



112629/13

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

**INTERACCION ENTRE CATECOLAMINAS Y HORMONAS TIROIDEAS
EN LA REACTIVIDAD VASCULAR DE RATAS DE EDAD
AVANZADA NO HIPERTENSAS.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRA EN CIENCIAS MEDICAS**

P R E S E N T A :

MARISELA RUBIO ANDRADE

MEXICO, D. F.

1997

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Tutor académico: Dr. José Ramón Paniagua Sierra
Coasesor: Dr. José Dante Amato Martínez

Investigadores Participantes:

Q.F.B. Guadalupe García Bulnes*
Dr. Héctor Ponce Monter**
Q.F.B. Teodoro Villanueva Tello**
M. en C. Ernesto Rodríguez Ayala*
Dr. Eduardo Tena-Betancourt ***

* Instituto Mexicano del Seguro Social. Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G." Unidad de investigación Médica en Enfermedades Nefrológicas, Centro Médico Nacional Siglo XXI. México, D.F.

** Instituto Mexicano del Seguro Social. Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G." Unidad de investigación Médica en Farmacología, Centro Médico Nacional Siglo XXI. México, D.F.

*** Instituto Mexicano del Seguro Social. Programa de Integración Bioterios. División de investigación Biomédica. Centro Médico Nacional Siglo XXI. México, D.F.

INDICE

	PAGINA
RESUMEN	4
ANTECEDENTES CIENTIFICOS	6
HIPERTENSION Y ENVEJECIMIENTO	6
EDAD Y HORMONAS TIROIDEAS	10
HORMONAS TIROIDEAS E HIPERTENSION	11
SISTEMA ADRENERGICO Y REACTIVIDAD	13
VASCULAR	
JUSTIFICACION	15
OBJETIVO	16
MATERIAL Y METODOS	17
RESULTADOS	22
DISCUSION	24
CONCLUSION	27
REFERENCIAS	28
TABLAS	35
ESQUEMAS	36
FIGURAS	39

RESUMEN.

INTERACCION ENTRE HORMONAS TIROIDEAS Y CATECOLAMINAS EN LA REACTIVIDAD VASCULAR EN RATAS DE EDAD AVANZADA NO HIPERTENSAS.

INTRODUCCION. Se han descrito cambios en la respuesta vascular a vasoconstrictores y vasodilatadores en seres humanos y en animales de edad avanzada. En esta edad son frecuentes el hipotiroidismo e hipertensión. Se desconoce el papel de la disfunción tiroidea sobre las cifras de presión arterial, catecolaminas plasmáticas y la reactividad vascular en la edad avanzada.

OBJETIVO. Evaluar el efecto de la administración de tiroxina sobre la presión arterial, las catecolaminas plasmáticas y la reactividad vascular en ratas normotensas de edad avanzada con hipotiroidismo espontáneo.

MATERIAL Y METODOS. Se realizó un estudio en ratas macho de la cepa Fisher 344/N, que se caracteriza por desarrollar hipotiroidismo en la edad avanzada. Se midieron los niveles de tiroxina (T4), triyodotironina (T3), tirotrófina (TSH), epinefrina (E) y norepinefrina (NE), y las cifras de presión arterial media en un grupo de ratas jóvenes (3 meses), un grupo de ratas en edad avanzada (18 meses) y un grupo adicional de ratas de 18 meses de edad que se suplementó con 4 µg/kg/48 h de tiroxina vía intraperitoneal. Se determinó la reactividad del músculo liso vascular a NE, metoxamina (MTX), acetilcolina (Ach) y nitroprusiato de sodio (NPS) en anillos aislados de aorta con endotelio intacto de ratas de edad avanzada, controles y suplementadas con tiroxina.

RESULTADOS. Los valores de T3 (41 ± 3 vs 33 ± 2 ng/ml), T4 (2.4 ± 0.2 vs 1.9 ± 0.2 µg/ml) y TSH (49 ± 7 vs 33 ± 2 U/ml) fueron menores y los niveles plasmáticos de E y NE fueron más elevados en el grupo de ratas de edad avanzada que en el grupo de ratas jóvenes ($p < 0.05$). En el grupo tratado con T4 los valores fueron similares a las del grupo de ratas jóvenes. La presión arterial media del grupo de ratas de edad avanzada no tratada fue mayor que en el grupo de edad avanzada tratada con T4 (104.4 ± 4.0 vs 96.8 ± 2.1 mm Hg, $p < 0.05$) y similar a la del grupo de ratas jóvenes (108.8 ± 2.1 mm Hg, ns). La reactividad del músculo liso vascular a vasoconstrictores (NE y MTX) en ratas de edad avanzada fue menor que en ratas tratadas con T4 ($p < 0.01$). También la respuesta a los vasodilatadores (Ach y NPS) fue menor ($p < 0.01$).

CONCLUSION. La suplementación con T4 en ratas de edad avanzada cambia el perfil hormonal de hormonas tiroideas y catecolaminas a uno similar al de ratas jóvenes, y disminuye las cifras de presión arterial. La respuesta a vasoconstrictores y a vasodilatadores está reducida. La suplementación con T4 aumentó la respuesta vascular. Los resultados sugieren que la anomalía de las hormonas tiroideas puede explicar algunas alteraciones vasculares en la edad avanzada.

ABSTRACT**INTERACTION BETWEEN THYROID HORMONES AND CATECHOLAMINES ON VASCULAR REACTIVITY IN AGED NON-HYPERTENSIVE RATS**

INTRODUCTION Changes in vascular response to vasoconstrictors and vasodilators in aged human beings and animals have been reported. In older age, both hypertension and hypothyroidism are frequent conditions. The role of thyroid dysfunction on blood pressure levels, serum catecholamines, and vascular reactivity in aged individuals is unknown.

OBJECTIVE. To assess the effect of age and thyroxin administration on blood pressure, serum catecholamines and vascular reactivity in aged normotensive rats with spontaneous hypothyroidism.

MATERIAL AND METHODS The study was performed in Fisher 344N rats, a strain that develops hypothyroidism with advanced age. Thyroxin (T4), triiodothyronine (T3), thyrotropin (TSH), epinephrine (E), norepinephrine (NE) and mean blood pressure were measured in a group of young rats (3 months), a group of aged rats (18 months) and an additional group of aged rats (18 months) supplemented with 4 µg/kg/48 h of intraperitoneal thyroxin. Reactivity of vascular smooth muscle to NE, methoxamine (MTX), acetylcholine (Ach), and sodium nitroprusside (SN) was assessed in isolated aortic rings with intact endothelium from control and thyroxin supplemented aged rats.

RESULTS. Values of T3 (41±3 vs 33±2 ng/ml), T4 (2.4±0.2 vs 1.9±0.2 µg/ml) and TSH (49±7 Vs 33±2 U/ml) were lower, and plasma levels of E and NE were higher in aged rats than in young rats (p<0.05). In T4 treated group, the values were similar to those of young rats. Mean blood pressure of untreated aged rats was higher than that of T4-supplemented aged rats (104.4±4.0 vs 96.8±2.1 mm Hg, p<0.05), and similar to that of young rats (108.8±2.1 mm Hg, ns). Vascular smooth muscle reactivity to vasoconstrictors (NE and MTX) in untreated aged rats was lower than that in T4-supplemented aged rats (p<0.01). Response to vasodilators (Ach and SN) was lower too (p<0.01).

CONCLUSION. T4 supplementation in aged rats changes the hormonal profile of thyroid hormones and catecholamines to one similar to that in young rats, and reduces blood pressure levels. Response to vasoconstrictors and vasodilators is reduced. Supplementation with T4 restored the vascular response. Data suggest that thyroid abnormalities may explain some vascular disorders in aging.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento es parte de la escala cronológica en el ciclo de la vida. Se relaciona con una categoría de desarrollo en una dimensión cuantitativa y representa una posición específica en las etapas del crecimiento, con cambios que progresan a diferente velocidad en los diversos sistemas corporales y se manifiestan en todas las funciones y estructuras del cuerpo (1). Puede variar su grado en los diferentes individuos por factores extrínsecos, como estilo de vida o ambiente. Con la edad aumentan la variabilidad biológica y la frecuencia de enfermedades que se han considerado relacionadas con la edad o dependientes de ella. Esto hace que sea difícil diferenciar si un cambio es propio del envejecimiento normal o es parte de una enfermedad crónica degenerativa, como es el caso de la hipertensión arterial (2,3).

HIPERTENSION Y ENVEJECIMIENTO

Epidemiología. El incremento de la presión arterial es un fenómeno comúnmente observado en sociedades occidentales (4-5), está relacionado con la constitución física, la dieta y la actividad física (3). Así la presión diastólica tiende a elevarse entre los 50 y 60 años, y después tiende a declinar. La presión sistólica, por el contrario, se eleva linealmente con la edad (6). Después de los 60 años, la mujer tiene la presión arterial más alta que el hombre (5).

Mientras que la hipertensión afecta a aproximadamente al 24% de los adultos jóvenes de sociedades industrializadas y a un porcentaje ligeramente menor en países en desarrollo (4,7), la prevalencia es superior al 60% entre individuos mayores de 60 años y afecta por igual a sujetos de diversos grupos étnicos (8,9). La proporción no es fija, se ha calculado desde 22% hasta 76% (4,5,9). Esta amplia variación se debe a que no existe consenso en las cifras "normales" de presión arterial en ancianos y a que la metodología utilizada para la medición no es la misma en las diferentes investigaciones (5,8,10-13).

La hipertensión arterial es un problema de salud pública de gran importancia en este grupo de edad debido a que es el factor de riesgo más importante para la mortalidad cardiovascular y morbilidad por infarto del miocardio y enfermedad vascular cerebral (13-17).

A pesar de su elevada frecuencia, el aumento de la presión arterial con la edad no es un hallazgo universal. En seres humanos de sociedades primitivas no se presenta (6,18-20) y parece haber relación entre hipertensión y hábitos culturales de tipo occidental (3). Estas observaciones sugieren que la hipertensión puede estar relacionada con algunos cambios que acompañan a la edad avanzada y no con el envejecimiento (2,15). De hecho, frecuentemente sólo la presión arterial sistólica se incrementa y la diastólica tiende a mantenerse estable y en algunos casos puede incluso disminuir después de los 50 años (6,9).

