

REACTIVIDAD DE LOS VASOS INTRA Y EXTRACRANEANOS A LA SEROTONINA Y SU RELACION CON LA JAQUECA¹

HORACIO VIDRIO^{2, 3} Y ANGEL VIVEROS³

La administración intraarterial de serotonina en los lechos vasculares de las carótidas interna y externa del perro produjo vasoconstricción en el primero y vasodilatación en el segundo. Los agentes antiserotónicos metisergida y ciproheptadina antagonizaron la respuesta de constricción, no así la de dilatación. Esta última fue abolida por el bloqueador ganglionar clorizondamina. Se postula que estas respuestas diferenciales a la serotonina son debidas a diferencias en la importancia del tono vascular simpático existente en los territorios intra y extracranianos. Con base en estos hallazgos se discuten el papel de la serotonina en la jaqueca y las implicaciones terapéuticas derivadas de esta relación. (GAC. MÉD. MÉX. 100:1297, 1970.)

ES BIEN conocido el hecho de que la serotonina produce efectos variables sobre el aparato cardiovascular.¹ Tales efectos diferenciales han sido atribuidos a la diversa metodología empleada en los numerosos estudios en que este problema se ha analizado, y que se refieren a diferencias en especie animal, anestesia, dosis y vía de administración.² Por otra parte, las acciones vasculares de la serotonina pueden ser

influidas por sus diversos efectos farmacológicos generales, tales como liberación de acetilcolina³ o de histamina⁴ y estimulación de mecanismos reflejos.⁵ Existe evidencia de que, independientemente de los factores mencionados con anterioridad, la influencia de la serotonina sobre el músculo liso vascular depende del tono neurogénico a que está sujeta dicha estructura, observándose dilatación cuando el lecho vascular está contraído y constricción cuando éste está dilatado.⁶

La diversidad de efectos vasculares de la serotonina también es aparente según el territorio observado. Así, en un estudio reciente en el que se deter-

¹ Trabajo de ingreso a la Academia Nacional de Medicina, presentado en la sesión ordinaria del 9 de septiembre de 1970.

² Académico numerario.

³ Instituto Miles de Terapéutica Experimental, México, D. F.

minó el efecto de la amina sobre diversas circulaciones regionales, se observaron aumentos de flujo sanguíneo en los lechos coronario y cerebral, y disminuciones en los territorios mesentérico, renal y pulmonar.⁷ Los datos sobre la acción de la serotonina en la circulación carotídea, que aparecen resumidos en la tabla 1, señalan un efecto constrictor en el territorio de la carótida interna, pero son escasos y contradictorios por lo que respecta a la carótida externa.

Se ha sugerido que la serotonina pueda desempeñar un papel importante en el síndrome de la jaqueca, y al respecto se han elaborado teorías diametralmente opuestas. Así, unos autores postulan que la dilatación dolorosa de los vasos extracraneos, característica de este estado, es debida a un exceso de serotonina circulante,¹⁴ mientras que otros atribuyen la vasodilatación a una disminución en los niveles plasmáticos de la amina biogénica.¹⁵ En vista de que tales discrepancias pudieran deberse al incompleto conocimiento de la acción de la serotonina sobre la circulación extracraneana, se decidió llevar a cabo un estudio para tratar de caracterizar los efectos que esta amina ejerce sobre los lechos carotídeos interno y externo. Los resultados de estos experimentos son motivo de la presente comunicación.

MÉTODOS

Se emplearon perros mestizos de ambos sexos, cuyos pesos variaron entre 11 y 18 kg. Los animales se anestesiaron

