

UNIVERSIDAD DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Gestosis y aminas biógenas : influencia de la 5-Hidroxi
Tryptamina sobre la gestación de la rata y actividad
metabolizadora de la placenta en el curso de la misma**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Francisco García-Albertos Pérez

Madrid, 2015

28.862



Pre

~~618.21~~
~~G 22 1~~

DE 577.178.823

~~GAR~~

7A 1793

T E S I S D O C T O R A L

GESTOSIS Y AMINAS BIOGENAS: INFLUENCIA DE LA
5-HIDROXI TRIPTAMINA SOBRE LA GESTACION DE LA
RATA Y ACTIVIDAD METABOLIZADORA DE LA PLACENTA
EN EL CURSO DE LA MISMA

FRANCISCO GARCIA-ALBERTOS PEREZ
MADRID 1970



La presente Tesis Doctoral fue leída en la Facultad de Medicina de Madrid, el día 4 de Diciembre de 1.970, ante el siguiente Tribunal, que la calificó de SOBRESALIENTE CUM LAUDE

Presidente: Prof. Dr. D. Benigno Lorenzo Velázquez,
catedrático de Farmacología

Vocales: Prof. Dr. D. Alfredo Carrato Ibáñez,
catedrático de Histología

Prof. Dr. D. Agustín Bullón Ramírez,
catedrático de Anatomía Patológica

Prof. Dr. D. Modesto Armijo Valenzuela,
catedrático de Hidrología

Secretario y Ponente

Prof. Dr. D. Jorge Tamarit Torres,
catedrático de Fisiología General.

GESTACION Y AMINAS BIOGENAS: INFLUENCIA DE
LA 5-HIDROXI-TRIPTAMINA SOBRE LA GESTACION
DE LA RATA Y ACTIVIDAD METABOLIZADORA DE
LA PLACENTA EN EL CURSO DE LA MISMA

La presente Tesis ha sido realizada en el Laboratorio
de Medicina Experimental de C.H. Boehringer Sohn
Ingelheim, S.A.E.

Al Prof. Caballero Gordo.

Mi sincero agradecimiento, en primer lugar a mi maestro, El Profesor D. Adelardo Caballero Gordo, director de esta tesis, por su continuo estímulo y ejemplo, sin los cuales, no hubiera sido posible la consecución de la misma.

 Deseo agradecer profunda y sinceramente a la dirección médica de C.H. Boehringer Sohn Ingelheim, S.A. Española, integrada por los Dres. Carvajal, Navas, Aznar, Monfort y Avila, así como al bioquímico Sr. Alemany, la valiosísima ayuda prestada, tanto personal, como material, al poner a mi entera disposición y sin más interés que la Investigación pura, su Laboratorio de Medicina Experimental.

 Al Profesor López Campos, deseo agradecer, su magnífica ayuda, imprescindible para la confección de los capítulos Histológicos.

 Mi agradecimiento, para todos aquellos no citados, pero que con su labor callada y continua tanto me ayudaron a conseguir esta tesis.

I N T R O D U C C I O N

Dentro del amplio capítulo de la Medicina, que trata de las enfermedades que complican la gestación, destaca de manera sobresaliente, por su frecuencia y etiología, el capítulo dedicado a la gestosis o toxemias del embarazo. Si por un lado, la frecuencia es alta y puede terminar en cuadros tan sumamente graves como una eclampsia, o una atrofia amarilla de hígado, ya estaría justificado nuestro estudio, pero por el otro, por ser una enfermedad propia del embarazo y, por definición, que desaparece con él, llama aún más nuestra atención, por ser su causa el embarazo mismo, hecho que podría resultar paradójico, considerando que el embarazo es un proceso natural y fisiológico.

Pero si su etiología es clara -el propio huevo o mejor dicho, el trofoblasto- no podemos decir lo mismo de la patogenia que en muchos aspectos, permanece oscura, y que ha dado lugar, a un sinnúmero de teorías.

Una de las más recientes, es aquella, que trata de explicar, el vasoespasmos generalizado, propio de estos cuadros, por la "suelta" de aminas presoras, que darían lugar al síndrome conocido, de hipertensión, albuminuria y edemas.

Una de estas aminas presoras, la Serotonina, o 5-Hidroxi-Triptamina (5-HT), podría tener, un lugar en la etiopatogenia de las gestosis, motivo por el cual, realizamos el presente estudio experimental.

La Serotonina, es una amina de acciones polimorfas, no bien del todo conocidas y, si bien existen varios trabajos en relación con el embarazo, ninguno de ellos es completo, ni nos aclara el papel que pueda desarrollar la Mono Amino Oxidasa

(MAO), enzima que destruye la serotonina.

Es por ello, por lo que decidimos realizar un estudio experimental, sobre la Serotonina y la MAO, en el embarazo de la rata, comparando los 21 días de gestación de dicho animal, con los 9 meses del embarazo humano, y eligiendo para nuestro estudio, ratas embarazadas de 14, 16, 18 y 20 días de gestación que corresponderían respectivamente a los meses 6º, 7º, 8º y 9º del embarazo humano. Todo ello considerando que los cuadros de gestosis, antes descritos, como es bien sabido, corresponden al último trimestre de la gestación.

Hemos tratado estos animales, con dosis distintas de Serotonina, viendo cuales eran los resultados de acumulación de 5-HT, en úteros placentas y fetos, así como la actividad MAO, en dichos apartados orgánicos. Hemos realizado, asimismo un estudio histoquímico de la MAO, en útero, placenta y feto, y un estudio histopatológico de estos órganos, así como del riñón, suprarrenal e hígado, de los animales tratados previamente con Serotonina.

Por último, sólo me resta, pedir benevolencia al tribunal que ha de juzgar esta tesis, con la cual, nos iniciamos en la difícil tarea de la Investigación, siendo nuestro deseo perseverar siempre en el camino iniciado, habiéndonos señalado como meta siguiente, el mismo estudio sobre la serotonina, a nivel de la clínica humana.

I N D I C E



	<u>Páginas</u>
INTRODUCCION	1
I. ESTUDIO DE LA SEROTONINA	5
II. MATERIAL Y METODOS	28
III. RESULTADOS	52
Protocolos	147
IV. COMENTARIOS	175
V. CONCLUSIONES	179
BIBLIOGRAFIA	182

I N D I C E

CAPITULO I.-

SEROTONINA.-

- A.- Historia.
- B.- Composición Química.
- C.- Farmacología de la Serotonina.
 - 1º.- Acciones farmacológicas generales.
 - 2º.- Acciones farmacológicas sobre el Aparato Genital Femenino.
 - a.- Acciones sobre el útero.
 - b.- Acciones sobre el ovario.
 - 3º.- Acciones farmacológicas sobre embarazo parto y puerperio.
- D.- Relaciones de la 5-HT con el aborto
- E.- Relaciones de la 5-HT con la toxemia gravídica y estados preeclámpticos.
- F.- Relaciones de la 5-HT con la "Abruptio Placentae".
- G.- Resumen.

ESTUDIO DE LA SEROTONINA, SUS ACCIONES FARMACOLOGICAS
Y SU INFLUENCIA EN LA GESTACION, ABORTO, PARTO, TOXEMIA GRAVIDI-
CA, ESTADOS PREECLAMPTICOS Y ABRUPTIO PLACENTAE.