Modelos animales. En ratas de diversas cepas no se ha probado que la hipertensión sea acompañante obligado del envejecimiento (21-24). En modelos experimentales de rata, cuando los animales jóvenes se hacen hipertensos,

entran a un patrón adaptativo de cambios que mimetizan los cambios que ocurren con la edad. Esto sugiere que los cambios tienen factores comunes relacionados con alteraciones anatómicas y funcionales (25,26).

Fisiopatología. La función cardiovascular resulta de una compleja interacción entre influencias moduladoras: edad, estilo de vida y enfermedad. A su vez, la presión arterial es el producto del gasto cardíaco y de las resistencias periféricas (esquema 1). Cada uno de ellos tiene componentes aferentes y eferentes que resultan de, o responden a factores neurohumorales, locales o de autorregulación (esquema 2).

En la fisiopatología de la hipertensión arterial en la edad avanzada intervienen todos los factores anteriores y se suman cambios anatómicos, hormonales y funcionales diversos. Algunos de ellos se muestran en el cuadro No. 1 (4,10,27):

Cuadro No. 1

Cambios Cardiovasculares	Cambios renales.
Contractilidad miocárdica ↓	Flujo renal ↓
Gasto cardíaco ↓	Tasa de filtración glomerular ↓
Volumen circulante ↓	Capacidad de manejar cargas de sodio ↓
Índice cardíaco ↓	Sistema renina-angiotensina-aldosterona ↓
Volumen sistólico ↓	Agua corporal total ↓
Tiempo de circulación ↓	

↓= disminuido

Los cambios estructurales en el corazón incluyen hipertrofia ventricular izquierda: en los vasos hay pérdida de fibras elásticas de la capa media, aumento de colágeno y calcio y presencia de ateromas que provocan aumento de rigidez de las grandes arterias, y que a su vez incrementa las resistencias periféricas (4,28,29). Sin embargo, la aterosclerosis al parecer es prevalente sólo en los primates y de más rápida evolución cuanto más longeva sea la especie (30).

Las alteraciones hormonales que se presentan con el envejecimiento son: incremento en las hormonas presoras como las catecolaminas (31,32), y cambios funcionales diversos como reducción en la relajación a acetilcolina dependiente de endotelio (33), respuesta adrenorreceptora disminuida, disminución de la afinidad del receptor o de la respuesta del segundo mensajero y menor la sensibilidad a la estimulación y al bloqueo beta adrenérgico (10).

La respuesta alfa adrenérgica no cambia con la edad, la respuesta beta adrenérgica declina en el músculo liso vascular con una consecuente relajación del músculo liso vascular. También existen niveles más altos de catecolaminas. El papel del calcio es controversial. Al parecer no hay cambios. Sin embargo, los ancianos responden bien a bloqueadores de calcio e incluso disminuyen la presión arterial cuando se les administra calcio (10).

La actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona está disminuida (4), aunque algunos estudios consideran que menos del 20% de los pacientes ancianos tiene valores relativamente altos de renina (10).

Aun cuando los cambios anteriores son muy importantes para la función cardiovascular, existen otros cambios de naturaleza endócrina en el

envejecimiento que pueden estar relacionados con la presión arterial. Uno de estos es la disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides (34)

EDAD Y HORMONAS TIROIDEAS

Epidemiología. El hipotiroidismo es frecuente entre los sujetos mayores de 65 años (34,35). La prevalencia en la población general varía desde 0.9% hasta 14.4% (36), y en la de edad avanzada de 0.9% hasta el 17.5% (37). Aunque en general se acepta como promedio 2% de la población de cualquier edad y superior a 5.9% en la población femenina de edad avanzada (57). La variabilidad se debe probablemente a la raza, ingesta ambiental de yodo, así como al método diagnóstico usado.

El patrón hormonal frecuentemente observado es disminución ligera de T3 y T4 totales y de sus fracciones libres, así como del índice de T4 libre (37,39-43). La elevación de la TSH puede no observarse debido a que la síntesis y liberación están disminuidas (44,45) o bien el mecanismo de retroalimentación está suprimido (46,47). En pacientes ancianos con enfermedades agudas o crónicas subyacentes puede aparecer el síndrome de enfermedad eutiroidea (48).

Modelos animales. Se ha establecido que en ratas de edad avanzada existe una disminución en las concentraciones de T3 y sobre todo de T4 en comparación con ratas jóvenes en varias cepas sin modificación de TSH (49,50-52), ya que la regulación de ésta depende más de las concentraciones de hormonas tiroideas en hipófisis que de sus niveles circulantes con niveles en dicho sitio similares en

ratas jóvenes y viejas, y en relación con actividad aumentada de la 5'-deiodinasa tipo I y especialmente tipo II a ese nivel (52,53).

HORMONAS TIROIDEAS E HIPERTENSION

Fisiología. Las hormonas tiroideas tienen efectos directos e indirectos sobre el sistema cardiovascular, tanto a nivel central como periférico. El efecto directo a nivel central es aumentar la contractilidad miocárdica por aumento en la síntesis de proteínas miocárdicas, especialmente alfa-miosina, y a nivel periférico relajar el músculo liso vascular. El efecto indirecto es a través de los cambios hemodinámicos que se producen por el aumento en la tasa metabólica basal, así como aumento de volumen sanguíneo, de volumen plasmático y de masa eritrocitaria. A nivel periférico, el efecto indirecto de las hormonas tiroideas es disminuir las resistencias periféricas por vasodilatación local como respuesta al aumento de respiración celular. Esto modifica la presión arterial diastólica y en forma refleja eleva el gasto cardíaco, e incrementa la presión arterial. El efecto directo es alteración del flujo sodio/potasio de las células del músculo liso vascular que altera el tono causando vasodilatación (54).

Otro mecanismo por el cual las hormonas tiroideas tienen efecto sobre la presión arterial es por su acción reguladora sobre diferentes sistemas hormonales con propiedades vasomotoras. En el hipotiroidismo, los niveles séricos de catecolaminas se encuentran aumentados y hay estudios que indican que se normalizan al corregirse la deficiencia tiroidea (55-60). Se altera la

producción hepática de angiotensinógeno aldosterona factor natriurético auricular y la vasopresina (38)

Tanto el hipertiroidismo como el hipotiroidismo pueden ser causa de hipertensión arterial aunque por diferentes vías. En el hipertiroidismo, el incremento es principalmente de la presión sistólica por aumento del gasto cardiaco con resistencias periféricas disminuidas. En el hipotiroidismo, la hipertensión es predominante diastólica, causada por el aumento de resistencias periféricas (38)

Hipotiroidismo. Desde hace más de 30 años se ha registrado interés en analizar la relación entre función tiroidea e hipertensión, primero a nivel experimental (61) y luego por registro de casos clínicos, de los cuales se estableció que la suplementación con extracto tiroideo u hormona tiroidea provoca disminución de las cifras de presión arterial en los pacientes hipotiroideos hipertensos (62-64). Investigaciones subsecuentes en la misma línea de estudios con grupo control han documentado la mayor prevalencia de hipertensión arterial en pacientes hipotiroideos (36,38,65-67), con variaciones de 5 al 42% (38,67,68). En pacientes de edad avanzada, el hipotiroidismo es más frecuente como causa de hipertensión secundaria, con una frecuencia del 6 al 29.2% en pacientes mayores de 60 años (66,69).

La frecuencia de la asociación hipotiroidismo-hipertensión se analiza en diversas comunicaciones y se resume en los siguientes cuadros.

Cuadro No. 2
PREVALENCIA DE HIPOTIROIDISMO EN HIPERTENSION.

AUTOR	AÑO	No. DE PACIENTES	FRECUENCIA	PACIENTES	REFERENCIA
Anderson	1994	4429	3%	Sólo HTA secundaria Todas edades Selección en 2º nivel	72
Streeten	1988	688	3.6%	Pacientes de 2º nivel	32

Cuadro No. 3
PREVALENCIA DE HIPERTENSION EN HIPOTIROIDISMO

AUTOR	AÑO	No. DE PACIENTES	FRECUENCIA	PACIENTES	REFERENCIA
Endo	1979	55	45.4%	Solo mujeres Todas edades. Tomados de 1601 pac	36
Saito	1983	169	14.8%	Todas edades Dx. tiroiditis	62
Streeten	1988	40	40%	Dx. tirotoxicosis	32

SISTEMA ADRENERGICO Y REACTIVIDAD VASCULAR

Existe hiperactividad del sistema simpático en diferentes formas de hipertensión humana y experimental. Los hipertensos jóvenes tienen concentraciones de norepinefrina mayores que los controles normotensos (31). Lo mismo ocurre en hipertensos de edad avanzada (32). Los sujetos de edad avanzada normotensos o hipertensos tienen aumento en los niveles de catecolaminas comparados con sus controles jóvenes (32, 70). No sólo en la hipertensión, también en la obesidad y en el hipotiroidismo existe elevación de catecolaminas (71,72). Estas dos situaciones, como se ha mencionado son frecuentes en el anciano (69,73).

La modulación adrenérgica del tono vascular en edad avanzada está alterada con disminución en la respuesta a beta bloqueadores, y normal la respuesta alfa adrenérgica (74). Este mismo fenómeno se observa asociado a la hipertensión arterial. En estos sujetos existe también una correlación positiva entre los niveles de catecolaminas y las cifras de presión arterial (75).

En el hipotiroidismo al igual que el hipertirodismo, está alterado el control del sistema cardiovascular por noradrenalina y adrenalina y la respuesta a medicamentos vía alfa receptores (76). Además, está también disminuido el número de receptores alfa y beta, con mayor reducción en el número de receptores beta y aumento en la sensibilidad a opiáceos (76,77).

Por último, es interesante destacar que los cambios en los diferentes parámetros hemodinámicos en el hipotiroidismo son similares a los del sujeto de edad avanzada. Por ejemplo, la disminución del gasto cardíaco, el incremento en las resistencias periféricas (38) y la elevación de catecolaminas (54) (esquema 3).

Los estudios actuales sobre la hipertensión arterial en la vejez están más orientados a la epidemiología, tratamiento y factores de riesgo que al estudio de los diferentes elementos fisiopatológicos por separado, porque el análisis de más de uno de ellos a la vez se dificulta, ya que se sobreponen los cambios propios de la edad y los producidos por enfermedades frecuentes en la vejez.