con pentobarbital y se colocaron cánulas en la tráquea para el suministro de respiración artificial, en una arteria femoral para el registro de la presión arterial sistémica y en una vena femoral para la administración de las diversas drogas en estudio. Se disecó una de las arterias carótidas primitivas en una extensión de aproximadamente 10 cm partiendo de su bifurcación y se localizaron las diversas ramas que se originan en este sitio. Se colocó el sensor de un flujímetro electromagnético sobre la carótida primitiva en un punto proximal al origen de la arteria tiroidea craneal. El dispositivo experimental se encuentra esquematizado en la figura 1. En unos experimentos se ligaron todas las ramas originadas en la bifurcación de la carótida, con excepción de la carótida externa, registrándose así el flujo sanguíneo en el territorio correspondiente a esta arteria. En otros, fue la carótida interna la que se dejó sin ligar y por lo tanto, en la que se midió el flujo. En todos los casos se denervó el seno carotídeo del lado correspondiente, con el objeto de evitar los efectos reflejos de la serotonina. La amina se administró en infusión intraarterial mediante una cánula colocada en la arteria tiroidea craneal, en dosis de 0.001, 0.01, 0.1, 1.0, 10 y 100 mcg/min. Las infusiones se administraron durante períodos de 5 minutos. Las diversas drogas estudiadas se inyectaron por vía intravenosa antes de iniciar las infusiones de serotonina. Los registros de presión arterial y de flujo carotídeo se hicieron en un polígrafo Grass.

TABLA I

EFEECTO DE LA SEROTONINA SOBRE LAS CIRCULACIONES INTRA Y EXTRA-
CRANEANAS

Autores	Especie	Método de estudio	Vasos intracraneanos	Vasos extracraneanos
Bohr y col. ⁸	Perro	Tiras arteriales <i>in vitro</i>	Constricción	—
Raynor y col. ⁹	Gato	Fotografía directa	Constricción	—
Karlsberg y col. ¹⁰	Mono (<i>Macaca cynomolgus</i>)	Perfusión a volumen constante	Constricción	—
Swank y Hissen ¹¹	Perro	Flujímetro electromagnético	Dilatación	Dilatación
Lance y col. ¹²	Hombre	Registro pulsaciones arteria temporal	—	Constricción
Vyden y col. ⁷	Perro	Flujímetro electromagnético	Dilatación	—
Grimson y col. ¹³	Mono (<i>Papio papio</i>)	Flujímetro electromagnético	Constricción	Dilatación

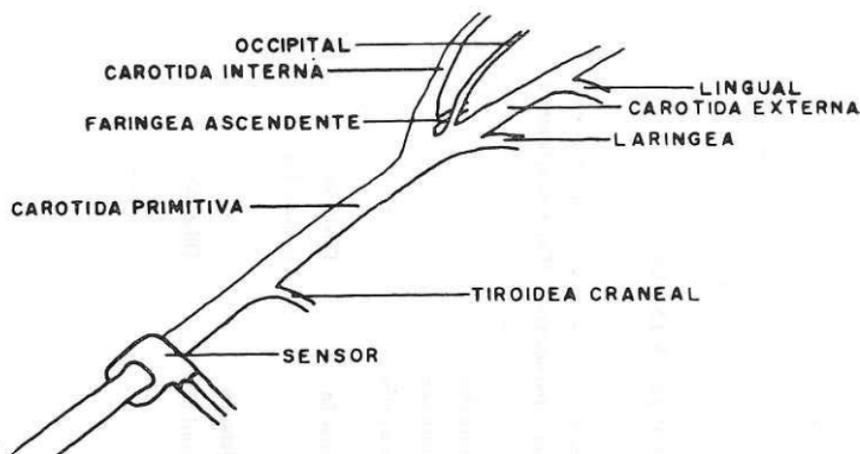


FIG. 1. Esquema que muestra la disposición anatómica de las ramas de la carótida primitiva y la colocación del sensor del flujoímetro electromagnético.

