

UNIVERSIDAD DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Estudio del antagonismo que a la acción contractil de la
serotonina ofrece la metisergida sobre la fibra uterina
humana, trompa y vagina "in vitro"**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Norberto A. Terragno Busnelli

Madrid, 2015

R. 257-713



J 34 n.

UNIVERSIDAD CENTRAL DE MADRID

DE 618.14-08
TER

FACULTAD DE MEDICINA

TD 1599

ESTUDIO DEL ANTAGONISMO QUE A LA ACCION CONTRACTIL
DE LA SEROTONINA OFRECE LA METISERGIDA SOBRE LA FI
BRA UTERINA HUMANA, TROMPA Y VAGINA "IN VITRO"



Norberto A. Terragno Busnelli

Tesis doctoral presentada
para optar al título de --
Doctor en Medicina y Ciru-
gía dirigida por el Profe-
sor Doctor Don José Bote -
lla Llusia.

X 53 123521 X

Madrid - Junio - 1964.

ESTUDIO DEL ANTAGONISMO QUE A LA ACCION CONTRAC-
TIL DE LA SEROTONINA OFRECE LA METSERGIDA SOBRE LA
FIBRA UTERINA HUMANA, TROMPA Y VAGINA "IN VITRO"

Norberto A. Terragno Busnelli

Mayo de 1964

A mis padres.

AGRADECIMIENTO

Es para mi un gran honor como argentino, poder optar al Título de Doctor de esta Magnífica Universidad, por la que han pasado mis antepasados.

No sin cierta emoción comencé los trabajos de mi Tesis, dirigido por el Profesor D. José Botella Llusíá, catedrático que todos conocemos y admiramos en mi país.

Con certeras observaciones me orientó y guió en todo momento, siendo estas investigaciones el resultado de su pujanza y optimismo.

Agradezco profundamente al Profesor D. Benigno Lorenzo Velázquez por la experiencia que he logrado a su lado, luego de trabajar durante un año en el Instituto de Farmacología Experimental bajo su dirección, conocimientos que tanto me han ayudado para la realización de esta Tesis.

Debo dar también expresivas gra
cias al Profesor D. Jorge Tamarit Torres por los
momentos que me ha dedicado y los valiosos conoci-
mientos que sobre valoración estadística de los re
sultados me diera.

Le doy también las gracias al
Instituto de Cultura Hispánica por la renovación -
de la Beca que me otorgara para realizar este tra-
bajo.

- PROLOGO -

La necesidad de investigar "in vitro" el antagonismo de la acción de la 5-hidroxitriptamina por la 1-metil-butanolamida de ácido D-lisérgico, en fibras del tejido uterino humano proveniente de diferentes estados biológicos, - cesáreas, miomas y carcinomas, así como el estudio de esta acción en trompa y vagina humana nos llevó al planteo de este trabajo. Realizando en el caso de la vagina, las primeras investigaciones - que sobre sus movimientos automáticos hay al respecto.

Los registros de las contracciones de trompa, así como los de vagina que hemos obtenido han sido sumamente amplios y claros, gracias a la ayuda técnica de una palanca inscriptora que he ideado y que permite potencializar los pequeños movimientos de estos tejidos.

Todos los resultados obtenidos los hemos valorado estadísticamente por el método de examen de la significación entre dos promedios.

I.- ESTUDIO DE LA CONTRACTILIDAD DE LAS
TIRAS DE UTERO, TROMPA Y VAGINA HUMANA
"IN VITRO".

I.- ESTUDIO DE LA CONTRACTILIDAD DE LAS TIRAS DE
UTERO, TROMPA Y VAGINA HUMANA "IN VITRO".

A.- INTRODUCCION

Aunque existen antecedentes - aislados en la literatura antigua, han sido los trabajos de la escuela de Botella, los que primero han empleado de una manera sistemática la tira de útero aislado, tomada en biopsia intraoperatoria, como medio de estudio de la dinámica uterina y de la acción de los fármacos.

De la Fuente y Botella, estudiaron la trompa humana "in vitro" en 1949, demonstrando un gradiente de contracción y variaciones en la intensidad de los movimientos a lo largo del ciclo. Continuó De la Fuente estos estudios en 1950, demostrando que las trompas inflamadas y las de los embarazos extrauterinos, tenían una motilidad menor y, comparando también la respuesta de este órgano, a muy distintas drogas.

En 1950, Del Sol, en su tesis doctoral, estudió ampliamente la dinámica de las tiras de útero humano aislado, empleando en su mayoría tiras de útero no grávido. Describió así en 1951 la naturaleza y tipo de las ondas contráct

tiles del útero y en 1952, la existencia de una - respuesta cíclica, de las contracciones espontá-- neas. Del Sol y Pereira en 1953 analizaron la resu puesta a distintos oxitócicos y, sobre todo, a los espasmolíticos, en especial la Espasmalgina.

En 1953, Briones y Del Sol, esu tudiaron el efecto de la hipoxia y de las diferenu cias de concentración de anhídrido carbónico en - el baño de órganos, sobre la motilidad uterina. - Trataban con esto de explicarse la dinámica aumenu tada que se observa en las cardiópatas, pero aunu que llegaron a interesantes conclusiones de tipo fisiológico, los resultados fueron en general neu gativos.

Es de notar, que hasta esta feu cha no habían aparecido en la literatura internau cional, trabajos semejantes, excepto los muy antiu guos realizados por Kherer (M) en 1907, Keye (I.D.) en 1923, Flury (F) en 1924, Sun (K.C.) en 1926, Pou ledschka (K) en 1935 y Russel (J) en 1943. Pero - estos trabajos no fueron más que experimentos aisu lados no continuándose sistemáticamente la técniu ca, sobreviniendo luego un silencio internacional al respectou sobre estos estudios, precisamente en un período en el que en la Clínica de Botella se

lo seguía aplicando con mucho éxito.

Fué Goldfarb (W.S.) el primero que en 1954 describió una técnica semejante a la ya realizada por la escuela del Profesor Botella.

Los trabajos más importantes - sobre este tema son los del Profesor de Farmacología de la Universidad de Estocolmo, Sandberg y sus colaboradores que entre 1957 y 1960 han publicado una serie de trabajos donde en el primero analizaron la técnica de la obtención de tiras de útero no grávido y grávido, a partir de cesáreas, y las contracciones espontáneas. En otro estudiaron el gradiente de contracción de las fibras tomadas de distintos lugares del útero, cosa que ya había hecho y demostrado Del Sol en 1951. Y en los últimos trabajos, se han preocupado de la respuesta a la oxitocina, a los ergotínicos y a la esparteína.

En 1958, Mac Gaughey y sus colaboradores, publican en Estados Unidos dos trabajos consecutivos, acerca del efecto sobre las tiras de útero humano aislado de los analgésicos - obstétricos y de la relaxina. En 1959, en Inglaterra Garret, estudiando también tiras de útero hu-

mano aislado, llega a la conclusión de que en este órgano hay dos tipos de contracciones superpuestas. Este trabajo cuyas conclusiones no han podido ser confirmadas, tiene sin embargo abundante cantidad de datos acerca de las condiciones experimentales en que debe hacerse trabajar la fibra uterina.

En la Clínica del Profesor Bottella, se vuelve a ocupar del tema de las contracciones del útero aislado, Martínez Granados en 1959 y 60. En una serie de cuatro comunicaciones seguidas, estudia el efecto de la ouavaína, la digital, la escilarina y la esparteína sobre la contracción uterina. Se venía creyendo hasta los trabajos de Granados, que solamente esta última era oxitócica, pero ha podido demostrar de un modo que no deja lugar a dudas, que todos los tónicos cardíacos citados, tienen marcada acción uterotrópica y que excitan la contractilidad uterina, tanto en el útero grávido como en el útero no grávido.

Algunas investigaciones posteriores son interesantes; así por ejemplo, Hendricks y Tucker, que en 1959 se ocupan sobre la influen-

cia de la concentración iónica del medio en la - contractilidad de la tira aislada y Ahlgren y Kullander, que han analizado en el mismo año la influencia de la temperatura del baño y del tiempo de conservación en hielo.

En 1960, Sandberg y sus colaboradores, vuelven a estudiar el viejo tema de De la Fuente, de la motilidad de la trompa humana "in vitro", confirmando en lo sustancial, las investigaciones del autor español. En 1961, Mac Gaughey y sus colaboradores, estudian la influencia del pH en la motilidad de las fibras aisladas. En estos dos últimos años, finalmente, aparecen los trabajos de Kumar y colaboradores 1963, y Landesman y los suyos, 1963-64, que no añaden datos fisiológicos de interés, pero sí hacen importantes aportaciones de tipo técnico.

Estos trabajos sobre la contractilidad del útero humano estudiado "in vitro", han colocado esta técnica, durante muchos años olvidada y puesta en actualidad por la escuela española, en primer plano de interés entre los medios de estudiar la fisiología y la farmacología de la fibra uterina humana.

B.- TECNICA DE REGISTRO DE LAS TIRAS DE
UTERO HUMANO "IN VITRO"

B.- TECNICA DE REGISTRO DE LAS CONTRACCIONES DE -
LAS TIRAS DE UTERO HUMANO "IN VITRO"

El método en general, con que hemos trabajado en el Laboratorio de Farmacología del Instituto Provincial de Obstetricia y Ginecología que dirige el Profesor Botella Llusia, es el común utilizado para el estudio de otros órganos aislados. A pesar de ello, en este caso especial de la fibra lisa uterina humana hay que tener en cuenta gran cantidad de detalles, ya que una insignificante variación en la técnica nos pueden dar resultados erróneos o hacer fracasar la experiencia.

Desarrollaremos esta técnica - en varios capítulos: 1) Forma de extracción de los trozos de tejido uterino en el curso de las intervenciones quirúrgicas. 2) Conservación. 3) Soluciones empleadas. 4) Disección de fibras. 5) Montaje, oxigenación y temperatura. 6) Método de registro. 7) Valoración estadística.

- 1) - Forma de extracción de los trozos de tejido uterino en el curso de las intervenciones quirúrgicas.

Extraer el trozo de tejido 30'

a 45' después de haber sido extirpada la pieza - operatoria y colocada en una bandeja sin ningún tratamiento especial, no perjudica al material, - así lo hemos podido comprobar en todos los casos; el problema consistiría en la desecación producida por el medio ambiente, pero este inconveniente se evita colocándole a la pieza solución fisiológica o agua destilada para mantenerla húmeda durante ese tiempo.

Si la intervención ha sido una cesárea, los trozos extraídos, que siempre es conveniente que sean de tres segmentos uterinos (superior, medio e inferior) se deben colocar cuanto antes en el líquido nutricio y a baja temperatura, pues estos trozos de tejido obtenidos son de pequeño tamaño y se desecan fácilmente. Si en ese momento no disponemos de líquido nutricio podemos, como emergencia, colocarlos en solución fisiológica (ClNa a 0,9%) y llevarlos a una nevera de 3°C a 0°C, el frío al inhibir sus procesos metabólicos los mantiene invernados, no permitiéndoles hacer intercambios con el medio que los rodea y nos da tiempo para preparar la solución nutritiva.

Los mejores trozos de tejidos son, según nuestra experiencia, los que más capa superficial tienen, pues es con la que se puede - trabajar más eficazmente, poder que atribuimos a la dirección longitudinal de sus fibras.

La extracción de estos peque-- ños trozos en el curso de una cesárea no tiene - riesgo operatorio alguno ya que no es necesario - profundizar **para obtenerlos**, solo haciendo una cu ña se los puede extraer, peritoniz~~ando~~ luego esta zona y solamente unos pocos minutos más se demora el acto quirúrgico.

2).- Conservación

Los tejidos colocados a unos 3°C en solución nutritiva, pueden mantenerse sin alterarse hasta 80 horas según lo hemos podido comprobar.

Es evidente que mientras mayor es el tiempo que se los mantiene a esa baja temperatura, más tardan luego en recuperar su actividad espontánea.

No es necesario para conservarlos un recipiente muy grande, basta un vaso de precipitación de 100 a 150 cc. con unos pocos cm³ de líquido nutritivo, para que se mantengan en óptimas condiciones.

No debemos cambiar el líquido nutritivo, pues en estas circunstancias el tejido se encuentra por acción de la temperatura en una quietud metabólica que debemos respetar hasta el momento de la experiencia.

3).- Soluciones empleadas

Esta es la parte más delicada de la experiencia y razón por la cual, la mayoría de las veces, no responde la fibra.

Sacada la tirilla de la refrigeradora en el momento de iniciar la experiencia y

colocada en el líquido nutricio del baño, que se encuentra a 37°C comienza a recuperarse. Esta recuperación consiste en reiniciar sus procesos metabólicos que hasta ese momento están suspendidos. Si el medio no es adecuado a la fibra le puede ocurrir varias cosas:

a).- Si el agua no es destilada o contiene metales pesados, Cu por ejemplo, la fibra muscular comienza a relajarse excesivamente no recuperándose y haciéndose inexcitable por autooxidación de los grupos reductores de los filamentos de miosina, con lo cual fracasa el experimento.

b).- Si al preparar la solución, por ejemplo un litro de Tyrode (mamífero), en la probeta sin o con escasa cantidad de agua ponemos las soluciones de ClNa , ClK , ClCa , CO_3HNa y la glucosa, esta solución no sirve y podemos considerarla sin Ca pues éste precipita por acción del CO_3HNa que torna alcalino el medio. Debemos pues tener un volumen aproximado a un litro de agua destilada previo a la colocación de estas soluciones madres de las drogas. El volumen al añadir el CO_3HNa que debe ser la última droga, tiene que estar muy próximo al

valor de la cantidad que se desee preparar - para que el pH no se modifique y el Ca no pre cipite.

c).- Las drogas deben ser puras y pesadas ex exactlymente para hacer las soluciones, pues un pequeño desequilibrio iónico puede producir: relajación, elevación del tono, contractura, paralización o activación de los movimientos rítmicos. El K produce aumento del tono y con tracciones, el Ca produce efectos contrarios al K. El Mg suprime los movimientos espontáneos.

Si se desea suprimir las con tracciones espontáneas presentadas por este tejido, para hacerlo contraer nosotros farmacológicamente cuando así lo deseemos sin que se nos super pongan a las contracciones provocadas, las contra ciones normales, debemos preparar el líquido de Jalón Bayo y Jalón modificado (1945) que por con tener Mg, inhibe los movimientos rítmicos.

Si necesitamos trabajar en es te tejido con la presencia de sus contracciones - espontáneas, de las soluciones experimentadas la que más resultado nos ha dado ha sido el Locke(ma mífero).

	<u>Locke</u> <u>mamífero</u>	<u>Jalón, Bayo y de</u> <u>Jalón modificado</u>
ClNa.....	9,2 g/l.....	9 g/l.
ClK.....	0,42 "	0,42 "
Cl Ca.....	0,24 "	0,06 "
₂ Cl ₂ Mg.....	0,29 "
Glucosa.....	1 "	0,5 "
CO ₃ HNa.....	0,15 "	0,5 "

En la práctica se preparan a - partir de soluciones madres, para lo cual se utilizan las siguientes concentraciones:

ClNa.....	25%.....	175 g en 700 cc. de agua dest ^a .		
ClK.....	10%.....	10 g en 100 cc.	"	"
Cl ₂ Ca....	5%.....	5 g en 100 "	"	"
Cl ₂ Mg....	2,5%.....	2,5 g en 100 "	"	"
Glucosa..	5%.....	10 g en 200 "	"	"
CO ₃ HNa...	5%.....	10 g en 200 "	"	"

Estas soluciones madres así preparadas se mantienen en la refrigeradora lo que facilita la preparación rápida de líquido nutricio - en cualquier momento sin tener que pesar las dro- gas cada vez que se quiera hacer nuevas soluciones nutricias, eliminando al mismo tiempo, una posibi- lidad más de error.

Para preparar un litro de solu-

ción Locke (mamífero) o líquido de Jalón basta colocar los centímetros cúbicos que se indican en la siguiente tabla, aumentando o disminuyendo proporcionalmente esas cantidades según las necesidades de líquido nutricio a utilizar:

<u>Soluciones madres</u>	<u>Locke (mamífero)</u>	<u>Jalón</u>
ClNa..... 25%.....	36,8 cc.....	36 cc.
ClK..... 10%.....	4,2 cc.....	4,2 cc.
Cl ₂ Ca..... 5%.....	4,8 cc.....	1,2 cc.
Cl ₂ Mg..... 2,5%.....	11,6 cc.
Glucosa... 5%.....	20 cc.....	10 cc.
CO ₃ HNa.... 5%.....	3 cc.....	10 cc.

4).- Disección de fibras

Cuando ya se está dispuesto a comenzar el trabajo, previa preparación del líquido nutricio y teniendo el baño a una temperatura constante de 37°C, se saca de la nevera el trozo de tejido para obtener de él las fibrillas que se usarán en la experiencia.

Se coloca el tejido sobre una superficie limpia con unas gotas de líquido nutricio y con una lupa común se lo observa para ver la dirección de las fibras.

Hemos comprobado que la capa -

de miometrio que mejor responde es la más externa, es decir, la que está en contacto con el peritoneo. De esta capa cortamos con tijera siguiendo la dirección de sus fibras, una tirilla de 3 cm. de largo por 3 mm. de ancho y 2 mm. de espesor.

El corte deberá tratar de hacerse de un solo trazo sin desflecar los bordes, sin tironeamientos de la fibra ni mortificarla. con pinzas traumáticas se la puede fijar suavemente con los dedos cuidando que no estén contaminados por alguna droga (nicotina y productos de la combustión en los fumadores), pues hemos comprobado que todo esto la perjudica.

5).- Montaje, Oxigenación y temperatura.

Preparada la tirilla con que se va a realizar el experimento, se le atan dos hilos delgados, uno a cada extremo comprimiendo fuertemente los nudos para que no se suelten; estas hebras servirán luego para fijar la tirilla en el baño.

Fig. 2

Nunca hemos fijado el hilo a los extremos por **transfición**, parece que de esta manera el músculo tiene menos punto de apoyo para contraerse que cuando hacemos las ligaduras transversales, aún cuando no desconozcamos que muchos investigadores lo sujetan pasando el hilo a través del músculo obteniendo también resultados satisfactorios.

Teniendo ya el baño a 37°C se procede a colocar la fibra en una copa de vidrio enrasada a 50 cc., que tiene una entrada superior para llenarla de líquido nutricio y una salida inferior para poder vaciarla, sumergida a su vez en un recipiente donde se mantiene una cantidad determinada de agua siempre a una misma temperatura,

cosa que se logra por medio de un termoregulador que va adosado al baño.

La fibra se sujeta por un lado a un punto fijo y por otro al brazo de la palanca inscriptora. El extremo fijo va atado a un acodamiento que hace la parte inferior de un tubo de vidrio por donde circular O_2 . Una vez fijo el extremo inferior de la tirilla, se sumerge ésta en el líquido nutricio bajando el tubo de vidrio, que para este fin, está acoplado al sistema mediante un soporte graduable que permite movilizarlo a voluntad. Desde este momento hay que mantener este preparado muscular con una correcta oxigenación mediante un burbujeo constante de O_2 .

Para sujetar el extremo superior, primero debemos preparar la palanca inscriptora, ésta debe estar dispuesta de modo que el brazo de potencia sea $1/6$ a $1/7$ con relación a la medida del brazo de resistencia.

Fig. 3

Al colocar el peso (2 gr.) en el brazo de potencia, con que haremos trabajar - al músculo, la palanca debe permanecer en equilibrio perfecto.

Fig. 4

Una vez que se ha logrado esto, si la varilla es de inscripción frontal se - la debe colocar de frente y perpendicular al tam

bor, pero si la pluma hace cuerpo con la varilla, ésta debe colocarse tangencial al tambor.

Preparada la palanca inscriptora como hemos explicado hasta ahora, se le sacan las pesas que utilizamos para ponerla en equilibrio (1 g. a 2 g.), por consiguiente esta diferencia de peso entre el brazo de resistencia y el de potencia será el que deberá soportar la fibra durante el experimento. En el mismo sitio de donde hemos sacado las pesas, sujetamos el hilo del extremo superior de la fibra. Como por lo general el extremo distal de la palanca queda demasiado bajo, hay que levantar ésta casi hasta la horizontal. En estos pasos debe cuidarse de no dar fuertes tirones a la fibrilla, cosa que ocurre con frecuencia.

El extremo inscriptor conviene dejarlo siempre un poco por debajo de la horizontal ya que en su recuperación, la fibra, si bien se relaja al principio, luego eleva su tono al comenzar la actividad espontánea, manteniéndose así mientras dure la experiencia si no interferimos este proceso farmacológicamente.

6).- Método de registro.

La inscripción se hace sobre un

quimógrafo con papel ahumado de tipo Marey, el usa
do por nosotros es de marca "Jaquet", con velocida
des que oscilan entre 0,25 mm. por minuto y 60 mm.
por segundo. Un mecanismo de relojería permite ins
cribir simultáneamente el tiempo, que se lo puede
graduar a voluntad según las necesidades.

Los movimientos de todo tejido contractil se pueden siempre inscribir; el éxito del registro dependen pura y exclusivamente de la técnica, sobre todo del conocimiento que sobre el manejo de la palanca inscriptora se tenga.

Teniendo el líquido nutricio - bien preparado y si las contracciones inscriptas que se observan son muy pequeñas, se debe pensar - siempre en un defecto de la palanca inscriptora y ésta se deberá potencializar sin temor en el orden que corresponda disminuyendo su brazo de potencia en la relación de $1/7$, $1/8$, $1/10$ de esta manera se obtendrán gráficas legibles que nos permitirán tener material comparable.

Fig. 5

Como lo demuestra la gráfica,- para que la palanca se encuentre en equilibrio se debe cumplir la siguiente igualdad: $B = b$; B y b, en nuestro caso corresponden al peso de cada uno de los brazos y se expresan en gramos.

Las concentraciones de las drogas con que se deben trabajar estarán siempre dentro de límites farmacológicos, es decir, dosis umbral y máxima no tóxica. Lo ideal es utilizar dosis promedio entre ambas.

Para obtener resultados valederos, debe comprobarse al finalizar el experimento, si el músculo responde a una dosis máxima de la droga utilizada ya que de no ser así, significaría que hemos trabajado con cantidades que lo han ido agotando por no ser dosis ideales, aún cuando debemos agregar que este tejido es sumamente noble y resistente.

7).- Valoración estadística.

Siempre que nos interese hacer un juicio serio sobre los resultados obtenidos en todo tipo de experiencia, necesitaremos emplear la estadística. Para lo cual hay que fijar, con anterioridad al experimento, una serie de normas y reglas precisas que nos permitan obtener un material comparable.

La comparación entre dos o más pruebas es uno de los más frecuentes problemas estadísticos que se plantean en Medicina ya sea por querer estudiar la diferencia de acción entre am-

bos o por querer valorar un efecto.

Hay varios medios para estudiar la significación de la diferencia. Lo que con la aplicación de este método se logra es saber si - los resultados encontrados, tienen valor es decir son debidos a causas biológicas, físicas o químicas ajenas al azar - Muchas veces pone en evidencia hechos que hubieran pasado inadvertidos al investigador.

El médico que emprende un trabajo científico, no lo podrá desarrollar nunca - con su estudio estadístico, si éste no se ajusta a una estructura lógica pura que responda a un - plan.

La mayoría de las veces el fracaso de experimentos realizados con mucha dedicación se debe a que el experimentador toma en cuenta sin lugar a dudas el método clínico, físico o químico que usará, pero se olvida que igual debe hacer considerando el método estadístico, cosa de la que recién se acuerdan acabados los experimentos, sin darse cuenta que los ensayos experimentales y estadísticos deben tener un vínculo muy estrecho.

Todos los pasos de cada expe--

riencia realizada deben hacerse siguiendo la misma concepción teórica. Si no son exactamente iguales: el orden en que se colocan las drogas, la concentración de las mismas, el tiempo que se las deja actuar y la forma en que se realizan estos pasos, no se tendrá un conjunto homogéneo y por lo tanto no se podrán comparar los valores obtenidos.

"Las investigaciones proyectadas y evaluadas sin conocimientos estadísticos carecen de fuerza probatoria" (tablas científicas - Geigy).

Las generalidades del método estadístico y su aplicación en el campo de la medicina es fácil de comprender.

C) TECNICA DE REGISTRO DE LAS CONTRAC-
CIONES DE TROMPA Y VAGINA HUMANA "IN
VITRO".

C.- TECNICA DE REGISTRO DE LAS CONTRACCIONES DE
TROMPA Y VAGINA HUMANA "IN VITRO"

Tratamos aparte este método, ya que si bien en general la conservación, soluciones, montaje, oxigenación, temperatura y valoración son semejantes, hay algunas modificaciones en los métodos de registro pues, por ser menos vigorosas las contracciones, debemos acudir a técnicas especiales para potencializar estos pequeños movimientos.

Nosotros hemos ideado una palanca inscriptora que potencializa los movimientos y que la presentamos en esta tesis como un dispositivo de utilidad práctica.

La trompa tomada de las intervenciones quirúrgicas y conservadas hasta el momento de iniciar el experimento en líquido nutritivo, las cortamos en trozos de 2,5 cm., longitud que luego aumenta al ser colocada en el baño.

Hemos experimentado con trompa conservando su integridad tubular, sujeta de sus extremos por dos ligaduras de hilo fino.

1).- Característica de las contracciones de trompa.

Tiempo cada 2 minutos

Fig. 7

- a) Hasta b) no hay motilidad espontánea por haber sido el tejido recién colocado.
- b) Aparece motilidad espontánea.
- c) Lavado.

Las contracciones espontáneas de trompa son de menos amplitud pero de mayor frecuencia que las uterinas, la respuesta farmacológica a las drogas estimulantes de la musculatura tubaria se manifiesta más por el aumento de tono, que por una modificación en la amplitud o frecuencia de sus contracciones. Los trenes de ondas no presentan una regularidad casi absoluta como en los movimientos espontáneos de útero y vagina se

puede ver, sino que, tienen periódicas modificaciones de tono. Su frecuencia fué término medio - en los casos estudiados de ± 4 contracciones por minuto.