JUSTIFICACIÓN

Los diferentes estudios referidos en las secciones previas, permiten hipotetizar que la elevación de la presión arterial en sujetos de edad avanzada, puede tener, entre otras causas, a la disminución de la función tiroidea como mecanismo fisiopatológico. El problema puede abordarse de diferentes maneras. Pero debido a los antecedentes de interacción de las hormonas tiroideas con catecolaminas y reactividad vascular, se decidió enfocar el estudio en este aspecto particular.

La selección de los sujetos de estudio es un problema adicional. En seres humanos, el análisis de la reactividad vascular requiere de maniobras invasoras no exentas de riesgo y por otra parte, la administración de hormonas requiere de justificación específica por las posibles complicaciones en sujetos con enfermedad vascular subyacente, sintomática o no.

En modelos experimentales, el estudio puede tener ventajas en cuanto a factibilidad. Sin embargo, en los modelos más comunes de hipertensión, como las ratas con hipertensión espontánea, se han informado diferentes alteraciones tiroideas (77,78) y en los modelos de hipertensión por esteroides se alteran otros sistemas hormonales que pueden sesgar los resultados de reactividad vascular. Más aún, la hipertensión por sí misma produce cambios en la reactividad vascular (80) que impedirían la correcta evaluación del envejecimiento. Por estas razones se decidió hacer el estudio en ratas de edad avanzada no hipertensas. La cepa elegida fue la Fisher 344/N que nos permite algunas ventajas: es una cepa

conocida y disponible. Tiene la característica de ser normotensa cuando envejece y desarrolla hipotiroidismo central espontáneo en la edad avanzada (52)

OBJETIVO

El objetivo del presente trabajo es evaluar el efecto de la administración de tiroxina sobre la presión arterial, las catecolaminas plasmáticas y la reactividad vascular en ratas normotensas de edad avanzada con hipotiroidismo espontáneo.

MATERIAL Y METODOS

ESTUDIO DE LAS INTERACCIONES IN VIVO.

Se diseñó un experimento de tres grupos independientes en ratas macho de la cepa Fisher 344/N. Los grupos estaban formados por al menos 7 animales cada uno, de la siguiente manera

Grupo I: Ratas jóvenes de 3 meses de edad

Grupo II: Ratas de edad avanzada, de 18 meses de edad, controles

Grupo III: Ratas de edad avanzada, de 18 meses de edad, tratadas con tiroxina.

A los tres grupos se les realizó medición de presión arterial directa, de catecolaminas y hormonas tiroideas.

Descripción de los procedimientos. Se utilizaron ratas macho de la cepa Fisher 344/N de 3 meses y 18 meses de edad, del Bioterio de Control de Calidad del IMSS, las cuales llevan un riguroso control de salud, con determinaciones periódicas de parasitosis, enfermedades infecciosas, con control de alimentos y de líquidos.

Al grupo III se le administró 4 µg/kg de tiroxina diluida en una mezcla de NaOH al 0.1 N y etanol al 95% cada 48 h por vía intraperitoneal en un volumen final de 0.1 ml/100g de peso durante cuatro semanas, al cabo de las cuales se les realizaron las mismas pruebas que a los otros dos grupos

Todas se mantuvieron en bioterio, con libre acceso al agua y con ciclos de 12 hs de luz-oscuridad. La dieta fué con alimento comercial (Purina Chow Purina, México). Los animales se examinaron al iniciar el protocolo, y se descartaron los que tuvieron alteraciones patológicas macroscópicas.

Procedimiento anestésico. Previa sujeción manual se procedió a la aplicación parenteral IM en cuádriceps izquierdo de 50 mg/kg de peso de ketamina así como 10 mg/kg de peso de dehidrobenzoperidol y se esperó 5 minutos para realizar tricotomía de región inguinal.

Procedimiento de registro de presión arterial media. Una vez sujeto el animal a una superficie de neopreno especialmente diseñada para facilitar su movilizaci3n, se realizó una incisi3n en regi3n inguinal, se disec3 por planos hasta llegar a paquete vasculonervioso inguinal y luego se procedió a canalizar la arteria inguinal con un catéter de silic3n flexible (p50), que se conect3 al polígrafo (Grass Modelo 7D) previamente calibrado.

Se esper3 un tiempo de 5 minutos para estabilizaci3n de presi3n arterial y luego se obtuvo el registro de la misma durante 20 minutos. Una vez terminado el procedimiento, se efectu3 la toma de muestra sanguínea por puncci3n de la aorta abdominal a trav3s de incisi3n y disecci3n abdominal. La muestra sanguínea se deposit3 en tubos con 20 microlitros de una soluci3n que contenía 90 mg de EDTA y 60 mg de glutati3n reducido por cada ml de sangre en el tubo.

La sangre extraída de inmediato se centrifug3 a 3,000 rpm por 10 minutos a la temperatura de -4 °C, y se almacen3 el plasma en alícuotas a -70 °C hasta su procesamiento.

Procedimientos bioquímicos. Las mediciones de T3 y T4 se realizaron por radioinmunoanálisis con estuches comerciales (Amersham. UK), se hizo las correcciones para estándares de rata. La TSH se midió con un análisis específico para rata (Amersham. UK). Las catecolaminas se midieron con HPLC. Todas las mediciones se realizaron por duplicado.

ESTUDIO DE REACTIVIDAD IN VITRO

Se diseñó un experimento de dos grupos independientes en ratas macho de la cepa Fisher 344/N. Los grupos estaban formados de la siguiente manera.

Grupo I: Ratas de edad avanzada de 18 meses de edad, controles, n=8.

Grupo II: Ratas de edad avanzada de 18 meses de edad, tratadas con tiroxina (4 mg/kg/48h por 4 semanas), n=10.

Las contracción aórticas fueron inducidas con dos diferentes agonistas contráctiles, con efecto directo sobre músculo liso vascular: norepinefrina y metoxamina (Sigma Chemical Co.); y la vasodilatación con fármacos con diferente acción: cloruro de acetilcolina (Sigma Chemical Co.) y nitroprusiato de sodio (Merck).

A los dos grupos se les realizó el mismo procedimiento que en el experimento anterior, y después del sacrificio, se obtuvieron anillos de aorta torácica libres de grasa y tejido conjuntivo perivascular, con especial cuidado de mantener el endotelio intacto. Los anillos de 5 mm de longitud se montaron en dos alambres de acero inoxidable en forma de L, introducidos cuidadosamente por el

lumen, una punta del alambre se unió con hilo de seda a la cámara de tejidos aislados y la otra punta a un transductor de fuerza FT03C Grass Model conectado a un Polígrafo Grass Model 7 para medir la contracción isométrica. Se agregó a la cámara la solución Ringer-Krebs que contenía (mM) NaCl 120, KCl 4.7, KH_2PO_4 1.2, MgSO_4 1.2, NaHCO_3 25, CaCl_2 2.5, glucosa 11, burbujeado con una mezcla gaseosa de 5% CO_2 en oxígeno en un baño de flujo continuo y temperatura constante de 37°C . El tejido fue tensionado con una carga de 1 g y posteriormente equilibrado por un período de 45 minutos, se corroboró la integridad de músculo liso vascular por medio de la respuesta de contracción a KCl 60 mM. Hasta obtener dos respuestas similares al estímulo de K^+ 60 mM se inicia el protocolo experimental, esta respuesta se considera como una contracción de referencia 100%. Una vez que la respuesta mostró un trazo de estabilización por 15 minutos sobre la línea basal, se inició la adición de agonistas a concentraciones diferentes. Después de cada dilución de fármacos, se procedió a efectuar lavado con solución de Krebs-Ringer por dos ocasiones y se aplicó la siguiente dilución del medicamento.

Se construyeron las curvas concentración respuesta a la NA, MTX, Ach. y NPS no acumulativas. Las concentraciones de los fármacos se expresan como logaritmo negativo (log) de la concentración molar (M). Las respuestas de vasoconstricción y de vasorelajación se expresan como porcentaje (%), considerando la respuesta vasoconstrictora inducida por K^+ 60 mM como 100%

Análisis estadístico Para efectuar los cálculos estadísticos, los valores son expresados como media (\bar{x}) \pm error estándar (EE). La comparación entre grupos

se realizó por medio de análisis de varianza de una vía (ANOVA) y la comparación de los valores de la curva de respuesta de reactividad vascular por medio de ANOVA de dos vías (81)

RESULTADOS:

Las ratas de edad avanzada tuvieron mayor peso que las jóvenes (452.9 ± 8.2 vs 324.5 ± 8.6 g) ($p < 0.01$) y el tratamiento con tiroxina no lo modificó (450.6 ± 9.1 g)(ns) (Figura 1)

Tampoco hubo diferencias entre la presión arterial media de las ratas jóvenes y la de las ratas viejas. (108.8 ± 2.1 vs 104.0 ± 4.0 mm Hg) (ns). en cambio con el tratamiento con tiroxina sí se modificó, encontrando cifras menores en comparación a ambos grupos no tratados (96.8 ± 2.1 mmHg)($p < 0.05$)(Figura 2).

Las concentraciones de T4 y T3 fueron menores en el grupo de edad avanzada no tratado en relación con las jóvenes (1.9 ± 0.2 μ g/dl y 33.1 ± 2.3 ng/dl vs 2.4 ± 0.2 μ g/dl y 40.7 ± 3.1 ng/dl respectivamente) ($p < 0.01$), y también con el grupo tratado (2.9 ± 0.3 μ g/dl y 43.9 ± 5.4 ng/dl) ($p < 0.01$). en cambio existieron valores similares entre el grupo tratado y el de ratas jóvenes (ns)(Figuras 3 y 4)

El comportamiento de TSH fue diferente. Se encontraron los valores más bajos en el grupo tratado que en los otros dos (29.3 ± 1.5 mU/dl) ($p < 0.05$). pero también había diferencias entre éstos, cuantificando los valores más altos en el grupo de ratas jóvenes (48.9 ± 7.3 vs 33.1 ± 1.9 mU/dl) ($p < 0.05$) (Figura 5).

Se encontró un nivel más alto de norepinefrina en el grupo de edad avanzada no tratado al compararlo con el grupo de jóvenes (268.0 ± 23.8 vs 201.5 ± 29.2 pg/dl) ($p < 0.05$) y este valor disminuyó incluso aun más en el grupo ya

tratado (170.3 ± 23.7 pg/dl) (Figura 6). El mismo patrón tuvo la epinefrina ($p < 0.05$) (Figura 7).