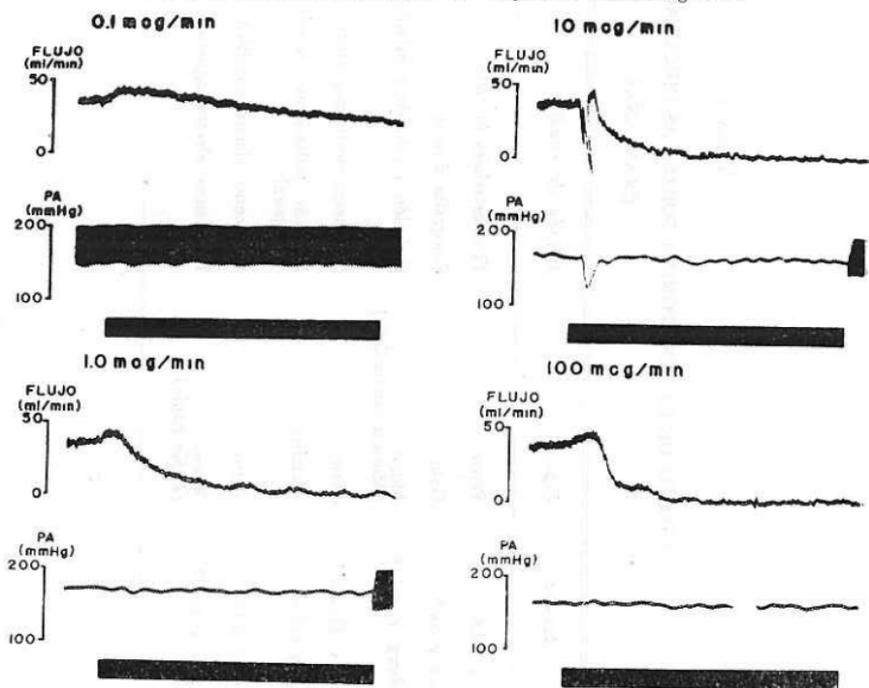


FIG. 2. Efecto de la serotonina sobre el flujo sanguíneo en el territorio de la carótida interna. En cada segmento los trazos superiores corresponden a flujo sanguíneo y los inferiores a presión arterial sistémica. Las barras horizontales indican la administración intraarterial de la amina, a la dosis señalada en cada segmento, durante 5 minutos.

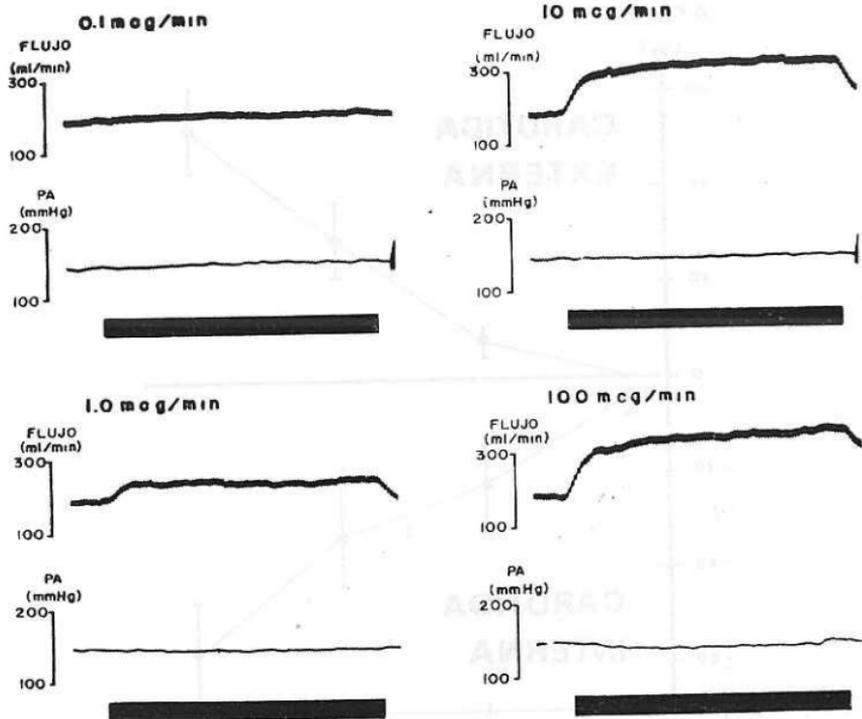


FIG. 3. Efecto de la serotonina sobre el flujo sanguíneo en el territorio de la carótida externa. Detalles como en la figura 2.