Trompa integra

Trompa trozo longitudinal

Trompa incicida longitudinalmente
Tiempo marcado cada dos minutos

Fig. 6

Usamos una segunda técnica con trozos de trompa abiertos longitudinalmente, sacando de cada tubo de 2,5 cm., dos tiras de 3 mm. de ancho por 2 mm. de espesor, utilizando para experimentar ambas tiras por separado. Pensamos en esta otra técnica por creer que al poner en contacto la superficie interna del conducto tubario con el líquido nutricio estaría el tejido en mejores condiciones de oxigenación e intercambio electrolítico, disminuyendo al mismo tiempo la presión intratubaria que como consecuencia de las ligaduras, se aumentaría en cada contracción. Esta hipó

tesis no la hemos podido comprobar puesto que no hemos registrado ninguna diferencia entre la primera y la segunda técnica. En ambos casos tanto las contracciones espontáneas como su respuesta a las drogas fué semejante.

2).- Características de las contracciones de vagina.

Fig. 8

El material de vagina con que hemos trabajado ha sido muy limitado, por lo difícil que resultó conseguirlo, ya que pocas son las intervenciones quirúrgicas en las que se puede obtener trozos circulares de este tejido.

Hemos experimentado sobre 12 casos, en 7 de los cuales los trozos de tejidos fueron cortados longitudinalmente (fig. a) no pudiendo en ellos hacer registro de motilidad espontánea, ni provocada por drogas, los 5 segmen-

tos restantes de tejidos fueron cortados en forma anular o circular (fig. b) y en estos pudimos ver motilidad espontánea la que se modificaba por acción de las drogas.

Estos son los casos que presentamos en el capítulo de resultados.

Fig. 9

Tiempo cada minuto.

Motilidad espontánea de vagina.

a) Comienzan aquí a hacerse regulares - las contracciones.

Las contracciones de vajina - son pequeñas y lentas, difícil de modificar por drogas pero muy regulares; de una frecuencia término medio de $\frac{1}{2}$ 1 por minuto. La acción estimulante de las drogas se manifestó por un aumento pequeño de amplitud y frecuencia. El aumento progresivo de concentraciones de drogas en este tejido, no se acompañó, del aumento de respuesta corres--

pondiente sino que, al contrario de lo que se esperaba las respuestas **en lugar de,** esta observación confirmada en los cinco casos de - vaginas que estudiamos y analizamos estadística-- mente será objeto de un trabajo posterior mucho - más amplio.

En la figura nº28 se puede **ver** registros simultáneos de útero, trompa y vagina - humana, no es posible intentar ante ellas hacer - una comparación cuantitativa de su amplitud pues:

- 1) La gráfica uterina tiene una poten-- cialización de palanca del orden de $1/6$ y el trozo del tejido fué de una longitud de 1 cm. (se trató en este caso de que el tejido fuese lo más pequeño posible y la potencializa- ción de las contracciones por la pa- lanca también fuese poca).
- 2) La gráfica de trompa fué realizada - con una relación de palanca del or- den $1/10:9/10$ y el trozo tubario te- nía una longitud de 3 cm. de largo.
- 3) En la gráfica de vagina la relación brazo de potencia-brazo de resisten-

cia fué de $1/12; 11/12$ y el trozo -
de tejido tenía 3 cm. de longitud.

D) CARACTERISTICAS DEL MECANISMO DE
LA FUNCION CONTRACTIL DE LA FIBRA
LISA.

D.- CARACTERÍSTICAS DEL MECANISMO DE LA FUNCION
CONTRACTIL DE LA FIBRA LISA.

En este capítulo haremos una breve reseña sobre las estructuras contráctiles, los procesos energéticos y la influencia de la acción hormonal de estos fenómenos.

Muchos han sido los avances - hechos en los últimos años sobre los fenómenos de la contracción muscular. Con la introducción del microscopio electrónico y nuevos métodos bioquímicos, se ha llegado a una interpretación mucho más clara y precisa del problema a nivel molecular.

Hemos intentado sintetizar - aquí solo algunas de las últimas y más interesantes observaciones hechas sobre: a) Morfología microscópica y submicroscópica de la célula muscular lisa. b) Estructura de las moléculas contráctiles y rotación de los ácidos aminados dentro de la molécula. c) Procesos que producen la energía utilizada en la contracción. d) Contracción muscular.

- 1) Morfología microscópica y submicroscópica de la célula muscular lisa.

En el protoplasma de las células musculares lisas se diferencian finas fibrillas sin estriación transversal.

Las fibrillas pasan de una célula a otra por puentes intercelulares formando un verdadero **sincicio**.

El componente principal de estas fibrillas es una miosina, proteína diferente de la del músculo estriado la cual es responsable de la birrefringencia del músculo liso. La anisotropía es similar a la de la banda A del músculo estriado.

El músculo estriado está formado por miofibrillas cilíndricas largas, con estriaciones constituídas por la repetición de su unidad o sarcómero, el cual está limitado por una banda densa, línea Z. Esta línea a su vez está dentro de una zona más clara, banda I, que es isotrópica. La banda A anisotrópica, tiene más densidad que la banda I y está dividida en dos partes simétricas por la banda H (banda de Hensen).

Esquema de la disposición de los filamentos finos y gruesos dentro del sarcómero. (Huxley, H. 1958)

Corte transversal de la banda A, donde se ve la - disposición de estos filamentos. (Huxley, H.1958)

Fig. 10

Fig. 11

Miofibrillas vista al microscopio electrónico, se ven varios sarcómeros con las líneas Z y las bandas H, A e I.er, retículo sarcoplasmático situado entre las fibrillas. 60,000 x. (Huxley, H.)

Por los cambios que se ven en la estructura submicroscópica durante la contrac-

ción, se puede sin duda decir que ésta se produce en los microfilamentos.

Observaciones relacionadas con el estudio de las proteínas musculares han demostrado, Hanson y Huxley en 1957, que cuando se extrae la miosina del músculo desaparece, vista con microscopio común, la banda A y vista al microscopio electrónico los filamentos gruesos. En cambio si se extrae la actina, desaparece la banda I. Esto hace suponer que los filamentos gruesos están constituídos por miosina y los finos por actina.-

Huxley en 1958, encontró puentes de unión entre los dos tipos de filamentos (gruesos y finos) que salen de un eje, parecen originarse en los filamentos gruesos y con una diferencia angular de 60° , lo que permite estructuralmente describir un hélix.

Según Huxley (1957), durante la contracción, los filamentos finos y gruesos se deslizan entre sí, llegando a unirse los extremos de ambos si la contracción es lo suficiente fuerte.

Fig. 12

Esquema de la disposición de los filamentos gruesos y finos dentro del sarcómero durante la relajación y la contracción. A la izquierda la longitud en porcentaje del normal. (Huxley, H).

Según Csapo, el miometrio está formado por fascículos de unos 100 μ que serían - del mismo orden que los correspondientes al de los fascículos del **músculo estriado**.

Los haces musculares están compuestos por células fusiformes de 5 a 10 μ de diámetro y 200 a 250 μ de longitud con núcleo central

Estas células pueden ser comparadas a las columnas de fibrillas musculares del sistema estriado, las cuales aunque miden también de 5 a 10 de diámetro, no representan elementos celulares ya que forman parte de un sistema de fibras musculares multinucleadas.

Las miofibrillas miométrales son semejantes en todo a las miofibrillas de la musculatura estriada (Csapo).

Szent-Gyorgi, no ha observado estriación en las fibras musculares del miometrio, pero la mayor diferencia entre ambos músculos la atribuye a que las células conservan su peculiaridad y en que probablemente los filamentos sean más anchos.

2).- Estructura de las moléculas contráctiles y rotación de los aminoácidos dentro de la molécula.

Generalmente se visualiza la molécula de proteína como una cadena de aminoácidos unidos por enlaces peptídicos. A pesar de lo cual, haciendo un estudio detenido de la estructura con métodos como: curvas de concentración, viscosidad, ultracentrifugación y especialmente

la birrefringencia de flujo y en análisis con rayos X, revela una estructura más compleja.

Los aminoácidos se disponen en cadena dentro de la molécula y su secuencia es siempre característica para la formación de una determinada proteína; espacialmente se colocan en forma tridimensional y no en un solo plano.

Según Corey y Pauling (1953 - 1955), la molécula proteica tiene una estructura helicoidal que resulta de la rotación de algunos elementos de los aminoácidos alrededor de sus ejes, lo que le permite ascender o descender de él.

Las uniones peptídicas forman grupos amidos que se disponen en un plano, a estos se los denominan grupos planares y están unidos, entre sí por átomos de carbono tetraédricos, éstos ocupan sus otras dos valencias uniéndose a átomos de hidrógeno y cadenas laterales (R), como pueden verse en los esquemas siguientes de Corey y Pauling.

Representación estructural de una cadena de polipéptidos según Corey y Pauling.

Fig. 13

Esquema de hélix con 3,6 residuos por vuelta - con sus dimensiones características. (Corey y Pauling, 1953-1955).

3).- Procesos que producen la energía utilizada en la contracción.

La actomiosina para poder plegar las hélices de su molécula protéica en es-

piral, que es lo que determina el proceso de contracción, necesita energía y ésta es dada por la liberación de una unión de alta energía del ATP.

Desde el punto de vista energético, se representa a la molécula de ATP de la siguiente manera: AT-P P P, de donde P indica unión de alta energía.

Lindberg y Ernster (1954), dividen a los procesos enzimáticos mitocondriales en tres grupos principales:

- a) Procesos que generan energía.
 - b) Procesos que transfieren energía.
 - c) Procesos que utilizan energía.
- a) Procesos que generan energía.

Sabemos que las mitocondrias en todas las células del organismo son fábricas de energía, que obtienen por oxidaciones que dentro de ellas realizan.

Estas oxidaciones principales se producen en el Ciclo de Krebs o tricarboxílico y constituyen el camino final común del metabolismo de hidratos de carbono, ácidos grasos y aminoácidos.

La glucosa por ejemplo, se pue

de metabolizar degradándose hasta ácido pirúvico sin necesidad de oxígeno, por glicólisis anaerobia dentro de la célula, pero fuera de la mitocondria, proceso éste que da muy poca energía pues solo permite formar 8 moléculas de ATP.

En presencia de oxígeno, el ácido pirúvico entra en el Ciclo de Krebs (dentro de la mitocondrina) donde termina la degradación de la glucosa, produciendo aquí la síntesis de 30 moléculas de ATP por cada molécula de aquélla, lo que daría 38 moléculas de ATP en la degradación total, 30 por proceso aerobio en la mitocondria y 8 por la glicólisis anerobia.

b) Procesos que transfieren energía.

La energía producida por la oxidación se acumula en la célula para cuando sea requerida, por lo cual es transferida al ADP que la conserva en uniones de alta energía como ATP.

Esta constituye la energía principal que se acumula en la célula, cuando la oxidación se acopla a la fosforilación en la mitocondria.

c) Procesos que utilizan energía.

Para síntesis de algunas sustancias, en el interior de la mitocondria se ocupan-

uniones de alta energía, pero la mayor parte de los procesos que utilizan esta energía lo hacen fuera de la mitocondria.

Cada molécula de P que se libera produce 11.000 calorías, las que son utilizadas en: contracción muscular, motilidad del espermatozoide, síntesis de proteínas, procesos de absorción y otras funciones.

4).- Contracción muscular.

Lo que hasta el momento se conoce sobre este mecanismo es bastante incierto - pero podríamos sintetizarlo así:

Según Szent-Gyorgyi, la contracción llevada al plano molecular no es más - que una serie de reacciones entre actinmiosina, ATP e iones y consiste en un plegamiento de las hélices de la molécula protéica por acción de la energía liberada de la unión de alta energía en determinadas condiciones. Es decir que el ciclo completo del sistema contráctil está compuesto - de: AM, ATP, CP, ATP-C-transfosforilasa e iones.

Sobre los elementos contráctiles del miometrio hay escasos trabajos y todos - los autores que han estudiado este tema coinci--den en que el sistema contractil del miometrio -

está compuesto por AM (actomiosina), CP (creatín-fosfato), ATP (adenosina-trifosfato), iones y una proteína hidrosoluble que no habiendo podido purificarse se la llamó "factor X", la que es susceptible de transformarse en ATP-C-transforforilasa.

En esencia el miometrio tiene un ciclo de contracción semejante al del músculo estriado, pero hay diferencias perceptibles en las sustancias a la observación atenta (CP - AM).

Otra característica manifiesta es la lentitud de reacción entre AM y ATP en el músculo uterino.

Trabajos realizados por Csapo y Gergely (1950), han demostrado que el contenido total de P en el útero representa solo una séptima parte de la musculatura estriada, lo mismo se comprobó respecto a la concentración de AM. La cantidad de CP, es también baja, cosa que es de suponer por la lentitud con que trabaja este músculo, dándole tiempo de esta manera, para formar uniones de alta energía a través de la glicólisis aerobia o anaerobia.

Ha estudiado Csapo la acción de los estrógenos y progesterona sobre el miometrio, determinando que por acción de los estróge-

nos aumenta la concentración de ATP, CP y glucógeno, no teniendo efecto sobre ello la progesterona.

Podemos resumir como caracteres fundamentales de la contracción fisiológica de la fibra lisa:

a) Activación lenta a partir del momento de excitación. El músculo uterino, a 37°C, alcanza su máximo a los cuarenta segundos, mientras en el sartorio de la rana, a 0°C, se alcanza a los veinte milisegundos (Csapo y Goodall).

b) Período de latencia muy largo: en el músculo uterino, doscientos milisegundos; en el sartorio de la rana, tres, medido por métodos de excitación directa; si la excitación es indirecta (a través del nervio), el tiempo de latencia aumenta a unos cinco milisegundos.

c) En el estado de activación, el músculo liso pierde su plasticidad y adquiere una tensión que aumenta su dureza y se opone al estiramiento. Esta es la fase de contracción isométrica o contractura. Con relación al músculo esquelético, la contractura se alcanza en el liso con más lentitud, pero también con máxima intensidad y es más persistente. El acortamiento se desarrolla durante

te esta segunda fase y tiene las mismas características de lentitud y persistencia que la activación.

d) La onda de contracción se propaga en el músculo liso a 10 mm./segundo, mientras en el músculo esquelético del hombre lo hace a 10-15 mm./segundo.

e) La relajación completa no se obtiene inmediatamente sino a través de un período de contractura que guarda gran semejanza con la contractura de la fatiga y la rigidez cadavérica.

f) El tétanos perfecto se consigue con 350 excitaciones por segundo en el recto interno ocular del gato, con 6/segundos en los músculos lisos si su estado refractario es suficientemente corto. La frecuencia precisa disminuye a medida que aumenta la fatiga.

g) En el músculo liso tiene muy poca eficacia, respecto del acortamiento, la excitación aislada; la contracción fisiológica tiene carácter tetánico, debido a la sumación de una serie de estímulos próximos; la cesación del estímulo va seguida de una desaparición paulina del acortamiento tetánico, con recuperación de la plasticidad.

El ion Ca^{++} es de un valor crítico, como es sabido, para la excitación muscular en general. La relajación retardada en el músculo liso se debe a la pérdida de Ca^{++} después de la contracción tetánica, favoreciendo la ya normal labilidad del potencial de membrana en estos músculos y la aparición rítmica de ondas de despolarización. Por otra parte, la pérdida de Ca^{++} durante una despolarización de membrana por exceso de K^{+} va seguida en el músculo esquelético de una inexcitabilidad. Sin embargo, el músculo uterino tiene mayor capacidad para retener el Ca^{++} y se mantiene excitable hasta en condiciones de completa despolarización de su membrana por exceso de K^{+} . Es interesante que las hormonas sexuales femeninas influyen notoriamente sobre este aspecto metabólico de la contractilidad uterina. El potencial de membrana en el músculo uterino sin tratar es de 30 mV; un tratamiento previo de estrógenos lo eleva a 45, y los progestágenos a 55-60 mV (Goto y Csapo).

Fig. 14

Esquema de la Ultramicroscopía del tejido muscular tomado de ultraestructura de la célula. (Monografía Sandoz) M. Bessis. 1960.

Fig. 15

Mitochondria, corte visto al ultramicroscopio.

II.- ESTUDIO DE LAS DROGAS UTILIZADAS

A.- S E R O T O N I N A

A.- SEROTONINA

1.- Introducción.

No es hasta una fecha muy próxima a nuestros días, cuando RAPPORT, en 1948, nos da a conocer la composición y toda la gama de acciones de este medicamento. Así mismo lo identifica con la 5 hidroxitriptamina, conocido agente vasoconstrictor. Pero es posteriormente Erspamer - quien en 1952 aisla de la mucosa gastrointestinal, la por él llamada enteramina.

Un punto ciertamente importante en el estudio de este fármaco nos lo aclara - Zucker (1956) al afirmar como una propiedad de - las plaquetas, la de transportar Serotonina. Se produce, por otra parte, abundantemente en tumoraciones del sistema entero cromafín.

Existe en estado natural, en - el tejido nervioso, y actúa junto con ciertas substancias tranquilizantes.

Todos estos descubrimientos no agotan el interés que se manifiesta hacia la serotonina, en primer lugar en EE.UU. e Italia, y después en el mundo entero, por sus numerosas publi-

caciones. Muy al contrario, es de los pocos medicamentos nuevos aparecidos que en la actualidad - todavía no están agotados, ocupando, por otro lado, páginas muy interesantes de la literatura médica universal.

El gran interés que ofrece el estudio amplio del antagonismo del Deseril a la acción serotoninica, nos llevó a encarar este trabajo usando tejido en condiciones en las que no se había experimentado antes. Tratando con ello de contribuir a un conocimiento más completo sobre la acción de esta droga.

Grademente difundida entre los reinos vegetal y animal, la serotonina se distribuye de una manera curiosa en el organismo del hombre y los mamíferos, elaborada fundamentalmente por las células argentafines del tracto gastrointestinal, está vehiculizada por las plaquetas sanguíneas, teniendo un buen número de depósitos en el sistema nervioso central, Davison (1958); Shimizu, Morkawa y Okada (1959) presentando un ligero predominio en la zona hipotalámica, Bogdanski y Udenfriend (1956); Bogdanski, Weissbach y Udenfriend (1957); Costa y Aprison (1958); Udenfriend, Bogdanski y Weissbach (1957), a pesar de que hoy

se afirma que la serotonina cerebral y la intestinal se sintetizan de un modo diferente, Udenfriend (1957).

La distribución de la serotonina en las diversas áreas del cerebro no es uniforme Amin, Crawford y Gaddun (1954); Bogdanski, Weissbach y Udenfriend (1957); Correale (1956);- Paasonen, MacLean y Giarman (1957 y 1958); Pletscher, Besendorf y Bächtold (1958); Twarog y Page (1953); Zeller y Schollosser (1954); Costa y Aprison (1958).

Existe la posibilidad de que la serotonina no esté localizada en la neurona - sino a nivel de la glia Erspaner (1959); Lewis (1958) donde desarrolla un efecto estimulante, - Amin, Crawford y Gaddun (1954); Benitez, Murray y Wolley (1955); Geiger (1958); Murray (in W.F.- Windle); Nakazawa (1960).

2.- Naturaleza química y propiedades

De la 5-H-T. tenemos, por una parte, una forma libre, de la que veremos su sensibilidad a la acción de la monoaminooxidasa, y una forma compuesta, a la que no ataca.

Sintéticamente fué obtenida -

en 1951 por Hamlin y Fisher, y también por Speeter, Heinzelman, Westblat (1951). Deriva del triptófano, con el que mantiene estrecha relación en su fórmula, obteniéndose a partir de éste por una oxidación decarboxilativa. Mediante una oxidasa presente en los tejidos hepáticos y renal se transformará el triptófano en 5-H triptófano. Por esta decarboxilación antes enunciada se transformará y así es cómo el aminoácido pasa a amina, es decir, a una indol-alquil-amina.

La degradación se llevará a cabo de la siguiente manera: la 5-H.T. libre es rápidamente destruída por una monoaminooxidasa que encontramos en sangre y órganos, por esta desaminación oxidativa se transforma la 5-H.T. en ácido 5 hidroxindolacético (5-HIA).

Se trata pues de todo un sistema enzimático de localización mitocondrial - Azioka, Tanimukai (1957); Cotzias, Dole (1951); Hawkins (1952); Sjoerdsma, Smith, Stevenson y Udenfriend (1955), muy representado en todo el organismo Hope, Smith (1960). Es interesante recordar que en el feto y en el recién nacido la monoaminooxidasa es relativamente poco activa -

Birkhäuser (1940); Epps (1945); Shimizu y Morikawa (1959).

La monoaminooxidasa no es específica para la serotonina, puede metabolizar - un gran número de sustratos, algunos no fisiológicos Govier, Howes y Gibbons (1953) y otros por el contrario presentes en el organismo, von Euler, von Euler y Floding (1955); Schayer, Smiley, Davis y Kobayashi (1955); Shaw, McMillan y Armstrong (1957); Sourke (1958); Weil-Malherbe y Bone (1957).

a) Constitución química y síntesis biológica de la serotonina.

Partimos en general para la síntesis "in vivo" de la 5.H-T., de un ácido amimado grandemente repartido en la naturaleza, el triptófano. Convendrá que desmenucemos el problema para hacer más sencilla su comprensión en las dos etapas ya conocidas: oxidación y decarboxilación.

Primera etapa oxidativa:

Colaborador excelente el triptófano del metabolismo general, solamente una pequeña fracción de este ácido amimado se transformará en 5 hidroxitriptamina. Dato curioso en este sentido nos lo aporta Udenfriend (1956) al advertirnos cómo esta cantidad aumenta considerablemente -alrededor de un 60%- Crastes, Paulet, Flandre y Cohen (1961) en sujetos pacientes de tumoraciones carcinoides.

La triptofanooxidasa o hidroxilasa, que es la enzima responsable de la oxidación, sabemos positivamente que se encuentra en -cantidades considerables en los mamíferos. Existen, así mismo, dos isómeros del 5 hidroxi-triptófano. Y es únicamente su forma levógira la que es susceptible de ser atacada por la enzima decarboxilasa.

Segunda etapa decarboxilativa:

La 5 hidroxitriptófano-decarboxilasa se encuentra abundantemente en el tubo digestivo y en los tejidos nerviosos, (ganglios linfáticos y sistema nervioso central), no así en la médula ósea ni en el plasma, rico en plaquetas.

Aparte ya de su adecuado pH, - (alrededor de 8,1) la decarboxilasa necesita para su actuación de una coenzima, el fosfato de piridoxal. Esto se ha podido comprobar en animales de laboratorio, que por deficiencias en el pH han tenido una baja tasa de serotonina en sangre, (Udenfriend, 1957).

Se ha pensado además, en una posible similitud de la 5 hidroxitriptófano-decarboxilasa con la DOPA-decarboxilasa por tener ambas sensibilidad al piridoxal 5 fosfato y la misma localización.

Por una serie de trabajos se ha visto la influencia ejercida por la vitamina B₆ y es así como en diversos órganos, por la administración de este factor se aprecia una reducción de 5.H.T. El 5 hidroxitriptófano, según Udenfriend, (1958), por experiencias hechas en anima-

les se ha visto: que es captado por los tejidos - que contienen la decarboxilasa específica, y se transforma así en 5-H.T. en la que la tasa en san gre puede ascender alrededor de diez veces la cifra normal. Llevando a cabo la experiencia, inyec tando por vía intravenosa en el perro aproximadamente 60 μ g. por Kg. de peso de 5-hidroxi-triptófano, se ha podido comprobar los principales efec tos nerviosos de la 5-H.T.

El 5-hidroxi-triptófano eleva la cifra de serotonina cerebral Udenfriend (1956-1957) como se ha podido demostrar en conejo tanto más cuanto éste no hubiese sido tratado con reser pina, además se acumula la serotonina, en depósitos tales como corazón, riñón, utero, etc.

Hay varios trabajos sobre el aumento de la serotonina cerebral en animales tra tados con otras drogas, de ellos uno muy interesante es el de Garattini y Valzelli (1960), que estu diaron dicho aumento de la serotonina cerebral en cabayas tratadas con iproniazida, reserpina e iproniazida + reserpina.

La reserpina, en dosis repetidas sobre un coje y rata, apenas ejerce influencia

sobre la biosíntesis de la 5-H.T. El metabolismo de esta sustancia es desviado y ésto nos atestigua la excreción elevada del ácido 5-hidroxi-indol-acético. Sin embargo sabemos que la reserpina no tiene acción (por lo menos conocida) sobre la decarboxilasa.

Modernamente se ha podido comprobar, mediante isótopos, la síntesis plaquetaria de la serotonina. Experiencia sencilla de realizar, utilizando triptófano marcado radiactivamente.

Otro conjunto de fármacos, como es el etanol a dosis repetidas por vía intravenosa hace bajar el contenido de 5.H.T. del tejido cerebral.

Respecto de la síntesis in vitro, únicamente nos es dable el reseñar algunos de los trabajos químicos en los que han logrado transformar in vitro el 5-hidroxi-triptófano en 5-H.T. bajo la influencia de radiaciones ultravioleta. La biosíntesis de la 5-H.T. por bacterias intestinales, de las que proceden la mayoría de las decarboxilasas, es posible aunque todavía no se demostró. Lo que si se ha podido ver es riqueza en decarboxilasa en riñón e intestino y po-

breza de ella en los tejidos musculares.

b) Acción biológica.

Se considera que la 5-H.T. formada, reduce su concentración, por inactivación - enzimática, según se ha deducido de numerosos trabajos realizados con este fin, y por difusión en los líquidos orgánicos. Esta inactivación es la ya conocida degradación enzimática. Se realiza de muy diversas maneras, siendo la más importante en el caso del hombre, la transformación en ácido - 5-hidroxi-indolacético. Este ácido, así mismo, es eliminado por orina, como también por esta misma vía se elimina una pequeña parte de la 5-H.T. circulante sin sufrir modificación.