En la respuesta de los anillos de aorta a los vasoconstrictores epinefrina y metoxamina fue mayor la vasoconstricción en el grupo tratado con tiroxina. Es mayor la diferencia en la respuesta a metoxamina ($p < 0.01$) que a noradrenalina ($p < 0.05$). (Figuras 8 y 9). En la reactividad a los vasodilatadores, la respuesta fue mayor en el grupo tratado en comparación con el no tratado ($p < 0.01$). Es más evidente esta diferencia en la respuesta a acetilcolina (Figuras 10 y 11).

DISCUSION

Los resultados de este estudio muestran que en ratas macho de la cepa Fisher 344/N de edad avanzada existe disfunción central del eje hipotálamo-hipófisis-tiroideas, con normotensión y niveles elevados de catecolaminas, y que la administración de T4 disminuye las cifras de TA, así como los niveles plasmáticos de catecolaminas, y aumenta la respuesta vascular a alfa adrenérgicos y vasodilatadores como acetilcolina y nitroprusiato.

Los cambios en las hormonas tiroideas se han documentado ya en cepas de ratas no hipertensas, como la Fisher 344/N, en la cual la edad avanzada se caracteriza por cambios de tipo central, con producción deficiente de TRH (52). En cepas comúnmente utilizadas como modelos de hipertensión arterial también hay cambios tiroideos (82). Las ratas espontáneamente hipertensas tienen concentraciones plasmáticas elevadas de TSH y concentraciones en límites normales bajos de T3 y T4, acompañadas de crecimiento y cambios degenerativos en la glándula tiroidea (78,80,82).

El papel de las alteraciones tiroideas sobre la presión arterial no se ha establecido. Sin embargo existen diversos experimentos que han estudiado el efecto de la tiroxina sobre vasos, pero ninguno específicamente sobre cifras de presión arterial. Existen estudios *in vitro* cuyos datos apoyan en forma indirecta una disminución en las cifras de TA, ya que se ha comprobado que la tiroxina disminuye los receptores adrenérgicos alfa 1 y por lo tanto favorece la vasodilatación al disminuir la vasoconstricción (83). Además tiene efecto directo al inducir la relajación por estimulación de la producción de óxido nítrico derivado

de endotelio y por efecto directo a través de flujo de calcio en músculo liso vascular (84). Por otra parte se ha visto que la T3 produce relajación de anillos de arteria mamaria interna humana (85). En nuestro estudio, en el animal *in vivo*, la tiroxina produjo una disminución significativa de la presión arterial media, lo que concuerda con estos indicadores indirectos *in vitro*.

Hay comunicaciones previas de que la epinefrina en tejidos no cambia con la edad (86). En nuestro estudio las concentraciones séricas sí aumentan con la edad y se modificaron con la administración de T4.

Hay diversos estudios sobre reactividad vascular. El hipotiroidismo se ha relacionado con menor respuesta beta adrenérgica y respuesta conservada alfa adrenérgica en anillos de aorta y vasos de resistencia (87-88). El fenómeno parece ser general y se observa también en preparaciones no vasculares (89). En animales hipotiroideos se ha descrito menor respuesta a vasodilatadores como acetilcolina y nitroprusiato. (87,90) Esto puede estar en función con la disminución en los β receptores en los vasos de las ratas hipotiroideas (89).

Es interesante señalar que en ratas y seres humanos de edad avanzada también se han encontrado cambios en la reactividad vascular semejantes a los descritos en hipotiroidismo como respuesta conservada a alfa adrenérgicos y disminución en la respuesta a acetilcolina y nitroprusiato (91-93).

La reactividad vascular también puede verse afectada por la hipertensión: en ésta no hay alteración de la sensibilidad a epinefrina y norepinefrina, pero sí en la constante de afinidad para epinefrina (94). En la edad avanzada está

reducido el efecto inhibitor del endotelio contra la contracción por epinefrina y endotelina. Lo mismo ocurre en hipertensión con modelos animales de HSR (95).

Recientemente se han mostrado evidencias de que los cambios en la función mioendotelial en ratas HSR de edad avanzada obedecen a mecanismos diferentes. La hipertensión se asocia a incremento de prostaglandinas H₂ y la edad a disminución de la producción de óxido nítrico (96). Los resultados obtenidos son sugestivos de que en ratas de edad avanzada hay cambios en la función mioendotelial dependientes de las alteraciones tiroideas, puesto que la administración de tiroxina fue suficiente para incrementar la respuesta a vasoconstrictores y sobre todo a vasodilatadores.

Previamente se había informado la reducción en la relajación dependiente de endotelio en edad avanzada (97), con menor sensibilidad a nitroprusiato de sodio (91), independiente del reposo prolongado. Por otra parte algunos trabajos apoyan lo contrario: aumento de la vasodilatación por acetilcolina (98). La diferencia en las preparaciones usadas podría ser la principal causa de las discrepancias: los diferentes protocolos, que involucran cambios en factores fundamentales como la preparación vascular, la duración de la administración de T₄, el uso de anestesia o el análisis estadístico empleado.

Los cambios en la reactividad vascular no pueden extrapolarse para explicar la hipertensión de la edad avanzada. A pesar de lo anterior, es atractivo señalar que los animales ancianos tratados con tiroxina tuvieron presión arterial menor a la de los animales jóvenes. Esto indica que la elevación de las catecolaminas puede tener un papel fisiopatológico a pesar de la menor

respuesta vasoconstrictora y orientando hipótesis sobre la similitud entre la molécula de hormona tiroidea y la de catecolaminas (99).

Indudablemente el hipotiroidismo y los cambios asociados en catecolaminas y reactividad vascular no son suficientes para explicar todos los casos de hipertensión en la edad avanzada, pero los resultados de este estudio de los efectos que las hormonas tiroideas tienen sobre la reactividad vascular orientan estudios hacia otras líneas de investigación que amplifiquen esta interacción.

La evidencia de los cambios producidos por la tiroxina en parámetros bioquímicos, hemodinámicos y fisiológicos tienen como punto central pequeños vasos de resistencia, e involucran tal vez una serie de factores locales que podrían explicar, bajo la perspectiva de la biología vascular, un nuevo paradigma en la etiopatogenia de la hipertensión en la edad avanzada (100).

CONCLUSION

Los resultados muestran que con la edad avanzada las ratas Fisher 344/N tienen hipotiroidismo central, el cual altera las catecolaminas circulantes, la reactividad vascular y la función endotelial reduciendo la respuesta a vasoconstrictores alfa adrenérgicos y la respuesta a acetilcolina y nitroprusiato. Esta información sugiere que algunos cambios vasculares y de la regulación de la presión arterial observados en la edad avanzada pueden deberse a alteraciones endocrinas coincidentes con la edad avanzada y no a cambios endoteliales primarios del envejecimiento.

REFERENCIAS

- 1 Butler R.N. The challenge of geriatric medicine. En Wilson J.D., Braunwald E., Isselbacher K.J., Martin J.B., Fauci A.S., Root R.K. (eds) *Harrison's Principles of Internal Medicine* Mc Graw-Hill Inc. New York, 1991, 12th Ed. p 16-19.
- 2 Peterson Monte. Physical aspects of aging: Is there such a thing as "normal" ? *Geriatrics* 1994; 49: 45-49.
- 3 Horan M.J., Steinberg G.M., Dunbar J.B., Hadley E.C. Summary of NIH Workshop on blood pressure regulation and aging. *Hypertension* 1986; 8:178-180.
- 4 Abrams W.B. Pathophysiology of hypertension in older patients. *Am J Med.* 1985 (Suppl3B) :7-13.
- 5 Emeriau J.P., Decamps A., Manciet G., Dupuy-Braud E., Galley P. Hypertension in the elderly. *Am J Med* 1988; 84; (suppl 1B): 92-97.
- 6 McFate Smith William. Epidemiology of hypertension in older patients. *Am J Med* 1988; 85 (suppl3B) : 2-6.
- 7 Burt V.L., Whelton P., Roccella E.J., Brown C., Cutler J.A., Higgins M., Horan M.J., Labarthe D. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995; 25: 305-313.
- 8 Fletcher A., Bulpitt C. Epidemiology of the hypertension in the elderly. *J Hypertens* 1994; 12(6 Suppl.): S3-S5.
- 9 Trenkwalder P., Ruland D., Stender M., Geghard J., Trenkwalder C., Lydtin H., Hense H-W. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in a population over the age of 65 years. results from the Starnberg Study on Epidemiology of Parkinsonism and Hypertension in the Elderly (STEPHY). *J Hypertens* 1994; 12: 709-716.
10. Applegate W.B. Hypertension in elderly patients. *Ann Intern Med* 1989; 110:901-915.
11. Hollenberg N.K. Hypertension in an aging population: problems and opportunities. *Am J Med* 1991; 90(Suppl4B): 1S-2S.
12. Schoenberger J.A. Epidemiology and evaluation. Steps toward hypertension treatment in the 1990s. *Am J Med* 1991; 90(Suppl4B): 35-75.
13. Burnis J.F. Practical considerations in treating the elderly hypertensive patient. *Am J Med* 1991; 90(supplB): 28s-31s.

- 14 Glynn R J., Field T S., Rosner B., Hebert P R., Taylor J O., Hennekens C H. Evidence for a positive linear relation between blood pressure and mortality in elderly people. *Lancet* 1995; 345: 825-829.
- 15 Byyny R.L. Hypertension in the elderly. In: *Hypertension, Pathophysiology, diagnosis and Management*, edited by J.H. Laragh and B.M. Brenner. Raven Press, Ltd., New York 1990: 1869-1887.
- 16 Medical Research Council trial of treatment in older adults: principal results. *Br Med J* 1992; 304: 4305-4312.
- 17 Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255-3264.
- 18 Lowenstein F.W. Blood Pressure in relation to age and sex in the tropics and subtropics: a review of the literature and an investigation in two tribes of Brazil Indians. *Lancet* 1961; 1: 389-392.
- 19 Maddocks Y. Possible absence of essential hypertension in two Pacific Island populations. *Lancet* 1961; 2: 396-399.
20. Sinnet P.F., Whyte H.M. Epidemiological studies in total highland population, Tusikenta, New Guinea. Cardiovascular disease and relevant clinical, electrocardiographic, radiological, and biochemical findings. *J Chronic Dis* 1973; 26: 265-290.
- 21 McCarty R. Sympathetic-adrenal medullary and cardiovascular responses to acute cold stress in adult and aged rats. *J Auton Nerv Syst* 1985; 12: 15-22.
22. Docherty J.R. Aging and the cardiovascular system. *J Autonom Pharmacol* 1986; 6: 77-84.
23. Friedman S.M., Middleton A.G., Friedman C.L. Diminished blood pressure lability in aging rats. *Gerontologia* 1958; 2: 47-54.
24. Lee J.C., Karpeles L.M., Downing S.E. Age related changes of cardiac performance in male rats. *Am J Physiol* 1972; 222: 432-438.
25. Lakkata E.G. Arterial pressure and aging. *Int J Cardiol* 1989; 25(suppl 1): s81-s89.
26. Folkow B. The pathophysiology of hypertension. Differences between young and elderly patients. *Drugs* 1993; 46(suppl2): 3-7.
27. Beck L.H., Burkart J.M. The renal system and urinary tract. Ageing changes in renal function. In *Principles of geriatric medicine and gerontology*. Ed. Mc Graw-Hill. 1990.
28. Lakkata E.G., Gerstenblith G. The cardiovascular system. Alterations in circulatory Function. In *Principles of geriatric medicine and gerontology*. Ed. Mc Graw-Hill. 1990.

