

ZUSAMMENFASSUNG

Im Syndrom der periodischen Paralyse kann eine hämodynamische Veränderung auftreten, welche durch eine Erhöhung des Herzminutenvolumens gekennzeichnet ist. Diese Erhöhung beruht hauptsächlich auf der Zunahme des systolischen Volumens ("Syndrom der arterio-venösen Fistel") und stellt eine Zirkulationsstörung dar, die möglicherweise ein Hauptfaktor der renalen Natrium- und Wasserverhaltung während der Krise und der diuretischen Entladung beider Elemente gegen Ende derselben ist.

RÉSUMÉ

Dans le syndrome de la paralysie périodique, il peut se présenter une altération hémodynamique caractérisée par une augmentation du volume minute du cœur qui croît fondamentalement par l'élévation du volume systolique (syndrome de fistule artério-veineuse), trouble circulatoire qui peut être un facteur primordiallement important dans la rétention de sodium et d'eau par le rein, que nous observons pendant la crise et dans la décharge diurétique de ces deux éléments quant la crise finit.

SEROTONINAS, ENTERAMINAS ó 5 - HIDROXITRIPTAMINAS

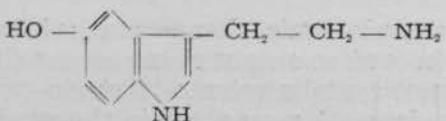
F. J. FLÓREZ TASCÓN y F. RIVERO VALENZUELA.

Hospital Militar de Madrid. Servicio de Medicina Interna
del Doctor FLÓREZ TASCÓN.

I

La serotonina, enteramina ó 5-hidroxitriptamina es una sustancia hormonal, biógena, que cada día cobra mayor interés en la Fisiopatología, sobre todo desde el momento en que hemos dispuesto de métodos biológicos y bioquímicos adecuados para su dosificación.

Bioquímicamente conocemos la fórmula de la serotonina, 5-HT o enteramina, a partir de los estudios de RAPPORT, GREEN y PAGE (1948), y que es como sigue:



La 5-HT es un derivado del triptófano, se metaboliza rápidamente en el organismo gracias a una enzima específica, que es la monoamino-oxidasa, que la transforma en ácido 5-hidroxi-

indol-acético (5-HIA), cuya tasa de eliminación urinaria es un buen índice de la actividad formadora de enteramina de un organismo.

En el organismo humano la 5-HT serotonina o enteramina tiene, según se sabe desde los estudios de ERSPAMER y cols. (Universidad de Parma) y de MAGALINI y STEFANINI (y su grupo de la Universidad de Tufts), un doble origen:

a) De una parte, la 5-HT es la hormona producida por las células del sistema entero-cromafín, porción la más importante del sistema endocrino difuso, que en otro tiempo describió FEYRTER (1938), y al que luego haremos oportunamente referencia.

b) Desde los estudios ya citados de MAGALINI y STEFANINI, se sabe que la 5-HT constituye un elemento imprescindible para la normal coagulación sanguínea, en tanto en cuanto es liberada por las plaquetas durante la coagulación, ejerciendo una intensa acción vasoconstrictora y protectora del lecho capilar, y en este sentido ha sido introducida en la Farmacopea (sulfato de creatinina y 5-hidroxitriptamina).

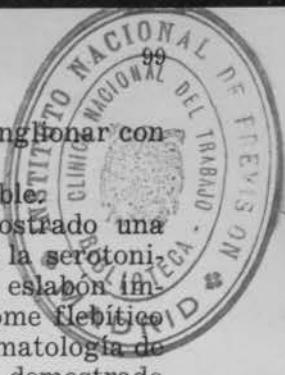
c) Otras fuentes posibles de 5-HT la constituiría el tejido nervioso, el pulmón (que posiblemente actuaría como órgano catabolizante), ya que en él se encuentra gran cantidad de ácido 5-HIA, etc.

Desde el punto de vista histoquímico, la 5-HT se demuestra en el protoplasma de las células del sistema entero-cromafin de MASSON, sistema endocrino difuso de FEYRTER, como gránulos integrantes del condrioma de dichas células, con capacidad para combinarse con las sales del diazonio, con afinidad para los métodos de impregnación metálica, y con fluorescencia a la luz de Wood; estas células entero-cromafines están difusamente extendidas en la mucosa gastrointestinal, en las vías biliares extrahepáticas y en el parénquima pancreático. (En algunos animales las células cromafines constituyen auténticos órganos endocrinos, y así tenemos la glándula salivar posterior de los octópodos, la glándula cutánea de los anfibios y el órgano hipobranchial de los murídos.)

