

I Congreso Internacional de Investigación y Práctica Profesional en Psicología
XVI Jornadas de Investigación Quinto Encuentro de Investigadores en Psicología
del MERCOSUR. Facultad de Psicología - Universidad de Buenos Aires, Buenos
Aires, 2009.

El tratamiento crónico con losartan o hidralazina preserva la memoria de reconocimiento espacial en shr adultas.

Galeano, Pablo, Gomez Llambí, Hernán, Muller, Angélica del Carmen, Ottaviano, Graciela, Paglia, Nora, Capani, Francisco, Milei, José y Lores Arnaiz, María Del Rosario.

Cita:

Galeano, Pablo, Gomez Llambí, Hernán, Muller, Angélica del Carmen, Ottaviano, Graciela, Paglia, Nora, Capani, Francisco, Milei, José y Lores Arnaiz, María Del Rosario (2009). *El tratamiento crónico con losartan o hidralazina preserva la memoria de reconocimiento espacial en shr adultas. I Congreso Internacional de Investigación y Práctica Profesional en Psicología XVI Jornadas de Investigación Quinto Encuentro de Investigadores en Psicología del MERCOSUR. Facultad de Psicología - Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires.*

Dirección estable: <https://www.aacademica.org/000-020/429>

ARK: <https://n2t.net/ark:/13683/eYG7/O7K>

Acta Académica es un proyecto académico sin fines de lucro enmarcado en la iniciativa de acceso abierto. Acta Académica fue creado para facilitar a investigadores de todo el mundo el compartir su producción académica. Para crear un perfil gratuitamente o acceder a otros trabajos visite: <https://www.aacademica.org>.

EL TRATAMIENTO CRÓNICO CON LOSARTAN Ó HIDRALAZINA PRESERVA LA MEMORIA DE RECONOCIMIENTO ESPACIAL EN SHR ADULTAS

Galeano, Pablo; Gomez Llambí, Hernán; Muller, Angélica del Carmen; Ottaviano, Graciela; Paglia, Nora; Capani, Francisco; Milei, José; Lores Arnaiz, María Del Rosario Facultad de Psicología, Universidad de Buenos Aires - Instituto de Investigaciones Cardiológicas "Prof. Dr. Alberto C. Taquini", Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires - CONICET

RESUMEN

Se estudió el posible efecto protector de drogas antihipertensivas sobre el deterioro de la memoria de reconocimiento espacial (MRE) en ratas espontáneamente hipertensas (SHR). Desde las 12 semanas de vida, las SHR fueron tratadas, a través del agua de bebida, con Losartan (SHR-L, 30mg/kg/día, n=13) ó Hidralazina (SHR-H, 11mg/kg/día, n=13), permaneciendo un tercer grupo no tratado (SHR-C, n=13). Al año de tratamiento se determinó la presión arterial (PA) sistólica y los animales fueron evaluados en el Laberinto en Cruz Elevado (LCE), el Campo Abierto (CA), y el laberinto en forma de Y. Resultados: los grupos SHR-L y SHR-H tuvieron valores de PA (147.9±8.1 y 139.3±10.6 mmHg) significativamente menores al grupo SHR-C (211.6±11.9 mmHg, $P < 0.01$ para ambas comparaciones), no diferenciándose entre sí. Las SHR-L y SHR-H mostraron preservada su MRE, con un porcentaje de entradas en el brazo novedoso, durante el ensayo de retención, significativamente mayor al de los demás brazos ($P < 0.05$ y $P < 0.01$). Este resultado no puede atribuirse al efecto de los drogas sobre otras variables, ya que los grupos no se diferenciaron en sus niveles de locomoción (CA) ó ansiedad (LCE). Se concluye que el tratamiento crónico con Losartan ó Hidralazina previene el deterioro de la MRE en SHR.

Palabras clave

SHR Losatan Hidralazina Memoria

ABSTRACT

CHRONIC TREATMENT WITH LOSARTAN OR HYDRALAZINE PROTECTS FROM THE WORSENING OF SPATIAL RECOGNITION MEMORY IN ADULT SHR

The possible protection effect of anti-hypertensive drugs on spatial recognition memory (SRM) in spontaneously hypertensive rats (SHR) was studied. Twelve-weeks-old male SHRs were divided into 3 groups: those that were not treated (SHR-C, n=13), and those receiving Losartan (SHR-L, 30mg/kg/día, n=13) or Hydralazine (SHR-H, 11mg/kg/día, n=13) through the drinking water. At one year of treatment the systolic blood pressure (BP) was measure and the rats were tested in the Elevated Plus Maze (EPM), the Open Field Test (OF), and the Y-maze. Results: the SHR-L and SHR-H showed values of BP (147.9±8.1 and 139.3±10.6 mmHg) significantly lower than the SHR-C (211.6±11.9 mmHg, $P < 0.01$ for both comparisons), while no differences were found between the former two groups. The SRM was intact in SHR-L and SHR-H, both groups showing, during the retention trial, a significantly higher percentage of entries in the novel arm in comparison with the other two arms ($P < 0.05$ and $P < 0.01$). These results were not due to effects of the drugs on locomotion or anxiety levels since neither of the groups showed behavioral differences in the EPM nor OF tests. It is concluded that the chronic treatment with Losartan or Hydralazine protects from the worsening of SRM in adult SHR.