- 29 De Villa L.F., Ruilope L.M., Alcázar de la Ossa J.M., Rodicio J.L. Hipertensión en el anciano. En: Tratado de Hipertensión. Rodicio J.L., Romero J.C. Editorial Salvat.
- 30 Tracey R.E., Johnson L.K. Aging of a class of arteries in various mammalian species in relation to the life span. *Gerontology* 1994; 40: 291-297.
- 31 Lake R.C., Ziegler M.G., Coleman M.D., Kopin I.J. Age-adjusted plasma norepinephrine levels are similar in normotensive and hypertensive subjects. *N Eng J Med* 1977; 296: 208-209.
- 32 Goldstein D.S. Plasma catecholamine and essential hypertension. An analytical review. *Hypertension* 1983; 5: 86-89.
- 33 Taddei S., Virdis A., Mattei P., Ghiadoni L., Gennari A., Fasolo C.B., Sudano I., Salvetti A. Aging and endothelial function in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *Circulation*. 1995; 91: 1981-1987.
- 34 Lloyd W.H., Goldberg I.J.L. Incidence of hypothyroidism in the elderly. *Br Med J* 1961; 2: 1256-1259.
- 35 Jefferys P.M., Farran H.E.A., Hoffenberg R. Thyroid-function tests in the elderly. *Lancet* 1972; 1: 924-927.
- 36 Endo T., Komiya I., Tsukui T., Yamada T., Izumiyama T., Nagata H., Kono S., Kamata K. Re-evaluation of a possible high incidence of hypertension in hypothyroid patients. *Am Heart J* 1979; 98: 684-688.
- 37 Robushi G., Safran M., Braverman L.E., Gnudi A., Roti E. Hypothyroidism in the elderly. *Endocrine Rev* 1987; 8: 142-153.
- 38 Klein Irwin. Thyroid hormone and blood pressure regulation. In: *Hypertension, Pathophysiology, diagnosis and Management*, edited by J.H. Laragh and B.M. Brenner. Raven Press, Ltd., New York 1990: 1661-1674.
- 39 Rosenbaum R.L., Barzel U.S. Levothyroxine replacement dose for primary hypothyroidism decreases with age. *Ann Intern Med* 1982; 96: 53-55.
- 40 Spaulding S.W. Age and the thyroid. *Endoc Metab Clin* 1987; 6: 1013-1025.
- 41 Rubenstein H.A., Butler W.P.Jr, Werner S.C. Progressive decrease in serum triiodothyronine concentrations with human aging: radioimmunoassay following extraction of serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 37: 247-253.
- 42 Sawin C.T., Chopra D., Azizi F., Mannix J.E., Bacharach P. The aging thyroid. Increased prevalence of elevated serum thyrotropin levels in the elderly. *JAMA* 1979; 242: 247-250.
- 43 Lipson A., Nickoloff E.L., Hsu T.H., Kasecamp W.R., Drew H.M., Shakir R., Wagner H.N Jr. A study of age-dependent changes in thyroid function tests in adults. *J Nucl Med*; 1981; 20: 1124-1130.

-
44. Van Coevorden A., Laurent E., Decoster C., Kerkhofs M., Neve P., Van Cauter E., Mockel J. Decreased basal and stimulated thyrotropin secretion in healthy elderly men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989; 69: 177-185.
 45. Barreca T., Franceschini R., Messina V., Bottaro L., Rolandi E. 24-hour thyroid-stimulating hormone secretory pattern in elderly men. *Gerontology* 1985; 31: 119-123.
 46. Lewis G.F., Alessi C., Imperial J. G., Refetoff S. Low serum free thyroxine index in ambulating elderly is due to a resetting of the threshold of thyrotropin feedback suppression. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 73: 843-849.
 47. Sawin C.T., Castelli W.P., Hershman J.M., McNamara P., Bacharach P. The aging thyroid: thyroid deficiency in the Framingham Study. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1386-1388.
 48. Rohlf C.A., Ober K.P. The endocrine response to critical illness. *Med Clin North Am* 1995; 79: 211-224.
 49. Klug T.L., Adelman R.C. Altered hypothalamic-pituitary regulation of thyrotropin in male rats during aging. *Endocrinology* 1979; 104: 1136-1142.
 50. Cizza G., Brady L. S., Calogero A.E., Bagdy G., Lynn A.B., Kling A., Blackman M.R., Chrousos G.P., Gold P.W. Central hypothyroidism is associated with advanced age in male Fisher 344/N rats: in vivo and in vitro studies. *Endocrinology* 1992; 131: 2672-2680.
 51. Chen H.J., Walfish P.G. Effects of age and testicular function on the pituitary-thyroid system in male rats. *J Endocr* 1979; 82: 53-59.
 52. Donda A., Lemarchand-Béraud T. Aging alters the activity of 5'-deiodinase in the adenohypophysis, thyroid gland, and liver of the male rat. *Endocrinology* 1989; 124: 1305-1309.
 53. Pekary A.E., Mirell C.J., Turner Jr. L.F., Walfish P.G., Hershman J.M. Hypothalamic secretion of thyrotropin releasing hormone declines in aging rats. *J Gerontol* 1987; 42: 447-450.
 54. Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Am J Med* 1990; 88: 631-637.
 55. Christensen N.J. Increased levels of plasma noradrenaline in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 35: 359-363.
 56. Stoffer S.S., Jiang N.S., Gormars C.A. Plasma catecholamines in hypothyroidism and hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 36: 587-589.
 57. Coulombe P., Dussault J.H., Walker P. Plasma catecholamine concentrations in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Metabolism* 1976; 25: 973-979.

-
- 58 Coulombe P., Dussault J.H., Letarte J., Simard S.J. Catecholamine metabolism in thyroid diseases. I. Epinephrine secretion rate in hyperthyroidism and hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42: 125-131.
- 59 Coulombe P., Dussault J.H., Walker P. Catecholamine metabolism in thyroid disease. II. Norepinephrine secretion rate in hyperthyroidism and hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 44: 1185-1189.
- 60 Levey S. Catecholamine thyroid hormone interactions and the cardiovascular manifestations of hyperthyroidism. *Am J Med* 1990; 88: 642-646.
- 61 Aoki K. Experimental Studies on the relationship between endocrine organs and hypertension in spontaneously hypertensive rats. III. Role of the endocrine organs and hormone. *Jpn Heart J.* 1964; 5: 57-68.
- 62 Menof P. The Thyroid and atherosclerotic arterial disease. *S Afr Med J* 1973; 47: 2315-2325.
- 63 Menof P. High blood pressure and thyroid insufficiency-recent developments. *S Afr Med J* 1967; 41: 505-508.
- 64 Streeten H.P., Anderson G.H., Howland T., Chiang R., Smulyan H. Effects of thyroid function on blood pressure. Recognition of hypothyroid hypertension. *Hypertension* 1988; 11: 78-83.
- 65 Saito Y., Saruta T. Hypertension in thyroid disorders. *End Metab Clin Nort Am* 1994; 23: 379-386.
- 66 Saito I., Ito K., Saruta T. Hypothyroidism as a cause of hypertension. *Hypertension* 1983; 5: 112-115.
- 67 Richards A.M., Nicholls M.G., Espiner E.A., Ikram H., Turner J.G., Brownlie B.E.W. Hypertension in hypothyroidism: arterial pressure and hormone relationships. *Clin Exp Hypertension* 1985; A7: 499-514.
- 68 Bing R.F., Briggs S.J., Burden A.C., Russell G.I., Swales J.D., Thurston H. Reversible hypertension and hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1980; 13: 339-342.
- 69 Anderson G.H., Blakeman N., Streeten D.H. The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients. *J Hypert* 1994; 12: 609-615.
- 70 Franco-Morselli R., Elghozi J.J., DiGiulio S., Meyer P. Increased plasma adrenaline concentrations in benign essential hypertension. *Br Med J* 1977; 2: 1251-1254.
- 71 Bray G.A., York D.A., Fislser J.J. Experimental obesity: a homeostatic failure due to defective nutrient stimulation of the sympathetic nervous system. *vit vitam horm* 1989; 45: 121-125.