RESULTADOS

El flujo sanguíneo observado en un grupo de 23 animales fue de 36.4 ± 1.81 (media \pm error tipo) ml/min en la carótida interna y de 163.7 ± 5.70 ml/min en la externa. En vista de esta diferencia, las variaciones de flujo producidas por la serotonina se expresaron como por ciento de los valores control. La administración intraarterial de serotonina produjo disminución del flujo en el territorio de la carótida in-

terna y lo aumentó en el de la externa. Estos efectos se ilustran en las figuras 2 y 3, en las que puede apreciarse que la magnitud de la vasoconstricción y de la vasodilatación guardó relación con la dosis de la amina. Asimismo, es aparente que la administración de serotonina en las condiciones descritas no modificó los niveles de presión arterial sistémica. La figura 4 resume los resultados obtenidos en dos grupos de ocho perros cada uno. Tanto en esta figura como en la anterior no se har

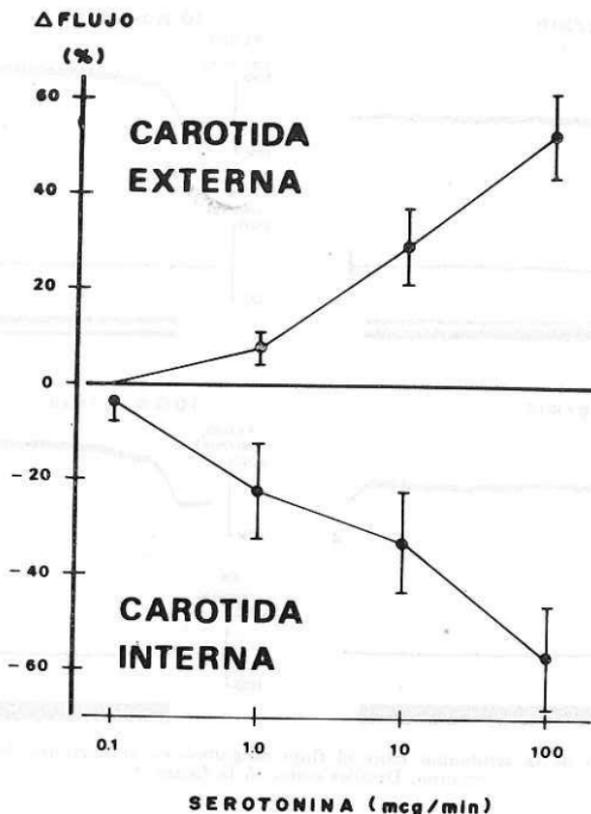


Fig. 4. Efectos vasculares de la serotonina en los territorios de las carótidas interna y externa. Cada punto corresponde a la media de ocho experimentos; las líneas verticales indican los errores tipo. Las abscisas representan dosis intraarteriales de serotonina y las ordenadas, cambios de flujo sanguíneo, expresados en por ciento de los valores control.

incluido las dosis de 0.001 y 0.01 mcg/min, que resultaron inactivas; a pesar de ello, estas dosis fueron probadas en todos los experimentos, con objeto de no variar las condiciones de los mismos.

La caracterización farmacológica de los efectos diferenciales de la serotonina sobre los lechos carotídeos se llevó

a cabo en experimentos en los que se determinó la influencia de diversos agentes sobre estos efectos. La figura 5 muestra los resultados de esta caracterización. La vasodilatación producida por la serotonina en la carótida externa no fue antagonizada por los antiserotoninicos metisergrida (1.0 mg/kg) y