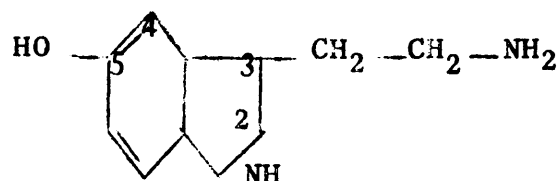
A.- HISTORIA.-

La propiedad de la sangre de adquirir poder vasoconstrictor después de coagulada, es conocida desde hace más de un siglo. Hacia 1860, Ludwing, vio que en la sangre había una sustancia activa, que no se liberaba antes de la coagulación: eran las denominadas vasoconstrictinas de Batelli (1905) y de O'Connor (1912), pero hasta 1948, no se identificó la serotonina, como la 5-Hidroxitriptamina, por Rapport y Cols. al extraerla del suero de buey. Por esta característica, y poseer además poder vasoconstrictor, se la denominó serotonina. En el hombre y animales superiores se produce en las células enterocromafines o argentafines del intestino que, por estímulos bioquímicos no bien conocidos, vierten su contenido en los capilares, de donde es absorbido por las plaquetas.

Pochi, años después, viene a establecer su identidad con la trombocitina de Rand y Reid y con la enteramina de Erspamer y Ottolenghi.

En el año 1951, es sintetizada por Hamlin y Fisher descubriendo la siguiente:

B.- Composición química.-



Esta amina de la serie triptamínica ha sido bien estudiada en los últimos años por Clark y Cols., Udenfriend y Cols. y Weissbach y Cols.

Se forma a partir del Triptofano, aminoácido común en la alimentación, por efecto de los sistemas enzimáticos: El triptofano, precursor alimenticio del 5-Hidroxiindol, es oxidado en 5-Hidroxitriptofano por la acción de la triptofano-oxidasa y este hidroxiaminoácido es transformado en Serotonina por la acción de 5-Hidroxi-Triptofano-Decarboxilasa, actuando como coenzima el fosfato de piridoxal.

Esta biosíntesis es efectuada en la célula del sistema enterocromafín. El metabolismo de esta sustancia es tan rápido, que se estima que la cantidad contenida en la sangre (en suero de 0,1 a 8 gammas o $\mu\text{g}/\text{c.c.}$) es metabolizado cada 1 a 3 horas (Erspamer 1955).

Como vector de esta amina están las plaquetas, protegiéndola de la monoaminoxidasa (MAO) existente en la célula hepática. Este enzima destruye rápidamente la seronina liberada, por medio de la deaminación oxidativa, dando lugar entre otros cuerpos de degradación a su principal catabolito, el ácido 5-Hidroxiindolacético (5-HIAA), que es como se encuentra en la orina. (Bertaccini y cols).

En el hombre en condiciones normales, al inyectar serotonina, rápidamente (75%) se transforma en 5-HIAA excretándose por la orina.

Los valores de excreción urinaria del 5-HIAA en 24 horas en un individuo normal, es de 4-5 mgs. (Erspamer) y puede variar de 2,2 a 7,8 mgs. (Dick y Cols).

Si bien está claro que en el hombre el 5-HIAA es el principal catabolito de la serotonina (5HT), hay un gran porcentaje de ésta, no contada, que presumiblemente es metabolizada por otro camino distinto de la deaminación oxidativa vía del sistema MAO. Uno de estos caminos podría ser la oxidación de la molécula a P-Quinona imina, reacción que debería ser catalizada por la ceruloplasminoxidasa (O'Reilly 1967).

Esta reacción puede tener lugar "in vitro", lo que se conoce desde el primer trabajo de Holmberg y Laurell. More, Porter y Cols. han confirmado recientemente este hallazgo.

Aprison, Hanson y Austin, encuentran que la 5-HT inhibe la oxidación de la parafenilenediamina, por la ceruloplasmina del suero, pareciendo que esta inhibición es de tipo competitivo.

La toxicidad de la serotonina es pequeña. Dosis Letal 50 (D.L. 50) en el ratón es intravenosa, de 160 mg/kg. de peso, pero dosis no tóxicas sostenidas (5 a 15 mg/kg. de peso durante 10 a 40 días) dan lugar a alteraciones tóxicas renales y ulcus, probablemente por vasoconstricción sostenida.

Se sospecha la existencia de antimetabolitos de esta hormona y, por ejemplo, uno de ellos sería la 2-5Dimetil serotonina. Se han descrito acciones de la Reserpina movilizadoras de la serotonina cerebral y antagónicas de la 5-HT, con el ácido lisérgico y la ciproeptadina (los tres cuerpos de estructura indólica) (Brodie 1957, Sicuteri 1961, Canal 1961) pero los antagónicos más potentes específicos han resultado ser la dietilamida del ácido lisérgico y la butanolamida del ácido metil-lisérgico, Methysergide, VML 491 o Deseril (Cerletti 1960, Jacob 1960,

Freedman 1961).

Existen, asimismo, inhibidores de la MAO que más adelante estudiaremos cuando veamos la acción de la Serotonina sobre el embarazo.

C.- ACCIONES FARMACOLOGICAS DE LA SEROTONINA.-

1º.- Acciones farmacológicas generales.-

Se ha dicho que la serotonina, como agente vasoconstrictor, produce un aumento de la tensión arterial, que la deprime, o bien una respuesta combinada. Se ha juzgado impredecible la manera como se va a modificar la tensión.

La serotonina actúa sobre tres sitios: 1º inicialmente hay una estimulación vagal, lo que produce una caída tensional. Este efecto pasa pronto; 2º, posteriormente, actúa sobre la fibra lisa arteriolar, provocando vasoconstricción y la hipertensión subsecuente. 3º, finalmente aparecen en el sentir de Page y Mc Cubin una inhibición del tono vasoconstrictor neurogénico de efecto más prolongado.

Así pues la serotonina produce: hipotensión breve y moderada, hipertensión subsecuente y disminución final de la tensión (Lerdo de Tejada 1951).

La serotonina acorta el tiempo de hemorragia y de coagulación produciendo una hipercalcemia (Sánchez García 1960).

Udenfriend y Cols. han aportado nuevos conocimientos a la farmacología de la Serotonina. Tiene acciones estimulantes sobre los músculos lisos de los vasos sanguíneos, tracto gastrointesti

nal, bronquios, vejiga y el útero de la fase foliculínica y está aumentada en la sangre de personas alérgicas.

Aumenta la permeabilidad capilar y el factor que interviene en procesos inflamatorios (Laborit 1959, Mauping 1960). No está demostrado su paso a través de la barrera hematoencefálica (Deysson 1962).

Por lo que respecta al sistema nervioso, ha podido establecerse que posee una compleja actividad, hoy día objeto de discusiones y divergencias. Según Tamarit (1963), se encuentra almacenada en forma de depósito en ciertas zonas del sistema nervioso central, especialmente en el hipocampo, y es posible que actúe como mediador químico de la transmisión sináptica en algunas sinapsis superiores situadas entre hipotálamo, sistema retículo endotelial y sistema límbico (Brodie y Cols. 1955, Costa, Reinaldi e Hinwich 1957).

La administración experimental de serotonina produce sobre el corazón, taquicardia, aumento de la fuerza de contracción del miocardio, aumento del gasto cardíaco y vasodilatación coronaria. También hay aumento de la resistencia pulmonar (Lerdo de Tejada 1961).

Rowley y Udenfriend piensan que la 5HT es la responsable de la formación del edema de la rata. Erspamer demostró la existencia de una acción antidiurética, con la retención de agua y electrolitos (Na). Ambas acciones son explicables por la disminución del flujo renal y aumento de la permeabilidad capilar, si bien Corcoran y Cols. no encontraron dichas alteraciones en las ratas tratadas con serotonina.

Se considera a la serotonina como antihemorrágica por

aumento de la resistencia vascular y, posiblemente, regula los fenómenos hemodinámicos intrarrenales. Su falta daría lugar a trastornos mentales.