-
72. Williams G.H. Essential hypertension as an endocrine disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23: 29-44
73. Lesser G.T., Deutsch S., Markofsky J. Use of independent measurement of body fat to evaluate overweight and underweight. *Metabolism* 1971; 20: 792-804
74. Lakatta E.G. Catecholamines and cardiovascular function in aging. *Endocrinol Metab Clin* 1987; 16: 877-891
75. Kiowski W., Buhler F.R., van Brummelen P., Amann W. Plasma noradrenaline concentration and α -adrenoceptor-mediated vasoconstriction in normotensive and hypertensive man. *Clin Sci* 1981; 60: 483-489.
76. Brown L., Amos G., Miller B. Disease induced changes in alpha-adrenoceptor mediated cardiac and vascular responses in rats. *Clin-Exp-Pharmacol-Physiol.* 1994; 21: 721-728
77. Fregly M.J. Thyroid activity of spontaneous hypertensive rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1975; 149: 124-132
78. Werner S.C., Manger W.M., Radichevich Y., Wolff M., von Estroff I. Excessive thyrotropin concentrations in the circulation of the spontaneously hypertensive rat. *Proc Soc Exp Biol Med* 1975; 148: 1013-1017.
79. Kohen M.A., Schindler W.J., Stanton H.C. Thyroid state and vascular reactivity in rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1967; 126: 861-864.
80. Gómez-Sánchez E.P., Zhou M., Gómez-Sánchez C.E. Mineralocorticoids, salt and high blood pressure. *Steroids* 1996; 61: 184-188.
81. Cochran W.G., Cox G.M. Métodos para incrementar la exactitud de los experimentos. En: *Diseños experimentales*. Ed. Trillas 1990: 38-40
82. Bruhn T.O., Jackson I.M. Abnormalities of the thyroid hormone negative feedback regulation of TSH secretion in spontaneously hypertensive rats. *Regul Pept* 1992; 38: 331-230.
83. Han C., Yu G., Zhang Y., Xu K., Qu P., Dong E. Alterations of alpha1-adrenoceptor subtypes in the hearts of thyroxine treated rats. *Eur J Pharmacol* 1995; 294: 593-599.
84. Zwaveling J., Pfaffendorf M., van Zwieten P.A. The direct effects of thyroid hormones on rat mesenteric resistance arteries. *Fundam Clin Pharmacol* 1997; 11: 41-46.
85. Krasner L.J., Wendling W.W., Cooper S.C., Chen D., Hellman S.K., Eldridge C.J., McClurken J.B., Jeevanandam V., Carlsson C. Direct effects of triiodothyronine on human internal mammary artery and saphenous veins. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11: 463-466
86. Dawson R., Meldrum M. Norepinephrine content in cardiovascular tissues from the aged Fisher 344 rat. *Gerontology* 1992; 38: 185-191

-
87. Vargas F., Fernández-Rivas A., Garcia J., Garcia C. Endothelium dependent and endothelium-independent vasodilatation in hyperthyroid and hypothyroid rats *Pharmacology* 1995, 51: 308-314.
88. Sabio J.M., Rodríguez-Maresca M., Luna J., Garcia C., Vargas F. Vascular reactivity to vasoconstrictors in aorta and renal vasculature of hyperthyroid and hypothyroid rats *Pharmacology* 1994, 49: 257-264
89. Bilezikian J.P., Loeb J.N. The influence of hyperthyroidism and hypothyroidism on α - and β - adrenergic receptor systems and adrenergic responsiveness. *Endocrine Rev* 1983; 4: 378-388
90. McAllister R.M., Delp M.D., Laughlin M.H. A review of effects of hypothyroidism on vascular transport in skeletal muscle during exercise. *Can J Appl Physiol* 1997; 22: 1-10.
91. Delp M.D., Brown M., Laughlin M.H., Hasser E.M. Rat aortic vasoreactivity is altered by old age and hindlimb unloading. *J Appl Physiol*. 1995; 78: 2079-2086.
92. Küng C.F., Lüscher T.F. Different Mechanisms of endothelial dysfunction with aging and hypertension in rat aorta. *Circulation* 1995, 91: 1981-1987.
93. Taddei S, Mattei P., Viridis A., Sudano Y., Ghiadoni L., Salvetti A. Effect of potassium on vasodilatation to acetylcholine in essential hypertension. *Hypertension* 1994, 23: 485-490.
94. Doggrell S.A. Characterization of the contractile responses to noradrenaline and adrenaline of aorta from normotensive and hypertensive rats. *Gen-Pharmacol*. 1994; 25: 1001-1008.
95. Lüscher T.F., Dohi Y., Tschudi M. Endothelium-dependent regulation of resistance arteries: alterations with aging and hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992, 19(suppl5): s34-s42.
96. Panza J.A., García C.E., Kilcoyne C.M., Quyyumi A.A., Canon III R.O. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in patients with essential hypertension. *Circulation* 1995; 91: 1732-1738.
97. Vargas F., Osuna A., Fernández-Rivas A. Abnormal renal vascular reactivity to acetylcholine and nitroprusside in aging rats *Gen Pharmacol* 1997; 28: 133-137.
98. De Novellis V., Filippelli A., Loffreda A., Rossi F. Vasomotor reactivity and catecholamine, arginine vasopressin plasma levels during ageing and development in rats. *Mech Ageing Dev*. 1994; 77: 55-66.
99. Clur A. Iodothyronines and iodothyrosines: a hypothetical receptors for catecholamines and opiates. *Med Hypotheses* 1985, 16: 97-131.
100. Dzau V.J., Gibbons G.H., Morishita R., Pratt R.E. New perspectives in hypertension research. Potentials of vascular biology. *Hypertension* 1994, 23: 1132-1140

TABLA 1

Peso, presión arterial y concentraciones de hormonas tiroideas y catecolaminas.

Grupo	Peso (g)	Presión Arterial Media (mmHg)	T4 (µg/dl)	T3 (ng/dl)	TSH (mU/dl)	NE (pg/dl)	E (pg/ml)
3 meses	324.5 + 8.6	108.8 ± 2.1	2.4 ± 0.2	40.7 ± 3.1	48.9 ± 7.3	201.5 ± 29.2	95 + 20.8
18 meses	452.9 - 8.2**	104.4 ± 4.0	1.9 ± 0.2**	33.1 ± 2.3**	33.1 ± 1.9*	268.0 ± 23.8*	145.1 - 19.3*
18 meses + T4	450.6 + 9.1**	96.8 ± 2.1**	2.9 ± 0.3**	43.9 ± 5.4**	29.3 ± 1.5**	170.3 ± 23.7**	72.6 - 6.2**

T4= tiroxina

T3=triyodotironina,

NE= norepinefrina

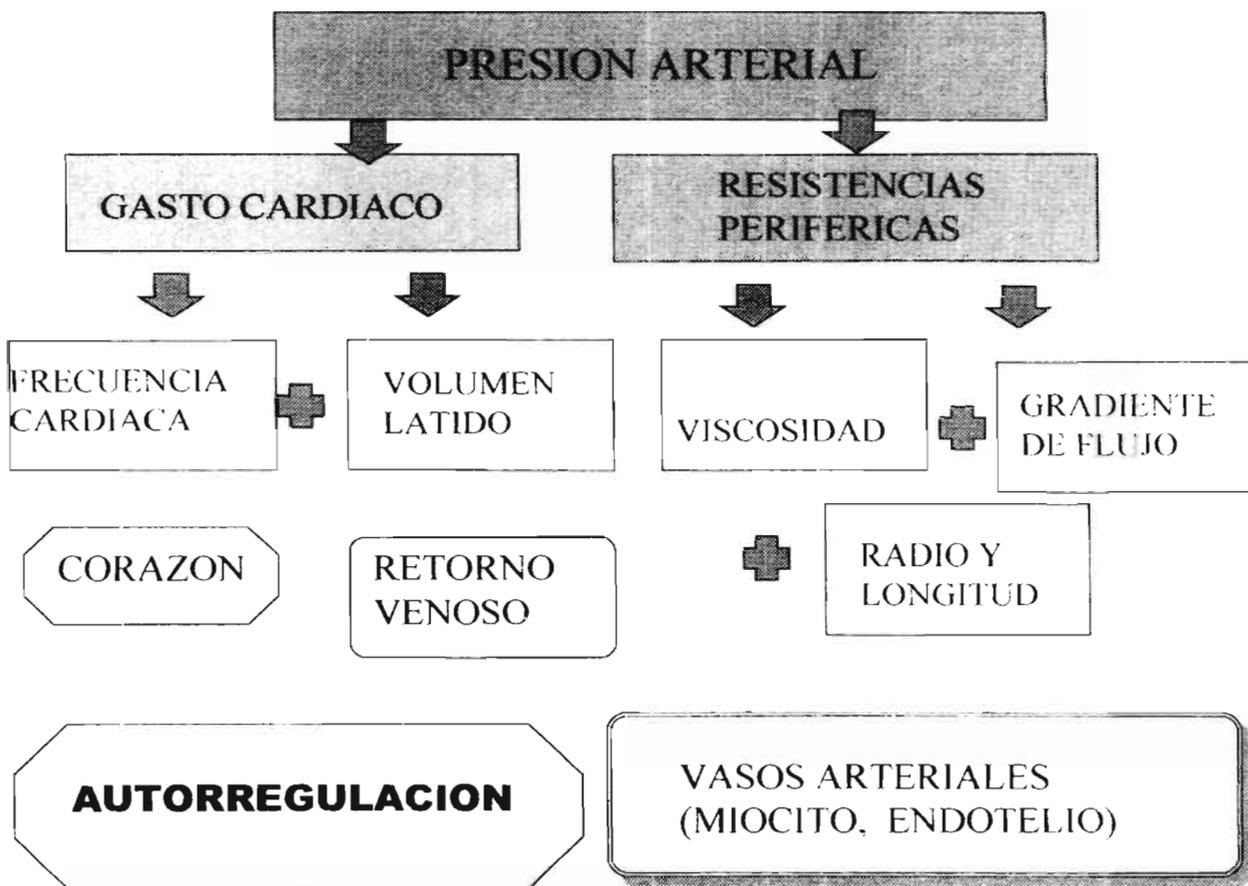
TSH=hormona estimulante del tiroides

E=epinefrina

* = p<0.05 ** = p<0.01 vs 3 meses.