Si inyectamos, por ejemplo, 21 ~~ug~~ ^{ug} de 5-H.T. por vía intravenosa en un animal de experimentación, tal sea, el perro, reconocemos - en 24 horas, aproximadamente, el 40% de él, bajo la forma de ácido 5-H.I.A., en orina. Parece ser que en ello obra un intermediario, el acetaldehído 5-hidroxi-indol según experiencias realizadas - por Udenfriend (1957), mediante el bloqueo por - una semicarbacida.

Un estudio interesante en la -

degradación de la 5-H.T. se realiza por bloqueo selectivo de la monoaminoxidasa por la iproniacida o marsilid (1-isonicotinil-2-isopropil-hidracida). Con ello se obtiene una artificial acumulación de serotonina en el organismo, es decir, una hiperserotoninemia. La administración de la iproniacida (y también aunque algo menor, la isoniacida) aumenta en gran escala el contenido de 5-H.T. en las plaquetas. Sin embargo, se inhibe el catabolismo de 5.H-T moderadamente por la 2-fenilciclopropilamina.

Hay importantes investigaciones hechas sobre la serotonina cerebral en Italia por Garattini y Valzelli (1960), en las que hacen al mismo tiempo una amplia reseña de los trabajos realizados con inhibidores de la monoaminoxidasa.

Ahora bien, en el estudio degradativo de la 5.H-T. se nos plantea una interesante cuestión. ¿Existe una única diastasa, o bien puede haber varias monoaminoxidasas? Bertler y Rossengren (1959); Felman (1959); Westermann, Balzer y Knell, (1958); Yuwiler, Geller y Eiduson (1959). Este es, pues uno de los problemas que -

aparecen y que muy a pesar nuestro tenemos que - dejar sin contestación, pues muchas son las respuestas dadas hasta la fecha pero carentes todas ellas de una sólida base en que fundamentarse. Lo cierto es que mediante una oxidación llegamos a la formación del ácido 5-H.I.A. Aunque éste no - aparece sólo en el proceso de degradación de la 5-H.T., puesto que según Erspamer (1955) este ácido representa tan solo el 33% en el caso de la rata, 20% en el hombre y un 1% en el conejo, de la serotonina administrada previamente.

Hucker y Porter (1961), dan como modo de inactivación, una oxidación bajo la - influencia de la ceruloplasmina, complejo existente en la fracción IV-I de Cohn con los caracteres de una oxidasa, dando lugar la reacción a un derivado para-imino-quinolínico.

Sin embargo, McIsaac y Page - (1959) formulan otra forma de degradación. Mediante una N-acetilación se llega a una N-acetil-5-H.T. Si este complejo obtenido lo unimos a la - glicina, se formará el ácido 5-hidroxiindolacetúrico, que uniéndolo al ácido glucurónico dará - lugar a un glucurónido de la serotonina.

Recientemente estos mismos autores, siguiendo el trayecto con C14 marca: en B una 5-H.T. han podido medir la actividad de - diversos tejidos, así como aquella en orina y heces. Ayudándose, como es lógico pensar, de todos los más modernos procedimientos de investigación, entre los que podemos destacar el espectro de fluourescencia.

Y es así como han obrenido - los siguientes datos: 35 a 83% de la serotonina exógena fué metabolizada por desaminación oxidativa; del 5 al 25% por N-acetilación y el resto (5 al 10%) han dado lugar a metabolitos menores - en los que algunos fueron identificados como productos de oxidación.

A continuación podemos ver en parte la trayectoria que sigue la serotonina en el organismo, según Page y Mc. Isaac:

El hombre normal elimina de 2 a 8 mgr. por día de ácido 5-H.I.A. En caso de embarazo, en la mujer se aprecia a partir del tercer mes una reducción considerable en la eliminación por orina del 5-H.I.A., reapareciendo rápidamente después del parto. Las mayores alteraciones se observan como síntoma en cualquier proceso carcinoide.

Es en contra de todas estas variaciones, por lo que en la actualidad hay gran tendencia en muchos autores, a considerar la existencia de un componente endócrino regulador de la tasa de serotonina en el organismo. (Hicks y West, 1958; Towne y Sherman, 1960).

3).- Acción farmacológica.

La serotonina ha podido ser aislada y estudiada tras algunos años en los que nos ha ayudado grandemente el gran avance adquirido en nuestros conocimientos bioquímicos. Si embargo, todavía en la actualidad existen algunos problemas a los que no se ha podido dar la solución adecuada.

Sabemos que farmacológicamente la 5-H.T. tiene en su gran radio de acción influencia sobre los órganos aislados, en general

sobre sistema cardiovascular, sobre sistema nervioso, sobre músculo liso, y por fin, sobre gran cantidad de elementos en el complejo fisiológico (hemostásico, regulador de presión arterial, diuretico...).

Con el fin de llegar a una me jor comprensión de toda esta acción farmacológica de la serotonina, vamos a tratar de sintetizarla.

a) Sobre aparato respiratorio.

En esta acción compleja sobre aparato respiratorio, inyectando el producto - por vía intravenosa intervienen dos factores: un componente vascular (vasoconstricción de la arteria pulmonar) y un componente bronquial por la acción de la serotonina sobre el músculo liso.

Por inyección intravenosa de 5-H.T. se provoca una detención respiratoria (como en el caso del perro) con hiperpnea, o bien a veces, como sucede en el conejo, aparece una disnea asmática. Esto se debería a una estimulación de los quimiorreceptores o según otros autores, a una acción directa sobre los centros.

La acetilcolina reduce la resistencia de los vasos pulmonares acrecentada -

por la 5-H.T., no oponiéndose al efecto bronco--constrictor de la misma; de lo cual se deduce que no se comporta como agente antiserotonínico.

Hollander, Michelson y Wilkins (1957) por vía intravenosa, inyectan de 0,5 a - 1,5 mgr. de 5-H.T. a 22 protocolos normales y 8 asmáticos, provistos de un espirómetro y conectados al mismo tiempo a dos quimógrafos. De los 30 sujetos, en 27 se ha podido apreciar polipnea, es decir, un aumento en la frecuencia y de la - profundidad respiratorias. Y en los tres casos - restantes se advierte una apnea transitoria seguida de hipeapnea.

b) Acción sobre función renal.

El efecto en sí puede resumir se en cuanto a que se produce fundamentalmente - una vasoconstricción intensa de predominio corti cal.

Está comprobado, según múltiples experiencias, cómo es suficiente la inyección cutánea sobre ratas de 4 a 10 μ g./Kg. de - 5-H.T. para reducir en cantidad notable la diure sis. Comportándose este fármaco como inhibidor - de la filtración glomerular, impidiendo también-

la eliminación de cloruros y siendo deficiente - el débito plasmático renal. Se atribuye de este modo la reducción en volumen de orina a una vasoconstricción de las vías aferentes. Cualquiera - que sea el mecanismo, Erspamer, (1954), atribuye a la serotonina el papel de una hormona reguladora de la diuresis.

El que el efecto antidiurético varíe poco con la vía de administración, ya sea venosa o arterial, en la circulación general, hace que una serie de autores excluyan no sin - cierta razón un origen central. Observando por - otra parte, que la reducción diurética continúa igualmente después de la denervación renal.

En el caso concreto de experimentar con perro la aparición de oliguria querría indicarnos la posible existencia de una isquemia renal, disminución diurética que podría haber en condiciones normales. Si al mismo tiempo hipofisectomizamos al animal, por tratamiento con 5-H.T, aparecerá esta sintomatología. Así pues, vemos - en todo ello una acción directa de la 5-H.T. sobre riñón sin intervención alguna de la hipófisis.

En el hombre el efecto de la 5-H.T. administrada por vía intravenosa en una dosis aproximada de 5 mgr. no ejerce influencia alguna sobre la diuresis ni sobre la velocidad de filtración glomerular. Para otros autores, sin embargo, la 5-H.T. actúa como antidiurético moderado y hasta puede llegar a producir una anuria discreta, Smith (1959). Entre ellos podemos destacar a Schneckloth, Page y Corcoran (1957), para los que inyectada serotonina en individuos normales, reduce el débito renal y la velocidad de filtración glomerular, elevando ligeramente la cifra de presión media.

Además de estos efectos tiene también intervención en el metabolismo del sodio y potasio.

c) Acción sobre el músculo liso.

La serotonina actúa tanto sobre músculo liso como sobre estriado, siendo más característica su acción sobre el primero. Preparaciones hechas con íleon de cobaya, útero de rata, útero humano, han permitido mediante su aislamiento estudiar los efectos de la 5-H.T., y ver como no es inhibida su acción por la atropina ni

por antihistamínicos del tipo de la prometazina. Es sin embargo bien patente la acción antagonista de la nicotinamida (in vivo o in vitro) sobre músculo liso.

Presentan también antagonismo a la contracción serotoninéica el L.S.D.-25 y otros antimetabolitos, como el B.A.S., denominados por este mismo motivo antiserotonínicos.

La acción de la 5 hidroxitriptamina también se potencializa en el órgano aislado por efecto de la inhibición de la monoaminoxidasa, Vane (1959).

d) Sobre aparato digestivo.

Convendría estudiar en primer lugar la acción de la 5-H.T. sobre la mucosa gastrointestinal. En este sentido se puede apreciar formaciones ulcerosas en estómago e intestino - por efecto de la serotonina. En la interpretación del mecanismo de formación es donde se encuentran las mas dispares teorías, trabajando sobre ratas se ha estudiado el mecanismo, por el que aparecen úlceras hemorrágicas agudas provocadas por liberación de serotonina endógena, asociada o no según los casos, a la histamina. Este tipo de ul

cus está limitado a la porción glandular gástrica, con un aumento del volumen y acidificación de la secreción que, por otra parte, se reducen al administrar una suspensión oleaginosa de 5-H.T.

En el caso de la administración de serotonina exógena a dosis de 0,01 μ g. - por Kg. y minuto no se observa efecto apreciable sobre la acidez; ahora bien aumentando la dosis a 0,04 μ g./Kg. o mayor aún la secreción tiende a ser menos ácida.

Administrada en perfusión sobre perro anestesiado y provisto de fístula gástrica, se observa un aumento en el volumen de mucus, pero ninguna alteración en la secreción gástrica normal.

Ejerce además cierta acción sobre la motilidad intestinal, porque actúa al mismo tiempo sobre receptores especiales. A dosis de 0,01 μ g./Kg. y minuto se aprecia claramente su acción estimulante en perro. Si en vez de perro trabajamos sobre conejo, advertimos, repitiendo las dosis, la franca sensibilidad del intestino al fenómeno de taquifilaxia. Actúa la 5-H.T. sobre los receptores motores y a nivel, -

también, de las fibras pregangliónicas.

Vagotomizada o descerebrada - la cobaya, la acción de la serotonina se manifiesta por inmediato espasmo intestinal, no apareciendo en este caso peristaltismo.

Al margen, sin embargo, de todas estas experiencias realmente la regla vigente de su acción sobre motilidad intestinal no está, claramente demostrada.

e) Sobre aparato circulatorio.

De su actividad vasoconstrictora in vitro es de donde nace el gran interés - por la serotonina; por el contrario, su actividad según el animal de experimentación, así como por la técnica a emplear.

Sobre presión arterial en perro la inyección intravenosa de 5-H.T. en dosis de 0,06 a 0,12 mgs. provoca una pasajera hipertensión con una bradicardia seguida de una fase de elevación de presión arterial durante 5 ó 10 minutos, para más tarde volver a encontrar una elevación, menor que la primera, pero esta vez mantenida.

Según Page (1952) tales acciones podrían estudiarse por separado, por orden cronológica serían:

- 1º.- Un efecto Vezold-Jarisch responsable de la inicial manifestación.
- 2º.- Acción vasoconstrictora, sobre sistema vascular periférico, causante de una hipertensión.
- 3º.- Inhibición temporal de este efecto provocando una hipotensión de acción lenta.

Presenta pues una respuesta bivalente o también llamada "anfíbara" según Page y McCubbin (1956). Si los vasos se encuentran relajados, su acción es constrictora; si, por el contrario, por acción del tono vasomotor neurógeno - elevado existe una hipertensión, es su acción inhibidora la que predomina, de donde habrá un relajamiento vascular e hipotensión.

Por inyección en vena yugular-externa de 0,03 a 1 Mg. de 5-H.T. se obtiene al mismo tiempo que una elevación de la presión arterial en carótida una vasoconstricción periférica que se traduce todo ello por un aumento de la presión en el origen de los vasos.

Experiencia interesante realizada es la inyección, en la arteria bra-quial del perro, de 5-H.T. en una dosis alta con lo que se consigue una contracción de la arteria del miem--bro anterior con una dilatación de los pequeños vasos y contracción al mismo tiempo de las venas.

La hipotensión producida por - la 5-H.T. no se corrige ni por antihistamínicos - ni por vagotomía. Se potencializa por la cocaína y es atenuada por la yohimbina y el etil-2-metil-

3-nitro-5-indol y solamente parece ofrecerle un cierto grado de antagonismo la heparina.

Ahora bien, en caso de trabajar con perro no anestesiado la respuesta que presenta es francamente perturbada por la actividad cardioinhibidora vagal.

En el caso del hombre los efectos vasculares se ciñen más aún a la realidad observada en las continuas experiencias sobre el perro.

Se aprecia ya con la inyección inicial intravenosa de serotonina una elevación pasajera de la tensión arterial de 5 a 7 cm. de Hg., que pasados unos minutos se normalizará, unida a una hiperpnea temporal, dolor intestinal y prurito generalizado.

Por inyección intravenosa, produce la 5-H.T. una taquicardia según de Hollander, Michelson y Wilkins (1957) y en cuanto al efecto sobre presión arterial será variable, pudiendo ser bloqueado por el B.A.S., con la única condición que este fármaco antagonista le sea administrado al paciente por vía venosa.

Posteriormente otros autores

inyectando por vía intravenosa de 0,5 a 5 mg. de serotonina, obtuvieron una elevación constante - de la presión sistólica y diastólica, cualquiera que fuera el nivel arterial anterior, es decir, tanto en hipo como en hipertensos, como asimismo en sujetos normales, dura el efecto aproximadamente de 5 a 10 minutos, pudiéndose reproducirse en un espacio de 2 a 3 horas.

De todo ello se puede deducir claramente que la reacción a la 5-H.T. de la presión sanguínea es por demás irregular e imprevisible, no pudiendo ser considerada esta sustancia como agente hipertensivo o hipotensivo puro.

Sobre corazón aislado en el caso del perro aumenta la frecuencia y la amplitud, todo ello a fuertes dosis de 5-H.T. Sin embargo no hay aumento de la fuerza de contracción del músculo papilar aislado del ventrículo derecho.

En cobaya, Levy (1957), sometiendo aurícula aislada a la acción de la serotonina, observó después de efectos inótr_os y cronótr_os positivos, una respuesta bifásica que nos recuerda el efecto obtenido en aurícula aislada del conejo.

La acción de la 5-H.T. sobre corazón "in situ" deja notar la bradicardia que acompaña a la hipotensión inicial en el caso de perro anestesiado y la hipotensión aislada (en gato) bajo la influencia de la serotonina.

Inyectada intravenosa en perro a dosis de 150 μ /kg. y por minuto aumenta el débito cardíaco en un 60%.

Maxwell, Ross, Plummer y Sigg (1957), obtienen una vasodilatación coronaria y periférica, pero el consumo de oxígeno por el miocardio es inalterable. Se observa también sobre perro anestesiado una acción bifásica (reducción pasajera seguida de un aumento franco y moderadamente prolongado) paralelamente a las variaciones de presión.

Sobre circulación local.

Ejerce la serotonina un efecto constrictor en las preparaciones hechas con arterias aisladas, acción que se manifiesta igualmente en ciertos territorios en los que se puede llevar a cabo una dosificación biológica.

Adquiere gran importancia desde el punto de vista fisiológico y farmacológico

su acción sobre los territorios coronarios, pulmo
nar y renal.

1º.- Circulación coronaria: Se obtiene vasodilatación de la arteria coronaria inyectando 5-H.T. en la rama descendente según trabajos sobre corazón "in situ" de perro o sobre corazón aislado de gato, Levy(1957) o bien en la aorta.

2º.- Circulación pulmonar: Numerosos trabajos se han ocupado recientemente de la serotonina sobre los vasos pulmonares.

Comroe (1952); Comroe, Van Lingen, Stroud y Roncoroni (1953); - Konzett (1956); tras algunas experiencias, observan una acción constrictiva directa sobre los vasos pulmonares y sobre los bronquios, en el gato, acción que es anulada por la dihidro-ergotamina o la L.S. D.- 25. La 5-H.T. se manifiesta como vasoconstrictora, más activa - que la misma adrenalina e incluso-

que la nor-adrenalina sobre vasos pulmonares.

El efecto constante hipertensor en la circulación menor es puesto de manifiesto por la inyección de 5-H.T.

Si sometemos a un perro a una inyección continua de 5-H.T. a una dosis de 20 γ /Kg. y minuto, o algo superior, conseguimos una duplicación de la presión de la arteria pulmonar, y la triplicaremos si ascendemos la dosis a 150 γ /Kg. y minuto. Las resistencias pulmonares ascenderán a un 500% del valor constante, mientras que la resistencia periférica disminuirá en un 55%.

La serotonina es, por consiguiente, un activo vasoconstrictor de los vasos pulmonares, siendo considerada como poco sensibles a la mayor parte de los factores que reciben los vasos de la circulación general.

3º.- Circulación renal: La serotonina -
introducida por perfusión en la ar
teria renal de un perro de experi-
mentación, produce una importante-
vasoconstricción. Tiene además una
reconocida propiedad antidiurética.
Muchas son las experiencias lleva-
das a cabo, sin embargo son pocas
las deducciones sacadas del estu--
dio sobre los efectos de la 5-H.T.,
entre éstas la clínica. Page(1952)
atribuye las lesiones renales ob-
servadas en mujeres embarazadas -
muertas después de 24 horas de te-
ner un desprendimiento de placenta,
a la liberación masiva de serotonin
na por las plaquetas lisadas en can
tidad considerable. Nos recuerda -
por otra parte, la necrosis por is
quemia de los tubos renales que se
gún Hedinger sucede como consecuene
cia a la intoxicación crónica de -
la rata por la 5-H.T. Hedinger
(1959); Hedinger y Gloor (1954); -

Hedinger y Langemann (1955).

4º.- Circulación hepática: En su acción sobre hígado, aparte de producir una vasoconstricción del sistema arterial y de la porta, no parece que sea el responsable de la congestión que se produce por ejemplo en un hígado aislado del perro. Cosa que, se pone más de manifiesto por perfusión de sangre desfibrinada.

f) Acción sobre sangre.

Está comprobado que la 5-H.T. no ejerce acción manifiesta sobre la sangre ni sobre la tasa glicémica, han podido observar varios autores que a las 12 horas de la inyección de 250 micromoles por Kg. de peso se veía junto a una trombocitopenia la presencia de una eosinopenia.

Una inyección de 2 a 20 μ g/Kg. de 5-H.T. intradérmica en rata, lleva consigo una considerable reducción de eosinófilos en sangre circulante aproximadamente a las 6 ó 8 horas de realizada la inyección. En las horas siguientes

tes, y a dosis de 50 mgr./Kg., no se observará - ningún efecto ostentible. Es atribuída esta eosinopenia, a una liberación de A.C.T.H.

Esta eosinopenia, en el caso del hombre, es muy fugaz administrando 5 mg. intramuscular ó 30 gamas intravenosas.

g) Otros efectos secundarios que presenta:

1º.- Acción dolorosa.

Atrajo la atención la propiedad - algógena del suero y de la 5-H.T., en inyección subcutánea en la base de una vesícula de cantárida.- El dolor aparecía después de un período de latencia de 10 a 15 - seg. y duraba generalmente algunos minutos. La zona cutánea experimentada se tornaba refractaria a las ulteriores aplicaciones de 5-H.T. ó de suero, pero permanecía, no obstante, sensible a la - acetilcolina.

Bajo la forma de sulfato de creatinina, es dolorosa hasta una concentración de 10^{-6} mgr/ml. mien

tras que su precursor el triptófano no provoca dolor a las concentraciones de 10^{-5} a 10^{-3} mg./ml.

Se admite en recientes investigaciones, que la sustancia algógena que se desarrolla en un líquido de exudado, aparece también en el plasma desplaquetado 10 minutos después del contacto con el recipiente, cualquiera que sean los anticoagulantes añadidos y se caracteriza al igual que 5-H.T. por un dolor diferido y prolongado.

Ha sido observado también en algunos casos, con ocasión de transfusiones plaquetarias frescas en suspensión concentrada, una marcada reacción dolorosa, pero fugaz, que cedía con la aplicación de compresas calientes.

2º.- Acción profiláctica:

La 5-T.H. presenta un notable efecto protector contra las convulsiones provocadas, como en el caso del ratón, por acción del oxígeno-

sobre la presión. Se atribuye este hecho a las propiedades anti-oxidantes manifestada por la serotonina al nivel de las células del sistema nervioso central.

Algunos autores observan variaciones en la tasa serotónica en animales irradiados: la 5-H.T. disminuye progresivamente en sangre circulante hasta desaparecer, pero ello no tiene lugar, como pudiera presumirse, por el enrarecimiento de las plaquetas.

3º.- Acción pirógena:

Ha sido observada una acción pirogénica de la 5-H.T. administrada a conejo, siendo así mismo grandemente atenuada por la previa administración del análogo dibromado del L.S.D.

4).- Toxicidad y acción antagónica de otros fármacos.

La toxicidad aguda es débil: en el caso del ratón, el efecto letal (50%) se obtie

ne mediante la inyección intravenosa de 160 mg./Kg. Para alcanzar la dosis mortal en el conejo basta administrar por vía venosa una cantidad equivalente o algo superior a 5 mg./Kg.

Sin embargo ha sido francamente poco estudiada la toxicidad crónica. Se puede decir que la rata soporta perfectamente sin repercutir para nada sobre su estado general, ni sobre su presión arterial, ni sobre sus vísceras, 1 mg./Kg. por día subcutánea durante un tiempo aproximado de uno a cuatro meses.

Es necesario inyectar dosis - subcutáneas considerables, del orden de 5 a 15 - mg./Kg. durante 10 a 40 días para provocar grandes desórdenes, fundamentalmente caracterizados por una necrosis isquémica de los tubos renales. Si - inyectamos, por otra parte, bajo la piel de la rata una dosis de 5-H.T. de 50 mg/kg. en días alternos, durante un tiempo de 2 meses, la intoxicación se manifiesta por una postración, convulsiones y diarrea durante los primeros días; si es que el - animal sobrevive (se obtiene, poco más o menos, 3 muertes por cada 12 animales experimentados), los signos de intoxicación se atenúan, pero no mantienen su peso.

Resaltan la toxicidad crónica ciertos efectos morfológicos observados por Mac Donald, Robbins y Maldry (1958), en ratas jóvenes que previamente fueron inyectadas subcutáneamente con dosis de 16 mgr. de serotonina por día, durante más de un año. El máximo recibido por un animal ha sido de 5.434 mg.

A continuación de esta administración prolongada, numerosos órganos presentaban alteraciones morfológicas. Entre ellos se podían apreciar: una fibrosidad dérmica, necrosis de la extremidad del rabo, necrosis de los tubos de la corteza renal, así como opacidad de la córnea. Todas estas lesiones pueden ser debidas a un efecto vasoconstrictor local. Ahora bien, la mayoría de los autores no han reseñado ni lesiones de válvulas cardíacas, elemento clásico en el síndrome carcinoide, ni ulceraciones gástricas que son la mayoría de las veces resultado de un exceso de serotonina endógena.

El tratamiento crónico con inhibidores de la M.O. induce en ciertas especies a hiperactividad y a signos de predominio simpático central. Según Brodie (1960) este tipo de -

reacción está más relacionada al incremento de las catecolaminas que al aumento de la serotonina en el cerebro. Otro efecto producido por el uso crónico de los inhibidores de la MO es la hipotensión que suele ocurrir en los pacientes que siguen este tipo de tratamiento, Gillespie, Terry y Sjoerosma (1958). Muchos mecanismos fueron estudiados e investigados para poder explicar esta hipotensión y entre ellos es sumamente interesante el que se basa en la posibilidad de un bloqueo de la actividad ganglionar Gertner (1961).

El estudio de los antagonistas de la serotonina está vinculado en primer lugar a la farmacología: ha contribuído ésta, efectivamente, a precisar el modo de acción de esta amina y a diferenciar de la serotonina otras drogas de acción sobre músculo liso, Gyermek (1957) y (1961); Erspamer (1961). Pues se atribuyen a ella un conjunto de acciones clínicas y terapéuticas quizá - excesivo.

Haremos un pequeño resumen de aquellos fármacos de acción antagónica de la 5-H.T. Se pueden distinguir, en primer lugar, un grupo de productos activos "in vitro" e "in vivo", la

dietil-amina del Ac. lisérgico ó L.S.D. 25 el más completo de los antagonistas conocidos de la serotonina. Presentan también acción similar un grupo de indolalquilaminas, comprendiendo la gramina, - donde el derivado metil-2-cloro-5-gramina es particularmente activo, su acción es netamente "in vitro" en preparaciones tales como útero de rata, etc. Hay además ciertos agentes simpaticolíticos, la dibenamina y la dibencilina, que actúan igualmente "in vivo" que "in vitro".

Son antagonistas, por fin, un grupo de alcaloides, como la yohimbina, así como un conjunto de productos sintéticos perfectamente estudiados por Woolle y Shaw (1957), y que merecían, junto con algunos alcaloides de la rawolfia, sobre todo la reserpina, ser estudiados aparte.

Estos mismos autores Shaw y Woolley (1956) y Woolley (1959) han encontrado, y demostrado la existencia, de algunos derivados metilados de la serotonina que presentan en su comportamiento cierta acción antagónica de la serotonina.

