

ORIGINALES

ESTUDIOS SOBRE LA HIPERTENSION DEL CIRCULO MENOR: POSIBLE PAPEL DE LA SEROTONINA

C. JIMÉNEZ DÍAZ, R. ALCALÁ-SANTAELLA,
G. ALONSO, F. LAHOZ, J. PERIANES, J. PÉ-
REZ GUERRERO y P. DE RÁBAGO.

Instituto de Investigaciones Médicas. Madrid.
Director: C. JIMÉNEZ DÍAZ.

Una parte muy importante de la patología ulterior de los enfermos respiratorios (asma, enfisema, fibrosis) deriva de la hipertensión del círculo menor. A su través se produce la hipodinamia derecha y todo el cuadro, de variable in-

mismo incriminados (aumento de la cantidad de sangre, hiperviscosidad, disminución del lecho capilar, aumento de la presión intraalveolar (nosotros⁷), etc.

Es verosímil que el efecto de la insuficiencia ventilatoria se realice a través de la liberación en el organismo de alguna sustancia que tenga el efecto presor o a una mayor sensibilidad de los vasos pulmonares en el estado anóxico frente a ciertas sustancias vasoactivas; por ejemplo, Cournand y cols.⁸ han probado el mayor efecto de la acetilcolina en la anoxia. Una sustancia cuya importancia fisiológica parece cada vez mayor, la serotonina o hidroxitriptamina, podría tener a este respecto una especial importancia. Comroe y cols.⁹ de una parte, y Reid¹⁰ de otra, demostraron vasoconstricción pulmo-

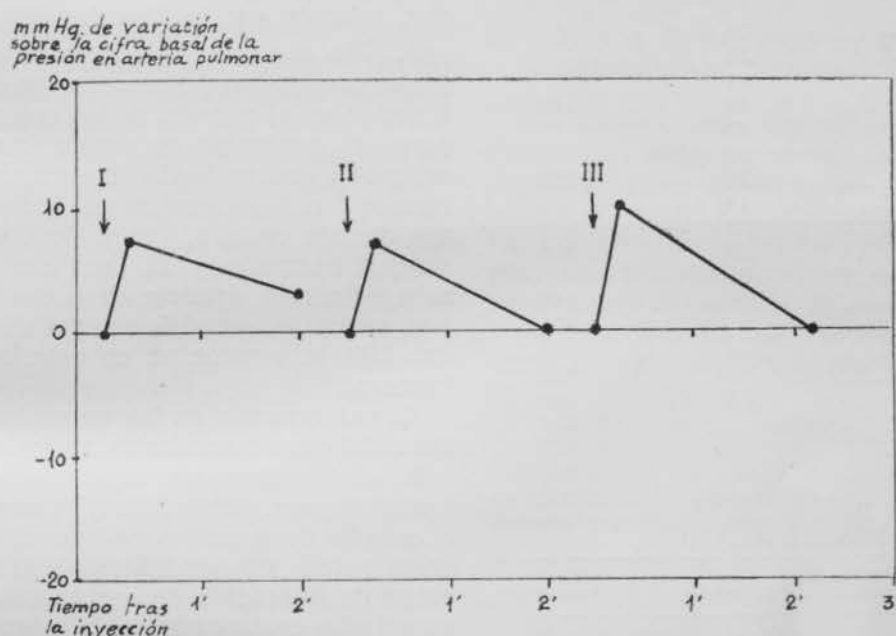


Fig. 1.—Efecto de la serotonina sobre la presión media en la arteria pulmonar de la inyección directa en el sistema pulmonar de: I, 0,05 mg. de serotonina por kilo de peso en 20 c. c. de suero fisiológico inyectada en dos minutos.—II, 0,075 miligramos ídem ídem.—III, 0,5 mg. ídem ídem.

tensidad, del "cor pulmonale crónico". El mecanismo de esta hipertensión ha sido muy discutido, arrojándose diversas hipótesis para su explicación. Lo único que es positivo es la relación con la insuficiencia respiratoria, pero sigue muy dudoso en qué forma está determinada aquélla. Las experiencias de v. Euler y Lijstrand¹, así como las observaciones clínicas (Motley y colaboradores²), establecen una relación con la anoxia, que se confirmaría en los estudios de pulmón dividido (Duke³, Stroud y Rahn⁴), así como con el segmento pulmonar denervado (Hall⁵); la relación, como hemos señalado nosotros⁶, no es estricta, y acaso es más cercana con la hipercapnia. Otros factores han sido asi-

nar, al tiempo que broncoconstricción, con aumento de la presión ventricular derecha, en el gato, por la inyección de serotonina.

