

Laboratorios de Fisiología de la Facultad de Medicina
y del Instituto Español de Fisiología y Bioquímica. — Madrid
Director: Prof. Corral

Acción de la serotonina sobre la presión arterial del gato *

por
José María de Corral Saleta

(Recibido para publicar el 10 de enero de 1962)

La acción de la serotonina (5-HT) sobre la presión arterial tiene un gran interés desde que se ha visto su posible participación en los mecanismos reguladores de la presión en el organismo. Participación además tan importante que PAGE ha llegado a calificar a la serotonina como «sustancia tampon» de la presión arterial.

El problema es muy difícil, pues la serotonina no se ha revelado como una sustancia hipotensora o hipertensora pura, sino como un cuerpo que obra sobre el organismo a la vez como hipotensor e hipertensor (acción anfibárica de Page). Pero la dificultad del problema sube de punto, ya que se ha demostrado, que la acción sobre la presión arterial varía con la especie animal, y aun con el individuo, con la condiciones generales del aparato circulatorio, con el tono neurógeno y con el anestésico empleado (ERSPAMER).

Estas dificultades lejos de haber desanimado a los investigadores les hubiera servido seguramente de estímulo para estudiar la acción de la 5-HT sobre la presión, de no haber surgido la posibilidad de que la 5-HT juegue un papel importante en el funcionamiento del sistema nervioso central, incluidos los actos mentales.

* Un avance de los resultados apareció en J. M.^a DE CORRAL, *Actas III Reun. Soc. Esp. C. Fisiol.*, 363, 1956.

Ello ha desviado la atención de la mayor parte de los investigadores de la acción de la 5-HT sobre la presión, para dirigirla sobre sus efectos en el metabolismo del sistema nervioso. Por esto hemos estimado de interés el acometer nosotros el estudio de esta cuestión.

Material y métodos

Se han utilizado gatos anestesiados con dial o con cloralosuretano, a los que se inyectaba la serotonina por vía intravenosa registrando la presión arterial con manómetro de mercurio. La serotonina era de la casa Vister (Anthemovister), a dosis variables: 0,65-2,7 mg/Kg. Intencionadamente hemos escogido estas dosis que son muy superiores a las empleadas por otros autores.

A algunos de los animales se les seccionaban los dos vagos. En algún caso se han denervado los dos senos carotídeos. En determinados experimentos se ha inyectado intravenosamente al animal de modo continuo histamina (1-3 γ /Kg/min.) o adrenalina (3,5-4,5 γ /Kg/min.).

Resultados

En el perro anestesiado con pento-barbital la inyección intravenosa rápida de una dosis de 50-100 γ /Kg de 5-HT según PAGE y MCCUBBIN (9) produce en la presión arterial los siguientes fenómenos sucesivos: una hipotensión fugaz acompañada de bradicardia y apnea (efecto de Bezold-Jarisch); una hipertensión que en el perro es el efecto predominante y el más reproducible y una hipotensión tardía y prolongada*. Esta «triple respuesta» según REID (14) se observaría también en el gato, pero en este animal sería la hipotensión el efecto predominante.

Seguiremos esta pauta de la triple respuesta, en la descripción de nuestras observaciones.

1. *Gatos normales.* — La inyección de 5-HT, tras un corto período de latencia produce un brusco y fuerte descenso de ésta, que va acompañado de bradicardia y en algunos casos de apnea (efecto de Bezold-Jarisch). Este fuerte descenso de presión es de muy breve duración. La presión sube en seguida hasta casi restablecer en algunos casos el valor inicial (Gráfica 1, b), mientras

* Si el perro está anestesiado con morfina-cloralosa, la alteración inicial observada es una hipertensión con bradicardia, seguida de un ulterior aumento con taquicardia.

que en otros se estabiliza durante 20-30 m. en un valor inferior al inicial (Gráfica 1, a); pero en los animales normales nunca alcanza valores superiores al inicial.

Falta pues en los gatos normales la fase hipertensora, que tan marcada aparece en el perro. La fase hipotensora inicial va en ellos directamente seguida de una fase hipotensora prolongada, en la que la tensión es superior a la fase hipotensora inicial. En algunos gatos, como hemos visto en los ejemplos citados, la respuesta a la 5-HT sólo tiene una fase: la hipotensora inicial.

En algunos de los gatos normales se observa una brevísima y muy poco intensa hipertensión inicial que va seguida inmediatamente de la fase hipotensora inicial (Gráfica 1, b). Parece un esbozo apenas perceptible de la fase hipertensora inicial descrita por PAGE en el perro anestesiado con morfina-cloralosa.

La subida de la tensión, tras la brusca hipotensión inicial, se hace en algunos animales de un modo lento y gradual (Gráfica 1, a, b).

En otros la tensión también asciende lentamente, pero en forma de ondas, subiendo y bajando hasta alcanzar el nivel definitivo.

La magnitud de la dosis inyectada sólo influye en el valor de la hipotensión inicial; cuanto mayor es la dosis más desciende la presión.

2. *Gatos con los dos senos carotídeos denervados y vagotomizados bilateralmente.* — En estos gatos falta la fase hipotensora inicial o efecto de Bezold-Jarisch. Aparece en cambio en su lugar una onda presora breve muy marcada. Esta onda va seguida unas veces de una onda depresora mucho más larga tras de la cual se restablece la presión inicial (Gráfica 2, a). Otras veces la onda de hipertensión se continúa con una fuerte onda depresora, tras de la que se eleva algo nuevamente la presión pero sosteniéndose muy por debajo del valor inicial. En otros animales por fin la onda presora se continúa con una hipotensión gradualmente progresiva, sin que la tensión volviera a subir en lo que duró la observación (Gráfica 2, b).