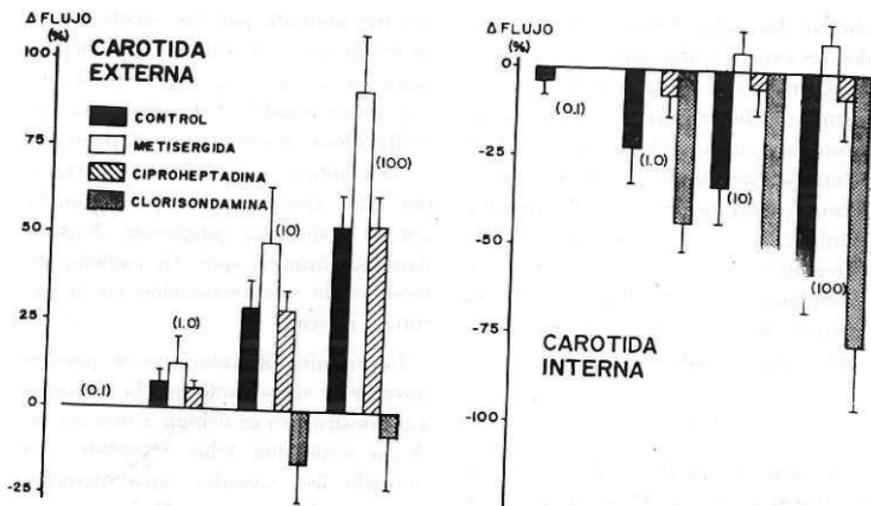


Fig. 5. Influencia de diversos fármacos sobre las respuestas de los lechos carotídeos interno y externo a la serotonina. Cada barra corresponde a la media de 8 experimentos en los animales control y de 5 observaciones en los tratados con las diversas drogas. Las líneas verticales indican los errores tipo, y los números entre paréntesis, las dosis de serotonina en mcg/min. Las ordenadas representan los cambios de flujo sanguíneo, expresados en por ciento de los valores control.

TABLA 2

INFLUENCIA DE DIVERSAS DROGAS SOBRE EL EFECTO VASODILATADOR DE LA SEROTONINA EN LA CAROTIDA EXTERNA

Droga	Dosis mg/kg, i.v.	0.1 mcg	% Aumento flujo por serotonina		
			1.0 mcg	10 mcg	100 mcg
—	—	0	7	29	53
Clemizol	1.0	0	24	77	68
Atropina	1.0	0	29	82	55
Propranolol	1.0	0	31	86	107
Ergonovina	1.0	0	9	75	187
Dihidroergotamina	1.0	0	0	17	54
Nitrito de sodio	0.3/min	0	7	49	71

ciproheptadina (3.1 mg/kg), pero desapareció, y en algunos casos se convirtió en un efecto vasoconstrictor, después de la administración de clorisondamina (1.0 mg/kg), un agente de

bloqueo ganglionar. En cambio, la respuesta vasoconstrictora observada en la carótida interna, fue claramente bloqueada por ambos antiserotoninicos y no fue afectada por el bloqueador gan-

gionar. La tabla 2 resume los resultados de experimentos únicos en los que se determinó la influencia de diversos fármacos sobre el efecto vascular de la serotonina en la carótida externa. Este efecto no fue antagonizado por el clemizol (antihistamínico), la atropina (anticolinérgico) el propranolol (antiadrenérgico beta), la ergonovina (vasoconstrictor), la dihidroergotamina (antiadrenérgico alfa), o el nitrito de sodio (vasodilatador).

DISCUSIÓN

Si bien existen datos abundantes en la literatura acerca del efecto vasoconstrictor de la serotonina en los vasos intracraneanos, la información respecto a la acción de esta amina sobre la circulación extracraneana es escasa. El estudio reciente de Grimson y col.¹³ es aparentemente el único en el que se han determinado en forma cuantitativa los efectos vasculares de la serotonina en ambos lechos carotídeos. Estos autores encuentran respuestas vasoconstrictoras en el territorio de la carótida interna y vasodilatadoras en el de la externa, hallazgos que se han confirmado en los presentes experimentos.

El hecho de que exista una distinta susceptibilidad de estas respuestas a ser antagonizadas por los diversos agentes de bloqueo farmacológico estudiados, permite suponer que la naturaleza de las reacciones vasculares es también distinta. La constricción producida por la serotonina en los vasos intracranea-

nos fue inhibida por los agentes antiserotonínicos metisergida y ciproheptadina, hecho que ha sido comunicado con anterioridad.^{10, 16} La respuesta vasodilatadora observada en el territorio de la carótida externa no fue afectada por estos agentes, pero fue suprimida por el bloqueador ganglionar clorisondamina, fármaco que, en cambio, no modificó la vasoconstricción en la carótida interna.