Nosotros mismos hemos visto cómo la inyección directa en el círculo menor del perro de serotonina produce un aumento de la presión media en la pulmonar. La figura 1 recoge alguna de estas experiencias.

Estas observaciones hacen interesante averiguar el posible papel de la serotonina en la regulación de la presión en el círculo menor. Por otra parte, se sabe que los extractos de pulmón destruyen la acción de la serotonina (Rapport y colaboradores¹¹ y Bradley y cols.¹²) y podría pensarse que esta destrucción fuera menos in-

tensa en el pulmón enfermo o en la anoxia. La asociación del efecto presor en el círculo menor con la broncoconstricción hace aún más sugestiva inicialmente esta hipótesis. Nosotros hemos dedicado una serie de estudios a su análisis.

I. DOSIFICACIÓN DIRECTA DE LA SEROTONINA EN EXTRACTOS DE SANGRE DEL CÍRCULO MENOR, ARTERIAS Y VENAS.

1. *El contenido de serotonina en las venas del brazo* ha sido estudiado en 26 sujetos, de los cuales 14 normales y 12 con hipertensión pulmonar, medida directamente por sondaje de la arteria pulmonar.

CUADRO I

VALORES DE 5-HIDROXITRIPTAMINA EN MILIGRAMOS POR C. C. DE SANGRE TOTAL EN ARTERIA Y VENA EN NORMALES Y ENFERMOS CON HIPERTENSION PULMONAR

| ENFERMOS | | | |
|-----------|-----------------|--------------|--|
| SUJETO | Arteria humeral | Vena humeral | |
| V. G..... | 50 | | |
| F. G..... | 25 | | |
| J. P..... | 14 | | |
| E. L..... | 46 | 140 | |
| A. S..... | 17 | | |
| C. V..... | 83 | | |
| F. R..... | 20 | 130 | |
| D. C..... | 10 | | |
| P. B..... | 33 | | |
| M. G..... | 40 | 150 | |
| A. S..... | 55 | | |
| E. L..... | | 140 | |
| F. G..... | | 135 | |
| P. Q..... | | 150 | |
| M. C..... | | 150 | |
| J. O..... | 80 | 190 | |
| F. R..... | | 135 | |
| A. S..... | | 125 | |
| E. A..... | | 200 | |
| T. R..... | | 100 | |

| SANOS | | | |
|------------|-----------------|--------------|--------------|
| Sujeto | Arteria humeral | Sujeto | Vena humeral |
| R. S..... | 53 | G. P..... | 260 |
| E. B..... | 32 | J. P..... | 111 |
| A. Ll..... | 53 | O. N..... | 175 |
| A. B..... | 38 | J. P..... | 160 |
| M. Y..... | 60 | J. L..... | 125 |
| M. I..... | 48 | A. H..... | 110 |
| P. R..... | 70 | E. R..... | 130 |
| | | L. G. D..... | 200 |
| | | F. G..... | 135 |
| | | T. R..... | 100 |
| | | M. F..... | 150 |
| | | A. J..... | 153 |
| | | P. H..... | 100 |
| | | E. L..... | 140 |

VALORES MEDIOS

| | |
|------------------------------------|-------|
| Arterial humeral en enfermos | 35,7 |
| Arteria humeral en sanos | 50,5 |
| Vena mediana en enfermos | 145,4 |
| Vena mediana en sanos | 146 |

TÉCNICA DE LAS DETERMINACIONES.

Se hizo la extracción con acetona de la sangre total, según la técnica de TWAROG y PAGE¹³. Para hacer la dosificación de serotonina en el extracto se utilizó el preparado de útero aislado de rata sensibilizado por inyección previa de estilbestrol, según GADDUM y cols.¹⁴.

Los resultados obtenidos aparecen en el cuadro I.

Los valores medios de los normales y enfermos, respectivamente, 146 y 145,4, son los mismos; por lo tanto, no parece haber una sobreproducción periférica de serotonina en la anoxia.