Page y Cols., inyectando serotonina intravenosa, provocaron isquemia cortical renal. Estas lesiones son análogas a las que se encuentran en la mujer grávida, muerta 24 horas después de una "abruptio placentae" y, de aquí, la convicción de que la serotonina fuese la causa de la necrosis cortical que se instaura después de la "abruptio", como más adelante estudiaremos.

Una hiperdisfunción endocrina de las células enteroafines puede dar lugar al denominado carcinoide de carácter maligno. En el curso posterior de esta carcinoidosis, se pigmenta la piel de color pardo, de tipo pelagroide, lo que se debe sin duda alguna, a la serotonina. Esto se explica si se tiene en cuenta que, en vez de la proporción normal del 1%, se utiliza hasta el 60% del ingreso diario de triptofano, en la producción de serotonina.

2º.- Acciones farmacológicas sobre el aparato genital femenino.

a.- Acciones sobre el útero

Axelrod e Inscoe, fueron los primeros en utilizar la serotonina marcada para los estudios de captación y distribución de 5HT en tejidos animales. Posteriormente, en estudios realizados por Koren en 1966 con serotonina marcada C14, se demostró que el músculo uterino es capaz de acumular una gran cantidad de serotonina. La instilación de serotonina en el interior del útero de la rata provoca una hiperemia uterina, edema y un incremento de las mitosis, similar al producido por los estrógenos. Snyder

y Cols. creen que la serotonina está fuertemente ligada a los constituyentes solubles celulares, los cuales pueden protegerle de su destrucción enzimática por la gran cantidad de MAO, la cual, -ha sido demostrado- está presente en el útero.

La serotonina tiene efectos contráctiles sobre el útero, puesto que cambios en el contenido uterino de serotonina pueden influir su motilidad bajo distintas condiciones fisiológicas. En esta propiedad, se basa uno de los más importantes test de valoración biológica, como más adelante estudiaremos.

Durante el "estrus" o época del celo, la sensibilidad es muy alta y el útero de la rata puede, después del cebo estrogénico, reaccionar con respuestas máximas, a concentraciones de serotonina tan bajas como 10^{-8} ó 10^{-9} (Coren 1966, Morlungi 1964). En esta fase, Snyder y Cols., han observado grandes variaciones en la concentración uterina de serotonina marcada. Durante el "proestrus" "estrus" y "metestrus" la serotonina marcada estaba significativamente descendida, más que durante el "diestrus" (fuera del celo) siendo en esta fase menor el peso del útero.

Durante el flujo menstrual la cantidad de serotonina circulante tiende a disminuir, mientras que aumenta la eliminación urinaria de su principal catabolito: el 5-HIAA; en concomitancia del periodo ovulatorio se produce una parcial retención de la amina, con escasa excreción de 5-HIAA (Leocani 1964).

Existe una estrecha relación funcional entre la actividad hipofisaria y la serotonina, basado por ejemplo en el hecho de que la administración de serotonina durante dos semanas a jóvenes animales, incide, en sentido negativo, sobre el desarrollo

de los órganos genitales, pero no sobre el desarrollo corpóreo (Leocani 1964).

La administración de serotonina estimula, en sentido contráctil, la célula muscular uterina, y esta sensibilidad a la serotonina es directamente proporcional a la intensidad del estímulo estrogénico concomitante. Esto se demuestra porque la ovariectomía disminuye la sensibilidad de la musculatura uterina a la acción de la serotonina, pero la secreción de estrógenos vuelve a la normal la capacidad de contraerse de la fibra bajo el estímulo serotoninico.

Que la serotonina posee una neta acción uterotropa ha sido demostrado ampliamente por Sani y Cols. en 1964. Realizando estudios comparativos sobre ratas castradas y animales íntegros, en largos tratamientos con serotonina, pusieron de manifiesto la existencia de una dilatación de la cavidad central del útero y una atrofia quística de la glándula endometrial, producidas por la acción directa de la serotonina.

b.- Sobre el ovario

En el ovario este mismo autor, citado anteriormente, encontró anomalías del proceso de maduración folicular, con formaciones de Folículos quísticos de tipo degenerativos y ausencia de cuerpo lúteo (Sani y Cols. 1964).

No se han descrito acciones de la serotonina sobre el resto del aparato genital.

3º.- Acciones de la serotonina sobre el embarazo, parto y puerperio.-

Estudio especial de la serotonina en relación con el aborto, gestosis y estados preeclámpticos y "abruptio placentae".

a.- Acciones sobre el embarazo y parto.-

Koren, en el año 1965, demuestra que el contenido de serotonina en placentas humanas, aumenta de forma normal en el desarrollo del embarazo. En placentas jóvenes el total de serotonina, alcanzaba valores promedio de 6 µgr. de tejido y rasaba los 15 µgr. de tejido en placentas maduras, obtenidas después de un parto normal a término. Durante este tiempo, la acción enzimática de la monoaminoxidasa placentaria, demostró una proporción inversa, siendo muy alta al comienzo de la gestación y gradualmente descendente, hasta llegar a su nivel más bajo en el momento del parto. La presencia de MAO en la placenta fue establecida por Luschinsky y Singher.

Estos hechos significativos hacen presumir que el fisiológico descenso de la MAO placentaria, al término del embarazo, al mismo tiempo que un incremento en la capacidad serotoninica del músculo uterino, y el alto nivel estrogénico, pueden provocar una suelta de serotonina de los almacenes uterinos, iniciándose de este modo el parto. (Koren 1966).

Estos hechos son sugestivos de que la serotonina, juega un papel no menos importante que la oxitocina en la iniciación del parto. Esta idea ha sido estudiada y llevada a la práctica por diversos autores, pensando que durante el parto se libera una discreta cantidad de serotonina (Sagone 1966) encontrándose un

aumento en el nivel plasmático de 5-HT en el parto, que desciende bruscamente en el primer día del puerperio.

Que al mecanismo fisiológico del trabajo del parto no le es extraña la actividad de la serotonina resulta de algunas observaciones en la mujer. La sensibilidad del útero a la acción de la serotonina es máxima en el periodo que precede al parto, mayor que durante el embarazo (Leocani 1964). Este autor confirma estos hechos, dosificando repetidamente el 5-HIAA en la orina de las 24 horas, diariamente, desde el principio del trabajo de parto y los dos días posteriores.

Se demuestra claramente que ningún día inmediatamente anterior al parto, se verifica, un aumento de la excreción del 5-HIAA, para posteriormente aumentar de forma rápida y constante. El parto se verifica en el vértice de la eliminación, o inmediatamente después de ésta, mientras que, después, rápidamente, los valores tienden a la normalidad o a los valores medios precedentes al parto (Leocani 1964). A conclusiones semejantes llega Sagone en 1955 y 1966.

El hecho de que la marcha típica de la curva preceda al parto, siendo además independiente de la época en que se encuentra el embarazo, es un vínculo cronológico, que indica un profundo nexo causal.

Valsecchi (1958), utilizó la serotonina como inductora del parto, ante el fracaso de otros medios, desencadenándolo en todos los casos. Observó que los recién nacidos tenían bradicardia, hecho que atribuyó al paso trasplacentario de la serotonina como más adelante estudiaremos.

La serotonina materna es capaz de difundir a través de la

placenta, pero puesto que ésta y el líquido amniótico contienen un alto nivel de MAO, ordinariamente el total de serotonina es dominada durante el paso al feto y, de este modo, es inofensiva.