Otra serie de derivados han sido ensayados, tales como la bencil-2-5-dimetilse-



rotonina ó 1-bencil-2-metil-5-metoxiserotonina y comprobado como antagonista extremadamente activo-actuando simplemente, como sucede en el perro, por vía bucal. Este nuevo compuesto ha sido denominado B.A.S. (benzyl Analog os Serotonin) por su carácter antimetabolito perfecto, siendo capaz de desplazar, al mismo tiempo, a la serotonina de los receptores.

A partir de aquí se han obtenido muchos nuevos compuestos, basados todos ellos en el B.A.S. como por ejemplo el B.A.S. fenol ó 1-bencil-2-metil-5-hidroxitriptamina.

La administración de B.A.S. reduce el depósito de serotonina del estómago e intestino delgado del ratón. En orina, la excreción del ácido 5-H.I.A. no está aumentada, pero si aumenta la de 5-H.T., lo cual hace suponer que el B.A.S. pudiera inhibir la monoaminooxidasa. Se comporta como la iproniacida, es decir, el 1-isonicotinil-2-isopropil-hidracida, que prolonga la acción de la serotonina inyectada al animal, provocando, por tanto, una hiperserotoninemia experimental.

La L.S.D. parece potencializar la acción de la 5-H.T. (dada a dosis de 0,005 mgr/Kg.). Sobre la contracción uterina de la rata, mien

tras que a dosis superior de 0,5 mgr./Kg., inhibe esta misma acción. Sobre experiencias en ratas se ha podido observar el que la L.S.D. se opone al efecto presor de la serotonina.

El B.O.L. inhibe, por ejemplo, los efectos pirógenos del 5-hidroxitriptófano inyectado a fuertes dosis en conejo.

Buchel y Levy estudiaron en 1958 las propiedades antiserotonínicas de 8 aminoéteres de síntesis, con los radicales hipotensores 1-ciclohexil-ciclohexil y 1-fenilciclohexil.

El antagonismo de la serotonina y nor-adrenalina ha sido señalado por Gordon, Haddy y Lipton (1958) y (1959), viéndose como estas dos sustancias pueden adicionar sus efectos, o bien actuar antagónicamente, según las circunstancias.

La morfina inhibe experimentalmente la actividad del 5-H.T. sobre íleon de cobaria aislado. Sobre útero de rata la heparina inhibe, es decir, elimina las contracciones provocadas por la 5-H.T.

5.- Acción clínica.

Después de muchas y repetidas experiencias en animales se ha podido llegar a la

conclusión de que la serotonina ejerce un papel - hipertensivo.

Algunos investigadores afirman que la 5-hidroxitriptamina actuaba en sentido diametralmente opuesto en individuos hipertensos sometidos a un tratamiento de reserpina. Otros autores sin embargo, indican (Erspamer en 1954) que la tasa de serotonina no es nunca superior a la normal ni tampoco inferior, aún a pesar de su hipertensión.

Dosificando la cantidad de 5-H.T. en orina de varios sujetos enfermos se han encontrado con cifras totalmente normales (2 a 6 mgr. cada 24 horas) lo que nos explica claramente como la eliminación urinaria de este metabolito no sufre modificación apreciable. Tras casos de los estudiados por Borges y Bessman 1957, presentan no sólo aumento de su tasa, sino muy al contrario, una disminución de la excreción de ácido 5-H.I.A. por orina. Debemos resaltar por su importancia que estos tres casos proceden de un total de seis enfermos hipertensos afectados de procesos renales.

La literatura médica está llena en este sentido de aportaciones.

Así podemos leer: "la 5-H.T. - lleva consigo un efecto hipotensivo en el 25% de los enfermos tratados de hipertensión esencial" - Hollander, Michelson y Wilkins (1957).

Muchas de estas publicaciones se reducen a simples hipótesis sin aportar nuevos hechos experimentales, sobre el conocimiento de este nuevo fármaco.

Muchos son los autores que se han distinguido, por sus múltiples y magníficas exposiciones sobre el síndrome carcinoide y sus relaciones con la serotonina, Valzelli (1960).

Los carcinomas intestinales descritos hace muchos años por primera vez, por Lubarsch (1888), fueron considerados durante largo tiempo como benignos, juntamente con la observación hecha por Cassidy hacia 1930, de extendidas metástasis y una estenosis de las válvulas pulmonares. Pero desde 1953-54 quedaron perfectamente establecidos los diversos síntomas clínicos y su relación con la serotonina gracias a una serie de trabajos realizados por Bean, Olch y Weinberg (1955); Isler y Heidinger (1953); Lembeck (1956); McFarlane, Dalgliesh, Dutton, Lennox, Nyhus y

Smith (1956); Olson y Gray (1958); Molander(1956); Rosenbaum, Santer y Clandon (1953); Smith, Nyhus, Dalgliesh, Dutton, Lennox y McFarlane (1957); - Waldenström y Ljungberg (1955); Sjoerdsma, Terry y Udenfriend (1957); Langeman (1955); Duaghsrty, Manger, Roth, Flok, Childs y Waugh (1955); Feyrter (1956); Fein y Kuntson (1956); Sjain (1955).

Un conjunto de trabajos hablan de la existencia de 5-H.T. en las llamadas células argentafines (Barter y Pearse 1953; Gomori 1954) y las reconocen en los tumores carcinoides. Estas células, ricas en decarboxilasa, elaboran la 5-H.T. Baxter y Everson-Pearce (1955); Toh (1954); Erspamer y Asero (1952); Erspamer (1955); Smith, Nyhus, Dalgliesh, Dutton, Lennox y McFarlane (1957); Cartier (1958); Erspamer (1954) y Udenfriend (1958); que luego vertirán a la sangre. Su dosificación en tejidos tumorales, dió cifras aproximadas, según diversos autores, desde 100mg./g.- hasta 800 mg./g. e, incluso de 2.800 mg./g. Anatómicamente el punto de partida más usual fué apéndice o intestino grueso.

En el síndrome carcinoide por el uso de triptófano marcado con C¹⁴ se ha visto

el camino seguido desde su ingestión así como la -
desviación considerable de su metabolismo. En
sujetos normales un 1% del triptófano ingerido se
transforma en hidroxí-índoles mientras que en este
tipo de enfermo representa un 60%.

Existe gran relación en el estu
dio de la permeabilidad capilar y el choque anafilác
tico, por lo que al tratar de estudiar la 5-H.T. -
nos referimos a ambos.

Serotonina y permeabilidad capilar:

Algunos investigadores afirman-
que la Serotonina ejerce localmente influencia so-
bre la liberación de histamina. Por lo cual se en-
contraría una rápida solución al problema de la va-
sodilatación periférica encontrada en múltiples in-
vestigaciones y de las que ya hicimos referencia.-
Para estos mismos autores, esta liberación de his-
tamina no se afecta en absoluto por la administra-
ción previa de salicilato de sodio, al que se le -
atribuye una acción antianafiláctica.

Este efecto histamínico libera-
dor de la 5-H.T. ha sido perfectamente estudiado,-
viendose como ésta se mostraba 30 veces más activa
que la histamina sobre capilares de rata y mucho me

nos sobre la cobaya. El L.S.D. 25 inhibe específicamente la acción de la 5-H.T. sobre la permeabilidad capilar. La prometazina, y la clorpromazida, los 2 antihistamínicos presentan propiedades antagonistas al efecto de la 5-H.T.

La serotonina tiene una notable propiedad de liberar histamina según Feldberg y Smith (1953), esto justifica el enorme aumento de la histamina en la orina en los síndromes carcinoides, Pernow y Waldenström (1957); Waldenström, Pernow y Silver (1956).

El efecto edematígeno de la serotonina, por aumento de la permeabilidad capilar local, es superior al de la histamina.

Benda (1959), por inyección - previa intraperitoneal de suero humano normal, reduce en cierta medida la importancia del edema - plantar provocado en la rata por la serotonina; esta reducción es mucho más significativa, si el - suero proviene de un individuo psicótico.

La serotonina en el choque anafiláctico:

Se puede pensar en ella por - su aptitud en reproducir, al menos parcialmente, - algunos de sus síntomas. Se ve falta de respuesta

edematosa en la rata tratada con reserpina pues - ésta priva a la piel del animal de su contenido - serotoninico. Por el contrario la polimixina que capta la histamina de la piel de la rata no impide la reacción edematosa.

Ciertos antihistamínicos utilizados en clínica para tratar las reacciones alérgicas, tienen propiedades antiserotonínicas: 2 fenotiacinas, la tenalidina y la 4-N-bencilalimino-metil-piperidina, inhiben "in vitro" la acción de la 5-H.T. sobre el útero aislado de rata "in vivo" el edema de la pata del ratón provocado por la 5-H.T. Han estudiado también estos problemas - - Doepfner y Cerletti (1958).

Cobayas expuestas, en cámara - cerrada, a un aerosol de 5-H.T. al 1% presentan - un síndrome de choque en un plazo de 60 á 150 segundos. Este síndrome recuerda al que produce en las mismas condiciones la administración de histamina y acetilcolina, lo mismo que un antígeno al cual los animales, hayan sido sensibilizados.

Es prevenido el choque anafilático totalmente por la L.S.D-25 conocido antagonista de la 5-H.T., parcialmente por la atropina-

y la clorpromazida. Raramente es mortal, y su repetición a dosis crecientes dará lugar a taquifilaxia.

La trombopenia que acompaña - al choque anafiláctico, va unida, a un descenso de la tasa de histamina y de Serotonina en la - sangre total.

Aparece además un acrecenta - miento de 5-H.T. en el choque anafiláctico expe - rimental del conejo y de la secreción urinaria - del ácido 5-H.I.A.

B.- METISERGIDA

B.- M E T I S E R G I D A

1.- Introducción.

Metisergida, l-metil-butanolamida del ácido D-Lis sérgico-Deseril.

Si bien sobre la 5 hidroxí - triptamina hemos podido ver una abundante biblio grafía, no nos ocurrió lo mismo con la metiser- gida, droga sobre la cual es muy escaso lo es - crito.

Con el estudio de los antagon istas, se intentó llegar a aclarar las funcio- nes fisiológicas así como el papel que desempe- ña la serotonina en el organismo.

Luego de la síntesis de la - 5-H-T, en 1951, muchas fueron las hipótesis he- chas sobre su caracterización, pudiéndose lle - gar a establecer que existía un cierto parale - lismo entre ella y otras sustancias orgánicas - como la adrenalina, noradrenalina e histamina.

Pero a pesar de ello el aná- lisis farmacodinámico, así como el estudio del- tratamiento de las enfermedades causadas por -- una regulación defectuosa de su metabolismo, ha- cian imperiosa la investigación de su antagoniso

ta específico.

Numerosos fueron los intentos, usando diversas clases de sustancias, que orientados en la búsqueda del antagonista específico esperaban tener éxito terapéutico.

Con este fin se estudiaron los más diversos fármacos antihistamínicos, derivados de la fenotiazina, metabolitos de la serie indol y aún cuando muchos de ellos resultaron sumamente activos, en la práctica fueron desechados, por no manifestar "in vivo" la acción experimentada "in vitro" o por producir "in vivo" fuertes efectos secundarios.

De gran cantidad de sustancias estudiadas se llegó a determinar, que las que más fuerte antagonismo ofrecían a la acción de la Serotonina eran los derivados del ácido lisérgico, pero por su acción psicotomimética quedaba limitada su aplicación solamente al campo experimental.

Se trató entonces de introducir cambios sistemáticos a la estructura química fundamental, trabajando con preparados semisintéticos del ácido lisérgico y derivados del-

cornezuelo de centeno. De esta manera se llegó a comprobar que por metilación del nitrógeno indólico de la posición 1 de la molécula del ácido lisérgico, se anulaba total ó parcialmente su acción psicotomimética, quedando conservado el efecto antagonista a la serotonina.

Del estudio de estos derivados, resultó, que la sustancia que mayor antagonismo "in vivo" e "in vitro" presentaba era la butanolamida del ácido-1-metil-D-lisérgico (Deseril), Metisergida.

Síntesis llevada a cabo por Cerletti y Col. en los laboratorios de Sandoz, Basilea.

Berde (B.), Doepfner (W.) y Cerletti (A.), 1960, comprobaron que después de colocar 80 μ g/kg de Deseril a animales, por vía subcutánea, al estudiar sus úteros en un baño de órganos, un 95% de ellos no reaccionaban con la serotonina, mientras que haciendo la misma experiencia pero colocándoles 200 μ g/kg subcutáneos de LSD, más de la mitad reaccionaron frente a la Serotonina.

Esta sustancia pues, cumple por completo las condiciones de un potente anta-

gonista específico, no tiene otros efectos comprobados más que los que derivan de inhibición a la serotonina.

Su especificidad cuantitativa fué comprobada comparando la inhibición a la serotonina, con la que produce sobre otras -- sustancias, por ejemplo la acetilcolina.

También se han comprobado estos efectos sobre la inhibición que el Deseril y el LSD ofrecen sobre el edema local provocado en la pata de la rata por $1 \mu\text{g}$ de Serotonina, demostrando siempre el Deseril ser mucho más potente en menor dosis. De lo que se deduce que la metilación en 1 produce un aumento considerable de la acción anti-Serotoninica de la sustancia original, anulando sus efectos colaterales y su toxicidad.

Por estudios fluorimétricos - se encontró, que los coeficientes de distribución para el Deseril fueron iguales a los del - LSD, aún cuando se vió que las concentraciones - en el cerebro fueron siete veces más bajas para el Deseril que para el LSD Doepfner (W.) 1962.

La selectividad de este anta-

gonista específico abre las puertas para grandes investigaciones sobre la caracterización y función fisiológica de la Serotonina.

También prueba esta acción selectiva del Deseril por la Serotonina, el hecho de que dosis de 20% de Serotonina sean inhibidas en su acción por 1/10 a 2/10 de Deseril en el útero aislado de rata, necesitando dosis de Deseril 9.200 veces mayores para inhibir esta misma contracción cuando es producida por la acetilcolina.

"Solamente la creación de antagonistas de la Serotonina específicos permitirá reconocer la importancia patológica de su liberación excesiva, o de una disregulación metabólica del ciclo del triptófano, y enjuiciar todas las consecuencias terapéuticas de una inhibición medicamentosa de la Serotonina. En este orden de ideas, podemos decir que, actualmente nos hallamos tan solo en los principios de esta evolución". Fanchamps, A. Doepfner, W., Weidmann, H y Cerletti, A, 1960.

2.- Naturaleza química y propiedades.

Fig. 19

La metilación del ácido lisérgico en posición 1, es decir en el N-indólico confiere a este cuerpo intensa acción antiserotonínica, haciéndole al mismo tiempo perder los fuertes efectos uterotónicos, que presenta no metilado como butanolamida del ácido lisérgico ó methergina.

Entre la estructura de la molécula de la serotonina, y de los derivados del cornezuelo de centeno se observa una afinidad química como lo demuestra la parte negrilla de las moléculas de los derivados del ácido lisérgico.

3) - Acción farmacológica

La metilación antes explicada en el carbono 1 de la butanolamida del ácido d-lisérgico debilita considerablemente las propiedades conocidas del cornezuelo de centeno.

1) Efecto uterotónico.

La propiedad fundamental de la sustancia madre, no metilada un potente efecto uterotónico, el que disminuye en 16 á 30 veces usando la Metisergida.

En ensayos humanos realizados antes, durante y después del parto se observó una relación análoga a la ya vista, ejerciendo la Metisergida un efecto 8 á 32 veces más débil que la de los otros derivados no metilados. De todas maneras es de tener en cuenta este resto de efecto ocitósico en su aplicación clínica, la que se cree es producida --

por desmetilación parcial en el organismo, lo que contraindica el uso de esta droga en el embarazo.

b) Efecto sobre la presión arterial.

A diferencia de la ergotamina no ejerce acción vasoconstrictora, lo que se desprende de los ensayos de medición del riego sanguíneo femoral y de la presión sanguínea en perro realizados por Fanchamps, A y col, 1960.

c) Efectos sobre frecuencia cardíaca y la respiración.

Por estudios realizados en gato espinal donde la ergotamina manifiesta una potente acción, no se pueden reproducir estos efectos ni aún usando dosis cien veces mayores de la Metisergida, la misma acción fué comprobada por Fanchamps, A y col, 1960 en extremidad posterior aislada perfundida de conejo.

d) Estudio de su acción en órganos aislados.

Se pudo comprobar que a diferencia de los alcaloides del cornezuelo

de centeno, carece de acción adrenolítica no interfiriendo los efectos de la histamina y acetilcolina.

e) Efecto antagónico a la Serotonina.

Fue estudiada esta acción por Fanchamps y col, 1960, desde dos aspectos, uno el del valor absoluto de su inhibición y el otro el de su especificidad sobre la 5HT, así comprobaron -- que sobre útero aislado, se muestra -- cuatro veces más eficaz que la sustancia madre L.S.D.25, ~~la~~ especificidad -- la demuestran, por el hecho que para inhibir una concentración de igual amplitud que la producida por la Serotonina, cuando ésta ha sido realizada por acción de la acetilcolina se necesitan -- dosis mucho mayores que las usadas -- frente a la 5HT. Por estudio de la inhibición del edema de la pata de la rata producido por la Serotonina, se comprobó que el valor adematoso previa administración de Metisergida en unos casos y de la sustancia madre en otros,-

produjo en el caso de la sustancia meti
lada tres veces mayor efecto, la especi
ficidad se demostró por el hecho de que
para inhibir solo ligeramente el mismo
edema, producido por formalina se tuvo
que usar dosis 5 veces mayores de Meti
sergida que las usadas frente a la Sero
tonina. La inhibición del efecto circu-
latorio de la Serotonina fué estudiado,
viéndose que una dosis de $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ de -
Metisergida inhiben totalmente la eleva-
ción de presión en perro producida por-
 $30 \mu\text{g}/\text{Kg}$ de 5HT.

Se vió además inhibición de la
potencialización de la narcosis barbitú
rica producida por la Serotonina, tra -
tándose en este caso no de un efecto ge
neral antinarcótico sino específico, --
pues no debilita esta misma acción cu
ando es producida por cloropromazina. Se
comprobó también que es capaz de inhi -
birse la mortalidad producida por la Se
rotonina en un 100% usando dosis de 210
 mg/Kg i.v., por administración previa -

(1 hora antes) de 0,01 mg/Kg i.v. de Me
tisergida.

4).- Efectos colaterales y toxicidad

Del uso clínico de esta droga - en diversos síndromes, se pudo comprobar que sus efectos colaterales son mínimos con el uso terapéutico de la droga, se reducen éstos a náuseas, trastornos de equilibrio, gastralgias leves, fatiga, astenia y vómitos, que se presentan solo en alguno de los casos.

La toxicidad estudiada en cone
jo, por ser la especie más sensible a los alcaloides del cornezuelo de centeno y también en rata, demostró: en los casos de toxicidad general sobre conejo que la D.L. 50 aguda, de la Metisergida -- fué considerablemente menor que la de la sustancia madre, y en los ensayos de la toxicidad crónica se pudo ver también una fuerte disminución de la toxicidad, frente a su precursor.

5.) Acción clínica

La gran cantidad de cuadros patológicos atribuidos a la Serotonina: diarreas, trastornos de irrigación, asma bronquial, reuma -

tismo, jaquecas y diátesis hemorrágica, ceden en la práctica con la administración de la butanolamida del ácido l-metil-D-lisérgico lo que confirma, una vez más este antagonismo y constituye el uso terapéutico del Deseril.

Aún cuando no son muchos los trabajos clínicos realizados sobre este tema y - en casi todos ellos el número de casos es limitado se pueden apreciar beneficios en el tratamiento con la Metisergida.

En el tratamiento de cefaleas rebeldes, síndrome de Horton y otras cefaleas vasomotoras difusas se comprobaron claras mejorías en un buen número de casos, sobre todo en el síndrome de Horton en el que Bergouignan, N. y - -- Seilheam, A., 1960 encontraron una remisión completa del 100%. En cuanto a los ensayos realizados por este antiserotonínico en enfermos asmáticos se comprobó: que la disnea cedió y el volumen respiratorio aumentó. Herraiz Ballester, L. Simkin Zmud, B. 1961. Efectos satisfactorios también fueron observados por Torres Acero, J.M. en estos casos, el estudio realizado sobre la administración de esta droga en artritis reumatoidea

por Fernández del Vallado, P, Gijón Baños, J, Larrea, A., 1960 demostraron que de 7 casos tratados vieron en dos resultados excelentes, en 3 buenos resultados y en 2 estos efectos fueron nulos.

III.- EXPERIENCIAS PERSONALES

A.- ESTUDIO DEL TIEMPO DE LATENCIA

III. EXPERIENCIAS PERSONALES

A) ESTUDIO DEL TIEMPO DE LATENCIA

Hemos tratado de buscar en el presente trabajo si había una diferencia en el -- proceso de inhibición Deseril-Serotonina, traba -- jando con fibras de musculatura lisa de útero, -- trompa y vagina humana.

Comprobamos, colocado el trozo de trompa ó la tirilla muscular de útero ó vagina que, el tiempo que tardan en aparecer sus contrac -- ciones espontáneas está en relación directa con -- la temperatura a que se mantiene y con el tiempo -- que transcurre desde su extracción hasta que se -- comienza la experiencia.

Observamos en un estudio dete -- nido de los casos, que en los 41 (17 trompas, 19 -- úteros, 5 vaginas) en los que se estudió antago -- nismo Deseril-Serotonina, como en 9 casos más en -- que se estudiaron diferentes dosis de Serotonina -- y Deseril que: la motilidad espontánea apareció, -- habiendo estado los tejidos a 0° C en el tiempo -- que se registran en la tabla siguiente:

Tiempo de conser- ción a 0° C	Tiempo de latencia- promedio en que apa- recen las contrac- ciones espontáneas.
0 hs (se extrae y se coloca)...	2 - 4 minutos
3 hs	15 - 20 minutos
8 - 12 hs	30 - 40 minutos
18 - 32 hs	45 - 60 minutos
36 - 40 hs	1½ - 2 horas
60 - 80 hs	2½ - 3 horas

Durante diez días hemos mantenido una trompa en solución Locke a 0° C, la cual -- una vez colocada para trabajar no presentó motilidad espontánea, pero respondió muy bien a las drogas, pues como se puede ver en la gráfica siguiente elevó su tono con Syntocinon y Serotonina y se relajó por acción del Pallerol.- Ver fig. 28.

B.- VALORACION DE LAS DOSIS ESTUDIADAS

B).- VALORACION DE LAS DOSIS ESTUDIADAS

Hicimos el estudio de la dosis umbral, media y máxima de Serotonina en útero - - trompa y vagina, por el tanteo con dosis crecientes de 5HT sobre las fibras. Igual sistemática seguimos para determinar el efecto del Deseril sobre las dosis medias de Serotonina, con lo cual - pudimos construir la siguiente tabla de valores, - para la copa de 50 cm³ de capacidad, utilizada -- por nosotros.

SEROTONINA:

	<u>Utero</u>	<u>Trompa</u>	<u>Vagina.</u>
Dosis umbral...	1 g/50cc..	1 g/50cc..	1 g/50cc
Dosis media ...	20 g/50cc..	5 g/50cc..	--
Dosis máxima...	30 g/50cc..	20 g/50cc..	--
Dosis tóxica...	50 g/50cc..	50 g/50cc..	50 g/50cc.

En vagina no es posible determinar la dosis media ya que la amplitud de la contracción umbral fué exactamente igual aún cuando - la dosis se fuera aumentando, dejando en un momento de responder que es cuando nosotros creemos estar en la dosis tóxica.

DESERIL (Efecto sobre dosis media de 5HT en útero y trompa, y sobre una dosis convencional en vagina)

	<u>Utero</u>	<u>Trompa</u>	<u>Vagina</u>
	20 μ g 5HT	5 μ g 5HT	5 μ g 5HT
Dosis media..	5 μ g ...	0,5 μ g ...	0,5 μ g .
Dosis máxima.	7 μ g ...	2 μ g ...	1 μ g

C.- METODO EMPLEADO

C. METODO EMPLEADO.

1 - Utero -

Utilizamos tiras extraídas de la capa muscular subserosa de: cesáreas, miomas y carcinomas, de un tamaño de 3 cm x 3 mm x 2 mm - las que se conservaron como hemos referido en el capítulo I.

Luego de sujetarla de ambos extremos por dos hilos la llevamos al baño para órganos donde se sumerge en solución Locke a 37° -- con burbugeo continuo de O₂ y sometida a una -- tracción de 2 grs.

La inscripción la realizamos - sobre tambor ahumado con aguja frontal pendulante.

A la palanca inscriptora para registro de útero le dimos una relación de 1/7 á- 6/7 entre brazo de potencia y de resistencia.

La inscripción se comenzó no - bien se regularizaron las contracciones espontá - neas.

El tratamiento con las drogas - a estudiar así como el tiempo que se dejó actuar a las mismas y el período de reposo fué siempre el mismo.

2 - Trompa -

Luego de probar con segmentos - de trompa a) con su integridad conservada, b) incidiéndola longitudinalmente hasta su luz, c) dividiéndola en dos tiras longitudinales, comprobamos - que no había ninguna diferencia en los resultados, por lo tanto todas nuestras experiencias las realizamos con segmentos de trozos integros es decir -- sin incidirlos longitudinalmente.

Los trozos utilizados de \pm 3cm. luego de atarlos en sus extremos por un hilo fue - ron colocados en un baño para órganos a 37° C con - burbujeo de O₂ y traccionados por el peso de 2 grs.

Como el registro de sus movi -- mientos resulta ilegible con las palancas comunes - puesto que la mínima longitud que se puede alcan - zar en el brazo de potencia es 1/9, nosotros utilizamos un brazo que nos permite lograr una longitud de 1/12 lo que potencia ampliamente estos movimientos.

3 - Vagina -

Los trozos fueron extraídos de - las porciones superior, media e inferior, observando que los que menos se contraían eran los de la -

parte inferior.