2. *El contenido en la sangre de la pulmonar* tomada por la sonda fué por razones obvias estudiado solamente en enfermos con asma o enfisema, pero se hizo una comparación con la intensidad de la anoxia, la altura de la presión media, de la cifra de serotonina. Los resultados aparecen recogidos en el cuadro II.

Si bien en algunos casos con anoxia parecieron encontrarse cifras más altas de serotonina, el hallazgo no es significativo por su inconstancia y por no haber, como se observa, en el cuadro, relación con la hipertensión pulmonar.

3. No obstante lo anterior, creímos que el mejor camino para demostrar un defecto de destrucción en el pulmón de los enfermos era *comparar el contenido de serotonina en la sangre arterial y venosa*, tanto en normales como en enfermos con hipertensión pulmonar. Los resultados de este estudio, que se llevó a cabo en siete sujetos normales y 11 pacientes con hipertensión pulmonar, aparece en el cuadro I; en algunos casos se estudió comparativamente (cuadro III) la serotonina en arterias pulmonar y humeral.

El valor medio en los normales (50,5) no difiere del que se encuentra en los enfermos (46).

4. Sabiéndose que en su destrucción la serotonina depara *indolacético*, hemos supuesto que el estudio de la *eliminación de este cuerpo* en la orina podría arrojar información sobre la intensidad de liberación de serotonina y realizamos su estudio comparado en 11 normales y 13 con hipertensión pulmonar.

La técnica de este estudio fué la descrita por UDENFRIEND y cols.¹⁵.

En el cuadro IV se exponen los resultados obtenidos.

Tampoco aparece una diferencia sensible. No obstante, estudios simultáneos que constituyen otra publicación próxima nos han demostrado que el indolacético es en parte destruido en el organismo normal. Si se suministra a sujetos normales se ve aparecer en la orina solamente una parte del que debería haberse formado. En los enfermos hepáticos con gran insuficiencia la proporción de indolacético eliminado para una misma sobrecarga de serotonina es mucho mayor que en el normal, lo cual debe significar que el hígado normal destruye una parte del indolacético que está formándose continuamente

CUADRO II

RELACION ENTRE PRESION PULMONAR, CONTENIDO DE SEROTONINA EN LA SANGRE DE LA ARTERIA PULMONAR Y SATURACION Y CONTENIDO DE OXIGENO Y ANHIDRIDO CARBONICO EN LA SANGRE ARTERIAL PERIFERICA

| Sujeto | Presión pulmonar | Serotonina | Saturación | Contenido oxígeno | Contenido CO ₂ |
|-----------|------------------|------------|------------|-------------------|---------------------------|
| | | | Por 100 | Vol. por 100 | Vol. por 100 |
| E. G..... | Media, 35 | 70 | 81 | 16 | 57 |
| B. S..... | Media, 23 | 80 | 75 | 22 | 60 |
| A. P..... | Media, 34 | 37 | 81 | 17,8 | 59 |
| T. R..... | Media, 13 | 70 | — | — | — |
| J. R..... | Sist., 26 | — | 81 | 18 | 51,7 |
| | Diast., 15 | — | — | — | — |
| V. G..... | Sist., 85 | 65 | 51 | 12,57 | 62,5 |
| | Diast., 25 | — | — | — | — |
| M. G..... | Media, 14 | 46 | 77,6 | 20,3 | 58,9 |
| J. P..... | Media, 17 | 106 | 90 | 19,3 | 44,7 |
| F. G..... | Media, 20 | 75 | 88 | 17,3 | 53,5 |
| F. G..... | Media, 54 | 200? | 74,7 | 14,6 | 68,4 |
| P. B..... | Media, 15 | 40 | 93 | 19,5 | 53,5 |
| D. C..... | Media, 25 | — | 90,7 | 23,4 | 52,4 |
| E. L..... | Media, 12 | 116 | 95,6 | 20,4 | 44,1 |
| A. S..... | Media, 20 | 125 | 84 | 18,2 | 52,4 |

por el desdoblamiento de la serotonina. En virtud de ello, una variación del indolacético no puede ser tomada como medida de la cantidad de serotonina liberada.

En resumen, esta primera serie de estudios no aporta ningún argumento en pro de una formación excesiva o destrucción disminuida de la serotonina en el sujeto con hipertensión pulmonar.