** = p<0.05. *** = p<0.01 vs 18 meses.

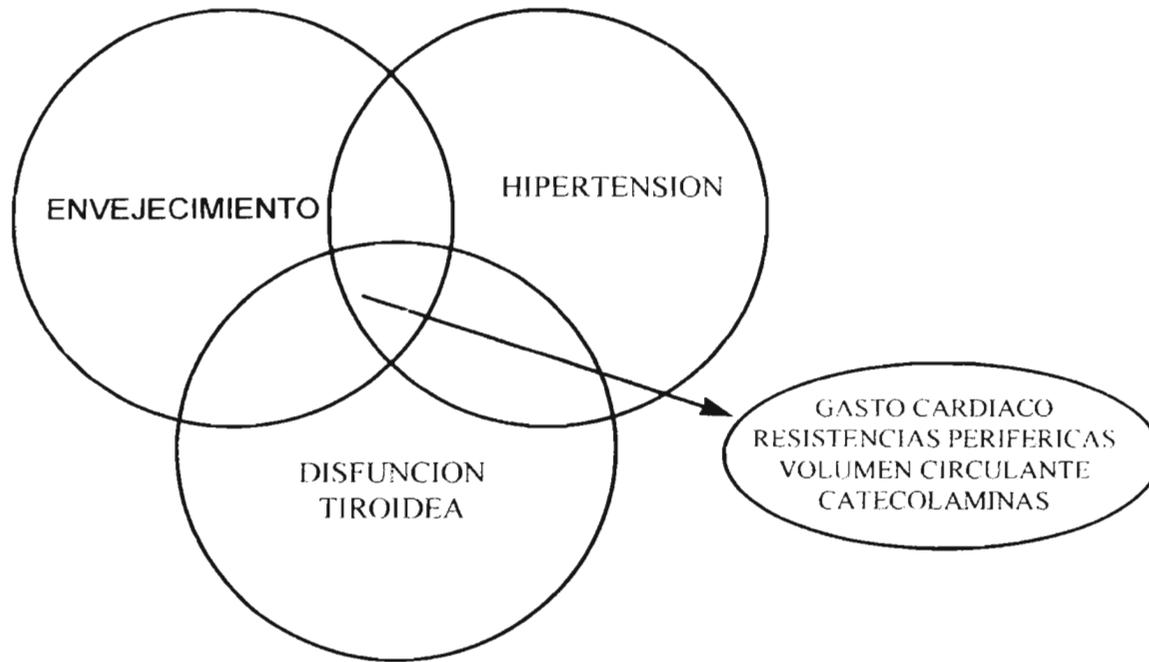
ESQUEMA 1



ESQUEMA 2

RESISTENCIAS PERIFERICAS		
	VASOCONSTRICCIÓN	VASODILATACIÓN
INTRINSECO	AUTOREGULACIÓN	
HUMORAL LOCAL	ENDOTELINA SISTEMA R-A SEROTONINA	OXÍDO NÍTRICO SIST. CALIKREINA- CININA HISTAMINA PROSTAGLANDINAS
CIRCULATORIO	VASOPRESINA RENINA-ANGIO TENSINA	FNA
AUTONÓMICO	NOREPINEFRINA	EPINEFRINA

ESQUEMA 3



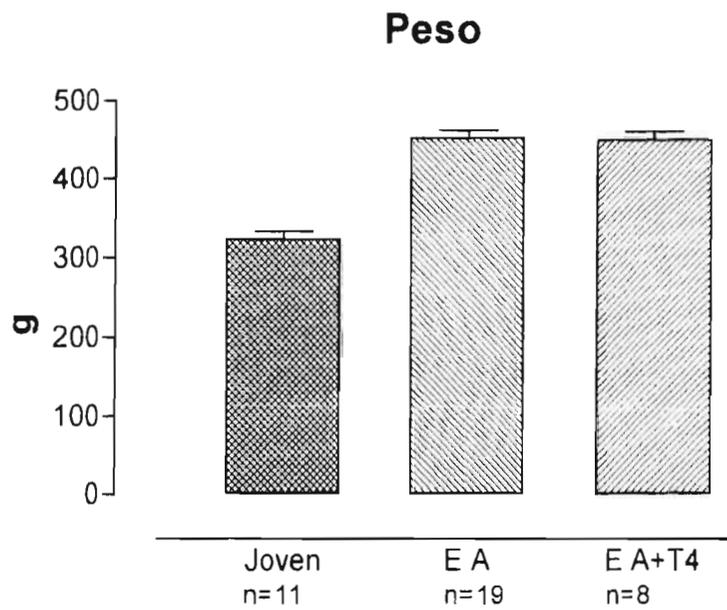


Figura 1. El peso de los animales fué mayor en los animales de edad avanzada comparados con los Jovenes ($p < 0.01$), pero fueron similares entre sí .

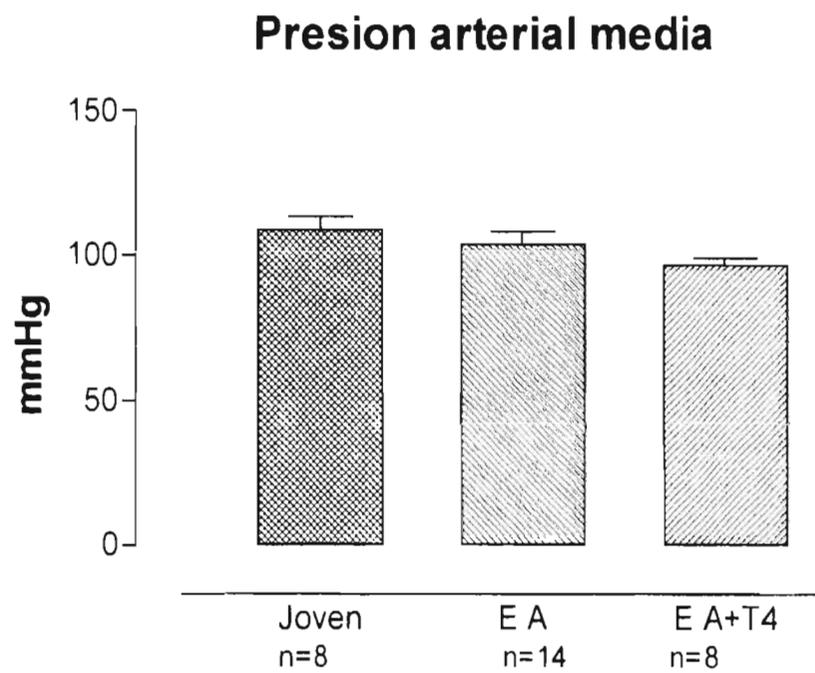


Figura 2. La presión arterial media fue similar entre los grupos joven y EA. Hubo diferencia entre Joven y EA+T4 ($p < 0.05$).

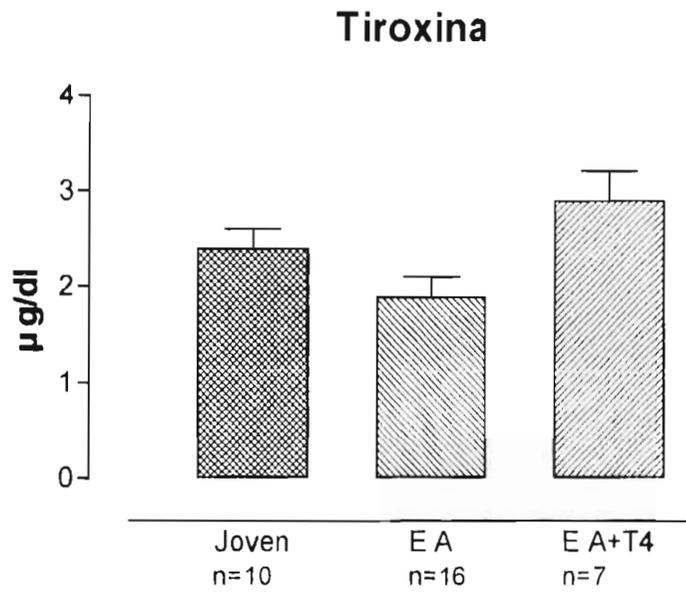


Figura 4. La concentración de tiroxina total estuvo disminuida en el grupo EA comparado con el Joven ($p < 0.05$). La administración de T4 elevó los valores.

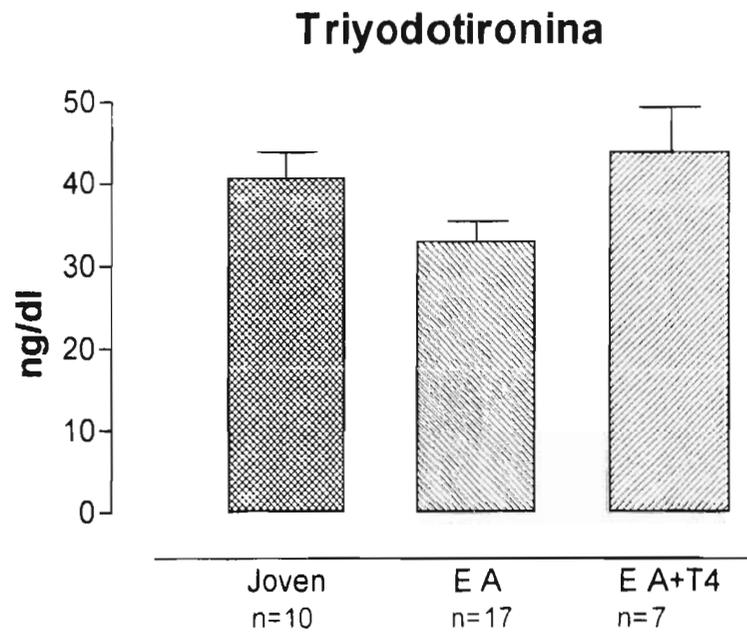


Figura 3. La concentración de triyodotironina total estuvo disminuida en el grupo EA comparado con el Joven ($p < 0.01$). La administración de T4 normalizó los valores.

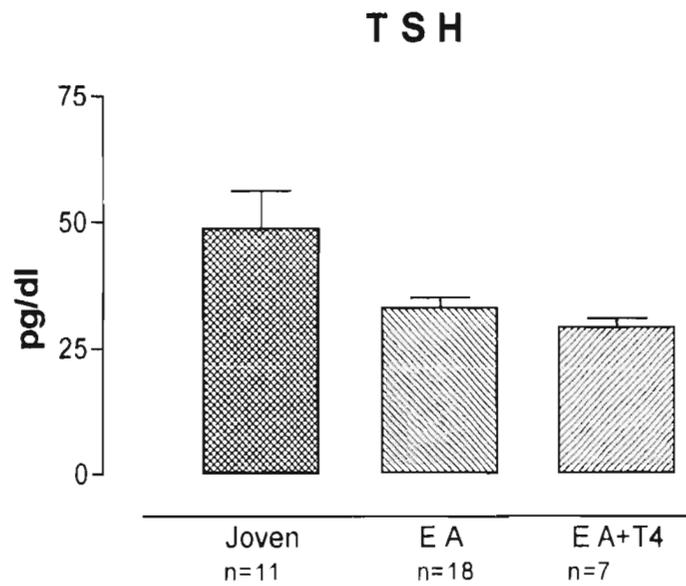


Figura 5. Las concentraciones de tirotrófina fueron menores en el grupo EA comparado con el Joven ($p < 0.01$) y disminuyeron aún más con la administración de T4 ($p < 0.05$). Estos cambios junto con T3 y T4, sugieren hipotiroidismo central.