Los resultados anteriores se pueden interpretar suponiendo que la respuesta vasoconstrictora es debida a una acción de la serotonina sobre receptores del músculo liso vascular, aparentemente correspondientes al tipo D de Gaddum y Picarelli,¹⁷ y susceptibles de ser bloqueados por los antagonistas metisergida y ciproheptadina. La vasodilatación, en cambio, no puede atribuirse a este mecanismo, pues no es modificada por los agentes antiserotonínicos. El hecho de que ninguno de los diversos antagonistas probados, con excepción de la clorisondamina, fue capaz de bloquear esta respuesta permite descartar la influencia de diversos factores, tales como liberación de acetilcolina o histamina, o efecto sobre receptores beta adrenérgicos, sobre la vasodilatación inducida por serotonina. El efecto antagonista de la clorisondamina permite, asimismo, descartar la posibilidad de que dicha respuesta sea debida a una activación de los receptores serotonínicos M descritos por Gaddum y Picarelli en el intestino,¹⁷ ya que las acciones de este tipo no son afectadas por los agentes de bloqueo ganglionar.¹⁸

De los estudios de Haddy y colaboradores⁶ se desprende que las respuestas de un lecho vascular a la serotonina dependen del tono neurogénico a que está sujeto. Según estos autores, la amina produce constricción en los vasos previamente dilatados y dilatación en los que se ha aumentado el tono vasoconstrictor. Se sabe además, que el tono simpático es más importante en el territorio de la carótida externa que en el de la interna,¹⁹ hecho que podría explicar, siguiendo la hipótesis antes mencionada, el que la serotonina haya producido vasodilatación en el primero y vasoconstricción en el segundo. La disminución del tono vascular de la carótida externa, producida por el bloqueo ganglionar con clorisondamina determina, por lo tanto, la desaparición de la respuesta vasodilatadora en ese lecho.

Se acepta generalmente que el ataque de jaqueca cursa con dilatación de los vasos extracraneos, reacción aparentemente responsable de la cefalea y demás signos característicos de este síndrome. Según diversos autores,^{20, 21} este fenómeno es precedido por una vasoconstricción en la circulación intracraneana, que a su vez ocasiona los trastornos de tipo neurológico correspondientes al aura del ataque propiamente dicho. De acuerdo con esta hipótesis, la vasodilatación sería consecuencia de la constricción inicial, por lo cual las medidas tendientes a suprimir la reacción primaria evitarían la aparición de los fenómenos secundarios. Los datos sobre la distinta reactividad de los vasos intra y extracraneos a

la serotonina, obtenidos en el presente trabajo, permiten aclarar algunos conceptos sobre el papel de esta amina en la jaqueca. Puesto que, según estos resultados, la sensibilidad a la serotonina es mayor en los vasos del territorio de la carótida interna que en el de la externa, puede suponerse que la amina liberada merced a un proceso cuya naturaleza aún no puede precisarse, produciría inicialmente una constricción de los vasos intracraneos. A medida que la liberación de serotonina se hiciera más importante, se alcanzaría el umbral de los vasos extracraneos, los cuales se dilatarían. La reacción inicial se relacionaría con los fenómenos prodrómicos y la tardía, con los síntomas propios del ataque.

Aplicando estos hechos a la terapia del cuadro en cuestión, el efecto profiláctico descrito para la metisergida²² se explicaría por su capacidad para antagonizar la vasoconstricción inicial. Su ineficacia en el tratamiento del ataque ya establecido derivaría de su falta de efecto sobre la vasodilatación secundaria. Por lo que se refiere a la posibilidad de antagonizar esta última a través de disminuir el tono vascular extracraneano, si bien no se ha explorado en forma sistemática, debe mencionarse que en un estudio preliminar,²³ la clonidina, droga que al parecer disminuye el flujo vasoconstrictor del simpático,²⁴ mostró efectos benéficos en un grupo de pacientes con jaqueca. Aunque el fármaco posee otras acciones a las cuales se podrían atribuir estos efectos, la observación parecería

apoyar la idea de que es posible influir sobre el ataque de jaqueca a través de modificar el tono de los vasos que participan en este proceso patológico, y por ende, su reactividad a la serotonina.