CUADRO III

VALORES DE 5-HIDROXITRIPTAMINA EN MILIGRAMOS POR C. C. DE SANGRE TOTAL

| Nombre | Enfermedad | Arteria pulmonar | Arteria humeral |
|------------|----------------|------------------|-----------------|
| E. G..... | Cor pulmonale. | 70 | |
| V. G..... | " | 65 | 50 |
| T. R..... | " | 70 | |
| A. P..... | " | 37 | |
| A. P..... | " | 25 | |
| B. S..... | " | 80 | |
| F. G..... | " | 75 | |
| F. G..... | " | | 25 |
| J. P..... | " | 106 | 14 |
| E. L..... | " | 116 | 46 |
| A. S..... | " | 125 | 17 |
| C. V..... | " | 106 | 83 |
| P. R..... | " | | 20 |
| D. C..... | " | | 10 |
| P. B..... | " | 40 | 33 |
| M. G..... | " | 46 | 40 |
| A. S..... | " | 58 | 55 |
| E. L..... | " | 40 | |
| R. S..... | Normal. | | 53 |
| E. B..... | Normal. | | 32 |
| A. Ll..... | Normal. | | 53 |
| A. B..... | Normal. | | 38 |
| M. Y..... | Normal. | | 60 |
| M. I..... | Normal. | | 48 |
| P. R..... | Normal. | | 70 |

II. ACCIÓN DE LAS PERFUSIONES DE SANGRE HUMANA EN EL CÍRCULO MENOR DEL PERRO.

Inicialmente nos proponíamos ver si la perfusión con sangre humana de sujeto normal, y de enfermo con hipertensión pulmonar, tenía un efecto diferente. La experiencia en sí es grosera, porque diferentes mecanismos podrían influir en el resultado; pero se trató solamente, como punto de partida, de ver si en la sangre del hipertenso existía alguna sustancia hipertoniante no existente en el normal.

TÉCNICA.

Se inyectó a los perros primeramente, de la solución de morfina al 1,0 por 1.000, 1 c. c. por kilo de peso, y ulteriores 0,3 c. c. por kilo de peso de la solución 10

CUADRO IV

ELIMINACION DE INDOLACETICO EN ORINA
(Miligramos en 24 horas).

| S A N O S | | E N F E R M O S | |
|-----------|-----------|-----------------|-----------|
| Sujeto | Mg./24 h. | Sujeto | Mg./24 h. |
| A. D..... | 3,00 | P. G..... | 7,40 |
| J. M..... | 3,20 | G. S..... | 7,28 |
| J. B..... | 1,50 | P. R..... | 5,40 |
| J. C..... | 1,20 | T. M..... | 1,77 |
| M. M..... | 1,40 | J. M..... | 1,50 |
| S. S..... | 3,30 | M. F..... | 1,25 |
| R. F..... | 2,20 | E. S..... | 2,46 |
| D. G..... | 2,10 | P. B..... | 4,85 |
| R. D..... | 3,60 | H. V..... | 2,52 |
| A. R..... | 2,40 | M. Y..... | 1,95 |
| J. P..... | 1,70 | M. S..... | 1,62 |
| | 2,30 | E. P..... | 4,40 |
| | | M. G..... | 6,60 |
| | | | 3,4 |

por 100 de chemital. Se introduce en la yugular un catéter de Cournand número 7, que se lleva en radioscopia a la arteria pulmonar. Las presiones son registradas mediante un manómetro electrónico de Hansen, conectado a un oscilógrafo de inscripción directa, de dos canales, M/23. Una vez obtenida repetidamente la presión basal se inyectan las sustancias de prueba, midiéndose de nuevo las presiones cada medio a un minuto, siempre con nueva calibración previa. El efecto se registra durante veinte minutos o más, midiéndose varias veces en el curso de la experiencia la presión en la arteria femoral para saber si existe alguna situación circulatoria general adversa.