La enteramina 5-HT o serotonina es, por tanto, la hormona del sistema endocrino difuso de FEYRTER o entero-cromafin de MASSON.

Desde tiempos lejanos (CONNOR hace ya cuarenta años) se conocía la existencia de un factor vasoconstrictor en las plaquetas, que se ponía en libertad durante la lisis de las mismas en el primer tiempo de la coagulación sanguínea, pero han sido los estudios ya citados de MAGALINI y STEFANINI, y los ulteriores de SIEGENTHALER, los que han demostrado la identidad de este principio vasoconstrictor de las plaquetas con la serotonina 5-HT o enteramina, y se ha empleado el sulfato de creatinina y serotonina (5 a 20 mg. endovenosos) en el tratamiento de las púrpuras trombopénicas, demostrando una importante acción trombocitémica y acortadora del tiempo de sangría.

Desde el punto de vista metabólico interme-



diario, sabemos que la enteramina 5-HT o serotonina, se sintetiza a partir del triptófano merced a dos enzimas, la triptófano-oxidasa del riñón y del hígado, y la 5-hidroxi-triptófano-decarboxilasa, localizada sobre todo en el sistema entero-cromafin; por esto, existen dos caminos de síntesis de la enteramina; por el primero de ellos, el triptófano pasaría por oxidación (5-triptófano-oxidasa) a 5-hidroxi-triptófano y por decarboxilación del mismo a 5-hidroxitriptamina; por el segundo de los caminos, el triptófano por la acción de la triptófano-decarboxilasa pasaría a triptamina, la cual por la acción de una supuesta triptamino-oxidasa se transformaría en enteramina. Aunque ERSPAMER ha supuesto que existirían en el organismo dos formas de enteramina, la enteramina A o enteramina propiamente dicha, y la enteramina I, inactiva e inatacable por la amino-oxidasa (probablemente por modificación de la cadena lateral relativa al grupo amínico primario), y entre las cuales existiría una amplia capacidad de intertransformación, este extremo no ha podido ser aún definitivamente comprobado.

Como hemos señalado, su degradación catabólica se efectúa por desaminación oxidativa, dando lugar al ácido 5-hidroxi-indol-acético, 5 H. I. A., cuya dosificación tiene un gran valor clínico.

II

Las acciones fisiológicas de la enteramina, serotonina ó 5-HT no son aún bien conocidas; por tanto, cuanto vamos a decir tiene solamente un valor provisional.

A. Según es sabido, a partir de los estudios reiteradamente citados de RAPPORT, MAGALINI y STEFANINI, SIEGENTHALER, etc., etc., la enteramina actuaría tópicamente en el foco de hemorragia merced a la destrucción plaquetaria durante el primer tiempo de la coagulación produciendo la contracción de los vasos efractos y lesionados y secundariamente aumentando el número de plaquetas, posiblemente por estímulo mieloide, hormonal o vasoconstrictor; por tanto, la 5-hidroxi-triptamina, enteramina o serotonina es un factor de la hemostasis.

B. La experimentación animal y la clínica humana han aportado datos contradictorios respecto a la acción de la 5-HT sobre los mecanismos vasopresorreguladores; en general, la acción de la serotonina sobre las arterias aisladas es vasoconstrictora, pero sobre el organismo entero su acción vascular es cambiante, dando lugar a hipotensiones, reacciones mixtas o crisis hipertensivas, según las condiciones de experimentación, ya que parece ser que la enteramina posee una acción excitante específica sobre los quimiorreceptores del seno carotídeo. Según PAGE y cols., la 5-HT posee una triple acción arterial:

a) Vasoconstricción directa con modesta reacción hipertensiva y estimulación cardiaca.

b) Una transitoria depresión ganglionar con reflejo tipo JARISCH-BEZOLD.

c) Una acción periférica discutible.

MAGALINI y STEFANINI han demostrado una intensa acción vasoconstrictora de la serotonina, y en este sentido acaso sea un eslabón importante en la patogenia del síndrome flebítico y embólico, y sobre todo en la sintomatología de la embolia pulmonar, tal como han demostrado SMITH y SMITH.