Key words

SHR Losatan Hydralazine Memory

1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO

La cepa de ratas espontáneamente hipertensas (SHR) es uno de los modelos animales de hipertensión esencial en humanos más utilizado en investigación biomédica. Entre los distintos trastornos comportamentales que presentan, se ha reportado un acelerado deterioro de la memoria espacial a lo largo de su vida en comparación con otras cepas. El objetivo del presente trabajo fue determinar si el tratamiento crónico y de largo plazo, con dos drogas antihipertensivas (Losartan e Hidralazina), podría prevenir el deterioro de la memoria de reconocimiento espacial en SHR adultas.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Animales. Se utilizaron 39 ratas macho SHR alojadas en condiciones de laboratorio estándar: 3 animales por jaula, temperatura $22 \pm 2^\circ\text{C}$, ciclo luz-oscuridad de 12 hs., y acceso a agua y comida ad libitum.

2.2. Procedimientos experimentales. A las 10-11 semanas de vida (jóvenes) los animales fueron evaluados en el Laberinto en Cruz Elevado (LCE) y en la prueba de Campo Abierto (CA). A las 12 semanas de vida, los animales fueron asignados de manera aleatoria a uno de tres grupos: SHR-C (SHR sin tratamiento farmacológico, n=13), SHR-L (SHR tratadas con 30mg/kg/día de Losartan, n=13), y SHR-H (SHR tratadas con 11mg/kg/día de Hidralazina, n=13). Las drogas se administraron a través del agua de bebida. Al año de tratamiento (animales adultos) todos los grupos fueron evaluados en el LCE, en el CA y en el Laberinto en forma de Y. La exposición al LCE y al CA en la juventud no afectó el desempeño de los animales en la adultez, tal como se determinó comparando el desempeño del grupo SHR-C con un grupo de SHR (n=11) no expuestos previamente a ninguna prueba (datos no mostrados). Los resultados reportados sólo corresponden a las evaluaciones en la adultez.

2.3. Laberinto en Cruz Elevado (LCE). Está elevado a 1m. del suelo y cuenta con 2 "brazos abiertos" sin paredes perimetrales (50×11cm) y 2 "brazos cerrados" con paredes perimetrales (50×11×40cm). Durante 5 min. se registró el número de entradas (enBA) y el tiempo de exploración a los "brazos abiertos" (tBA), que son variables indicadoras del grado de ansiedad.

2.4. Prueba de Campo Abierto (CA). Es una caja de madera (1x1m) con paredes perimetrales de 40cm de altura. Durante 10 min. se registró la distancia total recorrida (DTR).

2.5. Laberinto en forma de Y (Laberinto Y). Está compuesto de tres brazos de 45x12x35cm (altura) separados 120° entre sí y denominados aleatoriamente: "brazo de salida" (BS), "brazo alternativo" (BA) y "brazo novedoso" (BN). Siguiendo el protocolo de Conrad et al. se evaluó la memoria de reconocimiento espacial. Brevemente, cada animal recibió una sesión de dos ensayos: muestra (EM) y retención (ER) con un intervalo inter-ensayos de 4 hs. En el EM el animal parte del BS y explora el laberinto durante 10 min., estando el BN bloqueado. En el ER, partiendo nuevamente del BS, el animal explora el laberinto durante 3 min. estando el BN liberado para su acceso. Si se encuentra preservada la memoria de reconocimiento espacial se espera durante el ER un mayor porcentaje de entradas en el BN.

2.5. Medición de la presión arterial sistólica. Se determinó por pletismografía de la cola sin anestesia.

2.6. Análisis estadísticos. Se computaron ANOVAs de una vía (PA, LCE, CA) ó ANOVAs de medidas repetidas (Laberinto Y) seguido de comparaciones por pares no pareadas y pareadas (Laberinto Y) ajustadas por el método de Bonferroni. Se consideró significativa una $P \leq 0.05$.

3. RESULTADOS

Los grupos SHR-L y SHR-H tuvieron valores de PA significativamente menores al grupo SHR-C, no diferenciándose los primeros entre sí (ver Tabla 1). En el Laberinto Y, los grupos SHR-L y SHR-H presentaron, durante el ER, un porcentaje de entradas en el BN significativamente superior al porcentaje de entradas en los demás brazos (BS y BA) (ver Tabla 2). En relación a los niveles de ansiedad, medidos a través del LCE, los distintos grupos no se diferenciaron entre sí ni para la enBA ($F(2, 36) = 0.32, P = \text{n.s.}$) ni para el tBA ($F(2, 36) = 1.24, P = \text{n.s.}$). El ANOVA para la DTR en el CA tampoco fue significativo ($F(2, 36) = 0.23, P = \text{n.s.}$).