mm Hg. de variación
sobre la cifra basal de la
presión en arteria pulmonar

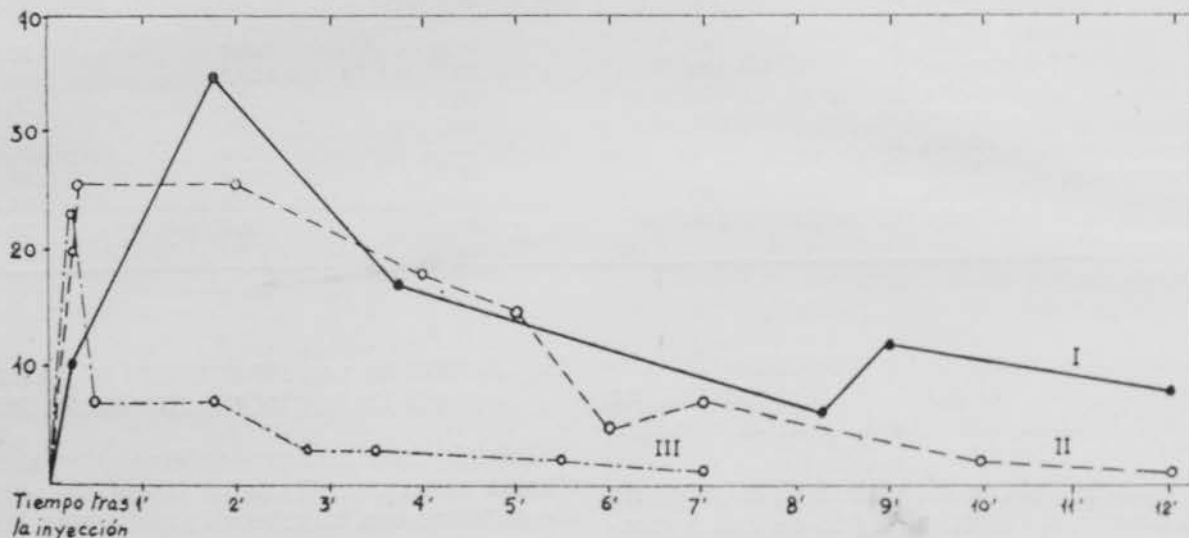


Fig. 2.—Efecto de la sangre heparinizada perfundida al círculo menor del perro (I y III, sangre de sujeto normal; II, sangre de enfermo con hipertensión pulmonar).

El primer fenómeno hallado fué la hipertensión pulmonar que se produce en el perro al infundir la sangre humana en su círculo menor;

mm Hg. de variación
sobre la cifra basal de la
presión en la arteria pulmonar

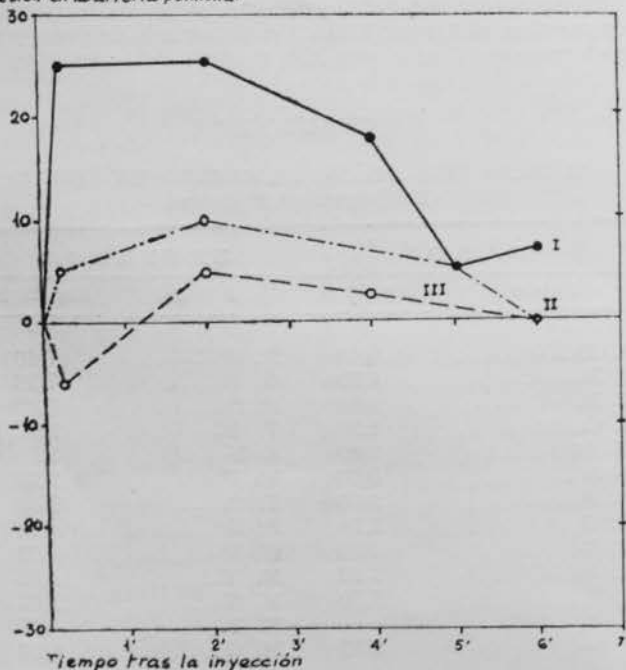


Fig. 3.—Efecto de las inyecciones repetidas de sangre (I, II y III, perfusiones sucesivas con la misma sangre).

tal efecto se obtiene igual con sangre de normal o de enfermo (fig. 2).

Inmediatamente vimos, al querer utilizar un mismo perro para más experiencias, que el efecto hipertensor que se observa constantemente con la primera infusión ya no aparece con la segunda (fig. 3). Parece una auténtica taquifilaxia, que podría deberse a que la sangre tenga una acción de descarga de "algo" en el organismo del perro que, quedando liberado con la

primera inyección, ya no se repite en la segunda. El efecto no es puramente hemodinámico, por la penetración de volumen, puesto que la segunda inyección ya no le produce, y además porque vimos reiteradamente que la infusión de cantidades similares de suero salino no modifica en nada la presión en la arteria pulmonar.