Su motilidad espontánea es regular, lenta y se mantiene en estas condiciones varias horas.

La técnica de montaje y tamaño de los trozos son los mismos que empleamos para útero, la gran diferencia entre estos dos tejidos está en la fuerza contráctil, lo que hace necesario en vagina potencializar mucho sus movimientos para obtener un buen registro.

En la pág N^o 141 podemos ver con detalle el estudio de la palanca inscriptora.

D.- S I S T E M A T I C A

D.- SISTEMATICA

En todos los casos hemos hecho:

- a) Registro de motilidad espontánea
- b) Registro de actividad previo agregado de una dosis media de 5HT al baño que contenía 50 cc. de solución Locke.
- c) Registro de actividad colocando previamente Deseril e inmediatamente la misma dosis de 5HT.

1.- Utero -

Se hizo el registro de la actividad espontánea durante 15' a 20' una vez que esta actividad se había regularizado, e inmediatamente se le agregó al baño que contenía 50 cc. de líquido nutritivo 20 μ g de Serotonina, se dejó actuar la droga 10' se lavó al cabo de ellos, se dejó 10' para que se recupere y luego se le colocó 5 μ g de Deseril más 20 μ g de Serotonina en igual volumen de líquido nutritivo dejándolo actuar igual tiempo y lavándolo a continuación.

2 - Trompa -

Luego de hacer durante 10' o más minutos un registro de la actividad espontánea, colocamos 5 μ g de Serotonina, la que dejamos actuar-

5', luego de los cuales lavamos. Dejamos recuperar el tejido unos 15 á 20 minutos, colocando luego - 0,5 μg de Deseril con el 5 μg de Serotonina y dejamos actuar nuevamente 5' luego de los cuales lavamos.

3.- Vagina -

Registramos la actividad espontánea durante 10' luego de los cuales le agregamos 5 μg de Serotonina, dejamos 5', lavamos para que - el tejido se recupere y le colocamos luego 0,5 μg de Deseril más 5 μg de 5HT.

E.- VALORACION ESTADISTICA

E) VALORACION ESTADISTICA

Se hizo por el método de la diferencia entre dos promedios, los resultados fueron significativos en los tres casos (útero, trompa y vagina)

La valoración figura debajo de cada una de las gráficas.

F.- PALANCA INSCRIPTORA

Por medio de una tabla de valores en la cual hemos colocado en abscisas los mm - en orden creciente de h y en ordenadas los valores del brazo de resistencia desde la menor longitud que se puede lograr hasta la máxima, podemos - con una rápida observación apreciar \pm un pequeño error el valor de la longitud de acortamiento del tejido.

Resolviendo la siguiente ecuación $h = \frac{B}{b} \cdot H$, han sido completados cada uno de los cuadros interiores de la tabla.

Por ej. si quisiéramos averiguar la longitud de acortamiento h del tejido en un experimento, bastaría medir la longitud H marcada en la gráfica del tambor y con este dato, más el de la longitud B usada, se busca primero en ordenadas el valor B y una vez hallado se busca en la línea horizontal que le corresponde el valor - más próximo a H que exista siendo el número de abscisas perpendicular a H el dato buscado.

IV - RESULTADOS

Fig. 23.- Registros con diferentes palancas inscriptoras.

A - Palanca común en la que la relación brazo potencia / brazo resistencia es de $6/7$: $1/7$

B - Palanca por nosotros ideada de la que la relación brazo potencia / brazo resistencia es de $11/12$: $1/12$.

Fig. 24.

A,B,C y D, registro de motilidad en trompas con procesos inflamatorios, aparece en ellas motilidad muy irregular o nula.

Tiempo cada minuto

Grafica Nº 1.

A	1	/	50	cc.	5HT	B	lavado
C	2	/	50	cc.	5HT	D	lavado
E	5	/	50	cc.	5HT	F	lavado
G	8	/	50	cc.	5HT	H	Lavado
I	10	/	50cc.	5HT	J	lavado	
K	20	/	50cc.	5HT	L	lavado	

Grafica Nº 2

A	1	/	50	-	5HT	B	lavado
C	5	/	50	-	5HT	D	lavado
E	10	/	50-	5HT	F	lavado	
G	20	/	50-	5HT	H	lavado	

Fig. 26. Experimento de trompa en el cual se estudió en $\lambda_{30}^{\circ}\text{C}$ - antagonismo Deseril-Serotonina y en el resto diferentes dosis de Serotonina y Acetilcolina.

- A - 5./50 cc. 5HT
- B - lavado
- C - 0,5 Deseril + 58 - 5HT/50 cc.
- D - lavado
- E - 5./50 cc. 5HT
- F - lavado
- G - 10./50 cc - 5HT
- H - lavado
- I - 20 (50 cc - 5HT
- J - lavado
- K 100 acetilcolina/50 cc.
- L - lavado
- M - 20C . acetilcolina/50 cc.
- N - lavado

Fig. 27

Estudio de diferentes dosis de serotonina en útero humano.

Grafica de útero

A	Motilidad espontánea	F - 5HT - 20 μ / 50 cc.
B	5HT 1 μ / 50 cc	G - lavado
C	lavado	H - 5HT - 30 μ / 50 cc.
D	5HT 5 μ / 50 cc	I - lavado
E	lavado	J - 5HT - 50 μ / 50 (tetania)
		K lavado

Fig. 28 - Explicación en página siguiente.

Fig. 28 - Registro simultaneo de contracciones de Utero, trompa y vagina.

UTERO HUMANO - solamente se registró su actividad espontánea, en 1 lavado brazo; de palanca relación 5/6 : 1/6.

TROMPA HUMANA

- 1 - lavado
- 2 - 5HT - 1 X / 50 cc.
- 3 - 5HT - 2 X / 50 cc.
- 4 - lavado
- 5 - 5HT - 5 X / 50 cc.
- 6 - lavado
- 7 - Motisergida 1 X + 5HT - 5 X / 50 cc.
- 8 - lavado
- 9 - 5HT - 10 X / 50 cc.
- 10 - Motisergida 5 X / 50 cc.
- 11 - lavado

- 12 - 5HT - 20 X / 50 cc.
- 13 - Metisergida - 10 X / 50 cc.
- 13' - lavado
- 14 - 5HT - 1 X / 50 cc.
- 15 - 5HT - 20 X / 50 cc.
- 16 - 5HT - 40 X / 50 cc.
- 17 - 5HT - 50 X / 50 cc. (Totaniización de las contracciones que ceden con la dosis siguiente:)
- 18 - Metisergida 20 X / 50 cc.
- 19 - lavado
- 20 - 5HT - 20 X / 50 cc.
- 21 - lavado
- 22 - acetilcolina 100 X / 50 cc.

VAGINA HUMANA I -

- 1 - 5HT - 1 X / 50 cc.
- 2 - lavado
- 3 - 5HT - 5 X / 50 cc.
- 4 - lavado
- 5 - 5HT - 8 X / 50 cc.
- 6 - lavado
- 7 - 5HT - 10 X / 50 cc.
- 8 - lavado
- 9 - 5HT - 20 X / 50 cc.
- 10 - lavado
- 11 - 5HT - 50 X / 50 cc.
- 12 - lavado (no se recupera)

Fig. 28. (Continuación)

VAGINA HUMANA II

- | | |
|----------------------|---|
| 1 - 5HT - 1 X/50 cc. | 8 - lavado |
| 2 - lavado | 9 - 5HT - 10 X/50 cc. |
| 3 - 5HT - 2 X/50 cc. | 10 - lavado |
| 4 - lavado | 11 - 5HT - 20 X/50 cc. |
| 5 - 5HT - 5 X/50 cc. | 12 - lavado |
| 6 - lavado | 13 - 5HT - 50 X/50 cc. (no se recupera) |
| 7 - 5HT - 8 X/50 cc. | 14 - lavado. |

T R O M P A (Conservada 8 días a 0° C)

No presenta motilidad espontánea pero responde a las drogas.

- | | |
|----------------------|-----------------------|
| 1 - Syntocinon | 5 - 5HT - 10 X/50 cc. |
| 2 - lavado | 6 - lavado |
| 3 - 5HT - 5 X/50 cc. | 7 - Palerol |
| 4 - lavado | 8 - lavado |

Utero

Representacion del porcentaje medio de potencia
tizacion e inhibición en los casos de útero es-
tudiados.

a) mitilidad espontánea.

b) y c) = 20 % de 5HT

d) = 5 de Deseril + 20 % de 5HT

Trompa

Representación del porcentaje medio de potencialización e inhibición en los casos de trompa estudiados.

a) motilidad espontánea

b) y c) = 5 $\%$ de 5HT

d) = 0,5 $\%$ de Deseril + 5 $\%$ de 5HT

Vagina

Representación del porcentaje medio de potenciación e inhibición en los casos de vagina estudiados.

a) motilidad espontánea.

b) y c) = 5 % de 5HT

d) = 0,5 % de Deseril + 5 % de 5HT

R E S U L T A D O S

A - Los trazos de tejido responden hasta las 80 hs de haberse extraído aún -- cuando su respuesta es comparativamente menor que cuando se los utiliza inmediatamente.

B - El tiempo que los tejidos utilizados tardan en responder está en relación directa con el tiempo en que se los mantuvo a 0° C.

C - La vagina humana tiene motilidad espontánea registrable siempre que se use un sistema que potencialice bastante estos movimientos.

D - Tienen mayor fuerza contractil las tiras de úteros provenientes de cesáreas que los de carcinomas y miomas.

E - Las dosis promedio umbral, media, máxima y tóxica.

UTERO

Dosis-umbral- 1 X
 Dosis-media - 20 X
 Dosis-máxima- 30 X
 Dosis-tóxica- 50 X

TROMPA

Dosis-umbral- 1 X
 Dosis-media - 5 X
 Dosis-máxima-20 X
 Dosis-tóxica-50 X

F - Las dosis antagonicas promedio de -
DESERIL en útero y trompa fueron de

U T E R O

Dosis-umbral-5 μ (para 20 μ de 5HT)

Dosis-tóxica-7 μ (para 20 μ de 5HT)

T R O M P A

Dosis-umbral-0,5 μ (para 5 μ de 5HT)

Dosis-tóxica-2 μ (para 5 μ de 5HT)

G - En útero la dosis de 5 μ de Deseril-
inhibe en forma inversible la acción pro-
ducida por 20 μ de Serotonina.

H - En trompa la dosis de 0,5 μ de Dese-
ril inhibe en forma reversible a 5 μ de-
5HT.

I - En vagina consideramos como dosis um
bral de Serotonina 1 μ pues a partir de
ella aparecen efectos que se mantienen -
sin modificar aun cuando se aumente el -
valor de la dosis.

J - La valoración estadística entre dos-
promedios fué significativa en todos los
casos.

K - El promedio efecto potencializador de la Serotonina en útero fué 57,7% y el efecto inhibitorio del Deseril sobre el producido por la Serotonina dió un promedio de 35,7%

L - El promedio efecto potencializador de la Serotonina en trompa fué 48,0% - la inhibición por el Deseril fué de -- 66,5%.

M - El promedio del efecto potencializador de la Serotonina en vagina fué - de 93,7% y la inhibición de este por - el Deseril de 90,2%.

Estudio de la acción de la Serotonina y
del efecto inhibitorio de la Metisergi-
da sobre el útero.

Cesárea, segmento superior.

a) Motilidad espontánea

b) 20 γ /50 cc. de serotonina

c) Lavado

d) 5 γ Deseril + 20 γ de Serotonina/50 cc.

Tiempo cada minuto.

CASO I

<u>Resultados</u>		
Efectos testigos	Efectos con serotonina	Efectos con Deseril + serotonina
Motilidad espontánea	Motilidad con serotonina	Motilidad con Deseril + serotonina
x	y	y'
35,0	48,0	38,5
38,5	49,0	34,5
35,5	45,0	37,5

<u>Análisis de los resultados</u>	
Efecto serotoninico	Efecto Deseril-serotoninico
$S^2_{x,y} = 4,1675$	$S^2_{x,y'} = 4,1425$
$s_D = 1,6667$	$s_D = 1,6618$
$t = 6,5998$	$t = 0,3008$
$n = 4$	$n = 4$
$t_c = 2,776$	$t_c = 2,776$
$0,01 > P > 0,001$	$P > 0,05$
Significación: Sí	Significación: No
Potencialización	Inhibición
Media: 30,4% \pm 5,8	Media: 22,0% \pm 6,7

Mioma.-

- a) Motilidad espontánea.
- b) 20 γ /50 cc. de serotonina.
- c) Lavado.
- d) 5 γ Deseril + 20 γ de Serotonina/50 cc.

Tiempo cada minuto.

CASO II

Resultados

Efectos testigos	Efectos con serotonina	Efectos con Deseril + serotonina
Motilidad espontánea	Motilidad con serotonina	Motilidad con Deseril + serotonina
x	y	y'
19,5	32,5	20,0
19,5	35,0	20,5
15,0	32,5	17,0

Análisis de los resultados

Efecto serotoninico	Efecto Deseril-serotoninico
$S^2_{x,y} = 21$	$S^2_{x,y'} = 5,3250$
$SD = 3,7416$	$SD = 1,8841$
$t = 4,0089$	$t = 0,6156$
$n = 4$	$n = 4$
$t_c = 2,776$	$t_c = 2,776$
$0,02 > P > 0,001$	$P > 0,05$
Significación: Sí	Significación: No
Potencialización	Inhibición
Media: 87,6% \pm 26,0	Media: 42,5% \pm 4,7

Cesárea, segmento superior.

a) Motilidad espontánea.

b) 20 γ /50 cc. de serotonina.

c) Lavado

d) 5 γ Deseril + 20 γ de serotonina/50 cc.

Tiempo cada minuto.

CASO III

Resultados

Efectos testigos	Efectos con serotonina	Efectos con Deseril + serotonina
Motilidad espontánea	Motilidad con serotonina	Motilidad con Deseril + serotonina
x	y	y'
22,0	28,0	23,0
23,0	31,0	23,5
24,0	29,0	24,0

Análisis de los resultados

Efecto serotoninico	Efecto Deseril-serotoninico
$S^2_{x,y} = 1,7400$	$S^2_{x,y'} = 0,6250$
$s_D = 1,0770$	$s_D = 0,6454$
$t = 5,8774$	$t = 0,7747$
$n = 4$	$n = 4$
$t_c = 2,776$	$t_c = 2,776$
$0,01 > P > 0,001$	$P > 0,005$
Significación: Sí	Significación: No
Potencialización	Inhibición
Media: $27,6\% \pm 7,0$	Media: $20,3\% \pm 4,8$

Cesárea, segmento inferior. -

a) Motilidad espontánea.

b) 20 μ /50 cc. de serotonina.

c) Lavado.

d) 5 μ Deseril + 20 μ de serotonina/50 cc.

Tiempo cada minuto.

CASO IV

Resultados

Efectos testigos	Efectos con serotonina	Efectos con Deseril + serotonina
Motilidad espontánea	Motilidad con serotonina	Motilidad con Deseril + serotonina
x	y	y'
21,5	47,0	20,0
20,0	49,0	19,0
19,5	48,0	18,0

Análisis de los resultados

Efecto serotoninico	Efecto Deseril-serotoninico
$S^2_{x,y} = 1,0925$	$S^2_{x,y'} = 0,9675$
$s_D = 0,8533$	$s_D = 0,8031$
$t = 15,2349$	$t = 1,6560$
$n = 4$	$n = 4$
$t_c = 2,776$	$t_c = 2,776$
$P < 0,001$	$P > 0,05$
Significación: Sí	Significación No
Potencialización	Inhibición
Media: 136,6% \pm 15,6	Media: 60,4% \pm 2,6

Mioma.

- a) Motilidad espontánea.
 - b) 20% / 50 cc. de serotonina.
 - c) Lavado
 - d) 5% Deseril + 20% de serotonina/50 cc.
- Tiempo cada minuto.

CASO V

Resultados

Efectos testigos	Efectos con serotonina	Efectos con Deseril + serotonina
Motilidad espontánea	Motilidad con serotonina	Motilidad con Deseril + serotonina
x	y	y'
25,0	38,0	18,5
22,0	35,0	19,5
21,0	34,0	18,0

Análisis de los resultados

Efecto serotoninico	Efecto Deseril-serotoninico
$S^2_{x,y} = 9,9375$	$S^2_{x,y'} = 7,9775$
$s_D = 2,5739$	$s_D = 2,3061$
$t = 5,0507$	$t = 1,7345$
$n = 4$	$n = 4$
$t_c = 2,776$	$t_c = 2,776$
$0,01 > P > 0,001$	$P > 0,05$
Significación: Sí	Significación: No
Potencialización	Inhibición
Media: 57,7% \pm 5,1	Media: 47,6% \pm 3,5

Mioma.

- a) Motilidad espontánea.
 - b) 20 γ /50 cc. de serotonina.
 - c) Lavado
 - 5) 5 γ Deseril + 20 γ de Serotonina/50 cc.
- Tiempo cada minuto.

CASO VI

Resultados

Efectos testigos	Efectos con serotonina	Efectos con Deseril + serotonina
Motilidad espontánea	Motilidad con serotonina	Motilidad con Deseril + serotonina
x	y	y'
17,5	27,0	17,5
16,0	29,5	19,0
18,0	20,0	17,0

Análisis de los resultados

Efecto serotoninico	Efecto Deseril-serotoninico
$S^2_{x,y} = 1,5025$	$S^2_{x,y'} = 1,2150$
$s_D = 1,0007$	$s_D = 0,9000$
$t = 11,3320$	$t = 0,7449$
$n = 4$	$n = 4$
$t_c = 2,776$	$t_c = 2,776$
$P < 0,001$	$P > 0,05$
Significación: Sí.	Significación: No.
Potencialización	Inhibición
Media: 66,6% \pm 15,8	Media: 37,4% \pm 3,5

Mioma.

- a) Motilidad espontánea.
- b) 20 μ /50 cc. de serotonina.
- c) Lavado.
- d) 5 μ Deseril + 20 μ de Serotonina/50 cc.

Tiempo cada minuto.

CASO VII

Resultados

Efectos testigos	Efectos con serotonina	Efectos con Deseril + serotonina
Motilidad espontánea	Motilidad con serotonina	Motilidad con Deseril + serotonina
x	y	y'
21,0	36,0	18,0
18,0	35,0	18,0
18,5	28,5	18,0

Análisis de los resultados

Efecto serotoninico	Efecto Deseril-serotoninico
$S^2_{x,y} = 18,6533$	$S^2_{x,y'} = 1,3875$
$s_D = 3,5263$	$s_D = 0,9617$
$t = 3,9701$	$t = 1,2061$
$n = 4$	$n = 4$
$t_c = 2,776$	$t_c = 2,776$
$0,02 > P > 0,01$	$P > 0,05$
Significación: Sí	Significación: No
Potencialización	Inhibición
Media: 73,8% \pm 19,6	Media: 45,4% \pm 6,8

Mioma.

- a) Motilidad espontánea.
- b) 20 γ /50 cc. de serotonina.
- c) Lavado.
- d) 5 γ Deseril + 20 γ de Serotonina/50 cc.

Tiempo cada minuto.

CASO VIII

Resultados

Efectos testigos	Efectos con serotonina	Efectos con Deseril + serotonina
Motilidad espontánea	Motilidad con serotonina	Motilidad con Deseril + serotonina
x	y	y'
21,5	33,0	23,0
20,5	34,0	20,0
20,0	39,0	18,0

Análisis de los resultados

Efecto serotoninico	Efecto Deseril-serotoninico
$S^2_{x,y} = 5,6500$	$S^2_{x,y'} = 3,6125$
$s_D = 1,3723$	$s_D = 1,5518$
$t = 10,6900$	$t = 0,2126$
$n = 4$	$n = 4$
$t_c = 2,776$	$t_c = 2,776$
$P < 0,001$	$P > 0,05$
Significación: Sí	Significación: No
Potencialización	Inhibición
Media: 71,4% \pm 21,3	Media: 41,8% \pm 17,8

Mioma.

- a) Motilidad espontánea.
 - b) 20 γ /50 cc. de serotonina.
 - c) Lavado.
 - d) 5 γ Deseril + 20 γ de serotonina/50 cc.
- Tiempo cada minuto.

CASO IX

<u>Resultados</u>		
Efectos testigos	Efectos con serotonina	Efectos con Deseril + serotonina
Motilidad espontánea	Motilidad con serotonina	Motilidad con Deseril + serotonina
x	y	y'
32,5	40,0	29,0
29,0	38,5	31,0
29,0	39,5	29,0
<u>Análisis de los resultados</u>		
Efecto serotoninico	Efecto Deseril-serotoninico	
$S^2_{x,y} = 2,5825$	$S^2_{x,y'} = 3,0075$	
SD = 1,3120	SD = 1,4159	
t = 6,9893	t = 0,3531	
n = 4	n = 4	
$t_c = 2,776$	$t_c = 2,776$	
$0,01 > P > 0,001$	$P > 0,05$	
Significación: Sí	Significación: No	
Potencialización	Inhibición	
Media: 30,7% \pm 6,8	Media: 24,5% \pm 4,4	

Cesárea, segmento inferior.

a) Motilidad espontánea.

b) 20 μ /50 cc. de serotonina.

c) Lavado.

d) 5 μ Deseril + 20 μ de serotonina/50 cc.

Tiempo cada minuto.

CASO X

<u>Resultados</u>		
Efectos testigos	Efectos con serotonina	Efectos con Deseril + serotonina
Motilidad espontánea	Motilidad con serotonina	Motilidad con Deseril + serotonina
x	y	y'
30,0	45,0	24,0
30,5	50,0	30,0
30,5	51,5	34,0

Análisis de los resultados

Efecto serotoninico	Efecto Deseril-serotoninico
$S^2_{x,y} = 56,0325$	$S^2_{x,y'} = 12,8575$
$s_D = 4,3217$	$s_D = 2,9277$
$t = 4,2807$	$t = 0,3415$
$n = 4$	$n = 4$
$t_c = 2,776$	$t_c = 2,776$
$0,02 > P > 0,01$	$P > 0,05$
Significación: Sí	Significación: No
Potencialización	Inhibición
Media: 60,9% \pm 9,8	Media: 40,2% \pm 6,3

Carcinoma.

- a) Motilidad espontánea.
- b) 20 % /50 cc. de serotonina.
- c) Lavado.
- d) 5 % Deseril + 20 % de serotonina/50 cc.

Tiempo cada minuto.

CASO XI

<u>Resultados</u>		
Efectos testigos	Efectos con serotonina	Efectos con Deseril + serotonina
Motilidad espontánea	Motilidad con serotonina	Motilidad con Deseril + serotonina
x	y	y'
29,0	42,5	30,0
27,0	42,0	28,0
28,0	43,0	24,0

Análisis de los resultados

Efecto serotoninico	Efecto Deseril-serotoninico
$S^2_{x,y} = 0,6250$	$S^2_{x,y'} = 5,2350$
$s_D = 0,6454$	$s_D = 1,8681$
$t = 22,4666$	$t = 0,3586$
$n = 4$	$n = 4$
$t_c = 2,776$	$t_c = 2,776$
$P < 0,001$	$P > 0,05$
Significación: Sí	Significación: No
Potencialización	Inhibición
Media: $51,9\% \pm 4,7$	Media: $35,8\% \pm 7,5$

Carcinoma.

- a) Motilidad espontánea.
- b) 20 X /50 cc. de serotonina.
- c) Lavado.
- d) 5 X Deseril + 20 X de serotonina/50 cc.

Tiempo cada minuto.

CASO XIII

Resultados

Efectos testigos	Efectos con serotonina	Efectos con Deseril + serotonina
Motilidad espontánea	Motilidad con serotonina	Motilidad con Deseril + serotonina
x	y	y'
22,0	32,5	22,0
22,0	35,0	20,5
24,5	37,0	21,0

Análisis de los resultados

Efecto serotoninico	Efecto Deseril-serotoninico
$S^2_{x,y} = 3,7300$	$S^2_{x,y'} = 1,4975$
$s_D = 1,5768$	$s_D = 0,9990$
$t = 7,6103$	$t = 1,6716$
$n = 4$	$n = 4$
$t_c = 2,776$	$t_c = 2,776$
$0,01 > P > 0,001$	$P > 0,05$
Significación: Sí	Significación: No
Potencialización	Inhibición
Media: 52,6% ± 5,8	Media: 39,0% ± 5,9

Carcinoma.

- a) Motilidad espontánea.
- b) 20 γ /50 cc. de serotonina.
- c) Lavado.
- d) 5 γ Deseril + 20 γ de serotonina/50 cc.

Tiempo cada minuto.

CASO XIII

<u>Resultados</u>		
Efectos testigos	Efectos con serotonina	Efectos con Deseril + serotonina
Motilidad espontánea	Motilidad con serotonina	Motilidad con Deseril + serotonina
x	y	y'
22,5	31,0	19,5
19,5	33,0	21,0
19,0	33,0	22,5

Análisis de los resultados

Efecto serotoninico	Efecto Deseril-serotoninico
$S^2_{x,y} = 2,5900$	$S^2_{x,y'} = 2,9675$
$s_D = 1,3140$	$s_D = 1,4064$
$t = 9,1324$	$t_D = 0,4763$
$n = 4$	$n = 4$
$t_c = 2,776$	$t_c = 2,776$
$P < 0,001$	$P > 0,05$
Significación: Sí	Significación: No
Potencialización	Inhibición
Media: 60,2% \pm 19,6	Media: 35,1% \pm 2,9

Carcinoma.

- a) Motilidad espontánea.
- b) 20 γ /30 cc. de serotonina.
- c) Lavado.
- d) 5 γ Deseril + 20 γ de serotonina/50 cc.

Tiempo cada minuto.