3. *Gatos con vagos intactos y senos carotídeos denervados.* Persiste en todos ellos la fase hipotensora inicial, que hemos observado en los gatos normales. En unos casos esta fase va seguida de una elevación gradual de la presión que se hace en forma de ondas, para estabilizarse antes de llegar al valor inicial, constituyéndose la fase de hipotensión prolongada (Gráfica 3, a).

En otros gatos, la fase de hipertensión inicial muy breve es seguida de un aumento — en ondas — de la tensión hasta llegar al valor inicial, desde el cual baja, también en ondas, hasta un valor por debajo del normal en el que permanece fijo (Gráfi-

ca 3, b). En ningún caso hemos observado fase de hipertensión que siga a la hipotensión inicial.

Precediendo a esa fase de hipotensión, sí se observa en estos gatos, con dosis bajas de 5-HT, una brevísima fase hipertensora inicial poco intensa a la que sigue la brusca fase depresora. Con dosis altas de 5-HT falta esa fase de hipertensión inicial.

4. *Gatos con ambos vagos seccionados y con senos carotídeos intactos.* — Se conserva también en estos animales la fase hipotensora inicial brusca, pero que aquí es muy breve y no llega a tensiones tan bajas como en los gatos normales. Transcurrida esta fase la tensión sube rápidamente, para llegar en unos casos al valor inicial y en otros por encima de este valor (Gráfica 4). Luego en todos los casos la tensión baja pronto para estabilizarse en una fase de hipotensión prolongada, en la que la hipotensión es poco intensa.

5. *Gatos normales sometidos a una inyección continua de histamina.* — La inyección de serotonina a un animal sometido a la inyección continua de histamina produce en éste los fenómenos siguientes: Fase hipotensora inicial en la que la tensión baja bruscamente a valores muy pequeños. Ascende luego rápidamente alcanzando valores por encima del valor inicial y más tarde baja gradualmente en forma de ondas hasta estabilizarse en valores, más bajos que los iniciales (Gráfica 5).

En estos experimentos se observa bien la respuesta trifásica a la 5-HT que en el perro describe PAGE: hipotensión inicial, hipertensión e hipotensión prolongada.

En otros casos tras la hipotensión inicial sube la tensión gradual y lentamente hasta estabilizarse en valores por debajo de los iniciales, sin pasar nunca por la fase hipertensora.

6. *Gatos vagotomizados y sometidos a inyección continua de histamina.* — La 5-HT produce en estos gatos alteraciones de la presión iguales a las que se han señalado en los gatos sin vagos y con senos denervados sin inyección de histamina. La hipotensión inicial desaparece siendo sustituida por la llamada fase hipertensora: la presión adopta forma de onda aguda en la que la rama ascendente llega a valores más altos que los iniciales y la descendente baja más o menos lentamente hasta hacerse constante en valores inferiores a los iniciales (Gráfica 6).

La respuesta a la 5-HT es aquí, pues, bifásica: hipertensión e hipotensión prolongada.

7. *Gatos con vagos, sometidos a una inyección continua de adrenalina.* — La serotonina produce en estos animales un brusco e intenso descenso de presión al que sigue una subida, en ondas, hasta alcanzar valores muy por encima de los iniciales, luego desciende y se estabiliza en valores más bajos que estos últimos pero más altos que los iniciales (gráfica 7, a). En otros

casos hay descenso de presión y luego subida en ondas y hasta llegar más lentamente a un valor un poco por encima del inicial en el que se hace constante (gráfica 7, b).

La diferencia entre lo que sucede aquí y lo observado en gatos con vagos y con histamina, consiste en que la estabilización en los animales con histamina se hace en valores más bajos que los iniciales y en los que reciben adrenalina en valores más altos. En la recuperación de la hipotensión inicial algunos de los gatos con histamina elevan su tensión por encima de los valores iniciales, y otros no; en los gatos con adrenalina todos elevan su tensión por encima del valor inicial.

8. *Gatos vagotomizados sometidos a inyección continua de adrenalina.* — La inyección de 5-HT origina en unos animales una fase hipotensora inicial poco intensa (gráfica 8, a); en otros apenas señalada y en otros desaparece por completo (gráfica 8). En los dos primeros casos, a la hipotensión inicial sigue una fase hipertensora que alcanza valores superiores a los iniciales; en el tercer caso aparece una fase hipertensora sustituyendo a la desaparecida fase hipotensora. La hipertensión en los tres casos desciende gradualmente, formándose algunas ondas hasta llegar a valores iguales a los iniciales.

No hay, pues, fase de hipotensión prolongada contra lo que sucede en los gatos sin vagos y con inyección de histamina. En estos últimos, en cambio, falta siempre la fase hipotensora inicial, que aquí, aunque es poco intensa, existe en algunos animales.

En los gatos sin vagos con histamina la respuesta a la 5-HT es, pues, bifásica como se ha dicho: hipertensión → hipotensión prolongada. En los gatos sin vagos y con adrenalina la reacción es bifásica en unos casos, aunque distinta a aquélla: hipotensión inicial → hipertensión; y monofásica en otros: hipertensión.

Discusión

La acción que la 5-HT ejerce sobre la presión arterial se muestra tan complicada, que los autores se ven obligados a atribuirle a la suma de muy diversos factores. Nos reduciremos a examinar las observaciones de los autores que ofrezcan más valor para explicar nuestros resultados.

Analizaremos por separado cada una de las fases de la «triple respuesta» que constituye la acción sobre la presión de la 5-HT: hipotensión inicial, hipertensión e hipotensión prolongada.

Hipotensión inicial. — Esta fase constituida por el reflejo de Bezold-Jarisch: hipotensión, bradicardia y apnea. Pero a

la hipotensión producida por este reflejo se suma la causada por reflejos depresores de origen carotídeo y aórtico.