A continuación hemos querido ver si esta acción hipertensora, debida al contenido de la sangre en una sustancia presora, o a su liberación en el organismo del perro, podría ser por serotonina. Para ello dispusimos la inyección previa de BOL, que anula la acción de la serotonina. Se inyectaron 0,05 mg./kg. de BOL, e inmediatamente se hizo la perfusión de sangre en el círculo menor. El resultado aparece en la figura 4, en la que se ve que la acción hipertensiva ha desaparecido por acción del BOL; ello constituye sin duda un argumento en pro de que el efecto de la sangre se alcance a través de un aumento de serotonina. El BOL, por otro lado, tiene ya una acción de descenso de la presión media en la arteria pulmonar del perro normal (figura 5).

A la vista de estos resultados hemos probado el efecto no ya de perfusión de sangre, sino de un extracto acetónico de la misma, en el que debería ir el efecto hipertensor si en realidad éste fuera debido a serotonina. Este grupo de

experiencias ha sido totalmente negativo: el extracto acetónico de la sangre de sujeto normal o hipertenso del círculo menor no tuvo el menor efecto sobre la presión pulmonar del perro.

serotonina en la sangre arterial y venosa y la diferencia art.-ven. son iguales en normales y anóxicos. El contenido en el círculo menor no se aumenta en relación con la presión arterial pulmonar ni con la anoxia. La eliminación de

mmHg. de variación
sobre la cifra basal de la
presión en la arteria pulmonar

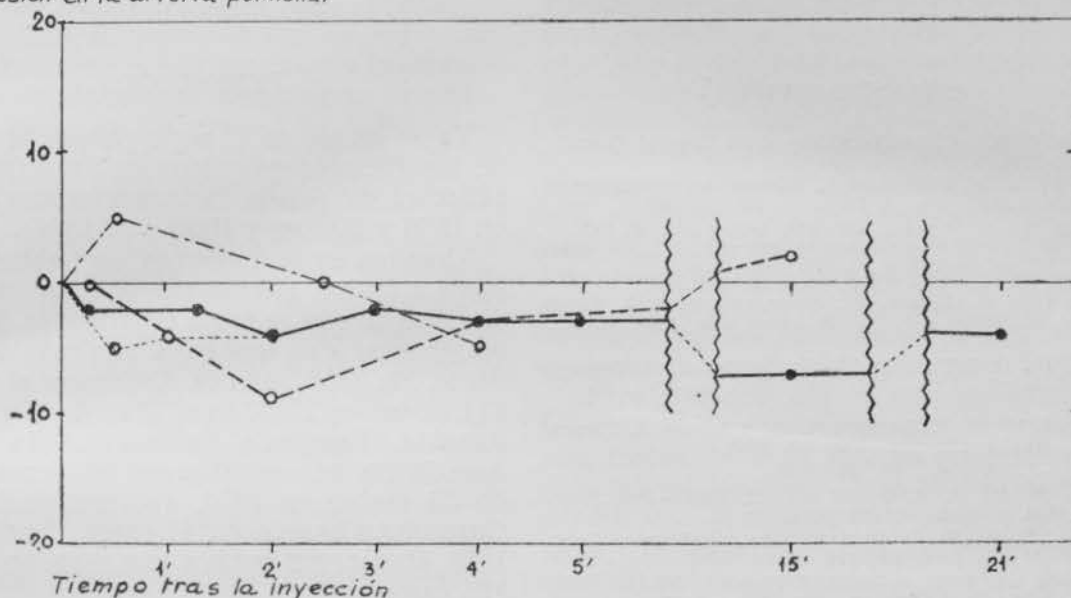


Fig. 4.—Anulación del efecto hipertensor de la infusión de sangre por la inyección simultánea de BOL 148.