CASO XIV

<u>Resultados</u>		
Efectos testigos	Efectos con serotonina	Efectos con Deseril + serotonina
Motilidad espontánea	Motilidad con serotonina	Motilidad con Deseril + serotonina
x	y	y'
33,0	37,5	28,0
29,0	41,0	29,0
27,0	42,0	30,0

Análisis de los resultados

Efectos serotoninico	Efecto Deseril-serotonínico
$S^2_{x,y} = 7,8075$	$S^2_{x,y'} = 5,3150$
$s_D = 2,2814$	$s_D = 1,8823$
$t = 4,6024$	$t = 0,3506$
$n = 4$	$n = 4$
$t_c = 2,776$	$t_c = 2,776$
$0,01 > P > 0,001$	$P > 0,05$
Significación: Sí	Significación: No
Potencialización.	Inhibición
Media: 36,9% \pm 21,3	Media: 27,7% \pm 2,1

Carcinoma.

- a) Motilidad espontánea.
- b) 20 μ /50 cc. de serotonina.
- c) Lavado.
- d) 5 μ Deseril + 20 μ de Serotonina/50 cc.

Tiempo cada minuto.

CASO XV

Resultados

Efectos testigos	Efectos con serotonina	Efectos con Deseril + serotonina
Motilidad espontánea	Motilidad con serotonina	Motilidad con Deseril + serotonina
x	y	y'
32,0	40,0	32,0
34,5	40,0	35,0
35,0	43,0	36,0

Análisis de los resultados

Efecto serotoninico	Efecto Deseril-serotoninico
$S^2_{x,y} = 11,6900$	$S^2_{x,y'} = 21,1925$
$s_D = 1,9739$	$s_D = 3,7587$
$t = 3,6324$	$t^D = 0,1330$
$n = 4$	$n = 4$
$t_c = 2,776$	$t_c = 2,776$
$0,05 > P > 0,02$	$P^c > 0,05$
Significación: Sí	Significación: No.
Potencialización	Inhibición
Media: $21,3\% \pm 4,7$	Media: $16,3\% \pm 3,8$

En las 4 gráficas siguientes - no hemos observado motilidad espontánea, no obstante lo cual, con el agregado de 20 μ de 5 HT al baño hemos obtenido en b, un aumento de tono con la aparición de motilidad, la que desaparece en c, después del lavado y en d, con el agregado de 5 .. de Deseril más 20 μ de 5 HT, se puede ver una pe- queñísima aparición de motilidad que desaparece - inmediatamente sola. Con estas experiencias pudimos comprobar que fibras en las que no se presentaba motilidad espontánea, aparecía lo mismo el efecto inhibitorio Deseril-serotonina.

Relación de los porcentajes medios de todos los casos
de útero estudiados

Potencialización produci-
da por la Serotonina.

Inhibición del efecto de
la Serotonina por el De-
seril.

Caso nº

Caso nº

I 30,4 % ± 5,8

I 22,0 % ± 6,7

II 87,6 % ± 26,0

II 42,5 % ± 4,7

III 27,6 % ± 7,0

III 20,3 % ± 4,8

IV 136,6 % ± 15,6

IV 60,4 % ± 2,6

V 57,7 % ± 5,1

V 47,6 % ± 3,5

VI 66,6 % ± 15,8

VI 37,4 % ± 3,5

VII 73,8 % ± 19,6

VII 45,4 % ± 6,8

VIII 71,4 % ± 21,3

VIII 41,8 % ± 17,8

IX 30,7 % ± 6,8

IX 24,5 % ± 4,4

X 60,9 % ± 9,8

X 40,2 % ± 6,3

XI 51,9 % ± 4,7

XI 35,8 % ± 7,5

XII 52,6 % ± 5,8

XII 39,0 % ± 5,9

XIII 60,2 % ± 19,6

XIII 35,1 % ± 2,9

XIV 36,9 % ± 21,3

XIV 27,7 % ± 2,1

XV 21,3 % ± 4,7

XV 16,3 % ± 3,8

Promedio: 57,7 %

Promedio: 35,7 %

Estudio de la acción de la Serotonina y del efecto inhibitorio de la Metisergida sobre la trompa.

a: movilidad espontánea; b; movilidad con 5 μ de 5 HT
 c: lavado; d: motilidad con 0,5 μ de Deseril + 5 μ de 5HT

CASO I

Motilidad espontánea	Motilidad con 5HT	Diferencia 5HT - Espontánea	Diferencia Deseril-Espont.
x	y	x'	y'
28,0	27,5	9,5	3,5
20,0	27,5	7,5	4,0
19,5	27,0	7,5	1,5
20,0	26,5	6,5	2,0
20,5	26,0	5,5	2,5

Análisis de los resultados

Potencialización con la Serotonina	Inhibición del efecto serotoninico por el Deseril.
$S^2_{x,y} = 0,6750$	$S^2_{x'.y'} = 1,6375$
$S_D = 0,5196$	$S_D = 0,8093$
$t^D = 14,0492$	$t^D = 5,6839$
$n = 8$	$n = 8$
$t_c = 2,306$	$t_c = 2,306$
$P < 0,001$	$P < 0,001$
Significación: Sí	Significación: Si
Potencialización.	Inhibición.
Media: 37,6% \pm 9,7	Media: 63,3 % \pm 13,0

a: motilidad espontánea; b: motilidad con 5 μ de 5HT;
 c: lavado; d: motilidad con 0,5 μ de Deseril + 5 μ de 5HT.

CASO II

Motilidad espontánea	Motilidad con 5HT	Diferencia 5HT - Espontánea	Diferencia Deseril-Espont.
x	y	x'	y'
17,5	25,5	8,0	3,5
18,5	25,0	6,5	3,0
18,0	25,0	7,0	2,5
18,0	24,5	6,5	3,5
18,5	24,0	5,5	3,5

Análisis de los resultados

Potencialización con la Serotonina	Inhibición del efecto serotoninico por el Deseril
$S^2_{x.y} = 0,2500$	$S^2_{x'.y'} = 0,5125$
$S_D = 0,3162$	$S_D = 0,4527$
$t^D = 21,1891$	$t = 7,7313$
$n = 8$	$n = 8$
$t^c = 2,306$	$t^c = 2,306$
$P^c < 0,001$	$P^c < 0,001$
Significación: Sí	Significación: Sí
Potencialización media.	Inhibición.
Media: $37,1 \pm 5,8$	Media: $51,4 \pm 10,6$

a: motilidad espontánea; b: motilidad con 5 μ de 5HT;
 c: lavado; d: motilidad con 0,5 μ de Deseril + 5 μ de 5HT.

CASO III

Motilidad espontánea	Motilidad con 5HT	Diferencia 5HT - Espontánea	Diferencia Deseril-Espont.
x	y	x'	y'
22,0	29,5	7,5	6,5
22,0	29,5	7,5	7,5
21,0	28,5	7,5	7,0
21,0	28,5	7,5	7,0
21,5	30,5	9,0	7,0

Análisis de los resultados

Potencialización con la Serotonina	Inhibición del efecto serotoninico por el Deseril
$S^2_{x.y} = 297,50$	$S^2_{x'.y'} = 0,2875$
$S_D = 1,0908$	$S_D = 0,3391$
$t = 7,1507$	$t = 2,3591$
$n = 8$	$n = 8$
$t_c = 2,306$	$t_c = 2,306$
$P < 0,001$	$0,05 > P > 0,02$
Significación: Sí.	Significación: Sí.
Potencialización.	Inhibición.
Media: 36,3% \pm 3,2	Media: 9,8% \pm 8,4

a: motilidad espontánea; b: motilidad con 5 % de 5HT;
 c: lavado; d: motilidad con 0,5 % de Deseril + 5 % de 5HT.

CASO IV

Motilidad espontánea	Motilidad con 5HT	Diferencia 5HT - Espontánea	Diferencia Deseril-Espont.
x	y	x'	y'
21,00	29,00	8,00	4,50
21,00	29,50	8,50	5,00
20,50	29,50	9,00	4,50
20,50	28,50	8,00	5,00
20,50	29,50	9,00	5,50

Análisis de los resultados

Potencialización con la Serotonina	Inhibición del efecto serotoninico por el Deseril
$S^2_{x.y} = 0,1375$	$S^2_{x'.y'} = 0,2125$
$S_D = 0,2345$	$S_D = 0,2915$
$t = 36,2473$	$t = 12,3499$
$n = 8$	$n = 8$
$t_c = 2,306$	$t_c = 2,306$
$P < 0,001$	$P < 0,001$
Significación Sí.	Significación: Sí.
Potencialización.	Inhibición.
Media: 41,1% \pm 2,7	Media: 42,3% \pm 5,0

a: motilidad espontánea; b: motilidad con 5 μ de 5HT;
 c: lavado; d: motilidad con 0,5 μ de Deseril + 5 μ de 5HT.

CASO V

Motilidad espontánea	Motilidad con 5HT	Diferencia 5HT - Espontánea	Diferencia Deseril-Espont.
x	y	x'	y'
20,00	29,00	9,00	3,00
21,00	28,50	7,50	3,50
21,00	28,50	7,50	3,00
17,00	29,00	12,00	3,50
17,00	30,00	13,00	6,00

Análisis de los resultados

Potencialización con la Serotonina	Inhibición del efecto serotoninico por el Deseril
$S^2_{x.y} = 2,2875$	$S^2_{x'.y'} = 4,0750$
$S_D = 0,9565$	$S_D = 1,2767$
$t^D = 10,2456$	$t = 4,6996$
$n = 8$	$n = 8$
$t_c = 2,306$	$t_c = 2,306$
$P < 0,001$	$0,01 > P > 0,001$
Significación: Sí	Significación: Sí.
Potencialización.	Inhibición.
Media: 52,7% \pm 19,5	Media: 60,9% \pm 7,8

a: motilidad espontánea; b: motilidad con 5 μ de 5HT;
 c: lavado; d: motilidad con 0,5 μ de Deseril + 5 μ de 5HT.

CASO VI

Motilidad espontánea	Motilidad con 5HT	Diferencia 5HT - Espontánea	Diferencia Deseril-Espont.
x	y	x'	y'
24,00	33,00	9,00	1,50
24,50	40,00	15,50	3,00
23,50	40,50	17,00	3,00
24,50	35,50	15,50	4,00
24,50	31,50	7,00	2,50

Análisis de los resultados

Potencialización con la Serotonina	Inhibición del efecto serotoninico por el Deseril
$S^2_{x.y} = 8,3125$	$S^2_{x'.y'} = 10,45$
$S_D = 1,8234$	$S_D = 2,0445$
$t = 6,5262$	$t = 4,8911$
$n = 8$	$n = 8$
$t_c = 2,306$	$t_c = 2,306$
$P < 0,001$	$0,01 > P > 0,001$
Significación Sí.	Significación: Sí.
Potencialización.	Inhibición.
Media: 53,3% \pm 19,3	Media: 77,0% \pm 8,0

a: motilidad espontánea; b: motilidad con 5 % de 5HT;
 c: lavado; d: motilidad con 0,5 % de Deseril + 5 % de 5HT

CASO VII

Motilidad espontánea	Motilidad con 5HT	Diferencia 5HT - Espontánea	Diferencia Deseril-Espont.
x	y	x'	y'
21,50	29,00	7,50	3,00
21,00	31,00	10,00	2,50
20,00	32,00	12,00	3,50
21,00	34,50	13,50	4,00
23,50	31,00	7,50	3,00

Análisis de los resultados

Potencialización con la Serotonina	Inhibición del efecto serotoninico por el Deseril
$S^2_{x.y} = 2,8375$	$S^2_{x'.y'} = 3,75$
$S_D = 1,0653$	$S_D = 1,2247$
$t = 9,4808$	$t = 5,6340$
$n = 8$	$n = 8$
$t_c = 2,306$	$t_c = 2,306$
$P < 0,001$	$P < 0,001$
Significación: Sí	Significación: Sí
Potencialización	Inhibición
Media: $47,5\% \pm 4,9$	Media: $67,2\% \pm 6,9$

a: motilidad espontánea; b: motilidad con 5 μ de 5HT.
 c: lavado; d: motilidad con 0,5 μ de Deseril + 5 μ de 5HT.

CASO VIII

Motilidad espontánea	Motilidad con 5HT	Diferencia 5HT - Espontánea	Diferencia Deseril-Espont.
x	y	x'	y'
19,50	29,00	9,50	2,50
21,00	28,00	7,00	4,00
21,00	28,00	7,00	4,00
21,00	28,00	7,00	3,50
21,00	28,50	7,50	3,50

Análisis de los resultados

Potencialización con la Serotonina	Inhibición del efecto serotoninico por el Deseril
$S^2_{x.y} = 0,325$	$S^2_{x'.y'} = 0,775$
$SD = 0,3605$	$SD = 0,5567$
$t = 21,0818$	$t = 7,3648$
$n = 8$	$n = 8$
$t_c = 2,306$	$t_c = 2,306$
$P < 0,001$	$P < 0,001$
Significación: Sí	Significación: Sí
Potencialización	Inhibición
Media: $36,9\% \pm 6,7$	Media: $52,5\% \pm 12,7$

a: motilidad espontánea; b: motilidad con 5 μ de 5HT;
c: lavado; d: motilidad con 0,5 μ de Deseril + 5 μ de 5HT.

CASO IX

Motilidad espontánea	Motilidad con 5HT	Diferencia 5HT - Espontánea	Diferencia Deseril-Espont.
20,5	31,0	10,5	2,0
20,5	32,0	11,5	4,5
20,0	32,0	12,0	5,5
20,5	31,0	10,5	4,5
21,0	32,5	11,5	6,5

Análisis de los resultados

Potencialización con la Serotonina	Inhibición del efecto serotoninico por el Deseril
$S^2_{x.y} = 0,2875$	$S^2_{x'.y'} = 1,6250$
$S_D = 0,3391$	$S_D = 0,8062$
$t^D = 33,0286$	$t = 8,1865$
$n = 8$	$n = 8$
$t_c = 2,306$	$t_c = 2,306$
$P < 0,001$	$P < 0,001$
Significación: Sí.	Significación: Sí.
Potencialización.	Inhibición.
Media: 54,7% \pm 3,7	Media: 59,3% \pm 13,7

a: motilidad espontánea; b: motilidad con 5% de 5HT
 c: lavado; d: motilidad con 0,5% de Deseril + 5% de 5HT

CASO: X

Motilidad espontánea	Motilidad con 5HT	Diferencia 5HT - Espontánea	Diferencia Deseril-espont.
x	y	x	y'
25,0	35,5	10,5	3,0
27,0	35,5	11,0	3,5
25,5	37,5	12,0	4,5
24,0	38,0	14,0	3,5
23,5	39,5	16,0	2,5

Análisis de los resultados

Potencialización con la Serotonina	Inhibición del efecto serotoninéico por el Deseril.
$S^2_{x,y} = 2,6625$	$S^2_{x'.y'} = 2,2850$
$S_D = 1,0319$	$S_D = 0,9560$
$t_D = 12,3073$	$t_D = 9,7280$
$n = 8$	$n = 8$
$t_c = 2,306$	$t_c = 2,306$
$P^c < 0,001$	$P^c < 0,001$
Significación: Sí.	Significación: Sí.
Potencialización	Inhibición.
media: $52,1 \% \pm 10,9$	media: $73,7 \% \pm 9,3$

a: motilidad espontánea; b: motilidad con 5 μ de 5HT
 c: lavado; d: motilidad con 0,5 μ de Deseril + 5 μ de 5HT

CASO XI

Motilidad espontánea	Motilidad con 5HT	Diferencia 5HT - Espontánea	Diferencia Deseril-espont.
x	y	x'	y'
21,0	28,0	7,0	0,5
21,5	27,5	6,0	3,0
21,0	28,0	7,0	3,0
22,0	29,0	7,0	1,0
18,5	29,5	11,0	2,0

Análisis de los resultados

Potencialización con la Serotonina	Inhibición del efecto serotoninico por el Deseril
$S^2_{x.y} = 1,2850$	$S^2_{x'.y'} = 2,5500$
$S_D = 0,7169$	$S_D = 1,0099$
$t = 10,6011$	$t = 5,6441$
$n = 8$	$n = 8$
$t_c = 2,306$	$t_c = 2,306$
$P^c < 0,001$	$P^c < 0,001$
Significación: Sí.	Significación: Sí.
Potencialización	Inhibición
media: 37,2 % \pm 12,6	media: 73,5 % \pm 18,8

a: motilidad espontánea; b: motilidad con 5% de 5HT
 b: lavado; d: motilidad con 0,5% Deseril + 5% de 5HT

CASO XII

Motilidad espontánea	Motilidad con 5 HT	Diferencia 5HT - Espontánea	Diferencia Deseril-espont.
x	y	x'	y'
25,0	32,0	7,0	1,0
25,0	33,5	8,5	2,0
25,0	33,0	8,0	1,5
26,0	34,0	8,0	3,0
26,0	34,0	8,0	2,0

Análisis de los resultados

Potencialización con la Serotonina	Inhibición del efecto serotoninico por el Deseril
$S^2_{x.y} = 0,5000$	$S^2_{x'.y'} = 0,4250$
$S_D = 0,4472$	$S_D = 0,4123$
$t_D = 17,6654$	$t_D = 14,5525$
$n = 8$	$n = 8$
$t_c = 2,306$	$t_c = 2,306$
$P^c < 0,001$	$P^c < 0,001$
Significación: Sí	Significación: Sí.
Potencialización	Inhibición
media: 31,1 % \pm 2,2	media: 78,7 % \pm 11,8

a: motilidad espontánea; b: motilidad con 5% de 5HT
 c: lavado; d: motilidad con 0,5% de Deseril + 5% de 5HT

CASO XIII

Motilidad espontánea	Motilidad con 5HT	Diferencia 5HT - Espontánea	Diferencia Deseril-espont.
x	y	x'	y'
21,0	30,0	9,0	0,5
21,5	30,5	9,0	2,5
21,5	31,0	8,5	0,0
21,0	31,0	10,0	1,0
21,5	32,0	10,5	2,5

Análisis de los resultados

Potencialización con la Serotonina	Inhibición del efecto Serotonínico por el Deseril
$S^2_{x.y} = 0,3125$	$S^2_{x'.y'} = 1,0000$
$S_D = 0,3535$	$S_D = 0,6324$
$t = 27,1570$	$t = 12,8083$
$n = 8$	$n = 8$
$t_c = 2,306$	$t_c = 2,306$
$P^c < 0,001$	$P^c < 0,001$
Significación: Sí.	Significación: sí.
Potencialización	Inhibición.
media: 44,1 % \pm 3,9	media: 86,6 % \pm 11,9

a: motilidad espontánea; b: motilidad con 5% de 5HT
 c: lavado; d: motilidad con 0,5% de Deseril + 5% de 5HT

CASO XIV

Motilidad espontánea	Motilidad con 5HT	Diferencia 5HT - Espontánea	Diferencia Deseril-Espont.
x	y	x'	y'
24,5	38,0	13,5	2,5
23,5	38,5	15,0	2,5
23,0	39,0	16,0	2,0
24,0	38,0	14,0	2,0
23,0	39,0	16,0	1,5

Análisis de los resultados

Potencialización con la Serotonina	Inhibición del efecto serotoninico por el Deseril
$S^2_{x.y} = 0,3375$	$S^2_{x'.y'} = 0,7375$
$S_D = 0,3674$	$S_D = 0,5431$
$t^D = 40,5552$	$t = 23,5684$
$n = 8$	$n = 8$
$t_c = 2,306$	$t_c = 2,306$
$P^c < 0,001$	$P^c < 0,001$
Significación: Sí	Significación: Sí
Potencialización	Inhibición
media: 63,3 % \pm 6,5	media: 85,7 % \pm 3,7

a: motilidad espontánea; b: motilidad con 5 μ g de 5HT
 c: lavado; d: motilidad con 0,5 μ g de Deseril + 5 μ g de 5HT

CASO XV

Motilidad espontánea	Motilidad con 5HT	Diferencia 5HT-Espontánea	Diferencia Deseril-Espont.
x	y	x'	y'
19,0	26,0	7,0	3,0
19,0	25,0	6,0	2,5
20,0	25,5	5,5	1,5
20,5	27,0	6,5	2,0
18,0	28,0	10,0	1,5

Análisis de los resultados

Potencialización con la Serotonina	Inhibición del efecto serotoninico por el Deseril
$S^2_{x.y} = 1,2000$	$S^2_{x'.y'} = 1,7750$
$S_D = 0,6928$	$S_D = 0,8426$
$t = 10,1039$	$t = 6,6460$
$n = 8$	$n = 8$
$t_c = 2,306$	$t_c = 2,306$
$P^c < 0,001$	$P^c < 0,001$
Significación: Sí	Significación: Sí
Potencialización	Inhibición
media: 36,6 % \pm 11,1	media: 68,5 % \pm 11,5

a: motilidad espontánea; b: motilidad con 5% de 5HT
 c: lavado; d: motilidad con 0,5% de Deseril + 5% de 5HT

CASO XVI

Motilidad espontánea	Motilidad con 5HT	Diferencia 5HT - Espontánea	Diferencia Deseril-Espont.
x	y	x'	y'
17,5	30,0	12,5	2,0
17,5	29,5	12,0	2,0
17,5	29,5	12,0	2,5
18,0	30,5	11,5	3,0
18,0	30,5	11,5	1,0

Análisis de los resultados

Potencialización con la Serotonina	Inhibición de efecto serotoninico por el Deseril
$S^2_{x.y} = 0,1625$	$S^2_{x'.y'} = 0,3625$
$S_D = 0,2549$	$S_D = 0,3807$
$t^D = 48,2542$	$t^D = 25,7420$
$n = 8$	$n = 8$
$t^c = 2,306$	$t^c = 2,306$
$P^c < 0,001$	$P^c < 0,001$
Significación: Sí	Significación: Sí
Potencialización	Inhibición
media: 67,3 % \pm 3,3	media: 82,3 % \pm 6,4

a: motilidad espontánea; b: motilidad con 5 μ de 5HT
 c: lavado; d: motilidad con 0,5 μ de Deseril, + 5 μ de 5HT

CASO XVII

Motilidad espontánea	Motilidad con 5HT	Diferencia 5HT - Espontánea	Diferencia Deseril-Espont.
x	y	x'	y'
14,5	27,5	13,0	0,5
14,5	28,0	13,5	0,0
14,5	27,5	13,0	0,0
15,5	28,0	12,5	1,0
16,0	29,5	13,5	0,0

Análisis de los resultados

Potencialización con la Serotonina	Inhibición del efecto serotoninico por el Deseril
$S^2_{x.y} = 7,5875$	$S^2_{x'.y'} = 0,1875$
$S_D = 1,7421$	$S = 0,2738$
$t = 7,4048$	$t^D = 46,7494$
$n = 8$	$n = 8$
$t = 2,306$	$t_c = 2,306$
$P^c < 0,001$	$P^c < 0,001$
Significación: Sí	Significación: Sí
Potencialización	Inhibición
media: 87,5 % \pm 4,9	media: 97,6 % \pm 3,6

Relación de los porcentajes medios de todos los casos
de trompa estudiados

Potencialización produci- da por la Serotonina			Inhibición del efecto de la Serotonina por el Deseril		
Caso Nº			Caso Nº		
I	37,6 % ±	9,7	I	63,3 % ±	13,0
II	37,1 % ±	5,8	II	51,4 % ±	10,6
III	36,3 % ±	3,2	III	9,8 % ±	8,4
IV	41,1 % ±	2,7	IV	42,3 % ±	4,0
V	52,7 % ±	19,5	V	60,9 % ±	7,8
VI	53,3 % ±	19,3	VI	77,0 % ±	8,0
VII	47,9 % ±	14,3	VII	67,2 % ±	6,9
VIII	36,9 % ±	6,7	VIII	52,5 % ±	12,7
IX	54,7 % ±	3,7	IX	59,3 % ±	13,7
X	52,1 % ±	10,9	X	73,7 % ±	9,3
XI	37,2 % ±	12,6	XI	73,5 % ±	18,8
XII	31,1 % ±	2,2	XII	78,7 % ±	11,8
XIII	44,1 % ±	3,9	XIII	86,7 % ±	11,9
XIV	63,3 % ±	6,5	XIV	85,7 % ±	3,7
XV	36,6 % ±	11,1	XV	68,5 % ±	11,5
XVI	57,3 % ±	3,3	XVI	82,3 % ±	6,4
XVII	87,5 % ±	4,9	XVII	97,6 % ±	3,6
Promedio: 48,0 %			Promedio: 66,5 %		

Estudio de la acción de la Serotonina y del efecto inhibitorio de la Metisergida sobre la Vagina.

a: motilidad espontánea; b: motilidad con 5 μ g de 5HT
 c: lavado; d: motilidad con 0,5 μ g de Deseril, + 5 μ g de 5HT

CASO I

Motilidad Espontánea.	Motilidad con 5HT	Motilidad con Deseril + 5HT
x	y-x'	y'
2,0	3,5	2,0
2,0	3,0	2,0
2,0	3,0	2,0

Análisis de los resultados

Potencialización con la
Serotonina

$$S^2_{x \cdot y} = 0,0575$$

$$S_D = 0,1957$$

$$t^D = 5,9274$$

$$n = 4$$

$$t_c = 2,776$$

$$0,01 > P > 0,001$$

Significación: Sí
 Potencialización
 media: 58,8% \pm 12,8

Inhibición del efecto sero
tonino por el Deseril.

$$S^2_{x \cdot y'} = 0,0575$$

$$S_D = 0,1957$$

$$t^D = 5,9274$$

$$n = 4$$

$$t_c = 2,776$$

$$0,01 > P > 0,001$$

Significación: Sí
 Inhibición
 media: 100,0% \pm 0,0



a: motilidad espontánea; b: motilidad con 5 μ de 5HT
 c: lavado; d: motilidad con 0,5 μ de Deseril + 5 μ de 5HT

CASO II

Motilidad Espontánea	Motilidad con 5HT	Motilidad con Deseril + 5HT
x	y - x'	y'
2,5	3,5	1,5
2,5	3,5	1,5
2,5	3,5	1,5

Análisis de los resultados

Potencialización con la 5HT	Inhibición del efecto sero- tonínico por el Deseril.
$S^2_{x.y} = 0$	$S^2_{x'.y'} = 0$
$S_D = 0$	$S_D = 0$
$t = \infty$	$t = \infty$
$n = 4$	$n = 4$
$t_c = 2,776$	$t_c = 2,776$
$P^c < 0,001$	$P^c = 0,001$
Significación: Sí	Significación: Sí
Potencialización	Inhibición
media: 40 % \pm 0,0	media: 100,0 % \pm 0,0

a: motilidad espontánea; b: motilidad con 5% de 5HT
 c: lavado; d: motilidad con 0,5% de Deseril, + 5% de 5HT

CASO III

Motilidad Espontánea	Motilidad con 5HT	Motilidad con Deseril + 5HT
x	y - x'	y'
2,0	4,0	2,0
2,0	4,0	2,0
2,0	4,0	2,0

Análisis de los resultados

Potencialización con la Serotonina.