Existen diferencias significativas en el contenido de serotonina placentaria en diversos estados del embarazo, pero sin embargo no está claro que sólo la acción enzimática de la MAO, sea responsable de las variaciones de concentración de serotonina en las placentas, y es posible, que la acción de algún otro enzima, esté envuelta en el proceso (Koren 1965). Robson y Senior, encuentran un aumento en los niveles de serotonina en placentas y tejidos fetales en ratas; sin embargo, el nivel de serotonina sanguínea era semejante en las gestantes como en las no gestantes. Por ello, estos autores sugieren, que el feto sería el primer lugar relacionado con el aumento de serotonina en el tejido intrauterino, lo que no excluye la posibilidad, de que la placenta pueda estar envuelta en el proceso.

Koren y Cols. piensan que el contenido de serotonina en la placenta, es el resultado del metabolismo placentario local. Los otros dos orígenes que tienen influencia en el aumento de serotonina placentaria, serían el feto mismo o la madre.

En relación a la madre, como una fuente de serotonina se han encontrado distintas variaciones de su excreción. Betten-dorf, Shander y Schmermund, describen una reducción en los niveles urinarios de 5-HIAA en el tercer trimestre del embarazo, de 4,4 mg. por c.c. a 0,6 mg. por c.c. y en el último mes, una vuelta a los niveles anteriores que se mantuvieron después del parto. Beller y Pollisch, encuentran una disminución en los ni-

veles de serotonina, durante el embarazo, en sólo unos pocos de esos casos. Mc Ewen no encuentra diferencia en los niveles séricos de MAO, en el embarazo normal y en las no gestantes. Koren estudia la secreción de 5-HIAA en mujeres gestantes, observando que los casos normales variaban entre 1,5 y 14,0 mg. Los valores diarios nunca excedieron de 1,5 a 8 mg. por día.

Es evidente pues, que la serotonina materna no influye en el balance de serotonina placentaria.

Por lo que respecta al feto se ha visto, que contiene pequeños acúmulos de serotonina desde muy precoces estados de su desarrollo, siendo prevenido el paso de serotonina, por la MAO hallada en el líquido amniótico. Por fin se encuentra una ausencia completa del 5-HIAA en la primera orina del recién nacido obtenida inmediatamente después del parto (Koren).

Por todo esto se llega a la conclusión que el feto no necesita serotonina en su vida intrauterina. A conclusiones semejantes llegan otros autores (Fahim 1966).

En el embarazo desciende gradualmente la actividad de la MAO, descendiendo la descomposición de serotonina en el tejido placentario desde el 94% en placentas jóvenes, al 63% después del parto a término (Koren) y parece ser una conclusión lógica que la liberación de serotonina surtida localmente, puede envolver la iniciación del parto, como antes mencionábamos.

D.- Acciones de la serotonina en relación con el aborto.-

Robson y Senior, en 1964, fueron los primeros en describir que la aplicación de serotonina en ratones gestantes inducía

al aborto y muerte fetal, en cualquier estado del embarazo. Este hecho ha sido descrito posteriormente por diversos autores (Honey 1967). Estudios realizados en otras sustancias que aumentan el nivel de 5-HT producen efectos semejantes, tales como la fenelcina (Lesinsky 1967), iproniacida (Fahim 1966), e inhibidores de la MAO, tales como la paragilina (Koren 1965) y el HP 1325 (Pulson 1963) que inducían al aborto y muerte fetal.

Esta acción perniciosa de la serotonina pudo ser siempre impedida por compuestos de acción antiserotonínica, siendo la progesterona quien lo impedía en el primer periodo del embarazo. Lindsay y Cols., Robson y Cols., Pulson y Cols. atribuyeron, por esto, un diverso comportamiento de la serotonina, en el sentido de que obraba directamente a nivel vascular en los últimos estados de la gestación, mientras que, en los estado precoces, su acción parecía deberse a una interferencia sobre la secreción de progesterona en un tramo del eje hipófisis-ovario. Lindsay y Cols. han demostrado que también la prolactina ejerce una acción inhibitora sobre la tóxica de la serotonina, en la decida, en el primer periodo de la gestación y en el tercer trimestre.

En este sentido, y como protector frente a la acción tóxica de la serotonina, es interesante el trabajo de O'Reilly, que estudia la celuloplasmina en el embarazo de la rata, y demuestra la degradación de la serotonina y de su principal catabolito en el hombre (el 5-HIAA) por la ceruloplasmina. El embarazo puede estar protegido por un aumento de la ceruloplasmina circulante viéndose, en casos de aborto amenazante, que solamente eran detenidos por la administración de estrógenos que, como se

sabe, aumenta la producción de ceruloplasmina.

La ovariectomía en el día 17 causaba el aborto de la rata en el día 21 y, cuando ésto sucedía, el nivel de 5 HT placentario disminuía a valores normales. Esto no ocurre si el animal es mantenido con progesterona.

La acción perniciosa de la serotonina es particularmente efectiva en la segunda mitad de la gestación, cuando una simple dosis de 5 mg/kg. de peso en ratas gestantes, puede causar la muerte de la mayoría de los fetos en una hora. Si la inyección de serotonina se realiza en el momento crucial del embarazo (6 -11 días) producen anomalías congénitas en los fetos supervivientes (Honey 1967). Estos efectos son probablemente debidos a una acción de la droga sobre la función placentaria ya que ha sido demostrado (Ciuchta 1963) un potente efecto vasoconstrictor sobre la vascularización placentaria y que la 5-HT interfiere con la provisión sanguínea de la placenta y también desciende el paso del Na_2 , de la circulación materna a la placenta y feto (Honey 1967).

Este mismo autor demuestra que utilizando series descendientes de 5-HT y midiendo la duración del efecto en el flujo sanguíneo y el paso de Na en la placenta y feto, que la 5-HT inyectada en la rata gestante, produce una reducción en el flujo sanguíneo placentario y el paso de "Radio sodium" de la sangre materna a la placenta y feto, está marcadamente reducido. Utilizando dosis de 0,25 mg. de 5-HT y por encima, la reducción de la función placentaria duró por encima de 30 minutos, muriendo la mayoría de los fetos. Con dosis de 0,02 y 0,05 mg., sin embargo, no había una clara evidencia de empeoramiento de la

función placentaria, siendo la mortalidad fetal baja.

Estas experiencias demuestran que el efecto letal sobre el feto de la serotonina, es debido a la anoxia resultante de la disminuída función placentaria. Es interesante comprobar que algunos de los fetos pueden aún recuperarse, tras el cese completo de la actividad cardíaca, después de periodos superiores a dos horas.

Queda por dilucidar un hecho, y es que en animales en los que el flujo placentario estaba significativamente reducido, con dosis respectivas de 2,0 y 0,25 mg., el contenido de Na estaba dentro de los límites normales. Asimismo con un flujo sanguíneo cercano al normal, estaba reducido el contenido de Na (Honey 1967), lo cual es sugestivo, en el sentir de este autor, de que los dos fenómenos, la reducción del flujo sanguíneo placentario y la reducción de la transferencia de Na, no pueden ser referidos de un modo causal. Es posible que la menor parte del efecto de la serotonina sea el reducir la permeabilidad de las membranas vasculares de la placenta.

El consumo de O_2 de la placenta es muy alto, y es obvio que, reducido el flujo sanguíneo placentario, estará reducido el O_2 utilizable en la placenta y ésto podría reducir la actividad de los mecanismos de transporte activo, envolviendo el transporte de Na al feto.

Sin embargo, es mucho más difícil de explicar la falta de difusión del Na en el espacio intersticial de la placenta misma, después del tratamiento con serotonina, a menos que sea producido por algún efecto de membrana y, de hecho, hay evidencias de que la serotonina posee efectos sobre la permeabilidad

de la membrana celular.