A última hora la serotonina cobra un nuevo interés en clínica, como luego veremos, al demostrarse que la reserpina y otras drogas hipotensoras tienen una acción antihidroxitriptamina, y al comprobarse igualmente que las metil-serotonininas son poderosos hipotensores acaso por acción competitiva, metabólica de SHANON.

C. Muy importante es la acción de la serotonina sobre el riñón, pues según ERSPAMER tendría una importante misión en el control de los fenómenos hemodinámicos acaecidos fisiológicamente y patológicamente en el parénquima renal, sobre el cual se comporta como vasoconstrictora, reductora del flujo sanguíneo renal y secundariamente antidiurética.

Según PICKFORD, la reducción del volumen urinario bajo la acción de la enteramina se debería a la reducción del filtrado glomerular por caída de la presión sanguínea intraglomerular.

D. Un interesante capítulo del estudio de las acciones fisiológicas de la enteramina 5-HT o serotonina, lo constituye a nuestro juicio su acción sobre la actividad cerebral. La inyección de enteramina en dosis de 0,5 a 5 mg. provocan en el hombre un estímulo inicial de la actividad cerebral, bien pronto seguido de depresión y confusión mental, y esta acción es tanto más interesante cuanto que desde TWAROG y PAGE se sabe que la serotonina se encuentra en cantidades no despreciables en el cerebro, y muy especialmente en el hipotálamo y en el sistema centroencefálico o formación reticular, en inmediata relación con la regulación del tono cerebral y del ritmo nictemeral (ALBRECHT, VISCHE, BITTNER, etc.); sin embargo, los autores difieren en lo fundamental: si la serotonina 5-HT o enteramina activa o lentiifica la actividad neuronal; sobre este extremo volveremos al hablar de su patología, pero desde luego la serotonina juega un gran papel en la actividad fisiológica nerviosa muy posiblemente como interesantísimo mediador químico.

E. La serotonina 5-HT o enteramina, tiene una importantísima acción sobre la fibra lisa:

a) Desde ERSPAMER y ROCHA-SILVA se sabe que la serotonina provoca la contracción de la fibra intestinal aislada y desde FREYBURGER y colaboradores sabemos que activa la motricidad del asa de THIRY-VELLA, habiendo demostrado HENDRIX y cols., mediante quimografía con balón, que su inyección intravenosa determina un aumento del tono intestinal bajo ciertas condiciones e igualmente determina un aumento de

las secreciones digestivas como se sabe desde VIALI y ERSPAMER; sobre esta acción insistiremos de nuevo al hablar de la patología en los tumores argentafines o carcinoides intestinales.

b) Se sabe que la 5-HT serotonina o enteramina, administrada sobre los músculos bronquiales "in vivo", en aerosol o "in vitro", determina una broncoconstricción persistente que no es abolida por la atropina, y WEISSBACH y colaboradores han dosificado la 5-HT en el pulmón con interesantes resultados que luego comentaremos.

c) Sobre otros músculos de fibra lisa es importante su acción sobre la motilidad vesical, sobre la actividad del útero grávido, etc.

F. Otras acciones importantes de la serotonina, enteramina ó 5-HI¹ la constituye su acción hiperglucemiantre, puesta de manifiesto de una forma incidental al suponer SIREK que podría ser el intermediario entre la hormona del crecimiento y su acción hiperglucemiantre.

Igualmente se supone que la 5-HT es un mediador en el mecanismo de la inflamación (SPECTOR y WILLOUGHBY), pues se la encuentra en gran cantidad en el líquido de las pleuresias experimentales y en el "granuloma pouch" en sentido de SELYE. Asimismo juega un notable papel en el shock anafiláctico, como han demostrado HUMPHRIES y JACQUES.

III

La 5-HT enteramina o serotonina es un cuerpo poco estable, resistente en medio ácido, enormemente lábil en medio alcalino, soluble en acetato de etilo y alcohol y poco soluble en el éter; de sus sales las más estables son el picrato, que funde a 133 grados, y el sulfato de creatinina, que funde a 212 grados.

Para su estudio cualitativo y para su determinación cuantitativa se han descrito diversos métodos analíticos, biológicos, colorimétricos, gravimétricos, espectrofotométricos, etc., etcétera. Entre los métodos biológicos más importantes figuran los de WOOLLEY y SHAW; RAPPORT y cols., y sobre todo el de ERSPAMER, que usa el útero de rata joven, con tres meses en estro, mediante inyecciones sucesivas de propionato de estradiol, extracción del útero en un líquido nutriente pobre en calcio y posterior estudio de la actividad de la fibra lisa ante el líquido problema, que se habrá desprovisto de actividad acetilcolinica, neutralizándolo con atropina e histamina, que no suele perturbar demasiado.