$S^2_{x.y} = 0$
 $S_D = 0$
 $t^D = \infty$
 $n = 4$
 $t = 2,776$
 $P^c < 0,001$
 Significación: Sí
 Potencialización
 media: 100,0 % \pm 0,0

Inhibición del efecto serotoninico por el Deseril.

$S^2_{x.y'} = 0$
 $S_D = 0$
 $t^D = \infty$
 $n = 4$
 $t = 2,776$
 $P^c < 0,001$
 Significación: Sí
 Inhibición
 media: 50,0 % \pm 0,0

a: motilidad espontánea; b: motilidad con 5% de 5HT
 c: lavado; d: motilidad con 0,5% de Deseril, + 5% de 5HT

CASO IV

Motilidad Espontánea	Motilidad con 5HT	Motilidad con Deseril + 5HT
x	y - x'	y'
2,0	4,0	2,0
2,0	4,0	2,0
2,0	4,0	2,0

Análisis de los resultados

Potencialización con
la Serotonina.

Inhibición del efecto seno
tonínico por el Deseril.

$$S^2_{x.y} = 0,0$$

$$S_D = 0,0$$

$$t = \infty$$

$$n = 4$$

$$t_c = 2,776$$

$$P^c < 0,001$$

Significación: Sí
Potencialización
media: 100,0 % ± 0,0

$$S^2_{x.y} = 0,0$$

$$S_D = 0,0$$

$$t = \infty$$

$$n = 4$$

$$t_c = 2,776$$

$$P^c < 0,001$$

Significación: Sí
Inhibición
media: 100,0 % ± 0,0

a: motilidad espontánea; b: motilidad con 5X de 5HT
 c: lavado; d: motilidad con 0,5X de Deseril, + 5X de 5HT

CASO: V

Motilidad Espontánea	Motilidad con 5HT	Motilidad con Deseril + 5HT
x	y - x'	y'
2,0	5,5	1,0
2,0	6,0	1,0
2,0	5,5	1,0

Análisis de los resultados

Potencialización con la Serotonina.

$S^2_{x.y} = 0,0700$
 $S_D = 0,2158$
 $t^D = 16,9601$
 $n = 4$
 $t^c = 2,776$
 $P^c < 0,001$
 Significación: Sí
 Potencialización
 media: 183,3 % \pm 14,5

Inhibición del efecto serotoninico por el Deseril.

$S^2_{x'.y'} = 0,0700$
 $S_D = 0,2158$
 $t^D = 21,5940$
 $n = 4$
 $t^c = 2,776$
 $P^c < 0,001$
 Significación: Sí
 Inhibición
 media: 100,0 % \pm 0,0

Relación de los porcentajes medios de todos los
casos de vagina estudiados

Potencialización produ-
cida por la Serotonina

CASO Nº

I	58,8 % ± 12,8
II	40,0 % ± 0,0
III	100,0 % ± 0,0
IV	100,0 % ± 0,0
V	183,3 % ± 14,5

media: 96,4 %

Inhibición del efecto de la
Serotonina por el Deseril.

CASO Nº

I	100,0 % ± 0,0
II	100,0 % ± 0,0
III	50,0 % ± 0,0
IV	100,0 % ± 0,0
V	160,0 % ± 0,0

media: 90,0 %

V.- COMENTARIO

V - COMENTARIO

En el presente trabajo se estudiaron las dosis y acción de la Serotonina sobre útero trompa y vagina, reconociendo en esta droga un fuerte efecto útero tónico, sobre la fibra uterina humana "in vitro" así como un aumento del tono basal en trompa y un aumento de amplitud significativo en vagina.

El uso del Deseril como droga antagonista específica, nos dió tanto en útero - como en trompa y vagina resultados significativos en su acción inhibitoria.

Los estudios realizados sobre vagina nos demostraron la existencia de movimientos automáticos espontáneos en esta.

La necesidad de un mejor método para el estudio de las contracciones de trompa y vagina, me llevó a idear una palanca inscriptora que potencializa más estos pequeños movimientos.

VI.- CONCLUSIONES

VI.- CONCLUSIONES

El hecho de creer que la 5-hidroxitriptamina fuese un mediador químico, ó el - que se tratase de una sustancia hormonal, así como el conocimiento de su potente acción uterotónica en experiencias realizadas en animales, nos -- llevaron a realizar estas investigaciones sobre - útero y trompa, que luego extendimos con éxito a - vagina humana, tejido en el que hasta el presente no se había estudiado.

En el desarrollo del trabajo - pudimos obtener una serie de datos positivos que son dignos de mayor atención y que constituyen -- nuestro aporte al tema que estamos tratando.

A.- Hemos hecho un estudio detenido de la técnica y método de trabajo, para tratar de obtener la información más veraz y precisa del problema, observando:

1.- Desde los primeros trabajos en que se comenzaron a utilizar tiras de útero humano "in vitro", se insistió en la delicadeza de la fibra. Nosotros por el - contrario hemos observado que tanto las

fibras de útero, como las de trompa y vagina son extraordinariamente resistentes. Y la falta de respuesta, ó de motilidad espontánea se debe siempre a que han sido mal colocadas, a que la composición del medio está mal preparada ó a que se ha trabajado con dosis masivas que las va intoxicando y termina por matarlas.

2.- Que se pueden utilizar perfectamente los trozos de tejidos tomados 30'a 45' - después de haber sido extraída la pieza operatoria y colocada, como es costumbre, sobre una bandeja sin ningún tratamiento, aún cuando es mejor para evitar la desecación mojarla con solución fisiológica ó agua destilada.

Lo iddal, a pesar de lo observado por nosotros, es extraer los trozos - cuanto antes, pues así se corre menos -- riesgo que éstos se desequen.

3.- En muchos trabajos hemos leído que los trozos de-ben colocarse inmediatamente de su extracción en líquido nutritivo. Esto lleva a tener que despreciar cantidad de material en oportunidades en que-

no disponemos en el momento de este --
medio.

Nosotros hemos comprobado en esas ocasiones que colocando los trozos de tejido en solución isotónica de ClNa y llevándolos a 0-C., se los puede mantener el tiempo necesario como para llegar al laboratorio y prepararse con tranquilidad en el líquido nutricio que utilizaremos en la experiencia. Esto evita perder el material de operaciones imprevistas, que se realicen -- cuando este líquido se nos ha acabado -- ó puede estar alterado por su vejez, -- puesto que el mismo cirujano una vez -- terminada la intervención puede colocar estos trozos en solución fisiológica, -- que siempre tendrá a mano.

4.- En cuanto a la conservación hemos comprobado mejores resultados en las experiencias, en las que una vez colocados los tejidos en el líquido nutricio y teniéndolo que mantener varios días en la nevera, no se le cambió el medio. Esto lo atribuimos a que el cam

bio del líquido nutricio modifica la --
temperatura y por consiguiente altera -
pasajeramente el reposo metabólico en -
que se encontraba el tejido a 0-C.

5.- En las experiencias las tirillas de
tejido que mejor y con más energía res-
ponden, dando mayor amplitud en las con-
tra cciones, viviendo más tiempo y ago-
tandose con menos facilidad son las más
delgadas, pues en ella la oxigenación -
e intercambio iónico se realiza mejor.

Nosotros usamos tirillas de 3-
cm. de largo por 3 mm. de ancho y 2 mm.
de espesor.

6.- Hay autores que afirman que si trans-
currida 1 hora a $1 \frac{1}{2}$ hora la fibra no -
responde, podemos considerarla muerta.-
Nosotros hicimos un estudio comparativo
entre tiempo latencia y el tiempo que -
se mantuvo en conservación a baja tempe-
ratura, observando:

Tiempo de conser- vacion a 0°-C.	Tiempo de latencia pro- medio que tardan en pre- sentarse las contraccio- nes espontáneas.
0 hs (se extrae y se coloca)	2 á 4 minutos.
3 hs	15 á 20 minutos
6 á 8 hs	30 minutos.
8 á 12 hs.....	30 á 40 minutos
18 á 32 hs	45 á 60 minutos
36 á 40 hs	1½ hs á 2 hs.
60 á 80 hs	2½ hs á 3 hs.

Como excepcional, pero que no-
incluimos dentro de este cuadro compara-
tivo, tenemos un solo caso de trompa --
~~que~~ la estudiamos a los 10 días de ha-
~~ber~~ extraído y conservado en nevera -
a 0-C., en la que ~~si~~ bien ~~motilizada~~ es-
pontánea no ~~comprobamos~~, se vió respues-
ta a las drogas, lo que demuestra que -
el tejido ~~estaba~~ vivo. Graf. N. 28

7.- Comprobamos que en el tejido uteri-
no la capa que mejor responde y que más
sensible se mostró en estas experien-
cias ~~en el~~ subperitoneal, =

que atribuimos a la diserción longitudinal de sus fibras.

8.- Estudiando los segmentos de trompa - en tres condiciones diferentes, a) segmentos intactos, colocando ésta solo sus pendida de sus extremos; b) segmentos de igual tamaño pero abierta la misma en to da su longitud; c) segmentos semejantes a (a) pero en los que se hizo una pequeña incisión longitudinal que no llegaba a los extremos, hemos observado, en contra de lo que suponíamos, que el contacto ó no de su superficie interna con el medio nutricio en nada modifica los resultados. Fig. 6.

9.- Con el estudio de los movimientos - pseudoperistálticos de la trompa, pudimos comprobar que éstos son muy poco -- modificables por las drogas.

10.- En la bibliografía sobre la fisiología vaginal humana, hasta el presente no fueron citados los movimientos pseudoperistálticos por nosotros encontrados en ella lo que hace suponer, que no debe tener ésta una función puramente de simple reservorio en la copulación, sino que sus movimientos rítmicos actuarían activamente en el proceso.

Estos movimientos automáticos-creemos se generarían intramuralmente, por un sistema ganglionar semejante al del peristaltismo intestinal y al de la trompa.

11.- Observamos que el hecho de que una fibra muscular de útero, trompa ó vagina no presente contracciones espontáneas no significa que esté muerta ya que en estas oportunidades comprobamos que respondían a las drogas. Graf. N.

12.- Tras una serie de ensayos realizados sobre la palanca inscriptora para lograr un mejor registro de la motilidad de la trompa y vagina, ya que el método común no permitía obtener un trazado amplio para el efectivo análisis de las ondas, hemos ideado, una palanca inscriptora que potencializa mucho más estos movimientos, cuya descripción y esquema figuran en la pag. 141

Gracias a ésta fueron descubiertos y estudiados los movimientos pseudo-peristálticos de vagina.

13.- Pudimos determinar luego de varios tanteos que 2 grs es la tensión óptima a la que debemos someter el tejido, tanto de útero como de trompa y vagina durante las experiencias.

14.- Del análisis de las ondas contractiles de vagina, hemos podido deducir:

El trazado gráfico de las contracciones presentan un ascenso gradual-lento, que al llegar al máximo desciende en la misma forma.

El punto más elevado de la onda significa el fin de la contracción.

Los tiempos de contracción y relajación medidos en la curva mecánica -- son semejantes.

Al cabo de 1 h. 30' de mantener el registro de su actividad espontánea - hemos comprobado que; el tono basal lo - mantiene hasta los 45 minutos a partir - de los cuales, el tono va disminuyendo - paralelamente a la amplitud de las con -- tracciones, para desaparecer como hemos - dicho a la 1 h 30' ± de comenzada la expe -- riencia.

Entre las ondas contráctiles -- hay períodos de reposo en los que perma - nece en la línea basal, estos espacios - son regulares e iguales en tiempo al del proceso de contracción y relajación.

Pudimos observar además la pre - sentia de un tonobasal mantenido, el que solo lo pierde al agotarse la fibra.

Al mismo tiempo que el tono dis - minuye por estas circunstancias, las con - tracciones espontáneas también van desa - pareciendo paulatinamente.

B.- Realizando los registros en las mismas condiciones y con velocidad constante, hemos podido hacer un estudio comparativo de la frecuencia y la amplitud de las contracciones espontáneas de útero trompa y vagina, humana, observando:

- 1.- En las contracciones "in vitro" de útero en general, que las ondas son de mayor amplitud y menor frecuencia que -- las que se observan en trompa y vagina en las mismas condiciones. Ver gráficas N.28
- 2.- En estudio comparativo de las contraciones de trozos provenientes de cesáreas, miomas y carcinomas, hemos comprobado que la frecuencia en las ondas contractiles es semejante, no así la amplitud, que es mayor en los trozos provenientes de cesárea que en los obtenidos de carcinomas, teniendo aún menor amplitud los obtenidos de miomas.
- 3.- En las observaciones realizadas sobre la motilidad espontánea de la trompa pudimos ver que esta solo presenta un tipo de ondas contractiles dentro de su automatismo, que son menores en amplitud -

a las que se presentan en las tiras de útero aislado, pero tienen mayor frecuencia.

Los trenes de ondas no presentan una regularidad absoluta pero su amplitud aumenta y disminuye a intervalos bastante regulares.

4.- En vagina pudimos observar movimientos pequeños, sumamente regulares tanto en frecuencia como en amplitud.

5.- Potencializando el movimiento con la palanca inscriptora por nosotros ideada, en relación de 1/7 para útero y de 1/12 en trompa y vagina, los valores promedios de amplitud fueron:

en cesáreas: 6 cm.

en útero: en mioma: 4 cm.

en carcinoma: $4\frac{1}{2}$ cm.

en trompa 1 cm.

en vagina: $1\frac{1}{2}$ cm.

Los valores de frecuencia de estas contracciones fueron:

en cesáreas: 1 cada 3'
 para útero en miomas: 1 cada 2'
 en carcinemas 1 cada 2'
 en trompa: 3 por minuto
 en vagina: 1 por minuto

6.- En cuanto al estudio de la exitabili-
dad, hemos podido observar que frente a
 la acetilcolina, droga que empleamos pa-
 ra hacer la comparación por su potente -
 acción musculotropa lisa positiva, en ú-
 tero una dosis de 100 μ producía una --
 potencialización del 70 % en trompa un -
 50% y en la vagina un 90 %.

Esto mismo lo comprobamos fren-
 te a la serotonina de lo que deducimos -
 que el tejido liso uterino es muy excitable
 como también la trompa aunque en me-
 nor grado y responden, potentemente a --
 los cambios del medio por su exquisita -
 sensibilidad, en la vagina este efecto -
 es igual en amplitud con una dosis umbral
 que con una dosis mayor.

III.- El análisis de la acción "in vitro" de la 5-hidroxitriptamina sobre las fibras de útero, trompa y vagina humana, como así el antagonismo a este efecto, demostrado por la butanolamida del ácido l-metil-D-lisérgico, arrojó los siguientes resultados:

1.- Del tanteo con diferentes dosis de 5HT sobre tirillas de útero, llegamos a la conclusión que la dosis umbral, media, máxima y tóxica son las mismas para las fibras de útero gestantes, miomatoso y carcinomatoso, siendo indistinta mente para los tres casos los valores hallados de:

dosis umbral: 1X / 50 cc.

dosis media: 20Y / 50 cc.

dosis máxima: 30X / 50 cc.

dosis tóxica 50X / 50 cc.

ver graf. N. 27

2.- El estudio en trompa de la dosis umbral, media, máxima y tóxica nos dió -- los valores siguientes:

dosis umbral: 1X / 50 cc.

dosis media: 5X / 50 cc.

dosis máxima:20X / 50 cc.

dosis tóxica: 50X / 50 cc.

3.- Los valores hallados de las dosis -
umbral, media y tóxica, estudiando vagi
na son los siguientes:

dosis umbral: 1Y / 50 cc.

dosis tóxica: 50X / 50 cc.

4.- El uso de diferentes dosis de la --
butanolamida del ácido-1-metil-D-lisér-
gico, actuando siempre, sobre el efecto
de la dosis media de la 5HT en útero, -
trompa y vagina, nos dió los siguientes
valorespromedio de efecto inhibitorio.-

a) La dosis de 5 X de Deseril, inhibe -
en forma irreversible el efecto uterotó
nico de 20 X de Serotonina, no pudiendo
volver a reproducirse este efecto sero-
tonínico por más que se lave repetidas-
veces al músculo y se lo deje recuperar .
La motilidad espontánea sigue mantenién
dose igual que al comienzo de la expe -
riencia.

A pesar que a consecuencia de esta dosis de Deseril, la serotonina no puede manifestar más su acción, si le colocamos una dosis de acetilcolina, veremos la acción uterotónica de esta droga, lo que demuestra que la inhibición de el Deseril ha sido específica para la 5HT.

b) El efecto potencializador de la amplitud de contracción por acción de 20 γ de Serotonina fué de 57,7 % en útero.

El grado de inhibición producido por el agregado de 5 γ de Deseril fué de 35,7 %.

c) El examen estadístico de los resultados, por el método de la diferencia entre dos promedios, nos dió valores, que son altamente significativos. Datos estos obtenidos sobre un total de 15 experiencias diferentes realizadas en tirillas de útero humano.

d) El uso de dosis menores de Deseril, como sería 2 γ , producen una acción inhibitoria sobre el efecto uterotónico de 10 γ de Serotonina, acción ésta que no anula el poder contractil posterior de concen-

traciones mayores de 5HT.

Confirmando estos efectos, te nemos el análisis estadístico significativo.

f) En las investigaciones realizadas - en trompa con estas mismas drogas observamos que el efecto de 5 μ g de Serotonina, considerada por nosotros como do sis media, produce un aumento del tono en un 48%, acción que es inhibida por 0,5 μ g de Deseril en un 66,5%, quedando la trompa en condiciones de responder a dosis mayores de 5HT, que demuestran gran significación, en el efecto inhibitorio que el Deseril ejerce sobre la Serotonina en trompa humana "in vitro" Todos estos valores se pueden ver en - la tabla de la pag. 197 .

g) Con dosis de 20 μ g de 5HT en trompa - hemos producido primariamente una poli sistolia, seguida de tetanización incompleta que cedió con el agregado de 10 μ g de Deseril, siendo este fenómeno - posible de reproducirse luego de darle

a la fibra un reposo suficiente para que se recupere. ~~...~~

h) Los estudios realizados sobre vagina han demostrado que esta es muy poco sensible a las variaciones de dosis de serotonina. Este hecho, por llamarnos la - - atención, nos llevó a investigar en ella dosis de 0,5 ml. a 1 ml. de acetilcolina, de una solución de 100 μ g por ml., con lo que comprobamos que su respuesta era exactamente igual como en el caso de la Serotonina, influyendo más sobre las frecuencias de las contracciones que sobre la - amplitud.

Usando dosis de 5 γ / 50 cc., observamos un efecto del 93,7% que fué modificado por 0,5 γ de Deseril en un 90,2%.

El análisis estadístico de estos resultados, sobre una casuística de - 5 casos dió valores que fueron significativos y se pueden ver representados en - la pag. 204

i) Hemos realizado también el estudio de este antagonismo en cuatro casos de úteros donde la motilidad espontánea no se presentaba, en los que al colocarle 20 γ / 50 cc. de 5HT se produjeron contracciones equivalentes a un promedio de 4 cm., - las que fueron inhibidas por 5 γ / 50 cc., de Deseril Graf. **Pág.** 177.

j) Por todo lo anterior se puede deducir en lo que al antagonismo se refiere que:

1.- Su acción es selectiva y específica para la 5HT ya que no es capaz de inhibir las contracciones producidas por - - otras drogas, como la acetilcolina por ejemplo.

2.- Pasando determinadas dosis de Deseril 5 γ / 50 cc. en el caso del útero, el efecto inhibitorio se torna irreversible no permitiéndole responder a la acción serotoninica posterior.

Esta irreversibilidad va ligada a la concentración del Deseril colocada a la fibra y no a la relación: dosis Deseril Serotonina.

3.- El efecto inhibitorio es inmediato y no tiene tiempo de latencia. Si la 5HT- es colocada en primer lugar, produciendo las contracciones, el Deseril colocado en dosis crecientes, produce efectos -- que van desde pequeñas inhibiciones de la amplitud hasta la abolición absoluta de las contracciones.

Si es el Deseril el que se coloca primero que la Serotonina (siempre considerando la dosis media de esta última), el efecto irá en orden proporcional a la cantidad de Deseril, presentando como resultado desde una inhibición-completa a disminuciones crecientes del efecto uterotónico producido por la serotonina.

4.- El Deseril en nada modifica la motilidad espontánea de los tejidos estudiados. Solo interfiere los efectos añadidos producidos por la 5HT.

Hemos obtenido estas conclusiones estudiando y considerando los hechos en la forma más rigurosa, veraz y precisa. Teniendo pre

sente las sabias observaciones de Darwin cuando -
dijera: "Procuraré mantener libre el espíritu pa-
ra poder abandonar cualquier hipótesis, por más -
que me fuese cara, tan pronto como surgieran nue-
vos hechos que la contradigan".

B I B L I O G R A F I A

- 1.- AHLGREN, M. y KULLANDER, S.: Acta Obst. & Gynec. Scand 38: 243, 1959.
- 2.- ALTMANN, K.: Z. Anat. Entwkl. Gesch. vol.125: 57-69, 1963.
- 3.- AMIN, A.H., GRAWFORD, T.B.B. y GADDUM, J.H.: J. Physiol., 126, 596, 1954.
- 4.- ANDERSSON-CEDERGERN, E.: I. Ultrastr. Res-Vol. Suppl. 1, 1, 191.
- 5.- AZIOKA, J. y TANIMUKAI, H.: J. Neurochem., 1, 311, 1957.
- 6.- BASERGA and BALLERINI, G.: Congress Intern. - Soc. Hematol, Boston 1956.
- 7.- BAUTOVICH, G., Gibb, D.B. Y JOHNSON, E.A.: Austral. I. Exp. Biol. Med. Sc. Vol 47: 455-472, 1962.
- 8.- BAXTER, R. y EVERSON-PEARCE, A.G.: J. Path. - Bact., 69, 25, 1955.
- 9.- BEAN; W.B., OLCH, D. y WEINBERG, H.B.: Circulation, 12, 1, 1955.
- 10.- BENDA, P.H.: Press. Medicale, 1959.
- 11.- BENDITT, E.P., y ROWELEY, D.A.: Sei., 123:24, 1956.
- 12.- BENDITT E.P., Wong, R.C., ARASE, M. and ROEPER, E.: Proc. Soc. Exper. Biol y Med. -- 90:303-304, 1955.

- 13.- BENTEZ, H.H., MURRAY, M.R. y WOLLEY, D.W.: -
Proc. Second Int. Congress of Neuropathology 1955 (Amsterdam 1958), Excerpta Medica Foundation, p. 423.
- 14.- BERDE, B., DOEPFNER, W., y CERLETTI, A.: Helvet. Physiol. Pharmacol. Acta 18, 537, -- 1960.
- 15.- BERGOUIGNAN, M. y SEILHEAN, A.: Press. Med., 68,2176-2178, 1960.
- 16.- BERTLER, A. y ROSSENGREN, E.: Experientia, 15 382, 1959.
- 17.- BIJLSMA, V.G. y ERNST, A. M.: Presse Med., 66: 1897, 1958.
- 18.- BINET, L et BURSTEIN; M.: C. R. Soc. Biol.,- 149: 1860, 1955.
- 19.- BIRKHAUSER, H.: Helvet. Chim. Acta 23,1071,- 1940.
- 20.- BOGDANSKI, D.F. y UDENFRIEND, S.: J. Pharmacol., 116, 7, 1956.
- 21.- BOGDANSKI, D.F., WEISSBACH, H. y UDENFRIEND, S.: J. Neurochem., 1, 88, 1957.
- 22.- BOGDANSKI D.F., WEISSDACH H., and UDENFRIENDS.: I. Neurochem. 1: 272, 1957.
- 23.- BORGES F. I. y BESSMAN S.P.: Annals of Internal Medicine Baltimore- 46(2): 425-30,

1957.

- 24.- BOTELLA-LLUSIA, J.: Fisiología Femenina, --
Edit. Científico Médica, 6- ed. 1963, Ma
drid.
- 25.- BOTELLA-LLUSIA, J.: Patología Obstétrica, -
Edit. Científico Médica, 6- ed. 1964, Ma
drid.
- 26.- BOTELLA-LLUSIA, J.: Enfermedades del Aparato
Genital Femenino, 6- ed., 1962, Madrid.
- 27.- BOTELLA-LLUSIA, J.: Endocrinología de la Mu
jer, 3- ed., 1961, Madrid.
- 28.- BRACCO M. and CURT P.C: Boll. Soc. It. Ema-
tol., 6:31, 1958.
- 29.- BREMEN, V. L.: Amer. I. Pathol. Vol. XXXII:
333-342, 1960.
- 30.- BRIONES, H. y DEL SOL, I. R.: Acta ginecoló-
gica, 5: 597-605, 1953.
- 31.- BUCHEL, L., LEVY I., y TANGUY, O.: C. rend.
Acad. Se. 246(20): 2947-9, 1958.
- 32.- BURSTEIN, M.: Revve d'Hematol., 1956.
- 33.- BURSTEIN, M.: Congress Intern. Soc. Hematol,
Boston 1956.
- 34.- CALATRONI, C.J. y RUIZ, V.: Terapéutica Gine-
cológica, Edit. El Ateneo, 7- ed., Buenos
Aires, 1961.