En conclusión, en el sentir de Honey, la serotonina tendría dos efectos parcialmente independientes, por un lado, la reducción del flujo placentario y, por otro, la reducción de la permeabilidad de las membranas, interfiriendo los mecanismos de transporte activo, reducción del flujo de contracorriente, etc., que pueden poseer también efectos sobre el feto.

Respecto al feto, el nivel de serotonina en los tejidos fetales ha sido medido por diversos autores (Dixon 1959, Robson y Senior 1964, Fahim 1966) en ratones y ratas, encontrándose que el nivel más bajo correspondía al día 16, el cual aumentó hasta el día 19 siendo este el nivel más alto, incluido el parto.

Varios autores (Nachmias 1960, Karki, Kuntzman y Brodie 1962) han investigado el nivel de 5-HT en el cerebro de la rata recién nacida, y han encontrado que está por encima de 1/3 del encontrado en el cerebro de la rata adulta. Nachmias (1960) también demostró que el total de aminooxidasa en el cerebro de la rata fetal a término, era muy inferior al del cerebro del adulto.

Administrando 5-HT a las ratas gestantes (Fahim 1966) y determinando sus niveles inmediatamente después de la muerte del feto no se encontró un aumento significativo de serotonina fetal; sin embargo, administrando inhibidores de la MAO, como el HP 1325 o p-Di(2hidracino-etoxi) benceno hidroclicórico, en altas dosis, se conseguía su absorción por parte fetal, mientras que dosis bajas, únicamente aumentaban el nivel sanguíneo materno de serotonina.

Todos estos hechos demuestran que el feto no requiere serotonina en el curso del embarazo y se halla protegido de los efectos perniciosos de la misma, por la gran cantidad de MAO existente en la placenta y líquido amniótico.

Es conocido que la administración de serotonina a altas dosis produce necrosis en los fetos. La serotonina administrada durante el embarazo, en ratas, produce malformaciones fetales tales como hidrocefalia, anoftalmia, vacuolización de las fibras subendocárdicas, malformaciones de las extremidades y trastornos circulatorios.

La capacidad teratogénica de la serotonina dependería de la intensidad de la dosis y del tiempo de acción, por anoxia del embrión, tras su acción sobre los vasos placentarios uterinos o umbilicales (Murtaj 1965).

E.- Estudio de la serotonina en relación con la toxemia del embarazo y estados preeclámpticos.-

Senior y Cols., en el año 1963, estudiando placentas humanas fueron los primeros en establecer que el contenido de serotonina de la placenta de las pacientes toxémicas estaba aumentando en relación con las no toxémicas, encontrando cifras para las no toxémicas de $23,0 \pm 3,3$ microgramos por gramo de tejido, mientras que, en toxémicas, el nivel era de $67,2 \pm 7,7$ microgramos por gramo de tejido. Sagone (1965) halla una relación de serotonina en gestosis preeclámpticas siete veces mayor que en la gestante normal.

En estudios posteriores, se ha encontrado que la adminis-

tración de serotonina a las ratas gestantes y conejas llevaba a la muerte del feto y producía cambios en la placenta, que tenían reminiscencias con las vista clínicamente en la toxemia del embarazo (Senior 1963). En los infartos placentarios producidos podrían liberarse sustancias vasoconstrictoras a la sangre materna (Berjer 1962).

Con anterioridad, Tompis y Zighelboim ensayaron una intradermorreacción con serotonina en embarazadas, repetida después por Itiog y Zighelboim en tcxémicas, observando una positividad en la reacción, en más del 50% de los casos, lo que sugería la posibilidad que la serotonina jugara un papel en esta eventualidad.

Krupp y Cols. han constatado un leve aumento del nivel plasmático de serotonina durante el embarazo pero siempre dentro de los límites normales. Los valores de la excreción urinaria de 5-HIAA aumentaban en el tercer trimestre de la gestación, de una forma discreta; sin embargo, como demuestra Bellave, en los estados preeclámpticos el 5-HIAA urinario está muy aumentado, sobre todo si tenemos en cuenta que, en esta condición patológica, el nivel plasmático de serotonina también está muy elevado, como han demostrado, además, Krupp y Cols. Sagone (1966) sin embargo, no encuentra estos valores sino, al contrario, disminuídos, en la gestosis preeclámptica, tanto más cuanto cuanto más alta es la serotonina plasmática, lo que podría explicarse por una disminución de la actividad de la MAO en las gestósicas.

Para estos autores, se verifica en el estado preeclámptico un vasoespasmo, del que no es responsable un aumento de la producción de serotonina, sino que la inhibición o la disminu-

ción de la destrucción de serotonina, sería la verdadera causa del aumento del nivel plasmático de esta sustancia y así, Blaschko halla una disminución de la actividad de la MAO en gestosis preeclámpticas, dependientes de la reducción (cerca de la mitad) del flujo hemático uteroplacentario. Sagone (1966) atribuye a este hecho la mayor responsabilidad de la serotonina en el mantenimiento del síndrome preeclámptico.

Según Schjere y Sjoerdsma, la destrucción de la serotonina sucede en las mitocondrias de las células hepáticas. Haverback y Cols. han hecho constar que en la enfermedad que afecta al hígado, hay una baja excreción urinaria del 5-HIAA.

A este respecto ha surgido la hipótesis, de que un daño del hepatocito provocado en el estado preeclámptico, provoca un decremento de la destrucción de serotonina y lleva a un incremento del nivel plasmático de ésta. Esto parece poco probable, pues la administración de 5-hidroxitriptofano, no supone un impedimento a su metabolismo, demostrable en pacientes con grave coma hepático, a través de la degradación de la serotonina en 5-HIAA.

Entre nosotros, Murtag y Rappallini (1965), estudiando la serotonina sérica y el 5-HIAA urinario en pacientes normales y toxémicas, encuentran un aumento de serotonina sérica en pacientes con toxemia gravídica, con respecto a las pacientes normales. A semejantes conclusiones llega Sagone estudiando el nivel de serotonina materna y funioular.

Considerando pues todos los estudios citados, la relación entre serotonina y toxemia gravídica y estados preeclámpticos, resulta ser altamente significativa, si bien Klinge (1964) no

encuentra esta relación, en contra de la mayoría de los autores.

F.- Estudio de la serotonina en relación con la "Abruptio Placentae".-

Page y Cols., como citábamos anteriormente, inyectando serotonina intravenosa, provocaron una isquemia cortical renal, y estas lesiones son semejantes a las que se observan en las embarazadas que fallecen por una "Abruptio Placentae", lo que llevo a pensar a varios autores que la serotonina sería la causante de la necrosis cortical, que se instaura después de una "Abruptio Placentae".

Efectivamente, en el sentir de varios autores (Leocani 1964) parece poder afirmarse que gran cantidad de serotonina es liberada determinando el cuadro morboso del desprendimiento prematuro de la placenta normalmente inserta.

A semejantes conclusiones llega Morlunghi (1964), en trabajos experimentales sobre la coneja grávida, viendo la significativa analogía etiopatogénica entre el vasoespasmo uteroplacentario y renal, cualidad patogénica primaria del cuadro morboso que nos ocupa, y su reproducción experimental por la serotonina, así como la manifiesta afinidad morfológica del cuadro experimental, con aquella analogía de la patología humana, siendo necesario reconocer para esto último, un mecanismo patogénico elemental y constante, determinado exclusivamente por las variaciones del metabolismo de la serotonina.

Experimentalmente, se consigue el desprendimiento placentario mediante la torsión del útero o compresión de la vena cava,

pareciendo en estas situaciones, que se reproducen las variaciones hemodinámicas que se verifican en el trabajo de parto.