4. DISCUSIÓN

Las SHR tratadas crónicamente con Losartan e Hidralazina mostraron preservada la memoria de reconocimiento espacial, lo cual no puede ser atribuido a un efecto colateral sobre la locomoción o la ansiedad, ya que ninguno de los grupos de SHR se diferenciaron entre sí en el LCE ó el CA. Se han reportado efectos nulos del tratamiento con Hidralazina sobre la memoria espacial en SHR [7, 8], pero dichos estudios utilizaron un tratamiento farmacológico de menor duración, ó la evaluación se realizó en la vejez (24 meses de vida). En relación al Losartan, hasta donde sabemos, no existen trabajos que evalúen su efecto sobre la memoria de reconocimiento espacial en SHR.

5. CONCLUSIONES

El tratamiento crónico a largo plazo con Losartan ó Hidralazina tiene un efecto protector sobre la memoria de reconocimiento espacial en SHR. La reducción de la presión arterial sea con Losartan ó Hidralazina podría ser una de las causas del efecto protector de estas drogas sobre la memoria, sin embargo se necesitan estudios más específicos para determinar si otros mecanismos independientes de la reducción de la presión arterial podrían ser responsables de los resultados obtenidos.

Tabla 1. Valores de presión arterial sistólica

Grupo	Media	DE	ANOVA
SHR-C	211.60	11.9	$F(2, 36) = 190.26$
SHR-L	147.94	8.10**	$P < 0.01$
SHR-H	139.30	10.60**	

** $P < 0.01$ en comparación con el grupo SHR-C

Tabla 2. Porcentaje de entradas en brazos del Laberinto-Y en el ensayo de retención

Grupo	ANOVA				
	BS	BA	BN		
SHR-C	Media \pm DE 30.92 \pm 7.92%	Media \pm DE 35.54 \pm 0.59%	Media \pm DE 33.54 \pm 9.78%	$F=0.51$	$P=0.60$
SHR-L	27.15 \pm 13.90%	18.92 \pm 11.58%	53.92 \pm 20.42%*	$F=11.7$	$P=0.002$
SHR-H	19.46 \pm 8.04%	23.62 \pm 16.03%	56.94 \pm 20.02%**	$F=14.8$	$P=0.001$

* $P < 0.05$, en comparación con los demás brazos (BS y BA) [pruebas post-hoc]

** $P < 0.01$, en comparación con los demás brazos (BS y BA) [pruebas post-hoc]

AGRADECIMIENTOS

La presente investigación se financió a través del subsidio UBACyT P032 otorgado a María del Rosario Lores Arnaiz, con fondos propios del Instituto de Investigaciones Cardiológicas "Prof. Dr. Alberto C. Taquini" y con fondos propios del autor principal (P. G.). Pablo Galeano posee una beca de postgrado Tipo I del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

BIBLIOGRAFÍA

- CONRAD, C.D.; GALEA, L.A.; KURODA, Y. & MCEWEN, B.S. (1996). Chronic stress impairs rat spatial memory on the Y maze, and this effect is blocked by tianeptine pretreatment. *Behav Neurosci*, 110(6):1321-1334.
- GALEANO, P.; GÓMEZ LLAMBÍ, H.; OTTAVIANO, G.; PAGLIA, N.; MILEI, J. & LORES ARNAIZ, M.R. (2008). Rasgos conductuales y presión arterial en ratas espontáneamente hipertensas (SHR), En Memorias de las XV Jornadas de Investigación y Cuarto Encuentro de Investigadores en Psicología del Mercosur, Tomo I, p. 548-549.
- GATTU, M.; TERRY, A.V.JR.; PAULY, J.R. & BUCCAFUSCO, J.J. (1997). Cognitive impairment in spontaneously hypertensive rats: role of central nicotinic receptors. Part II. *Brain Res*, 771(1):104-114.
- PELLOW, S.; CHOPIN, P.; FILE, S.E. & BRILEY, M. (1985). Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J Neurosci Methods*, 14(3), 149-167.
- TOBLLI, J.E.; GRANA, D.; CAO, G. & MILEI, J. (2007). Effects of ACE inhibition and beta-blockade on plasminogen activator inhibitor-1 and transforming growth factor-beta1 in carotid glomus and autonomic ganglia in hypertensive rats. *Am J Hypertens*, 20(3), 326-334.
- WALSH, R.N. & CUMMINS, R.A. (1976). The Open-Field Test: a critical review. *Psychol Bull*, 83(3), 482-504.

Psychol Bull, 83(3), 482-504.

WYSS, J.M.; CHAMBLESS, B.D.; KADISH, I. & VAN GROEN, T. (2000). Age-related decline in water maze learning and memory in rats: strain differences. *Neurobiol Aging*, 21(5), 671-681.

WYSS, J.M.; KADISH, I. & VAN GROEN, T. (2003). Age-related decline in spatial learning and memory: attenuation by captopril. *Clin Exp Hypertens*, 25(7):455-474.