- 35.- CAMBRIDGE, G.W. and HOLGATE, I.A.: I. Physiol. London 142: 53, 1958.
- 36.- CARTIER, P.: Sem. Hôp., Paris, 11, 1. 1958.
- 37.- CASSIDY, M.A.: Proc. Roy, Soc. Med. 24: 139, 1930.
- 38.- CERLETTI, A.: Med et Hig. 228:396, 1958.
- 39.- CERLETTI, A. y DOEPFNER, W.: Helvet, Physiol. pharmacol. acta 16: 55c, 1958.
- 40.- CERLETTI, A. y DOEPFNER, W.: J. Pharmacol.-Exper. Therap. 122: 1124, 1958.
- 41.- CERLETTI, A.: Helvet. med. Act. 25: 330, --- 1958.
- 42.- COMROE, J.H.: Amer. J. Physiol., 171,715, - 1952.
- 43.- COMROE, J.H. jr., van LINGEN, B., STROUD, - R.C. y RONCORONI, A.: Amer. J. Physiol., 173,379,1953.
- 44.- COREY, R.B. y PAULING, L.: Proc. Roy. Soc. Ser B., 141, 10, 1953.
- 45.- COREY, E.L., MAC GAUGHEY, H.S., YON, S.L. y THORNTON, W.N.: Amer. J. Obst. y Gynec. 82: 1201, 1961.
- 46.- COREY, R.B. y PAULING, L.: Rend. Inst. Lombardo di Science e Lettre. 89:10, 1955.
- 47.- CORREALE, P.: J. Neurochem., 1,22,1956.

- 48.- COSTA, E. y APRISON, M.S.: J.Nervous. Mental Disease, 120, 289, 1958.
- 49.- COTZIAS, G.C. y DOLE, V.P.: Proc.Soc. Exp. - Biol. Med., 78, 157, 1951.
- 50.- CRASTES DE PAULET, A., FLANDRE, O., y COHEN, I.: Revue. Franc. d'Etudes Clin. et. Biol., 6, nº 5, 459. Mai, 1961
- 51.- CSAPO, A.: Recientes avances en obstetricia y ginecología Edit. Toray S.A. Barcelona -- p. 31-65, 1957.
- 52.- CSAPO, A. y GERGELY.: J. Nature, 166: 1078,- 1950.
- 53.- CHAVES KUHL, R.: Serotonina y corticoides -- en útero aislado de rata, comunicación -- personal.
- 54.- DAVISON, A.N.: Physiol. Rev., 38,729, 1958.
- 55.- DAUGHERTY G.W., MANGER W. M., ROTH G.M. --- FLOK E. V., CHILDS U.S. e WAUGH I.M. Proc. Staff Meet. Mayo Clin., 30,595. 1955.
- 56.- DE LA FUENTE, F.: Acta ginecológica 1: 41, - 1950.
- 57.- DE LA FUENTE, F. y BOTELLA J.: Acta Endocrinológica y ginecológica, Hispano-Lusitana 2: 62, 1949.
- 58.- DE LA FUENTE, F.: Acta Ginecológica 1: 41,

- 1950.
- 59.- DEL SOL, J.R.: Acta Ginecológica, 2: 527, --
- 1951.
- 60.- DEL SOL, J.R.: Acta Ginecológica, 3: 37, --
- 1952.
- 61.- DEL SOL, J.R. y PEREIRA, A.: Acta Ginecológica, 4: 459, 1953.
- 62.- DE ROBERTIS, E.D.P.: NOWINSKY, W.W. SAEZ, F. A.: Citología General. Edit. El Ateneo, - 5ª Ed. Buenos Aires, 1963.
- 63.- DOEPFNER, W., CERLETTI, A.: Internat. Arch. Allergy, 12: 89, 1958.
- 64.- EPPS, H.M.R.: Biochem. J., 39,37, 1945.
- 65.- ERSPAMER, V.:R.C. Scientific. Farmitalia 1: 1, 1954.
- 66.- ERSPAMER, V.: Pharmacol. Rev. 6: 425, 1954.
- 67.- ERSPAMER, V.: Triang. (Sandoz) 4, 117,1955.
- 68.- ERSPAMER, V.: XXI Congreso Internacional de Ciencias Fisiológicas. Buenos Aires, --- 1959, 9-15, agosto. Conferencias Especiales, p. 216.
- 69.- ERSPAMER, V.: Fortschritte der Arzneimittelforschung, núm. 3. pág. 151, 1961.
- 70.- ERSPAMER, V. y ASERO, B: Nature: 169, 800,- 1952 -
- 70.- (bis) - von EULER, C., von EULER, U.S. y --

- FLODING, I.: Acta Physiol, Scand. 33, --
suppl. 118, 32, 1955.
- 71.- FANCHAMPS, A. DOEPFNER, W. WEIDMANN, H. y --
CERLETTI, A.: Schweiz. med. wschr 90: --
1040, 1960.
- 72.- FEIN, S.B. y KUNTSON, K.P.,: Cancer, 9, 148.
1956.
- 73.- FELDBERG, W. y SMITH, A.M.: Brit. J. Pharma-
col., 8, 406, 1953.
- 74.- FELDBERG, W. y SMITH, A.M.: J. Physiol., 122,
409, 1953.
- 75.- FELLAMAN, J.H.: Enzymología, 20, 366, 1959.
- 76.- FERNANDEZ DEL VALLADO, P., GIJON BAÑOS, J.,
LARREA, A.: Rev. Clin. Esp. 3, 168-170,-
1960.
- 77.- FEYRTER, F.: Dt. med. Wschr., 83, 939.1956.
- 78.- FLOREZ TASCÓN, F. J. y VALENZUELA, F.R.: -
Rev., Clin. Española, 1958.
- 79.- FLOREZ TASCÓN, F.J. y VALENZUELA, F.R.: Me-
dicina y Cirugía de Guerra 20 (10): 219-
27, 1958.
- 80.- FLURY, F.: Zshr. f. Gebursth. u. Gynäk. 81:
160, 1907
- 81.- FLURY, F.: Zshr. f. Gebursth. u. Gynäk. 87:
791, 1924.

- 82.- FREYBURGER, W.A., GRAHAMN, B.E., RAPPORT, M.
M., SEAY, P.H., GOVIER, W.M., SWOAP, O.F.
y VAN DER BROOK, M.J.: Pharmacol. & Exp.-
Ther. 105: 80, 1952.
- 83.- GADDUM, J.H.: Ciba Fund. Symposium. London -
1953
- 84.- GADDUM, J.H.: J. Physiol. 121: 15 P 1953.
- 85.- GARATTINI, S. y VALZELLI, L.: Le sindromi -
depressive, Atti. del Symposium. Rapallo
1960.
- 86.- GARREY, W.J.: J. Obst. & Gynec. Brit. Emp. -
66: 927, 1959.
- 87.- AUSLER, H, Z. ZELFORSCH.: Vol. L^v, 724-763,
1961
- 88.- GEIGER, R.S.: Fed. Proc., 17, 25, 1958.
- 89.- GERTNER, S.B.: J. Pharmacol., Baltimore. 131,
223. 1961
- 90.- GILLESPIE, L. Jr., TERRY, L.L. y SJOERDSMA, A:
Circulation, 18, 724, 1958.
- 91.- GOLDFARB, E.S.: Obst. & Gynec. 3: 248, 1954.
- 92.- GORDON, P. HADDY, F.J., LIPTON, M.A.: Science,
128: 531, 1958.
- 93.- GORDON, P. HADDY, F.J., LIPTON, M.A.: Fed. -
Proc. 18: 393-1567, 1959.
- 94.- GOVIER, M., HOWES, B.G. y GIBBONS, A.J.: ----

- Science, 118, 596, 1953.
- 95.- GUYGISBERD, H.: Zentralbl. f Gynäk, 2: 319, -
1918
- 96.- GYERMEK, L.: Pharm. Rev. 13, 309, 1957.
- 97.- GYERMEK, L.: Nature, 192, 465, 1961.
- 98.- GYERMEK, L.: Pharmacol. Rev. 13, 399, 1961.
- 99.- HADDY E, EMANUEL D, SCOTT, J, FLEISHMANN: --
Army Medical Research Laboratory (Fox Knos,
Ky) Project: 6-64-12-028. Report 335-1958.
- 100.- HALPERN, B.N., LLACOPOULOS, P. y LLACOPOULUS
BRIOT, M.: Arch. Int. Pharmacodyn: 119:56,
1959.
- 101.- HAMLIN, K.E. y FISHER, F.E.: Chem. Soc. 73, -
5007, 1951.
- 102.- HANSON, J y HUXLEY, H.E.: Biochem. Biophys. -
Acta 23, 250, 260, 1957.
- 103.- HAVERBACK, B. Y., HOGBEN, C.A. MORAN, N.C., Y
TERRY, L.L.: GASTRO -enterology., 1957.
- 104.- HAWKINS, J.: Biochem. J., 50, 577, 1952.
- 105.- HEDINGER G e GLOOR R.: Schw. med. Wschr: 84:
492, 1954.
- 106.- HEDINGER, G y LANGEMANN, H.: Schw. med. Wschr:
85. 368-370, 1955.
- 107.- HEDINGER G.: Schw. med. Wschr: 89: 1362, 1959
- 108.- HENDRICKS, C.H. y TUCKER, G.H.: Amer. J. Obst.

- & Gynec. 78, 13, 1959.
- 109.- HERRAIZ - BALLESTEROS, L. SIMKIN ZMUD, B.: -
Prend. med. argent. 48, 89-93, 1961.
- 110.- HICKS, R. y WEST, G. B.: Nature, Lond., 182,
401-402, 1958
- 111.- HODGE, A.J., HUXLEY, H.E. y SPIRO, D.- I. -
Exp. Med. Vol, 99: 201-206, 1954.
- 112.- HOLLANDER, W., MICHELSON, A.L., WILKINS, R. -
W.: Circulation N.Y. 16 (2), 246-55, 1957.
- 113.- HOPE, D.B. y SMITH, A.D.: Biochem. J., 74, -
101, 1960.
- 114.- HOUSSAY, B.A.: Fisiología Humana, Edit. El -
Ateneo, 2- ed., Buenos Aires, 1951.
- 115.- HUCKER, H.B. y PORTER, C.C.: Fed. Proc., 20,
172 f, 1961.
- 116.- HUXLEY, H.E.: Scientific American 58: 67, -
1958.
- 117.- HUXLEY, H.E.: I. Biophys. Biochem. Cytol. -
Vol, 3 nº 5, 1957.
- 118.- ISLER, P. y HEIDINGER, C.: Schw. med. Wschr,
83, 5, 1953.
- 119.- JACOB, J.: Actualites Pharmacologiques, --
trizieme serie, 131, 160. Ed. Mason, --
1960.
- 120.- KHERER, M.: Arch. f. Gynäk., 81: 160, 1907.

- 121.- KEYE, I.D.: Bull J. Hopkins, Hosp, 34: 60,-
1923.
- 122.- KONZETT, H.: Brit. J. Pharmacol, 11, 289, -
1956.
- 123.- KUMAR, D., ZOURLAS, P.A. y BARNES, A.C.: --
Amer. J. Obst. & Gynec., 86, 1036, 1963.
- 124.- LANDESMAN, R., WILSON, D.H., LA RUSSA, R. y
SILVERMAN, F.: Obst. & Gynec. 22, 102, -
1963.
- 125.- LANDESMAN, R., WILSON, K.H., LA RUSSA, R. y
SILVERMAN, F.: Obst. & Gynec. 23, 2, ---
1964.
- 126.- LANGEMAN, H.: Schw. med. Wschr., 85, 975, -
1955.
- 127.- LEMBECK, F. Schw. med. Wschr., 86, 943, 1956.
- 128.- LEVY, I.: J. Physiol: 48, 876, 1957.
- 129.- LEWIS, G.P.: J. Pharmacol., 10, 529, 1958.
- 130.- LEWIS, G.O.: Proceeding of a Symposium Hold
in London in 1957. Pergamon Press, 1958.
- 131.- LITTER, M.: Farmacología, Edit. El Ateneo,
2- ed., Buenos Aires. 1961.
- 132.- LUBARSCH, O.: Virchow's Arch. f. path. Anat:
111, 280, 1888.
- 133.- MAC DONALD, R.A., ROBBINS, S.L., MALORY, G.
K.: A.M.A. Arch.Path, 65(4):369-77, 1958.

- 134.- McFARLANE, P.S., DALGLIESH, C.E., DUTTON, R.
W., LENNOX, B., NYHUS, L.M. y SMITH, A.N:
Scott med. J., 1, 148, 1956.
- 135.- McISSAC, W. M. y PAGE, I. H.: Science. 128,
537, 1958.
- 136.- Mc GAUGHEY, H.S., COREY, E.L., y THORNTON,-
W.H.: Amer. J. Obst. Gynec.: 75, 23, 1958.
- 137.- MAGNUS, K.: Arch. f. Phisiol, 102: 123, 1904
- 138.- MARTINES GRANADOS, L.: Acta Ginecológica 10:
267 y 479, 1959.
- 139.- MARTINES GRANADOS, L.: Acta Ginecológica 11:
89 y 110, 1960.
- 140.- MASSON, P.: Am. J. Path., 4: 181, 1928.
- 141.- MAUPIN, B.: Biol. Med. 49, 75, 1960.
- 142.- MAXWELL, R.A., ROSS, S.D., PLUMMER, A. I.,-
SIGG, E.B.: J. Pharamcol., 119: 69, 1957.
- 143.- MOLLANDER, J.: Nord. Med., 55, 96, 1956.
- 144.- MURRAY, M.R.: in W.F. WINDLE, Biology of --
Neuroglia, C.C. THOMAS and Co., Spisieng
field., Ill., 176.
- 145.- NAKAZAWA, T.: Texas Reports. Biology. and -
Med., 1960.
- 146.- OLSON, J.E. y GRAY, S.J.: Am J. Gastroente-
rol, 280, 1958.
- 147.- ORFANOS, C.: Z. Zellforsch - LVI: 371-386,-

1962.

- 148.- PAASONEN, M.K., Mac LEAN, P.D. y GIARMAN, -
N. J. Neurochem, 1, 326, 1957.
- 149.- PAASONEN, M.K. Mac LEAN, P.D. y GIARMAN, N.
J.: Arch. Inst. Pharmacol. . 114, 189, -
1958.
- 150.- PAGE, I.H.: Physiol Rev. 38, 277, 1958.
- 151.- PAGE, I.H.: J. Pharm y exper. Therap., 105:
58-73, 1952.
- 152.- PAGE, I.H. y MC. CUBBIN, J.W.: Amer. J. Phy
siol.: 174, 436, 1953.
- 153.- PAGE, I.H. y Mc CUBBIN, J.W., TWAROG, B., y
CORCORAN, A.C.: Abst. Montreal: XIX Int.
Physiol. Congress: 658, 1953.
- 154.- PAGE, I. H. y Mc CUBBIN, J.W.: Am. J.
Phisiol., 184, 265. 1956.
- 155.- PLETSCHER, A., BESENDORT, H. y BACHTOLD, H.
P.; Arch. Exp. Path. Pharmak., 232,499,
1958.
- 156.- PODLESCHKA, K.: Ztschr. f. Geburtsh u Gy--
nak, 111: 293, 1935.
- 157.- POULSON E. y ROBSON, J.M.: Brit. J. of Phar
macil. and Chem 21, 1, 150, 1963.
- 158.- RAPPORT, M.M.: J. Biol. Chem., 180, 961,--
1949.

- 159.- RAPORT, M.M., GREEN A.A., and PAGE, I.H.: I.
 Bil. Chem. 176: 1237, 1948.
- 160.- REID, G., y RAND, M: J. Physiol: 118, 435,-
 1952.
- 161.- ROSENBAUM, F.F, SANTER, D.G. y CLANDON, D.B.
 J. Lab. y Clin. Med., 42, 941, 1953.
- 162.- RUSSELL, C.S.: J. Obst. & Gynaec. Brit. Emp.
 50: 287-298., 1943.
- 163.- SANDBERG, F., INGELNAN-SUNDBERG, A.,LINDGREN,
 L. y RYDEN G.: J. Obst. Gynec. Brit. Emp;
 64; 334; 1957.
- 164.- SANDBERG, F., INGELNAN-SUNDBERG, A., LINDGREN,
 L., y RYDEN, G.: J. Obst. Gynec. Brit. --
 Emp.: 65, 484, 1958.
- 165.- SANDBERG, F., INGELNAN-SUNDBERG, A.,LINDGREN,
 L., y RYDEN, G.: J. Obst. Gynec. Brit. --
 Emp.: 66, 417 y 939, 1959.
- 166.- SANDBERG, F., INGELNAN-SUNDBERG., A.,LINDGREN,
 L., y RYDEN, G.: Acta Obst. Gynec. Scand.:
 39, 506, 1960.
- 167.- SCHAYER, R.W., Smiley, R.L., DAVIS,K.J. y -
 DOBAYASHI, Y.: Am. J. Physiol., 182, --
 285, 1955.

- 168.- SCHENECKLOTH, R.E. PAGE, J.H. y CORCORAN, A.
C.: Proc. Centr. Soc. Clin. Res., 30, 78,
1957.
- 169.- SHAW, K.N., Mc MILIAN, A., ARMSTRONG, M.D.:--
J. Biol. Chem.: 226, 255, 1957.
- 170.- SHAW, E. y WOOLLEY, D.W.: J. Biol. chem.: --
203, 979-989, 1953.
- 171.- SHAW, E.N y WOOLLEY, D.W.: J. Pharmacol. --
Exp. Ther., 116, 164, 1956.
- 172.- SHIMIZU, N., MORIKAWA, N.: Nature, 184, 650,
1959.
- 173.- SHIMIZU, N., MORIKAWA, N. y OKADA, M.: ----
SELLFORSCH., 49,389, 1959.
174. STAFF, M.: Am. J. Med., 19, 366, 1955.
- 175.- SJOERSDSMA, A. SMITH, L. y STEVENSON, T.D.
y UDENFRIEND, S. Proc. Soc. Exp. Biol. -
Med., 89, 36, 1955.
- 176.- SJOERSDSMA, A. TERRY, L.L. y UDENFRIEND. S.:
Arch. Int. Med., 99, 1009, 1957.
- 177.- SMITH, A.N.: Proc. Roy. Soc. Med., 52,54, --
1959.
- 178.- SMITH, A.N., NYHUS, M.L. DALGLIESH, C.E. --
DUTTON, R,W, LENNOX, B. y McFARLANE, P.S.,
Scot. Med. J., 2, 24, 1957.

- 179.- SOURKET., T.L.: Rev. C. Biol.: 17, 328, --
1958.
- 180.- SPECTOR, S. SHORE, P.A. y BRODIE, B.B: J. -
Pharmacol. Baltimore, 128, 15, 1960.
- 181.- SPEETER, M.E., HEINZELMAN, P.V., WEISBLAT,-
D.I.: J. Am. Chem. Soc. 73, 5515, 1951.
- 182.- SPIES, T.D. y STONE, R.E.: I.A.M.A., 150, -
1599-1600-1952.
- 183.- SUN, K.C.: Bull y Hopkins. Hosp. 36, 280--
1926.
- 184.- SZENT-GYORYI, A.: Chemical Physiology of --
Contraction in Body and Heart Muscle, --
New York, Academic. Press. 1953.
- 185.- TALBOT, L.M., MAC GAUGHEY, H.S., COREY, E.-
L. y THORNTON, W.N.: Amer. J. Obst. ----
Gynec. 75: 16, 1958.
- 186.- TERRAGNO, N.A., GUTIERREZ, D.A. y DOMINGUEZ
MIJAN, D.: Arch. Inst. Farm. Exp. XV, -
45. 1963.
- 187.- TOH, C.C.: J. Physiol., 126, 248, 1954.
- 188.- TORRES ACERO, J.M.: Rev. Clin. Esp. (empre
sa).
- 189.- TOWNE, J.C., y SHERMAN, J.O.: Proc. Soc. -
exp. Biol., N. Y., 103,721,722, 1960.

- 190.- TWAROG, B.M. y PAGE, I. M.: Am. J. Physiol.
175, 157, 1953.
- 191.- UDENFRIEND, S.: P. 43., Pergamon Press., --
London, 1958.
- 192.- UDENFRIEND, S.: Atti. IV Internat. Cong. --
Biochem., Viena, 1958.
- 193.- UDENFRIEND. S.: In Lewis G.P., Proceedings-
of a Symposium Held in London, April 1 -
and 2, 1957, Pergamon Press, New. York,
1958, pág. 43.
- 194.- UDENFRIEND, S. BOGDANSKI, D.F. y WEISSBACH,
H.: Metabolism of the Nervous System. --
International Neurochemical Symposium, -
Pergamon, London, Pág. 566, 1957.
- 195.- UDENFRIED, S., TITUS, E. y WEISSBACH. R.: -
Fed. Proc., 15, 493, 1956.
- 196.- UDENFRIEN, S. TITUS, E. y WEISSBACH, H.: J.
Biol. Chem., 216, 499, 1955.
- 197.- UDENFRIEND, S. WEISSBACH, H. y BOGDANSKI, D.
E. J. Biol. Chem., 224, 803, 1957.
- 198.- UDENFRIEND, S. WEISSBACH, H. y SJOERDSMA, A.:
Science, 123, 669, 1956.
- 199.- VALZELLI, L.: Recent. Progressi in Medicina.
XXIX, 4 oct. 1960.
- 200.- VANE, J.R.: Brit. J. Pharmacol., 14, 87, 1959.

- 201.- VELAZQUEZ B. LORENZO.: Terapéutica (Libro) -
Edit. Cientif. med. Ed. 19.
- 202.- WALDENSTROM, J. y LUJUNGBERG, E. Acta Med. -
Scand., 152, 293, 1955.
- 203.- WEIL-MALHERBE, H. y BONE, A. D.: J.Biochem.,
67, 65, 1957.
- 204.- WEISSBACH, H.: Jour Pharm. Exp. Terap. 131,
26, 1961.
- 205.- WESTERMANN, E., BALZER, H. y KNELL, J.: Arch
Exp. Path. Pharmacol., 234, 194, 1958.
- 206.- WILKINS, R.W.: New England. J. Med. 255,115,
1956.
- 207.- WOLF, W.: Zentralbl f. Gynak, 82: 311,1940.
- 208.- WOOLLEY, D.W.: Biochem. Pharm., 1, 51,1959.
- 209.- WOOLLEY, D. W. y SHAW, E.N.: Science., 124:
34, 1956.
- 210.- WOOLLEY, D.W. y SHAW, E.N.: Ann. N.Y. Acad.
Sc. 66, 649, 1957.
- 211.- YUWILER, A., Geller, E. y EIDUSON, S.: Arch.
Bioch. Biophys., 80, 162, 1959.
- 212.- ZUCKER, M.B. and BORRELLI, I.: Amer.J. ----
Physiol. 26: 13-20, 1956.
- 213.- ZUCKER. M.B. and BORRELLI, I.: J. Physiol.
186: 105-110, 1956.

I

I N D I C E

PROLOGO.....	5
I.- Estudio de la contractilidad de las tiras de útero, trompa y vagina humana "in vitro"	
A.- Introducción.....	7
B.- Técnica de registro de las tiras de útero humano "in vitro"	12
1.- Forma de extracción.....	13
2.- Conservación.....	16
3.- Soluciones empleadas.....	16
4.- Disección de fibras.....	20
5.- Montaje, oxigenación y temperatura.....	21
6.- Método de registro.....	25
7.- Valoración estadística.....	28
C.- Técnica de registro de las contracciones de trompa y vagina humana "in vitro"	31
1.- Característica de las contracciones de trompa.....	33
2.- Características de las contracciones de vagina.....	36
D.- Características del mecanismo de la función contractil de la fibra lisa.....	40
1.- Morfología microscópica y submicroscópica de la célula muscular lisa.....	41
2.- Estructura de las moléculas contractiles y rotación de los aminoácidos dentro de la molécula.....	47
3.- Procesos que producen la energía utilizada en la contracción.....	49

II

a) Procesos que generan energía.....	50
b) Procesos que transfieren energía.....	51
c) Procesos que utilizan energía.....	51
4.-Contracción muscular.....	52
II.- Estudio de las drogas utilizadas.	
A.- Serotonina.....	60
1.-Introducción.....	61
2.-Naturaleza química y propiedades.....	63
a) Constitución química.....	66
b) Acción biológica.....	71
3.-Acción farmacológica.....	76
a) Sobre aparato respiratorio.....	77
b) Sobre función renal.....	78
c) Sobre músculo liso.....	80
d) Sobre aparato digestivo.....	81
e) Sobre aparato circulatorio.....	83
f) Sobre sangre.....	92
g) Otros efectos: acción dolorosa, acción profiláctica y acción pirógena.	93
4.-Toxicidad y acción antagónica de otros fármacos	95
5.-Acción clínica.....	101
B. METISERGIDA	109
1.-Introducción.....	110
2.-Naturaleza química.....	114
3.-Acción farmacológica	116
4.-Efectos colaterales y toxicidad.....	120
5.-Acción clínica.....	120

III

III.- EXPERIENCIAS PERSONALES.

A.- Estudio del tiempo de latencia.....	124
B.- Valoración de las dosis estudiadas.....	127
C.- Método empleado.....	130
1.- Utero.....	131
2.- Trompa.....	132
3.- Vagina.....	132
D.- Sistemática.....	134
1.- Utero.....	135
2.- Trompa.....	135
3.- Vagina.....	136
E.- Valoración estadística	137
F.- Palanca inscriptora para registro de contrac- ciones de trompa y vagina humana.....	140
IV.- Resultados.....	145
V.- Comentarios.....	205 205
VI.- Conclusiones.....	207
VII. Bibliografía.....	228