Los métodos colorimétricos de titulación de la 5-HT serotonina o enteramina son muchos, ya que hay que tener en cuenta que este cuerpo da todas las reacciones coloreadas de los indoles, aminas indólicas y fenoles; pero estas reacciones no son específicas, sino compresivas de un grupo de sustancias (reacción de FOLIN-CIOCALTEAU, reacción con el p-dimetil-amino-ben-

zaldehido, reacción de fluorescencia con la luz de Wood, etc.).

La enteramina 5-HT o serotonina de origen endógeno o exógeno se encuentra en sangre en concentraciones normales de 0,10 a 0,30 microgramos por mililitro, mientras según se sabe desde THORSON estas cifras pueden elevarse patológicamente hasta 0,60—3 microgramos por mililitro.

Su toxicidad aguda no existe para el hombre; en cuanto a la toxicidad crónica se ha estudiado bien en la rata, dando 2 mg. por kilo de peso diarios durante dos meses sin encontrar alteraciones importantes; dosis más altas darían lugar a necrosis de la cola y sobre todo a necrosis focal cortical del riñón.

Como anteriormente hemos visto, la 5-HT enteramina o serotonina, se transforma catabólicamente en tres sustancias:

a) Por la acción de la amino-oxidasa en 5-HIA (ácido 5-hidroxi-indol-acético), que se puede dosificar en la orina, en la que normalmente se hallan 2 a 9 mg. diarios (en caso de carcinoides intestinales se han hallado cifras de 70 a 800 mg. diarios).

b) En bufotenina y bufotenidina por metilación de la 5-HT.

c) Por sulfocojugación en bufotionina.

IV

Como sustancias antagonistas de la enteramina figuran fundamentalmente:

a) Antimetabolitos, y muy fundamentalmente las alquiserotonininas, estudiadas por SHAW y WOOLLEY, y entre las que destacan la 2-metil-serotonina, 2-5-dimetil-serotonina, 1-2-5-trimetil-serotonina, 1-benzil-5-metil-serotonina, 1-benzil-2-5-dimetil-serotonina, 1-5-dimetil-bufotonina y la 5-metoxi-tripto-fenol, y que actualmente son empleados como agentes hipotensores.

b) La yohimbina, que actúa como antagonista farmacológico de la serotonina en el test biológico del anillo aislado de carótida.

c) La dietil-amina del ácido lisérgico, que es un potente antienteramínico con actividad a pequeñas dosis.

d) La dibenamina y simpatocolíticos análogos hidroxi-indol-amínicos,

e) Los antihistamínicos, y muy especialmente la piritambina.

f) Gran número de hipotensores y ganglioplájicos, y muy especialmente la hidracino-nafthalazina, la reserpina y los derivados cloropromacínicos.

V

Vamos a referirnos, por orden de importancia patogénica, a los siguientes trastornos actualmente vinculados de alguna manera a acciones fundamentales o colaterales de la serotonina:

- a) Tumores argentafines, carcinoide intestinales o síndrome de SCHOLTE-CASSYDY-FEYRTER.
- b) Psicosis y oligofrenias fenilpirúvicas.
- c) Asma, embolia pulmonar y cardiopatía tricuspídeas.
- d) Hipertensiones arteriales.

A. En 1867, LANGHANS describe por vez primera un tumor de textura histológica especial ubicado en el tracto digestivo y considerado benigno, muchas veces multicéntrico; años después, OVERNDORFER le daba el nombre de tumor carcinoide; su textura histológica, su integración por células cromafines y argirófilas fué definitivamente establecida por MASSON y tal proceso fué considerado como una auténtica rareza clínica que solamente comprendería un 0,4 por 100 de todos los tumores digestivos y de los que un 90 por 100 asentaría en la región ileo-ceco-apendicular, auténtica zona de elección del tumor carcinoide (WALDMANN).

Bien pronto hubo de modificarse el criterio de benignidad histológica que de estos tumores se tenía, y ello a cuenta de que, pese a ser pequeña, uni o multicéntrica la lesión primaria, las metástasis en hígado, ovarios, linfáticos, etcétera, aparecían con notable frecuencia (25-50 por 100 de las estadísticas manejadas).