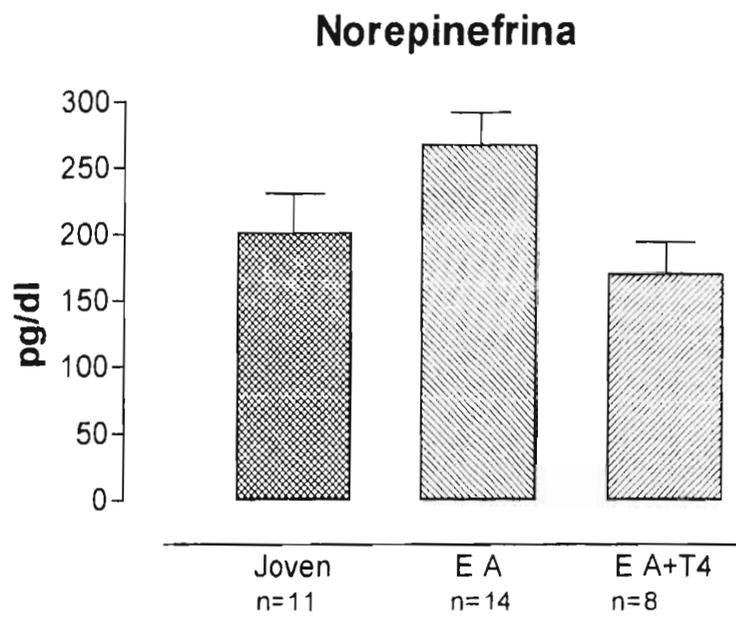


Figura 6. La concentración plasmática de norepinefrina es significativamente mayor en el grupo EA que en el Joven ($p < 0.05$). Con la administración de T4 desapareció la diferencia.

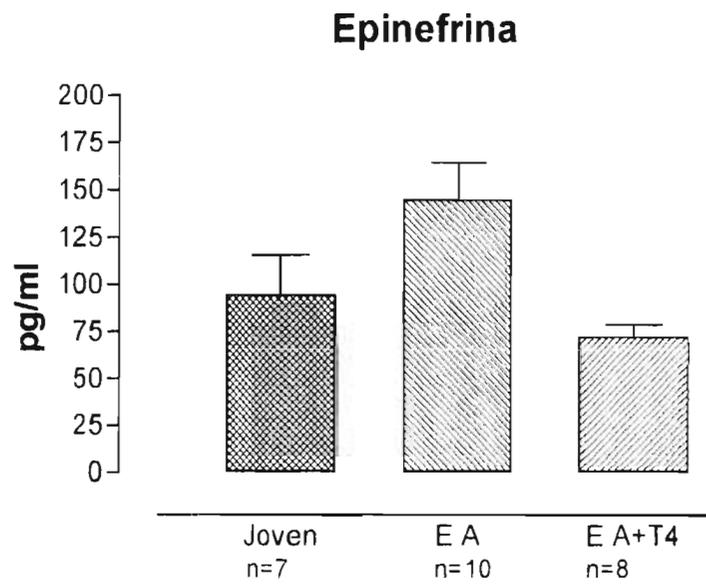


Figura 7. La concentración plasmática de epinefrina es significativamente mayor en el grupo EA que en el Joven ($p < 0.05$). Con la administración de T4 desapareció la diferencia.

Respuesta a Noradrenalina

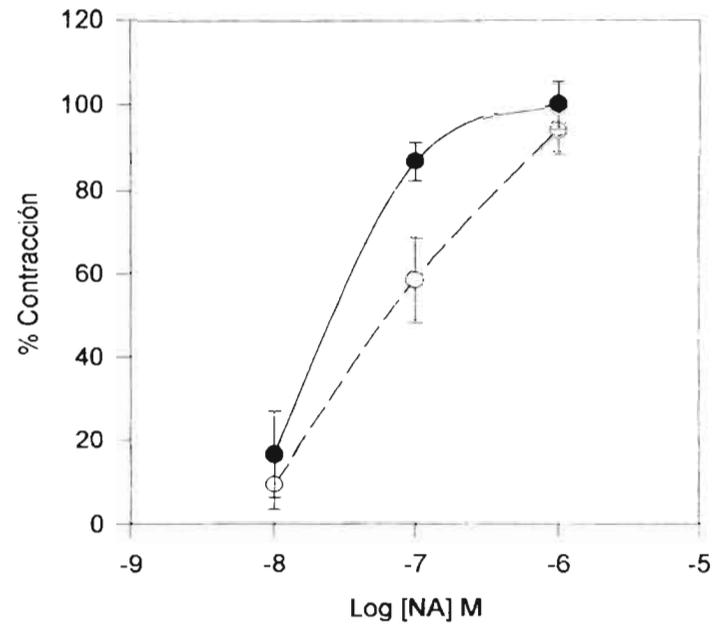


Figura 8. La respuesta a noradrenalina aumentó en el grupo tratado (●) en comparación con el no tratado (○) ($p < 0.05$).

Respuesta a Metoxamina

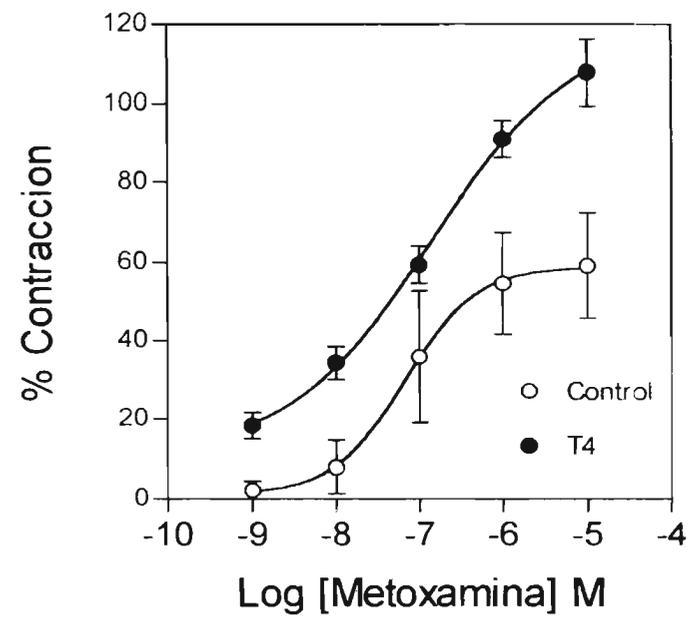


Figura 9. La respuesta a metoxamina aumentó en el grupo tratado con T4 (n=10) en comparación con el no tratado, $p < 0.05$ (n=8).

Respuesta a Nitroprusiato de Sodio

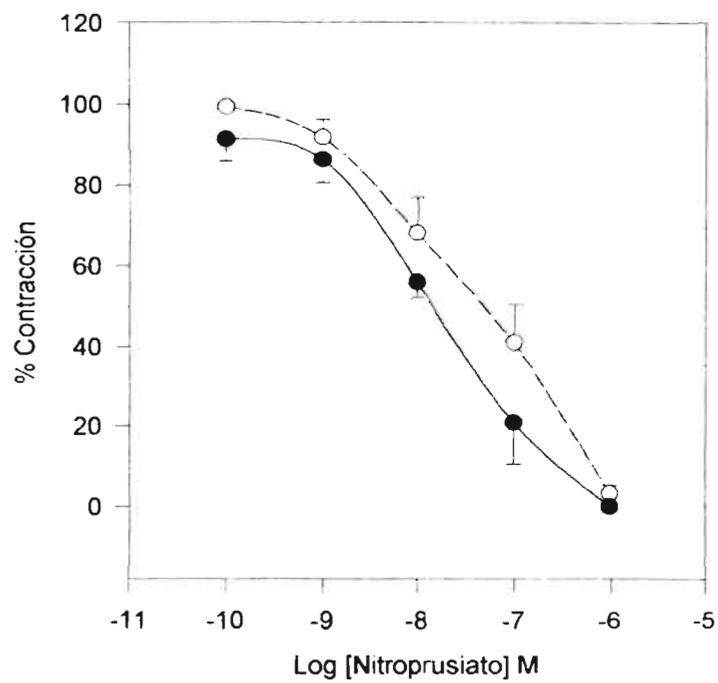


Figura 11. La respuesta relajante a nitroprusiato de sodio (NPS) se incrementó en el grupo tratado con T4 (●) en comparación con el no tratado (○) ($p < 0.01$). El efecto relajante del NPS se ensayó sobre la contracción inducida por $K^+ 60 \text{ mM}$. La adición del NPS fue no acumulativa.

Respuesta a Acetilcolina

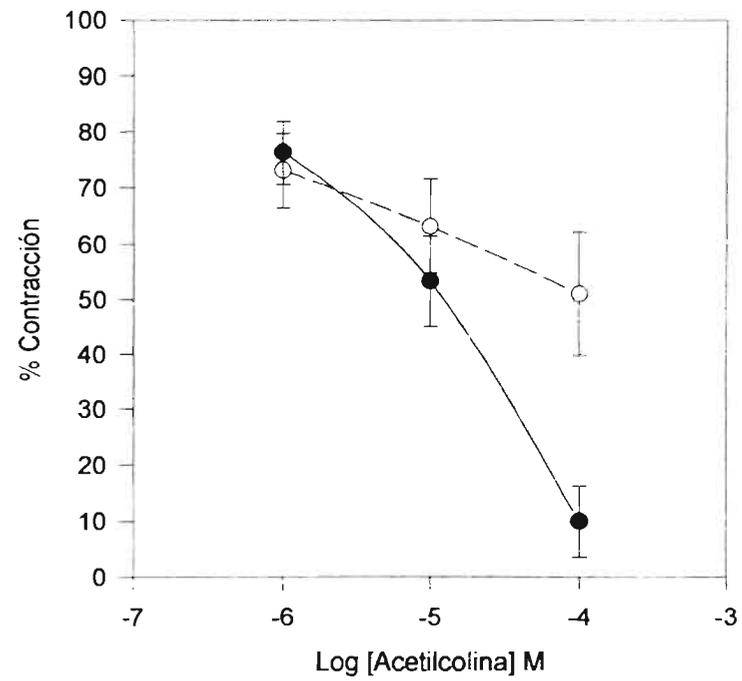


Figura 10. La respuesta relajante a acetilcolina (Ach) se incrementó en el grupo tratado con T4 (●) en comparación con el no tratado (O) ($p < 0.01$). El efecto relajante de la Ach se ensayó sobre la contracción inducida por $K^+ 60$ mM. La adición del NPS fue no acumulativa.

ESTÁ T... NO SE...
SALIR...
BIBLIOTECA