En este tipo de desprendimiento placentario, puede admitirse que el trauma ejercido crea un foco traumático, con destrucción de elementos sanguíneos y consiguiente liberación de alguna sustancia la cual es seguramente la serotonina. Ahora bien, de este foco traumático, se liberan también otras sustancias, tales como histamina y tromboplastina, siendo particularmente evidentes, los vínculos existentes entre el metabolismo serotoninico y la trombocitopenia señalada en el curso de la toxemia experimental (Morlunghi 1964).

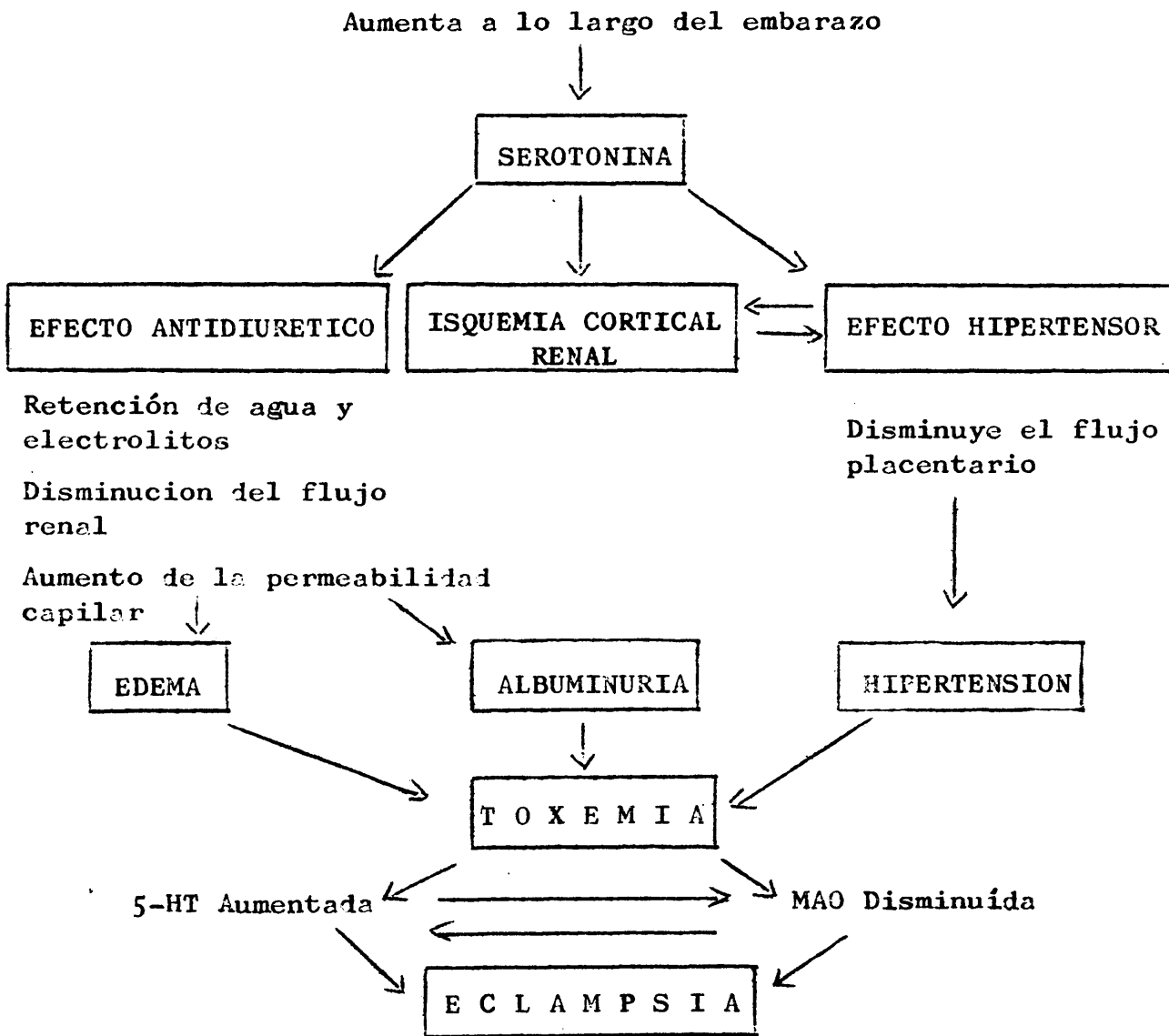
Todo esto nos lleva de la mano a pensar que, si bien la serotonina está presente en el cuadro del desprendimiento prematuro de la placenta normalmente inserta, no es un agente único, puesto que experimentalmente puede reproducirse este cuadro, después de la administración de histamina, pero hay que pensar que, en esta particular circunstancia, esta "suelta" incluye también a la serotonina por la interacción demostrada entre las dos sustancias, en el curso de un fenómeno tan particular como la reacción de Schultz-Dale.

Que la serotonina interviene evidentemente en la producción del cuadro, nos lo demuestra, también, el hecho de que administrando sustancias de acción antiserotoninica, tales como el l-metil derivado del ácido lisérgico, en animales de experimentación, se inhiben totalmente las acciones de la serotonina, impidiendo el desprendimiento de la placenta y la muerte del feto, sin que este derivado del ácido lisérgico produzca variaciones a la altura del útero y placenta, morfológicamente revela-

bles. (Morlunghi 1964).

Otras monoaminas vasoconstrictoras, como la adrenalina y noradrenalina, no parecen específicamente implicadas en la patogenia del síndrome eclámptico. (Sagone 1965).

Como resumen de lo anteriormente expuesto, diremos que la serotonina, posee unas acciones polimorfas, y que está ampliamente difundida en el organismo. Con relación al cuadro de las gestosis, resumiremos sus acciones en el siguiente esquema:



Como queda claramente expuesto, creemos que la 5-HT, ha de jugar, un papel fundamental, en la etiopatogenia de las toxemias del embarazo.

CAPITULO II

MATERIAL Y METODOS

CAPITULO II

MATERIAL Y METODOS

A.- MATERIAL

B.- METODOS

1.- *Metódica general*

2.- *Determinaciones cuantitativas*

3.- *Métodos histológicos*

4.- *Métodos estadísticos*

A.- MATERIAL

1.- Animales.-

Para nuestro estudio, hemos utilizado un total de 213 ratas hembras, de la raza Wistar, de edad comprendida entre los 6 y 9 meses, primigrávidas al iniciar la experiencia, de un peso aproximado de 200 gr.

2.- Fármacos.-

a) 5-Hidroxi Triptamina.

Se ha utilizado el sulfato doble de serotonina y creatinina cristalizada de la firma C.H. Boehringer Sohn Ingelheim am Rhein, administrando dosis progresivamente crecientes, de razón geométrica = 4 iniciando con 5 mg/kg. de peso en volúmenes de solución de 1 ml/100 gr. de peso.

b) Iproniazida.

Hemos utilizado como MAO inhibidor, Iproniazida "Linfarbo", de la casa Bama, en tabletas de 50 mg. que fueron trituradas en 10 c.c. de agua destilada, tomando 2 c.c. \simeq 10 mg. de Iproniazida en cada muestra.

3.- Reactivos.-

a) EDTA Na₂ al 1% en suero salino.

b) EDTA Na₂ solución acuosa saturada.

c) SO₄ Zn 7 H₂O al 10%.

d) NaOH 1N.

e) Mezcla salina: 125 gr. SO₄ Na₂ + 40 gr. PO₄ Na₃ 12H₂O bien mezclado.

