neurons to plasma hypernatremia and angiotensin II. *Neurosci Lett* 1995; 198(3):201-4
 33. Rosas-Arellano NP, Solano-Flores LP, Ciriello J. Arcuate nucleus inputs onto subfornical organ neurons that respond to plasma hypernatremia and angiotensin II. *Brain Res* 1996 Jan 29; 707(2):308-13.
 34. Santolaya RC, et al. Testosterone-induced alterations in the reactivity pattern of the neurons in the arcuate nucleus of male mice. A karyometric study. *Cell Tissue Res.* 1983; 229(1):183-9.
 35. Santolaya RC, Zimmermann P. Testosterone-induced alterations in the reactivity pattern of the neurons in the arcuate nucleus of male mice. A karyometric study. *Cell tissue Res* 1983; 229(1):183-9.
 36. Schillaci G, Verdecchia P, de Simone G, Sacchi N, Bruni B, Benemio G, Porcellati C. Persistence of increased left ventricular mass despite optimal blood pressure control in hypertension. *Ital Heart J.* 2000; 1: 354-360.
 37. Shatara RK, Quest DW, Wilson TW. Fenofibrate lowers blood pressure in two genetic models of hypertension. *Can J Physiol Pharmacol.* 2000;78(5):367-71.
 38. Tsuruo Y, Hisano S, Daikoku S. Morphological evidence for synaptic junctions between substance P-containing

- neurons in the arcuate nucleus of the rat. *Neurosci Lett.* 1984;46(1):65-9.
39. Ule G, Czernobilsky B. On the clinico-pathological significance of multinucleated giant neurons in the hypothalamic arcuate nucleus. *Clin Neuropathol.* 1984; 3(4):173-7.
 40. Weir M. Diabetes and hypertension: blood pressure control and consequences. *Am J Hypertens.* 1999;12(12 Pt 1-2):170S-178S.
 41. Zimmermann P. Estrogen-dependent changes in the functional interrelationships among neurons, ependymal cells and glial cells of the arcuate nucleus. Cytometric studies in the female albino mouse. *Cell Tissue Res* 1982;227(1):113-128.