Muy interesante ha sido el descubrimiento de THORSON, BJORCK y WALDENSTRÖM del *síndrome de la carcinoidosis*, y que nosotros, por los motivos que luego aducimos, llamamos *síndrome de SCHOLTE-CASSYDY-FEYRTER*, y que convirtió a estos tumores en un síndrome hiperhormónico o hiperfuncional del sistema entero-cromafin o sistema endocrino difuso de FEYRTER. Efectivamente, en 1931 SCHOLTE ve coincidir en un enfermo un carcinoide del delgado metastatizante, un angioma malar y una lesión oricovalvular de la válvula tricúspide; CASSYDY, en este mismo año, precisa la sintomatología facial de estos pacientes con la palabra "flush", equivalente a sofoco, llamarada o crisis de eritrosis facial. En 1938 FEYRTER, como complemento de las doctrinas que sobre regulación vegetativa habían esbozado por aquel entonces STÖHR (Jr.), SUNDER-PLASSMANN, ABRIKOSOFF y nuestro JABONERO, había sentado su teoría de los órganos epiteliales endocrinos y difusos, principalmente ubicados en el entodermo, secretores de hormonas hísticas e intermedias entre las hormonas celulares y las hormonas glandulares.

Sin embargo, había de ser BJORCK, AXEN y THORSON (1952), THORSON, BJORCK y BJORMAN (1954), quienes individualizan el síndrome de la carcinoidosis, fundamentalmente integrado por un carcinoide intestinal con síndrome dispepsico disabsortivo de obstrucción crónica o invaginación aguda intestinal, por un síndrome cardiorrespiratorio de hipertensión en el círculo menor y alteración oricovalvular tricuspídea, y por síndrome de cianosis cutánea fugaz de localización cambiante, sobre todo facial, y lo vinculan a una hiperfunción hormonal de sistema endocrino difuso epitelial de FEYRTER o siste-

ma entero-cromafin, perfectamente diferenciable desde el punto de vista bioquímico. En 1955, DOCKERTY revisa 565 casos de carcinoide del tracto intestinal y muy recientemente (1958) SAUER, DEARING y FLOCK se refieren a 567, siendo poco más numerosa la casuística actual, en la que es muy interesante el reciente caso de HEYLMEYER y CLOTEN (1958).

Actualmente, solamente unos 50 casos de entre los 600 carcinoides publicados se les puede considerar como funcionales, es decir, portadores de la sintomatología típica del síndrome de SCHOLTE-CASSYDY-FEYRTER, que brevemente vamos a sumar.

Etiopatogénicamente el síndrome de SCHOLTE-CASSYDY-FEYRTER es un proceso hiperplásico displásico de las estructuras cromafines endodérmicas que integran el sistema endocrino epitelial difuso de FEYRTER, y esto explica su escasa atipia histológica y su escasa malignidad patológica, que hizo en otro tiempo se considerara un tumor benigno.

Desde el punto de vista físico-químico nos hallamos ante un error metabólico con carencia del aminoácido triptófano, habiéndose demostrado que la administración de este aminoácido, tatuado con C_{14} (UDENDRIED), y en cantidad de 500 mg., suponía la aparición de un 60 por 100 de este triptófano en forma de 5-HIA en la orina en estos pacientes.

Patogénicamente nos encontramos ante un síndrome de hiperserotoninemia o hiper-5-hidroxitriptaminemia exactamente igual que en otro síndrome endocrino hiperhormónico cualquiera, y así el síndrome hiperquinético hipersecretor del aparato digestivo y el síndrome de hipertensión broncoespasmo de la circulación pulmonar son reproducibles mediante la inyección de 5-hidroxitriptamina, mientras las crisis vasomotoras se podrían reproducir por inyección intraarterial de 5-HT y la lesión endocárdica muy posiblemente sea una mioendocarditis humoral en la que intervendría la distrombía, la disproteinemia, la disuria, la hipertensión en el círculo menor, fundamentalmente.

Clinicamente, el síndrome de la carcinoidosis se caracteriza por:

1. Un síndrome disquinético y diabsortivo, secundario a la hipermotilidad e hipersecreción determinadas por las circunstancias humorales y que naturalmente cursa con vómitos, dolores, diarreas incoercibles y al que se puede asociar un síndrome obstructivo mecánico, orgánico, dependiente de la intususcepción o estenosis orgánica tumoral.