El doctor Horacio Vidrio recibió su título de médico cirujano en 1959, después de haber iniciado, desde estudiante, su adiestramiento en investigación farmacológica. Su preparación continuó en el extranjero, hasta 1966. Desde 1967 es profesor adjunto de Farmacología en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México. Desempeña actualmente el cargo de jefe de la sección de Farmacología del Instituto Miles de Terapéutica Experimental. Su producción científica, en la que destaca su interés en drogas de efecto hipotensor, está publicada en la literatura periódica nacional y extranjera. La Academia Nacional de Medicina lo recibió en su Sección de Farmacología el 9 de septiembre de 1970.

REFERENCIAS

1. Page, I. H.: *Serotonin*. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1968, p. 44.
2. Garattini, S. y Valzelli, L.: *Serotonin*. Amsterdam, Elsevier Publishing Company, 1965, p. 174.
3. Brownlee, G. y Johnson, E. S.: *The release of acetylcholine from the isolated ileum of the guinea pig induced by 5-hydroxytryptamine and dimethylphenylpiperazinium*. Brit. J. Pharmacol. 24: 689, 1965.
4. Feldberg, W. S. y Smith, A. N.: *Release of histamine by tryptamine and 5-hydroxytryptamine*. Brit. J. Pharmacol. 8: 406, 1953.
5. McCubbin, J. W.; Green, J. H.; Salmoiraghi, G. C. y Page, I. H.: *The chemoreceptor stimulant action of serotonin in dogs*. J. Pharmacol. Exper. Therap. 116: 191, 1956.
6. Haddy, F. J.; Gordon, P. y Emanuel, D. A.: *The influence of tone upon responses of small and large vessels to serotonin*. Circulat. Res. 7: 123, 1959.
7. Vyden, J. K.; Gold, H. B.; Bernstein, H. y Corday, E.: *Effect of 5-hydroxytryptamine (serotonin) on regional circulations*. Circulation 36, supl. II: 258, 1967.
8. Bohr, D. F.; Goulet, P. L. y Taquini, A. C.: *Direct tension recording from smooth muscle of resistance vessels from various organs*. Angiology 12: 478, 1961.
9. Raynor, R. B.; McMurtry, J. G. y Pool, J. L.: *Cerebrovascular effects of topically applied serotonin in the cat*. Neurology 11: 190, 1961.
10. Karlsberg, P.; Adams, J. E. y Elliot, H. W.: *Inhibition and reversal of serotonin-induced cerebral vasospasm*. Surg. Forum 13: 425, 1962.
11. Swank, R. L. y Hissen, W.: *Influence of serotonin on cerebral circulation*. Arch. Neurol. 10: 468, 1964.
12. Lance, J. W.; Anthony, M. y Gonski, A.: *Serotonin, the carotid body, and cranial vessels in migraine*. Arch. Neurol. 16: 553, 1967.
13. Grimson, B. S.; Robinson, S. C.; Danford, E. T.; Tindall, G. T. y Greenfield, J. C.: *Effect of serotonin on internal and external carotid artery blood flow in the baboon*. Amer. J. Physiol. 216: 50, 1969.
14. Ostfeld, A. M.: *Migraine headache. Its physiology and biochemistry*. J. A. M. A. 174: 110, 1960.
15. Kimball, R. W.; Friedman, A. P. y Vallejo, E.: *Effect of serotonin in migraine patients*. Neurology 10: 107, 1960.
16. Karlsberg, P.; Elliott, H. W. y Adams, J. E.: *Effect of various pharmacologic agents on cerebral arteries*. Neurology 13: 772, 1963.
17. Gaddum, J. H. y Picarelli, Z. P.: *Two kinds of tryptamine receptor*. Brit. J. Pharmacol. 12: 323, 1957.
18. Rocha e Silva, M.; Valle, J. R. y Picarelli, Z. P.: *A pharmacological analysis of the mode of action of serotonin upon the guinea pig ileum*. Brit. J. Pharmacol. 8: 378, 1953.
19. Meyer, J. S.; Yoshida, K. y Sakamoto, K.: *Autonomic control of cerebral blood flow measured by electromagnetic flowmeters*. Neurology 17: 638, 1967.
20. Wolff, H. G.: *Headache and Other Head Pain*. 2a. ed. New York, Oxford University Press, 1963. p. 233.
21. Lance, J. W.: *The Mechanism and Management of Headache*. London, Butterworths, 1969. p. 102.
22. Sicuteri, F.: *Prophylactic and thera-*