Al igual que la veratrina y otros tóxicos, la 5-HT, desencadena el reflejo de Bezold-Jarisch excitando los receptores de la capa muscular de los ventrículos o de las arterias coronarias (1, 9, 17), y por lo que a la apnea hace, excitando los receptores de los pulmones. La vía aferente del reflejo está constituido por fibras del vago sensible, la efortora en la parte eferente del vago.

La 5-HT actúa además excitando directamente los vaso-receptores de las zonas carotídea y aórticas (3, 9, 10).

Según ha demostrado HEYMANS y col. (4, 5, 6), sustancias que obran contrayendo músculos lisos (adrenalina, vaso-presina, serotonina, etc.) actúan localmente en las paredes arteriales del seno carotídeo, induciendo una progresiva y prolongada caída de la presión arterial general.

REID y RAND (15) demostraron, y ha sido confirmado después (2, 16), que la 5-HT produce en el gato una fuerte vasoconstricción en las arterias del pulmón, acompañado de un aumento de la presión en el ventrículo derecho. La vasoconstricción pulmonar disminuiría el aporte de sangre al ventrículo izquierdo y, por tanto, se produciría una hipotensión en el territorio aórtico, que se sumaría a la producida por los reflejos mencionados.

Con objeto de ver si hay en la hipotensión inicial de la serotonina algún otro factor causal, aparte del reflejo del Bezold y de los reflejos depresores, hemos seccionado al gato en el cuello los dos vagos y además hemos denervado sus dos senos.

Al seccionar los vagos ha de cesar el reflejo de Bezold-Jarisch, y también el depresor aórtico, pues éste en el gato tiene su vía aferente en el vago. El reflejo seno-carotídeo pierde con la vagotomía su acción cardíaca, puesto que la ejerce por la vía del vago; pero conserva sus receptores, su vía aferente y la eferente vascular (simpática).

Seccionando, pues, los vagos y denervando además los senos, desaparecerán totalmente los reflejos de que hablamos y con ello cesará la hipotensión inicial que produce la 5-HT, si es que ésta se debe únicamente a la acción refleja.

Efectivamente, en estas condiciones la 5-HT no produce hipotensión inicial, sino una hipertensión inicial.

En cambio, en los gatos en que hemos denervado los senos, pero conservado los vagos, la fase hipotensora inicial persiste, aunque en algunos casos sea muy breve. Y no hay fase hipertensora.

En los animales en que seccionábamos los vagos, conservando íntegros los senos carotídeos se conserva la hipotensión

inicial brusca, pero que aquí es muy breve y no llega a valores tan bajos como en los gatos normales. En algunos casos la hipotensión es seguida de una fase hipertensora.

Nuestros experimentos demuestran de manera que parece convincente que la fase hipotensora inicial se debe únicamente a los reflejos de Bezold-Jarisch y reflejos depresores carotídeos y aórticos. Suprimidos éstos la hipotensión inicial no aparece.

Basta la acción de los vagos o la de los senos carotídeos para que haya hipotensión inicial, pero sólo cuando existen vagos y senos y se suman sus efectos se presenta esta forma intensa en todos los casos. La acción de los senos parece menos esencial que la de los vagos en la génesis de aquéllas. Sin vagos la fase de hipotensión inicial es siempre poco intensa; sin senos a veces se produce un hipotensión inicial como en los animales normales.

En los animales normales la inyección continua de histamina o de adrenalina no altera la fase hipotensora inicial producida por la 5-HT.

En cambio hemos señalado ya el hecho curioso observado por nosotros de que en los animales sometidos a una inyección continua de histamina, basta con la doble vagotomía, aunque conserven íntegros los senos carotídeos para que la inyección de 5-HT no produzca en ellos hipotensión inicial; ésta es sustituida por una fase de hipertensión inicial. Es decir, que en los animales con histamina no es necesario suprimir la acción del seno carotídeo para que la hipotensión inicial cese.

Esto podría explicarse admitiendo que la histamina obra impidiendo que la 5-HT actúe sobre el seno para inducir una reacción depresora. El animal con histamina, aunque tenga sus senos carotídeos morfológicamente intactos, los tendría inactivos ante la 5-HT por la acción de la histamina; suprimida la acción de los vagos por vagotomía, el animal con histamina, si nuestra suposición es cierta, quedaría privado de todos los reflejos depresores.

En los gatos normales sometidos a una inyección continua de adrenalina la 5-HT sigue produciendo la hipotensión inicial.

Si a estos gatos con adrenalina se les seccionan los dos vagos vemos en cambio que en unos casos cesa la hipotensión inicial por completo, igual a lo que sucede en gatos inyectados con histamina. En otros casos se observa hipotensión inicial, pero poco intensa.

La acción de la 5-HT sobre el seno carotídeo no es suficiente, pues en los gatos con adrenalina para producir la hipotensión inicial o si la produce es de menor cuantía que en lo normal.

Si admitimos en analogía con la histamina, que la adrenalina ejerce también una acción de freno sobre la reacción depresora

que la 5-HT induce en el seno, habríamos de admitir que la acción frenadora de la adrenalina sería menos intensa que la de la histamina.

Cual sea la naturaleza de esta supuesta acción frenadora de la histamina y adrenalina no es cosa que se pueda decir. Esperamos que un ulterior estudio experimental de esta cuestión nos permitirá esclarecer este asunto.

Más adelante se hablará de otra interpretación de estos hechos.

Hipertensión. — En el perro la respuesta de la presión arterial a la 5-HT incluye, como ya hemos dicho, una fase de hipertensión que sigue a la de hipotensión, y es a su vez seguida por la de hipotensión prolongada.

En el gato normal no observamos nunca esa fase de hipertensión, cosa por otra parte afirmada ya también por otros autores, RAND y REID (13), que por otra parte creen que en el gato el factor dominante es la hipotensión, señalan haber encontrado en este animal hipertensión consecutiva a la hipotensión inicial cuando empleaban fuertes dosis de 5-HT. Las dosis por nosotros utilizadas son mayores que las de estos autores y, sin embargo, nunca hemos podido observar hipertensión tras 5-HT en el animal normal.