2. La hiper-5-hidroxitriptaminemia determina las crisis de cianosis cutánea en placas, típicas del "flush", que duran breve tiempo, y que van acompañados de ligera hipertensión, de alteraciones de la frecuencia del pulso y de hiperinosis, y frecuentemente desencadenables por emociones o ingestión de alimentos o de drogas con capacidad vasoactiva; a la larga, y debido a la

reiteración del "flush", se producen telangiectasias y eritrosis en las mejillas.

3. El síndrome cardiorrespiratorio se caracteriza por hipertensión pulmonar y broncoespasmo, con estenosis de la pulmonar, insuficiencia tricuspidea y más tarde insuficiencia de corazón derecho con acusado estasis de aflujo.

4. Como consecuencia del error metabólico en la utilización del triptófano hay una mala síntesis proteica y un secundario estadio pelagroide que se caracteriza fundamentalmente por la aparición de adelgazamiento y síntomas de pelagra.

5. El síndrome humoral de estos pacientes se ve matizado sobre todo por una serotoninemia ó 5-hidroxitriptaminemia muy superior a lo normal (0,1 a 0,5 microgramos por mililitro) y que frecuentemente alcanza cifras de 0,6 a 3 microgramos por mililitro.

En orina, frente a los 2 a 9 mg. de excreción diaria de HIA normales, hallamos cifras entre los 70 a 800 mg.

Desde el punto de vista terapéutico, amén de la terapéutica quirúrgica, radioterápica o antiblástica, es indispensable la utilización clínica de las antiserotonininas a que antes nos hemos referido.

B. Aunque difieren las interpretaciones en cuanto a la acción de la serotonina sobre el neuroeje, en el momento actual, y a partir de los estudios de PARE, SANDLER y STACEY, se sabe que en la oligofrenia fenilpirúvica hay un marcado déficit de la síntesis de serotonina, la cual se traduce no solamente por descenso de su concentración en el sistema nervioso, sino por disminución de su tasa hemática, mientras el aumento de la tasa de serotonina se ha encontrado en ciertas formas de ansiedad y otras psicosis, habiendo demostrado FELBERG y SHERWOOD que la inyección de 5-HT en el interior de los ventrículos cerebrales produce en el animal de experimentación alteraciones caracterológicas indiscutibles.

C. A partir de los estudios de HUMPHRIES y JACQUES se sabe que la 5-HT, serotonina o entramina es uno de los cuerpos vasoactivos que se producen por proteólisis celular en el shock anafiláctico.

WEISBACH demuestra que aquellos animales cuyo choque anafiláctico es evitable por los antihistamínicos, liberan escasa serotonina en el mismo, mientras hay otros animales que en su shock anafiláctico producen una gran cantidad de serotonina y en éstos no es evitable el choque anafiláctico por los antihistamínicos y sí por la dietil-amida del ácido lisérgico.

Tendríamos, pues, un elemento más a investigar clínicamente en nuestros asmáticos.

D. Los estudios recientes de SHAW y WOOLLEY, sobre todo sobre las antiserotonininas alquil-sustituidas y su acción hipotensora; el antagonismo existente entre la reserpina y la 5-HT, puesto de manifiesto sobre todo por ERSPAMER (1956), BERDE y CERLETTI (1956), etc., han he-

cho pensar que algunas hipertensiones arteriales humanas acaso fueran la consecuencia de la ruptura del equilibrio fisiológico entre serotonininas metiladas y serotonininas vasoactivas.

RESUMEN.

El autor expone la bioquímica y metabolismo de las 5-hidroxitriptaminas, así como revisa aquellas enfermedades que pueden relacionarse más o menos directamente con trastornos de esta sustancia.