mmHg. de variación
sobre la cifra basal de la
presión en arteria pulmonar

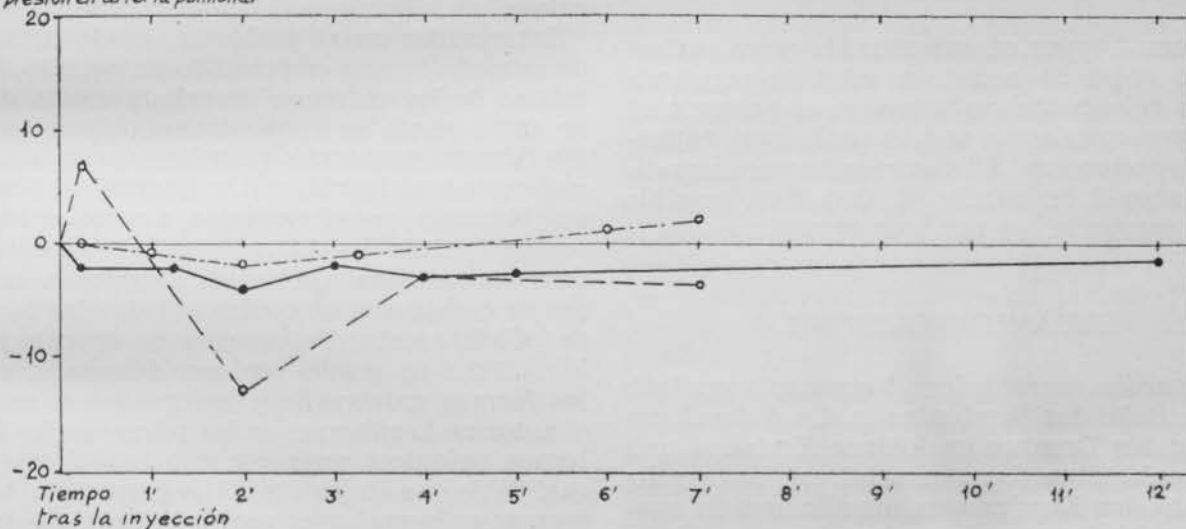


Fig. 5.—Efecto del BOL (0,05 mg./kg.).

INTERPRETACIÓN.

A pesar de lo sugestivo que inicialmente nos pareció un posible papel de la serotonina en la regulación de la presión en la arteria pulmonar, y que la hipertensión resultara de su sobreproducción e hipodestrucción en los estados de anoxia, los diferentes grupos de experiencias que comunicamos no aportan ningún argumento en favor de esa hipótesis inicial. El contenido en

indolacético es la misma en ambos grupos, normales y enfermos. Si la perfusión de sangre humana en el círculo menor del perro aumenta la presión, ello ocurre lo mismo con sangre de normal que con sangre del círculo menor de un enfermo con hipertensión pulmonar. Es cierto que el BOL frena esta acción, pero el BOL tiene por sí una acción hipotensora. Los extractos acetónicos de la sangre no tienen ningún efecto hipertensor.

RESUMEN.

Diferentes tipos de experiencias fueron instituidos para averiguar si la serotonina juega un papel en el mantenimiento de la presión del círculo menor y en la hipertensión pulmonar patológica. Los resultados fueron todos negativos, debiéndose concluir que no se demuestra tal posible papel de la serotonina.

BIBLIOGRAFIA

1. V. EULER, U. S. y G. LILJESTRAND.—Acta Physiol. Scand., 12, 301, 1946.
2. MOTLEY, H. L., A. COURNAND, L. WERKO, A. HIMMELSTEIN y D. DRISDALE.—Am. J. Physiol., 150, 35, 1947.
3. DUKE, H. N.—J. Physiol., 125, 373, 1954 y 135, 45, 1957.
4. STROUD, R. C. y H. RAHN.—Am. J. Physiol., 172, 211, 1954.
5. HALL, P. W.—Circul. Res., 1, 238, 1953.
6. JIMÉNEZ DÍAZ, C.—Rev. Clin. Esp., 46, 293, 1957.
7. JIMÉNEZ DÍAZ, C., LAHOZ, F., PÉREZ GUERRERO, J., P. DE RÁBAGO, A. SASTRE y F. MARÍN.—Rev. Clin. Esp., 47, 304, 1957.
8. HARRIS, P., H. W. FRATS, R. H. CLAUS, J. E. ODELL y A. COURNAND.—Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 93, 77, 1956.
9. COMROE, J. H., B. V. LINGEN, R. C. STROUD y A. RONCORONI.—Am. J. Physiol., 173, 379, 1953.
10. REID, G.—J. Physiol., 118, 435, 1952.
11. RAPPORT, M. M., A. A. GREEN e I. H. PAGE.—Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 68, 582, 1948.
12. BRADLEY, T. R., R. F. BUTTERWORTH, G. REID y E. M. TRAUTNER.—Nature, 116, 911, 1950.
13. TWAROG, B. e I. H. PAGE.—Am. J. Physiol., 175, 157, 1953.
14. GADDUM, J. H., W. S. PEARRT y M. VOGT.—J. Physiol., 108, 467, 1949.
15. UDENFRIEND, S., E. TITUS y H. WEISSBACH.—J. Biol. Chem., 216, 499, 1955.