Una fase de hipertensión tras la inyección de 5-HT se observa, sin embargo, en el gato en las siguientes circunstancias: 1.º Siempre que se seccionan al animal los dos vagos y a la vez se denervan sus senos; en este caso la fase de hipertensión sustituye a la hipotensión que no aparece. 2.º En algunos gatos vagotomizados y que conservan sus senos; aquí se presenta una fase de hipertensión tras de la de hipotensión inicial que está muy poco desarrollada. 3.º En todos los gatos sometidos a inyección continua de histamina o adrenalina a los que se administra la 5-HT; en estos animales subsiste la hipotensión inicial muy marcada, que va seguida por una fase de hipertensión. 4.º Animales con inyección continua de histamina a los que se vagotomiza, pero se les conservan los senos; en todos desaparece la fase de hipotensión inicial que es sustituida por una fase de hipertensión. 5.º En todos los animales con inyección continua de adrenalina, con integridad de senos y vagos seccionados, hemos observado la fase de hipertensión que en unos casos es inicial, pues no aparece la fase de hipotensión previa; en otros sigue a esta fase, que está, sin embargo, poco desarrollada o apenas esbozada.

Los factores que se invocan para explicar la acción hipertensora de la serotonina son muy numerosos y ello hace ver desde el primer momento lo mal conocido que está el problema.

La 5-HT obraría de los siguientes modos: 1.º Por acción di-

recta vasoconstrictora de las fibras musculares de la arteria. 2.º Aumentando el tono neurógeno de las arterias, es decir, el tono de los nervios vasoconstrictores, lo que realizaría la 5-HT excitando directamente bien los centros nerviosos vasomotores, bien los ganglios simpáticos. 3.º Bloqueando los ganglios al modo de los gangliopléjicos.* 4.º Estimulando directamente la fuerza cardíaca. 5.º Por excitación de los quimorreceptores del globo carotídeo lo que elevaría la presión (8, 11). 6.º Produciendo un aumento de la secreción de adrenalina.

No es posible discutir aquí la importancia relativa de estos diversos factores y sólo cabe señalar que los autores parecen decidirse por admitir como principal mecanismo de la acción presora de la 5-HT el de una constricción periférica y acaso un aumento del volumen minuto del corazón (12, 17).

En lo que sí nos detendremos algo es en la causa de la aparición en las circunstancias señaladas de esa fase hipertensiva que falta en el gato normal.

A primera vista la cuestión no resulta difícil de explicar. La 5-HT podría ejercer dos acciones distintas sobre la presión (acción anfibárica): Una vasodilatadora, que produciría desencadenando los reflejos de Bezold-Jarisch y los depresores carotídeo y aórtico mediante la excitación directa de los correspondientes receptores. Y otra vasoconstrictora, que puede ser debida a los múltiples factores expuestos pero de los que la vasoconstricción periférica sería el más importante.

Si la acción vasodilatadora es la más intensa, nada de particular tendría que en la fase inicial hubiera hipotensión y aun que ésta continúe dominando hasta que aparezca la fase de hipotensión prolongada de la que luego hablaremos y con la que se continúa.

Si suprimimos la acción refleja vasodilatadora seccionando vagos y a la vez denervando los senos, la acción vasoconstrictora podría realizarse y esto es precisamente lo que ocurre: desaparece la hipotensión y aparece hipertensión.

Cuando se seccionan sólo los vagos o sólo se denervan los senos, los reflejos depresores disminuirán parcialmente en diferente cuantía y ésto permitirá que la 5-HT pueda producir una acción vasoconstrictora. Los fenómenos observados en nuestros experimentos de esta clase pueden fácilmente ser explicados partiendo de estas premisas.

Los experimentos con histamina y adrenalina podrían ser interpretados siguiendo esta misma línea. Tanto la histamina

* Los gangliopléjicos no inhiben, sino que más frecuentemente elevan la hipertensión de la 5-HT (PAGE, 1952; ERPAMER, 1952; PAGE y Mc CURBIN, 1958; SCHNEIDER y YONKMAN, 1954).

como la adrenalina obrarían reforzando la acción presora de la 5-HT. Esto hace que al ir cesando la intensidad de la acción vasodilatadora la acción presora tome el mando y aparece una fase hipertensora que no existe en lo normal.

También se podría explicar así — aparte de la interpretación que anteriormente se dio de ello — el hecho de que con histamina la sección de los vagos basta para hacer que la hipotensión inicial sea sustituida por hipertensión. Y de modo análogo podrían ser explicados los hechos observados en los gatos vagotomizados, a los que se inyecta adrenalina.

Pero el problema presenta aún muchas dificultades.

La primera es la de saber por qué la adrenalina y la histamina obran reforzando la acción vaso-constrictora de la 5-HT. Con la adrenalina la cosa parece fácil, pues las dos sustancias sumarían su acción. Para la histamina hay que recurrir a la concepción de PAGE y MCCUBBIN (9), de la que PAGE no quiere nunca prescindir. Según ella los efectos tensionales de 5-HT varían con el tono vasomotor neurógeno: cuando éste es débil la 5-HT obraría produciendo hipertensión, mientras que si es alto será hipotensión la que produzca. La 5-HT actuaría como sustancia tampón de la tensión arterial.

La 5-HT ante la hipotensión de la histamina produciría una hipertensión, ¿pero por qué en lugar de producir vasodilatación en un vaso contraído por la adrenalina aumenta su vaso-constricción?

Mayor dificultad es la que resulta del examen de nuestros experimentos con histamina y adrenalina.