BIBLIOGRAFIA

- ALBRECHT, P., VISSCHER, M. B. y BITTNER, S. J.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 92, 703, 1956.
 BENDITT, E. y ROWLEY, D. A.—Science, 123, 24, 1956.
 BICKEL, G.—Medicine et Hygiene, 14, 345, 487, 1956.
 BIORCK, G., AXEN, O. y THORSEN, A.—Amer. Heart Journ., 44, 143, 1952.
 COSTA, E.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 91, 39, 1956.
 ERSPAMER, V.—Triangle, II, 4, 131-14, 1956.
 ERSPAMER, V.—Ricerca Scient., 22, 1.568, 1952.
 ERSPAMER, V. y ASERO, B.—Ricerca Scient., 21, 213, 1951.
 FELBERG, F. y SHERWOOD, U.—Journ. of Physiol., 123, 148, 1954.
 FRYRTER, O. J.—Deutsch. Med. Wochscr., 81, 27, 1.072, 1956.
 FREYBURGER, W., A., GRAHAM, B. E., RAPPOR, M. M., SHEAY, P. H., GOVIER, N. M., SWOAP, O. F. y VANDER-BROOK, L. J.—Pharmacol. Exp. Therap., 105, 82, 1952.
 HELMEYER, L. y cols.—Deutsch. Med. Wochscr., 83, 617, 1958.
 HENDRIX, T. R., ATKINSON, M., CLIFTON, J. A. e INGELFINTER, F. J.—Amer. Journ. Med., 23, 886, 1957.
 HUMPHRIES, S. y JACQUES, F.—Journ. Physiol., 129, 9, 1955.
 LEMBECK, F.—Nature, 172, 910, 1953.
 MAGALINI, S. I. y STEFANINI, M.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 90, 615-617, 1955.
 PAGE, I. H.—Physiological Reviews, 563, julio 1954.
 PARE, C. M. B., SANDLER, N. y STACEY, L.—Lancet, 272, 551, 1957.
 PERRAULT, M. y CLAVEL, B.—La Semaine des Hôpitaux Paris, 33, 57-66, 1957.
 RAPPOR, M. M. y cols.—Journ. Biol. Chem., 174, 735, 1948.
 RAPPOR, M. M., GREEN, M. M. y PAGE, I. H.—Science, 108, 349, 1948.
 RAPPOR, M. M. y cols.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 81, 203, 1952.
 ROCHA-SILVA, M., VALLE, J. R. y PICARILLI, S.—Brit. Journ. Pharm., 8, 378, 1953.
 SAUER, C. y cols.—Gastroenterology, 34, 216, 1958.
 SHAW, E. N. y WOOLLEY, D. W.—Journ. Pharmacol. Exp. Therap., 116, 164-175, 1956.
 SIEGENTHALER, W.—Schweiz. Med. Wsthsch., 86, 1.447, 1956.
 SIREK, A.—Nature, 179, 376, 1956.
 SMITH, G. y SMITH, A. M.—Surg. Ginecol. Obstetric, 101, 691, 1955.
 SPECTOR, W. G. y WILLOUGHBY, D. A.—Nature, 179, 318, 1957.
 THORSON, L. y cols.—Amer. Heart Journ., 47, 795, 1954.
 TWAROG, B. M. y PAGE, I. H.—Amer. Journ. Physiol., 175, 157, 1953.
 VIALI, M. y ERSPAMER, V.—Arch. Soc. Biol., 28, 101, 1942.
 WEISSBACH, H., WAALKES, T. P. y UDENFRIEND, S.—Science, 125, 235, 1957.
 WOOLLEY, W. y SHAW, E.—Journ. Biol. Chem., 293, 69, 1953.

SUMMARY

The writer describes the biochemical properties and metabolism of 5-hydroxytryptamines. A survey is given of those diseases which may show a more or less direct relationship to disturbances in this substance.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Autor bespricht die Biochemie und den Stoffwechsel der Hydroxytryptamine und überprüft die Erkrankungen, die mehr oder weniger direkt in Beziehung zu den Veränderungen dieser Substanz stehen.

RÉSUMÉ

L'auteur expose la biochimie et métabolisme des 5-hydroxytryptamine et révise les maladies qui peuvent être plus ou moins en rapport directement avec des troubles de cette substance.

SENCILLA PRUEBA DE FUNCIÓN RENAL MEDIANTE LA ADMINISTRACION DE ACETAZOLAMIDA (*)

J. CARRERAS PICÓ y L. MARTÍNEZ DE MATORANA.

Clínica Médica del Hospital Civil de Vitoria.

Hemos tratado en varios casos de establecer comparativamente el efecto de la administración de acetazolamida sobre la eliminación urinaria, investigando con ello la posibilidad de utilización de la droga como prueba sencilla que permita juzgar el estado de la función renal, tal como ha sido referido por ESPINAR LAFUENTE y cols., del grupo de ORTIZ DE LANDÁZURI, en Granada¹. La acetazolamida, derivado sulfamido, como es sabido, al inhibir el enzima carbónico-anhidrasa bloquea en las células del tubo distal la transferencia de iones H al fosfato y bicarbonato ofrecido a dicha pars distalis procedente del filtrado glomerular, con lo cual deja de reabsorberse el sodio, que es eliminado en la orina, con aumento del agua por diuresis osmolar. Se apunta que tal detención de la liberación de hidrogeniones en el interior de las células tubulares crea una situación de alcalosis intracelular, quizás semejante a la lograda por la administración de potasio, que reproduciría el mismo fenómeno.