- f) Acetato de etilo.
- g) Algodón - ácido succínico (CAS). Disolver 2,5 gr. de acetato sódico anhidro y 20 gr. de anhídrido succínico en 150 ml. de ácido acético glacial bajo calentamiento. Añadir 5 gr. de algodón y cerrar herméticamente. Calentar en estufa a 100 °C, durante 48 horas. Enfriar, lavar con agua abundante y luego con Cl H 1 N., con más agua y finalmente, con etanol. Secar en un Buchner y luego en una estufa de vacío, durante 16 horas a 50°C. Se obtienen aproximadamente 6,7 gr. de producto.
- h) Alcohol al 50%.
- i) Cl H 5N.
- j) Solución madre de Serotonina. Disolver 115 mg. del complejo de serotonina y creatinina en 100 ml. de Cl H 0,1 N.
- k) Solución de trabajo.- 0,1 ml. de la solución anterior, hasta 500 ml. con agua.
- l) Acido ascórbico.
- m) Acido Clorhídrico 0,1 N.
- n) Acido Clorhídrico 12 N.
- o) Acido Clorhídrico 3 N.
- p) Sustrato para MAO. 5-HT 360 µgr/ml.
- q) Tampón fosfato Sorenszens Ph = 7,4.

Solución Madre A:

9,08 gr. de fosfato monopotásico $\text{PO}_4\text{H}_2\text{K}$ /litro.

Solución Madre B:

11,88 gr. de fosfato disódico $\text{PO}_4\text{HNa}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ /litro.

Solución tampón = 19,6 ml. Sol A + 80,4 ml. Sol B.

- r) Fijadores histopatológicos.

4.- Muestras.-

a.- Sangre.- Método de extracción.

- 1º. En un vial, colocar 1 ml. del reactivo a.
- 2º. Añadir 75-80 mg. de reactivo l.
- 3º. Con aguja ancha, extraer algo más de 10 ml. de sangre.
- 4º. Sacar la aguja y verter 10 ml. exactos de sangre, en el vial.
- 5º. Cerrar el vial, y mezclar, por inversiones suaves repetidas , unas 10 veces.
- 6º. Mantener la muestra congelada, hasta su empleo.

b.- Sangre.- Método directo.

1 ml. + 7 ml. de H₂O (Hemolisis).

c.- Tejidos.-

1 gr. se homogeniza con 10 ml. de Acido Clorhídrico 0,1 N.

d.- Tejidos.- Actividad MAO.

1 gr. se homogeniza con 10 ml. de agua destilada.

5.- Instrumental.-

- a.- Fluorímetro Beckman "Ratio 77".
- b.- Centrifugadora Christ mod. Junior I.
- c.- Estufa de cultivos.
- d.- Homogeneizador OMNIMIXER de la firma Sorvall.
- e.- Microscopio "Olimpus".
- f.- Microtomo "Spencer 820" de la American Optical Co.
- g.- Material diverso de Laboratorio.
- h.- Material quirúrgico.
- i.- Nitrógeno líquido.

B.- METODOS

1.- METODICA GENERAL

Las 213 ratas, fueron distribuidas en 18 grupos, según se especifica en la Tabla nº 1.

Utilizamos 2 grupos testigos de ratas no preñadas, según su fase de estro o diestro.

4 grupos de ratas preñadas testigos, de 14, 16, 18 y 20 días de gestación.

3 grupos de ratas preñadas de 14 días, a las que se inyectaron intraperitonealmente las dosis de 5-HT, I-II y III, descritas, en el apartado anterior.

Los animales se sacrificaron, a la 1/2 hora, de la inyección.

3 grupos de ratas preñadas de 16 días, con las que se procedió de igual forma.

3 grupos de ratas preñadas de 18 días, con las que se procedió igualmente.

3 grupos de ratas preñadas de 20 días, con las que se siguió la citada metódica.

T A B L A I

GRUPOS	ESTRO	DIESTRO	G E S T A N T E S				SUMA TOTAL
			14 días	16 días	18 días	20 días	
NO GESTAN- TES	14	16	 	 	 	 	30
TESTIGOS GESTAN- TES	 	 	18	17	17	16	68
GESTANT. I DOSIS 5-HT	 	 	9	9	10	10	38
GESTANT. II DOSIS 5-HT	 	 	9	10	10	9	38
GESTANT. III DOSIS 5-HT	 	 	10	10	10	9	39
SUMA TOTAL	14	16	46	46	47	44	213

La selección de ratas no preñadas, en fase de estro o diestro, se realizó, tras examen al microscopio del exudado vaginal. (1). Como es sabido, el ciclo de la rata dura 5 días.

Para conocer la fecha de fecundación de los animales, fueron controlados diariamente, todos los animales apareados (grupos de 4 hembras, con 2 machos) apartando aquellos que, en visión microscópica de su exudado vaginal, presentaban espermios. Tuvimos un éxito diagnóstico aproximado de un 90 %, retirando de la experiencia, aquellos en los que, posteriormente, no se comprobó embarazo, o bien había indicios de reabsorción del huevo, pues es bien sabido que la rata no aborta.

Estudiamos en todos ellos, la serotonina en sangre y útero y, en todos los animales preñados, estudiamos asimismo, la serotonina en placentas y fetos.

Se valoró también la actividad MAO, en todos los úteros, placentas y fetos, desde un punto de vista biológico, así como histoquímico.

Todo ello, se ha valorado con independencia de la inyección o no, de serotonina.

Hemos realizado, por último, un estudio histopatológico de las posibles alteraciones ocurridas en útero, placenta y feto, así como, en Hígado, Riñón y Suprarrenal, de todos los animales a los que se les inyectó serotonina.

El sacrificio de los animales, fue por degüello, con el fin de obtener, de la forma más rápida, la mayor cantidad posible de sangre.

Este sistema, se nos reveló como el más práctico, pues,

ni la punción cardíaca, tras toracotomía, ni la extracción a través de la vena caudal, previa hiperemia, eran tan rápidos, ni se obtenía, la misma cantidad de sangre.

La sangre obtenida, fue introducida en un vial, y tratada como se especifica en el apartado anterior. Tomamos siempre de 4 a 5 c.c.

La extracción de úteros, placentas y fetos, se realizó por laparotomía, inmediatamente después del sacrificio, siendo introducidos en bloque, en nitrógeno líquido, con lo que conseguimos la congelación instantánea de dichos órganos.

El tiempo máximo empleado, desde el comienzo del sacrificio, hasta la congelación, fue de 30 a 45 seg.

Se tomaron, como ya se ha reseñado, riñón hígado y suprarrenal, para su estudio histopatológico, que fueron rápidamente introducidos en la mezcla fijadora.

El bloque congelado de útero, placentas y fetos, fue paulatinamente descongelado a la temperatura ambiente, para su separación oportuna, pudiendo realizar la disección a unos 15 a 20°C bajo cero.

La razón de esta metódica, era mantener los tejidos a muy baja temperatura, hasta su posterior determinación, evitando en lo posible la desnaturalización de la serotonina, y sobre todo la actividad de la MAO, siendo necesario para el estudio histológico de ésta.

Independientemente de la inyección intraperitoneal o no de 5-HT, en todos los animales, se tomaron todas las piezas -úteros, placentas y fetos- haciendo 4 apartados:

El 1º destinado a medir la serotonina existente en el órgano.

El 2º para valorar la actividad MAO, por métodos biológicos.

El 3º para valorar la actividad MAO, por métodos histoquímicos.

El 4º para valorar las lesiones histopatológicas. Solamente se hizo, en los animales tratados con serotonina exógena.

De este 4º apartado, se hicieron a su vez 2 nuevos apartados, para tinción con Hemetoxilina-Eosina y para tinción con PAS.

Para valorar la serotonina existente, el tejido a baja temperatura, previa pesada, fue homogenado durante 1 minuto en 10 ml. de ClH 0,1 N. y conservado en nevera hasta su determinación.