El animal normal con histamina muestra una fuerte acción depresora y una no menos fuerte acción hipertensora. Cortados los vagos desaparecen los reflejos depresores, pero la hipertensión no se hace mayor, como debiera hacerlo si hubiese estado dominada la vaso-constricción periférica por la acción vasodilatadora de los reflejos depresores. Si se compara la fase hipertensión de estos gatos con la que presentan los gatos sin vagos ni senos a los que no se ha inyectado histamina no se ve diferencia apreciable entre ellas.

¿Por qué, pues, hemos de dar por hecho que la histamina refuerza la acción vaso-constrictora de la 5-HT?

El problema necesita más estudio experimental y esto es lo que vamos a hacer.

Hipotensión prolongada o tardía. — Poco se conoce acerca de la génesis de esta fase. PAGE y MCCUBBIN la atribuyen a una liberación de histamina por 5-HT; HEYMANS y VAN DEN HEUVEL (4) a reflejos con punto de partida en los baroreceptores senocarotídeos, etc.

En nuestros animales con histamina vemos el hecho curioso de que si el animal no tiene vagos la hipotensión tardía es muy intensa y no lo es tanto si el animal los conserva. Variación inverosímil si fuese verdad que la 5-HT obrase liberando histamina.

En los animales inyectados con adrenalina no existe hipotensión tardía, la adrenalina al parecer la impide.

En los animales sin senos, ni vagos, la hipotensión es marcada y prolongada. En los sólo vagotomizados es poco marcada. En los animales normales y en aquellos a los que les faltan sólo los senos, la hipotensión es muy marcada unas veces y otras poco.

Nada podemos conjeturar partiendo de estos hechos, pero sí podemos decir que ellos nos prueban que en la hipotensión prolongada acaso influyan los reflejos depresores menos de lo que hoy se piensa.

Resumen

En los gatos anestesiados con dial o con cloralosa-uretano la inyección intravenosa de serotonina produce una caída brusca de presión con bradicardia y apnea (reflejo de Bezold-Jarisch), la presión asciende luego para estabilizarse en un valor por debajo del normal (hipotensión prolongada).

Gatos a los que se han seccionado los vagos y denervado los senos carotídeos responden a la serotonina con una hipertensión seguida de hipotensión prolongada. La hipotensión inicial desaparece.

Gatos que han sido privados de sus senos, pero conservan los vagos, se comportan ante la serotonina casi como animales normales.

La sección de los vagos dejando íntegros los senos produce en los gatos una disminución de la fase de hipotensión inicial y en algunos casos la aparición de una hipertensión que sigue a aquella.

La serotonina produce en gatos sometidos a una inyección continua de histamina una respuesta triple, análoga a la que se produce en el perro normal, con hipotensión inicial, hipertensión e hipotensión tardía o prolongada.

La sección de los vagos en gatos con inyección continua de histamina suprime en la respuesta a la 5-HT la fase de hipotensión inicial permitiendo las de hipertensión e hipotensión prolongada.

La inyección de 5-HT a un animal al que se inyecta continuamente adrenalina produce una fase de hipotensión inicial y una de hipertensión faltando la hipotensión prolongada.

La inyección de 5-HT en animales inyectados con adrenalina de modo continuo y vagotomizados muestran una fase de hipertensión que en unos casos es inicial y en otros sigue a una fase de hipotensión poco intensa.

Summary

Action of serotonin on the arterial pressure in cats.

Serotonin was intravenously administered in variable doses, between 0,65 and 2,7 mg/kg to: normal cats, cats suffering from bilateral vagotomy, cats with denervated carotid sinuses, normal cats or those suffering from bilateral vagotomy under continued injection of histamine (1-3 μ g/kg. min.) or adrenalin (3,5-4,5 μ g/kg. min.).

In normal cats serotonin produces a strong and abrupt decrease of arterial pressure, accompanied by bradycardia and apnea (Bezold-Jarisch effect), followed by a slow rise of pressure, but without reaching values above the initial one (graphs 1, a, b). The magnitude of the dose injected affects only the value of the initial hypotension. Thus, the greater the dose, the greater the decrease in pressure.

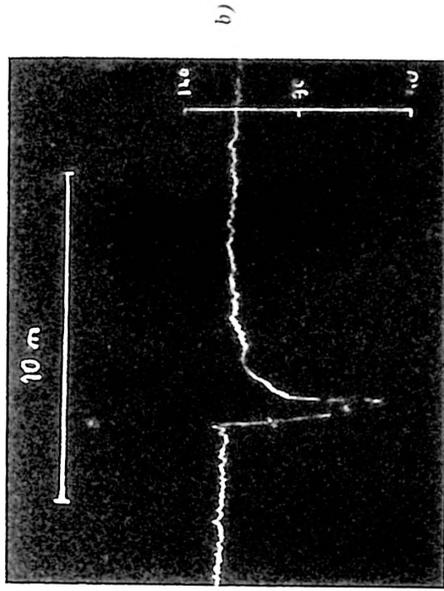
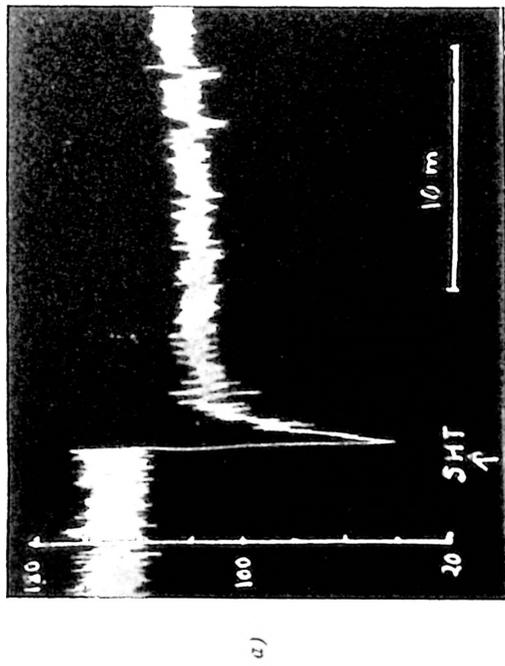
In cats suffering from bilateral vagotomy and with denervated carotid sinuses the initial hypotension phase does not appear, being observed in its place a brief but marked pressure wave, followed sometimes by a depressing wave which reestablishes the initial pressure (graph 2, a) and other times by an abrupt depression which makes it fall below the initial value (graph 2, b) or just as well by a gradually progressive hypotension.