SUMMARY

Different types of experiments were performed in order to ascertain whether serotonin plays a role in the maintenance of pressure of the lesser circulation and in pathologic pulmonary hypertension. All the results were negative. It should be concluded that that possible role of serotonin has not been proved.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden verschiedene Versuche angestellt um die Rolle des Serotonins in die Aufrechterhaltung des Druckes im kleinen Kreislauf und bei krankhaften Lungenhochdruck zu ermitteln. Aus den Ergebnissen, die alle negativ ausfielen, geht hervor, dass eine derartige Rolle des Serotonins nicht nachgewiesen werden kann.

RÉSUMÉ

Différents genres d'expériences ont été réalisées pour savoir si la sérotonine joue un rôle dans le maintien de la pression du cercle mineur et dans l'hypertension pulmonaire pathologique. Les résultats furent tous négatifs, devant conclure qu'on n'observe pas ce possible rôle de la sérotonine.

FACTORES PSIQUICOS EN LOS ENFERMOS DE "PELADA AREATA" FORMA "UNIVERSALIS" (*)

J. GÓMEZ ORBANEJA, J. RALLO ROMERO
y J. C. OLIVEROS PÉREZ.

Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas.
Clínica de Nuestra Señora de la Concepción.
Director: Profesor C. JIMÉNEZ DÍAZ.

INTRODUCCIÓN.

Ya se señaló en el siglo pasado la influencia de los factores psíquicos en los enfermos que padecían de pelada "alopecia areata" (PLUMBE en 1836 y KAPOSI y HEBRA en 1874).

Abundan en la literatura las publicaciones de casos aislados, siendo, por el contrario, escasas aquéllas en que se trata el problema de una forma general o en que haya una casuística abundante. En 1950, publica ANDERSON el estudio de 114 casos; en 1953, en el libro de WITTKOWER y RUSSELL "Emotional Factors in Skin Disease", hace IRWIN una revisión del problema, aportando 55 casos; en 1955, aparece un trabajo de GREENBERG basado en 44 casos; finalmente, en 1958, MACALPINE publica una revisión basada en 125 casos.

Es difícil sacar conclusiones de los trabajos anteriores; mientras que para algunos autores, GREENBERG, por ejemplo, existe una influencia de factores psíquicos en la mayoría de los casos, para otros, MACALPINE, dicha influencia no existe.

Interesados en el problema, desde primeros de este año hemos emprendido un estudio sistemático de los enfermos de pelada areata desde un triple punto de vista: dermatológico (profesor GÓMEZ ORBANEJA), psiquiátrico (Dr. RALLO) y electroencefalográfico (Dr. OLIVEROS). Nos hemos limitado, por el momento, a estudiar los casos de "pelada areata universalis"; en esto difiere nuestro trabajo de los anteriores, en los que se consideran en conjunto todas las formas de pelada areata. Únicamente en el trabajo de MACALPINE se puede ver una diferencia entre las formas universalis y las restantes, aunque el autor no lo subraya; en las primeras, los trastornos psíquicos aparecen con una frecuencia casi doble que en las otras. La frecuencia de las formas universales es mucho menor que la de las otras: ANDERSON reúne entre universalis y totales 25 y MACALPINE 10 universales; en el trabajo de IRWIN hay tres casos de universales y en el de GREENBERG uno solo.

El objeto de nuestro trabajo es el de dar a conocer nuestros resultados, confrontándolos con los anteriormente publicados. Dada la rareza de esta forma de la enfermedad, aunque nuestra experiencia en su estudio por el triple enfoque no sea muy amplia, nueve casos, en cifras relativas tiene cierto valor.

(*) Comunicación presentada en el IV Congreso Internacional de Psicoterapia. Barcelona, septiembre 1958.