(*) Extr. comun. Congr. Nac. Med. Int. Madrid, junio 1958.

El efecto final de la droga se traduce, en las dos horas subsiguientes a su ingestión, en un aumento de la diuresis acuosa, superior en un 100 por 100 al volumen basal; elevación del pH urinario por la eliminación de bicarbonato sódico y del potasio y una reducción de la densidad urinaria. Es de esperar que en los casos de déficit renal las respuestas han de ser evidentemente menores, por la reducción de la masa de parénquima renal funcionante, menor cuantía del bicarbonato ofrecido al tubo distal y déficit asimismo del enzima anhidrasa carbónica a inhibir en el propio tubo. Análisis muy detallados de estas acciones de la acetazolamida se hallan en otras comunicaciones de ESPINAR LAFUENTE² y³, en LAROCHE⁴, y acción de la misma sobre la glucemia en autores americanos (QUIROGA CORREA⁴).

Hemos administrado una dosis única de 250 miligramos en ayunas, cuidando de que el paciente no haya ingerido alcalinos los días anteriores ni agua horas antes de la prueba. Recogemos el volumen urinario en la hora anterior a la ingestión de la droga y en la hora y dos horas subsiguientes, determinando volumen urinario, densidad y pH en las fracciones recogidas.

He aquí algunos gráficos que se refieren a algunos de los casos estudiados:

— En la primera gráfica, perteneciente a un sujeto normal, se observa (la línea de trazo continuo, expresa la diuresis; la de trazo discontinuo, la densidad; la línea punteada, el pH urinario) cómo se duplica el volumen urinario en las dos horas subsiguientes, desciende la densidad y se eleva el pH desde 6 hasta 8,5. En otra gráfica, de sujeto normal también (fig. 2), la diuresis quedó cuadruplicada, con idéntico descenso de la densidad y aumento del pH.

— Débense conocer y descartar factores que pueden interferir la prueba falseando su resultado, como expresa la figura 3, en la que una polaquiuria por cistitis impidió la objetivación de la diuresis, y así muestra un trazado continuo el volumen urinario. O la figura 4, que ofrece un resultado diurético desbordado en la pri-

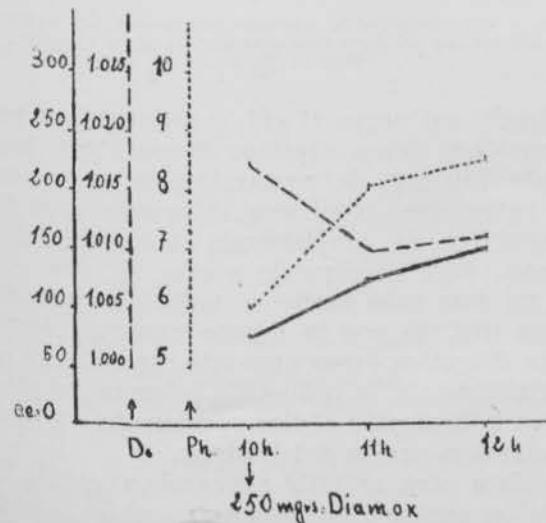


Fig. 1.—Sujeto normal. Respuesta al Diamox = 250 mg.

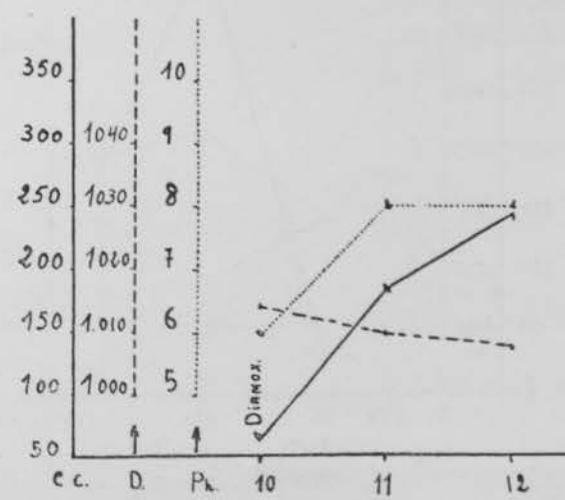


Fig. 2.—A. A. Sujeto normal. Respuesta al Diamox = 250 miligramos.