In cats with intact vagi nerves and denervated carotid sinuses, serotonin produces analogous effects to those obtained with normal cats (graph 3, a y b).

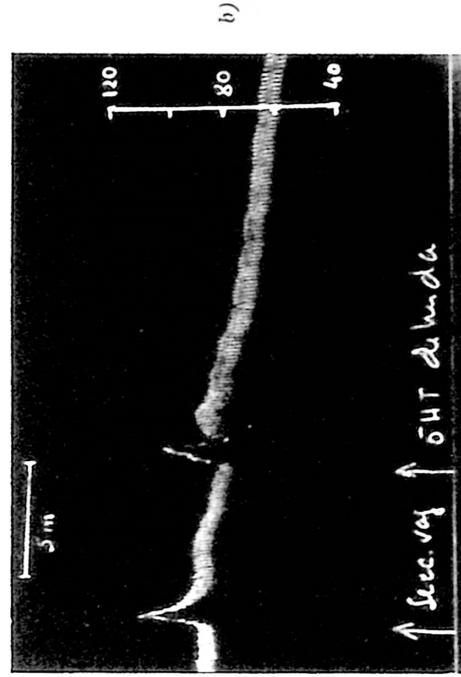
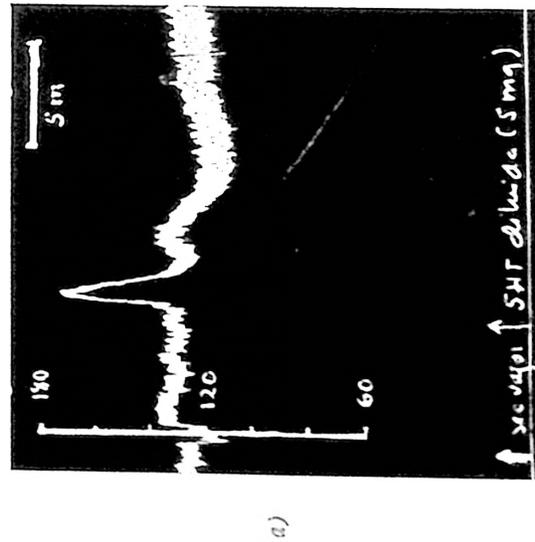
In cats suffering from bilateral vagotomy but with intact carotid sinuses the initial abrupt hypotension appears but it is very brief and not so intense as in normal cats. It is followed by a rapid increase in pressure until the initial value is reached or surpassed (graph 4).

In normal cats under continuous injection of histamine, serotonin produces: abrupt and intense hypotension, rapid increase of pressure until reaching values above the initial one and gradual descent of pressure which is stabilized at a level slightly below the initial value (graph 5). In some cases the hypertensive phase is lacking; in these cases the hypotensive phase is followed by a slow and gradual increase, pressure being stabilized at a level slightly below the initial value.

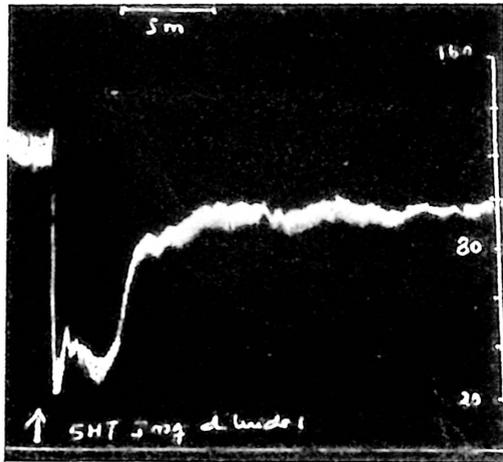
In cats suffering from bilateral vagotomy and continuously injected with histamine serotonin produces the same effects as in those cats suffering from bilateral vagotomy and denervated carotid sinuses without injection of histamine: this is a biphasic response, hypertension and hypotension (graph 6).



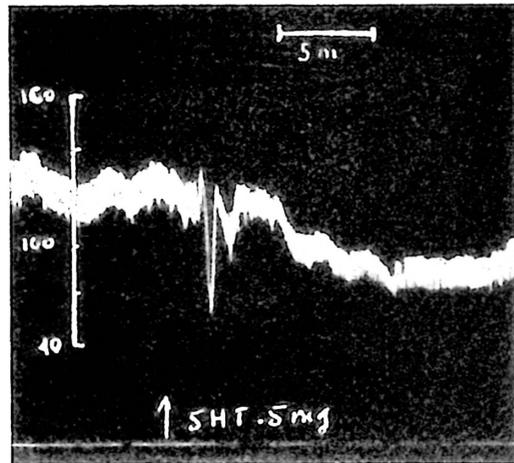
GRÁFICA 1. — Acción sobre la presión arterial del gato normal de la inyección de serotonina.



GRÁFICA 2. — Acción de la inyección de serotonina sobre la presión arterial de gatos vagotomizados y con senos carotídeos denervados.