- peutic properties of 1-methyl-lysergic acid butanolamide in migraine.* Internat. Arch. Allergy 15: 300, 1959.
23. Zaimis, E. y Hanington, E.: *A possible pharmacological approach to migraine.* Lancet 2: 298, 1969.
24. Schmitt, H.; Schmitt, Mme. H.; Boissier, J. R.; Giudicelli, J. F. y Fichelle, J.: *Cardiovascular effects of 2-(2,6-dichlorophenylamino)-2-imidazoline hydrochloride.* Europ. J. Pharmacol. 2: 340, 1968.

COMENTARIO OFICIAL

EFRAÍN G. PARDO¹

QUIERO FELICITAR al Dr. Vidrio por el presente trabajo, muestra de un alto nivel de concepción, ejecución y análisis. A la vez, me permito desearle que esta ocasión sea el principio de una fecunda participación en la vida académica de nuestra Corporación.

El trabajo que acabamos de escuchar documenta, por una parte, un ejemplo más de situaciones en que la misma sustancia es capaz de producir acciones opuestas en un efector y, por otra, proporciona una explicación plausible de hechos aparentemente contradictorios referentes al papel de la serotonina en la génesis de la jaqueca.

La explicación que se da para la doble acción de la serotonina, o sea, que ésta dependa del estado funcional de los vasos en el lecho en que se administra, probablemente sea demasiado simplista, e implicaría que los efectos de la amina sobre el músculo liso son indirectos y que existe en los lechos estudiados un mecanismo complejo de regulación local. Este aspecto del trabajo es muy interesante, pero su análisis exhaustivo no corresponde a la intención del presente comentario ni a la duración que debe guardar.

En cuanto a los hechos referentes a la jaqueca, cabe señalar que, a la vez que se desconoce la etiología del trastorno, está

incompletamente documentada la participación de la serotonina en su génesis. La acción del mediador químico se ha sospechado porque los síntomas de la jaqueca se acompañan de fenómenos vasculares discernibles, que no parecen poder atribuirse a otras sustancias vasoactivas, y que pudieran deberse a la serotonina, ya que las sustancias más frecuentemente usadas para la prevención del fenómeno antagonizan los efectos de la amina en la mayoría de los lechos vasculares.

Se ha aducido en contra de la participación de la serotonina, el que los cambios vasculares objetivos son de vasodilatación, siendo generalmente la acción de la amina vasoconstrictora; el que la vida media de la amina sea muy corta y no haya evidencia directa de liberación continua; y el que los efectos vasculares discernibles, una vez establecidos, no sean interrumpidos por los bloqueadores clásicos.

El presente trabajo pudiera explicar algunas de las contradicciones. Sugiere que coincidan fenómenos vasoconstrictores intracraneanos con vasodilatadores extracraneanos y apoya la posibilidad en la diferencia en reactividad a la serotonina entre los dos lechos carotídeos; sugiere que existe secuencia temporal entre los dos fenómenos vasculares y atribuye la secuencia, razonablemente, a diferencias de sensibilidad entre los dos lechos; por fin, señala la posibilidad de

¹ Académico numerario. Instituto Miles de Terapéutica Experimental.