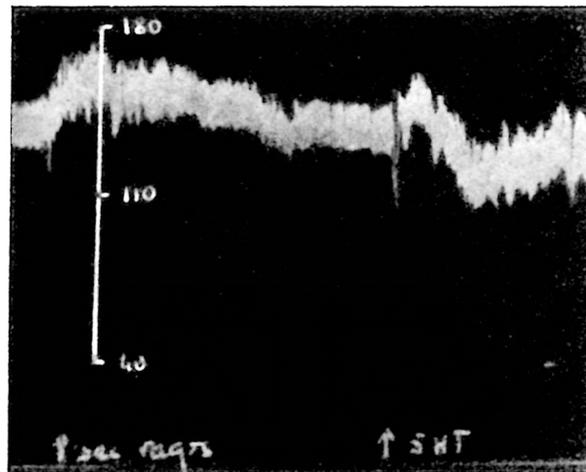


a)

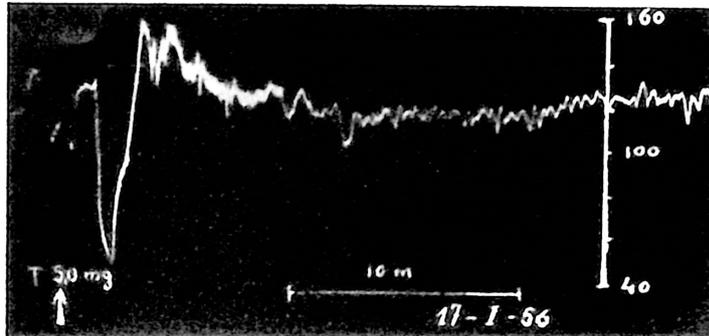


b)

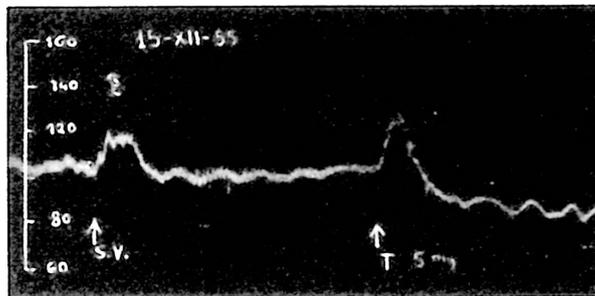
GRÁFICA 3. — Acción de la serotonina sobre la presión arterial de gatos con los vagos intactos y con denervación de senos carotídeos.



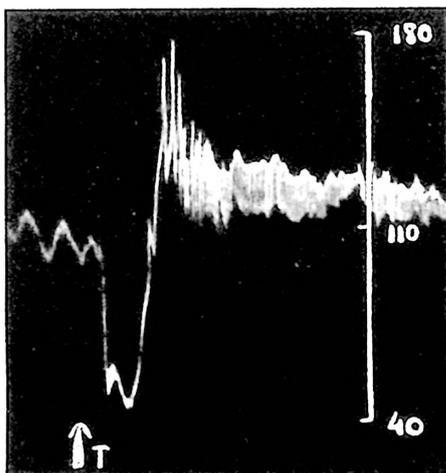
GRÁFICA 4. — Acción de la serotonina sobre la presión arterial de gatos vagotomizados que conservan intactos los senos carotídeos.



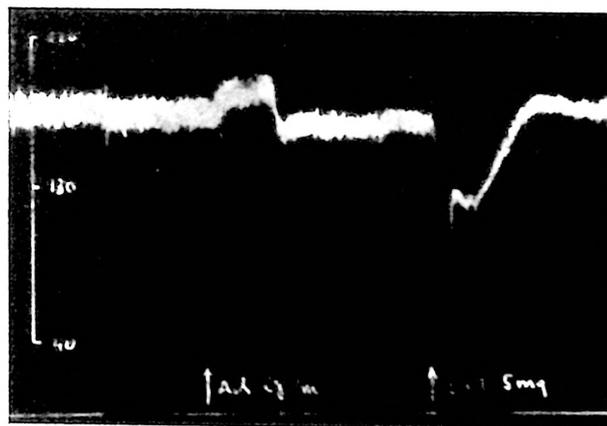
GRÁFICA 5. — Acción de la serotonina sobre la presión arterial de gatos intactos sometidos a la inyección continua de histamina.



GRÁFICA 6. — Acción de la serotonina sobre la presión arterial de gatos vagotomizados y sometidos a la inyección continua de histamina.

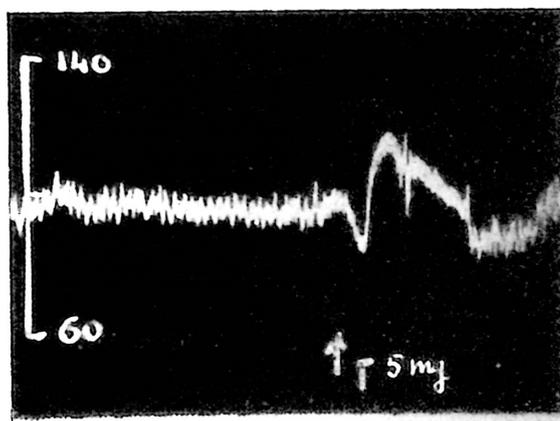


a)

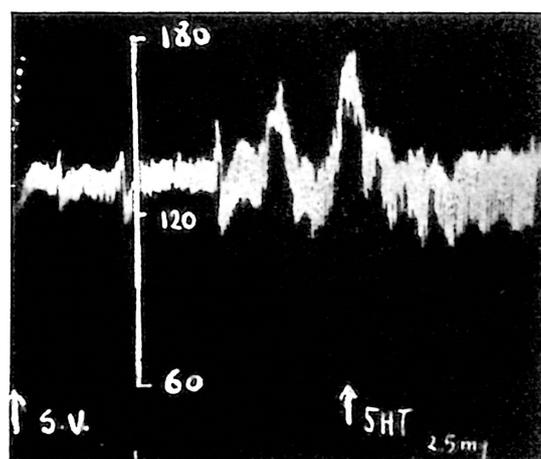


b)

GRÁFICA 7. — Acción de la serotonina sobre la presión arterial de gatos intactos sometidos a la inyección continua de adrenalina.



a)



b)

GRÁFICA 8. — Acción de la serotonina sobre la presión arterial de gatos vagotomizados y sometidos a la inyección continua de adrenalina.

In normal cats under continuous injection of adrenaline an abrupt and intense hypotension is observed followed by a rise in waves until reaching values much higher than the initial one (graph 7, a) afterwards pressure falls being stabilized at a slightly lower level.

In cats suffering from bilateral vagotomy under continuous injection of adrenaline, serotonin produces a low intensity initial hypotension (graph 8, a), slightly marked or it does not appear at all (graph 8, b). In the first two cases the hypotension is followed by a hypertensive phase. In the third case the hypertensive phase appears instead of the lacking initial hypotensive phase. Afterwards, in all cases pressure falls gradually until reaching values equal to the initial one.

It is attributed *the first hypotension* which appears in normal cats to a reflex action (Bezold reflex and depressing reflex) since in cats suffering from bilateral vagotomy and denervated carotid sinuses hypertension appears instead of the initial hypotension. When carotid sinuses are denervated but vagal innervation is conserved the initial hypotensive phase persists although it is very brief in some cases. Whenever vagal innervation is suppressed but innervation of carotid sinuses remains intact, abrupt hypotension is also produced but it is much briefer and does not reach values as low as in normal cats.

The action of the vagi nerves or the carotid sinuses is sufficient to produce the initial hypotensive phase but it is only when both are intact that hypotension is intense in all cases.

In cats under continuous injection of histamine, a bilateral vagotomy is enough to prevent the initial hypotension produced otherwise by the serotonin. It seems as if the histamine acted preventing the depressive action of the serotonin on the sinuses.

Bilateral vagotomy in cats injected continuously with adrenaline reduces or prevents the initial hypotensive response. Thus it seems that the adrenaline would act also exerting a bracking action on the depressing reaction but this bracking action would be less intense than that of the histamine.

In normal cats serotonin, even in large doses, never produces a *hypertensive phase*. Nevertheless this phase appears in our experiment in the following circumstances: 1.° always, in cats suffering from bilateral vagotomy and denervated carotid sinuses. 2.° in some cats whose vagal innervation has been cut even though they conserve their carotid sinuses intact. 3.° in all of our cats under continuous injection of histamine or adrenaline, either normal or suffering from bilateral vagotomy. This hypertension may be explained by admitting that serotonin exerts a double action on the arterial pressure: a vasodilator action by provoking the Bezold and the carotid and aortic depressor

reflexes, by acting directly on the respective receptors ; a vasoconstrictor action which may be due to multiple factors, of which the most important one seems to be peripheric vasoconstriction.

On suppressing the vasodilator action reflex by cutting the vagi and denervating the sinuses or on diminishing it by cutting the vagi or denervating the sinuses, the vasoconstrictor action would predominate and hypertension would appear.

Histamine or adrenaline apparently act by reenforcing the pressure action of the serotonin, but as yet we cannot explain by which mechanism.

We do not think that *prolonged hypotension* could be attributed to a liberation of histamine ; since whenever our cats treated with histamine were deprived of their vagal innervation this hypotension would be very intense and would not be so intense if vagal innervation remained intact. In our opinion this variation should not appear if serotonin acted liberating histamine.

We think also that the cause of prolonged hypotension is not to be found on the influence exerted by depressing reflexes ; since in our cats without carotid sinuses nor vagal innervation, a marked and prolonged hypotension is observed. In cats suffering from bilateral vagotomy, hypotension is less marked and it is variable normal cats and in those with denervated sinuses.

Bibliografía

- (1) COMROE, J. H., van LINGEN, B., STROUD, R. C. y RONCORONI, A.: *Amer. J. Physiol.*, 173, 79, 1953.
- (2) DAVES, G. S. y COMROE, J. H.: *Physiol. Rev.*, 34, 167, 1954.
- (3) GINSELL, K. H. y KOTTEGODA, S. R.: *J. Physiol.* 123, 217, 1954.
- (4) HEYMANS, C. y Van DEN HEUVEL, G.: *Arch. int. Pharmacodyn.*, 83, 520, 1950.
- (5) HEYMANS, C. y DELAUNOIS, A. L.: *Arch. int. Pharmacodyn.*, 96, 99, 1953.
- (6) HEYMANS, C., DELAUNOIS, A. L. y Van DEN HEUVEL, G.: *Circ. Res.*, 1, 3, 1953.
- (7) HEYMANS, C., DELAUNOIS, A. L. y ROVATI, A.: *Arch. int. Pharmacodyn.*, 109, 245, 1957.
- (8) Mc CUBBIN, J. W., GREEN, J. H., SALMORAIGHI, G. C. y PAGE, I. H.: *J. Pharm. Exptl. Therap.*, 116, 191, 1956.
- (9) PAGE, I. H. y Mc CUBBIN, J. W.: *Amer. J. Physiol.*, 174, 436, 1953.
- (10) PAGE, I. H. y Mc CUBBIN, J. W.: *Physiol. Rev.*, 34, 562, 1954.
- (11) PAGE, I. H. y Mc CUBBIN, J. W.: *Amer. J. Physiol.*, 184, 265, 1956.
- (12) PAGE, I. H.: *Physiol. Rev.*, 38, 277, 1958.
- (13) RAND, M. y REID, G.: *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.*, 29, 401, 1951.
- (14) REID, G.: *J. Physiol.*, 118, 435, 1952.
- (15) REID, G. y RAND, M.: *Nature.*, 169, 801, 1952.
- (16) RUDOLPH, A. M. y PAUL, M. H.: *Amer. J. Physiol.*, 189, 263, 1957.
- (17) SCHNEIDER, J. A. y YONKMAN, F. F.: *J. Pharm. Exptl. Therap.*, 111, 84, 1954.