Para valorar la actividad MAO, biológicamente, utilizamos el método de Bodansky.

Previamente pesados, homogenamos durante 1 minuto, bien útero, placentas, o fetos, en 10 ml. de agua destilada. A este homogenado, se añadieron como sustrato \approx 180 μ gr. de serotonina.

Este homogenado fue dividido en 2 fracciones iguales. A la 1ª de ellas, se le añadieron 2 ml. de la solución tampón, y a la 2ª se añadieron 2 ml. de la solución de Iproniazida, como MAO inhibidor. Esta 2ª muestra, fue utilizada como testigo.

Ambas muestras, fueron llevadas durante 1 hora a la estufa, a 37°C. para su incubación.

Retiradas de la estufa, se mantuvieron en nevera hasta su

determinación, valorando la actividad MAO, según fue consumida .
la 5-HT en la 1ª muestra, observando la diferencia, en relación
con los tubos testigo de la 2ª muestra.

El método utilizado para valorar la actividad histoquímica de la MAO y las lesiones histopatológicas, será descrito en el apartado, Métodos Histológicos.

2.- DETERMINACIONES CUANTITATIVAS

5-Hidroxi Triptamina.- Métodos fluorométricos.

Condiciones del aparato Ratio Fluorometer "Beckman".

Filtro primario: Schott UG 11

Filtro secundario: Corning CS - 3 - 68

Corning CS - 4 - 96

Lámpara de mercurio, banda 310 n.m.

Banda referencia: nº 3.

Utilizamos 2 métodos: Método de Extracción de Waalkes y Método directo de Weissbach, Waalkes y Udenfriend. Este último fue utilizado, cuando la concentración de serotonina, en sangre y tejidos de los animales tratados con serotonina exógena, o los viales para valoración de la actividad MAO, contenían más de 1 µgr. de 5-HT por ml.

Método de Extracción.-

- 1º. Mezclar el vial descongelado y poner dos alícuotas de 3,3 ml. en sendos tubos de centrifuga de 35 ml. con tapón esmerilado. En un tercer tubo, poner 3,3 ml. de agua para el blanco.

- 2º. Añadir 12 ml. de agua a todos los tubos y agitar durante 1 minuto.
- 3º. Añadir 3,5 ml. de SO_4 Zn 10%. Agitar 1 minuto.
- 4º. Añadir 1,75 ml. de Na OH 0,1 N. Agitar 1 minuto.
- 5º. Añadir 1,5 ml. de EDTA saturado. Agitar 1 minuto.
- 6º. Centrifugar a 2.500 rev./m. durante 10 minutos.
- 7º. Pipetear 15 ml. del sobrenadante, a un tubo de centrífuga de 50 ml. con tapón esmerilado, que contenga 6 gr. de mezcla salina.
- 8º. Agitar hasta que se disuelva al máximo esta última.
- 9º. Añadir 30 ml. de Acetato de etilo, agitar 5 minutos. Centrifugar 5 minutos a 2000 rev./m.
- 10º. Preparar la columnas de CAS, colocando 100 mg. del algodón, dentro de columnas cromatográficas de 5 mm. de diámetro interior.
- 11º. Transferir 28 ml. de la fase de acetato de etilo a las columnas.
- 12º. Después de pasar el acetato de etilo, la columna se lava con 3 ml. de alcohol al 50% y luego 3 ml. de agua. La columna puede secarse entre el paso de distintos solventes. Tras el agua, se sopla ligeramente, para eliminar las últimas gotas.
- 13º. Añadir 1,8 ml. de ClH 5 N. y recoger en un tubo de ensayo pequeño (o el propio tubo del fluorímetro). Continuar con 1,2 ml. de agua, que se recogeran en el mismo tubo. Soplar y mezclar.
- 14º. Preparar el standard: 1,2 ml. del standard diluído + 1,8 ml. de ClH 5 N.

Se mide la fluorescencia a una longitud de onda de 295 de

excitación, 550 de fluorescencia del blanco, standard y problema.

Cálculos.-

Para muestra sanguínea.

$$\frac{F_P - F_B}{F_{std} - F_B} \times 0,09 = \mu\text{gr de 5-HT/ml. de sangre.}$$

F_P = Fluorescencia del problema.

F_B = Fluorescencia del blanco.

F_{std} = Fluorescencia del standard.

Es aplicable, en el caso de haber puesto 10 ml. de sangre en el vial. En caso de que el volumen no sea 10 ml. sino A. se introduce la siguiente corrección:

$$\text{Resultado} \times \frac{9,9}{A+1}$$

Para muestra de tejidos.-

$$\frac{F_P - F_B}{F_{std} - F_B} \times 0,09 \times \frac{10,5}{\text{Peso(gr)}} = \mu\text{gr. de serotonina/gr. de tejido}$$

Esta fórmula es aplicable, siempre que se tomen 3 ml. de Homogenado. Caso de tomar otro volumen, se aplica la corrección siguiente:

$$\text{Resultado} \times \frac{3}{\text{Volumen tomado}}$$

Método Directo.-

B ml. de sangre o tejido (B = nº de ml. que ha de determinarse experimentalmente, dependiendo de la cantidad de serotonina existente) se diluyen con agua hasta 8 ml. Se añade 1 ml. de Sulfato de Zinc al 10% y 0,5 ml. de Na OH 1 N. (Precipitación proteínicas). Al cabo de 5 minutos se agitan los tubos y se centrifugan a 2500 rev./m. durante 20 minutos. 1 ml. del sobrenadante, se coloca en una cubeta de cuarzo, que contiene 0,3 ml. de ClH 12 N.

Se determina la fluorescencia en las condiciones del aparato, descritas.

Caso de que la fluorescencia fuera superior al margen de lectura, se diluirá la muestra, con ClH 3 N. hasta conseguir la medición

Simultáneamente, se realizará un blanco, con 8 ml. de H₂O + 1 ml. de SO₄ Zn + 0,5 ml. de Na OH 1 N. que se tratará de la misma forma.

Asimismo, es necesario realizar un patrón.

Solución madre: 114 mg. de complejo sulfato doble de serotonina y creatinina, se disuelven en ClH 0,1 N. hasta 100 ml. Esta solución, puede conservarse en nevera hasta un mes.

Solución de trabajo: 1 ml. de la solución madre se diluye en agua hasta 500 ml. 1 ml. de esta solución, contiene 1 µgr de serotonina pura. A 8 ml. de esta solución de trabajo, se le añade 1 ml. de SO₄ Zn 10% y 0,5 ml. de Na OH 1 N. y se prosigue como el

problema.

Solución de medida: 3 ml del sobrenadante + 5 ml ClH
3 N + 0'9 ml ClH 12 N.

Cálculos

$$\frac{L_p}{L_s} \times \frac{8}{9'5} \times \frac{3}{8'9} \times \frac{V_m}{1} \times \frac{9'5}{B} \times \frac{V_i}{\text{Peso o Vol.sangre}}$$

= μ gr de 5-HT/ml o gr. de tejido.

Lp = Lectura del problema

Ls = Lectura del standard o patrón

Vm = Volumen del problema, en la medición

Vi = Volumen inicial de muestra

B = Volumen de muestra para análisis

Para determinar la actividad MAO, añadimos al homogeneizado 180 μ gr de 5-HT, es decir, 0'50 ml de la dosis I, que es dividido posteriormente en dos fracciones iguales. Asimismo, como añadimos 2 ml de la solución tampón, o bien 2 ml de la solución de Iproniazida, el proceder del método directo es el mismo, simplemente varía el Vi.

3.- METODOS HISTOLOGICOS

De forma sistemática, como dijimos en la primera parte del trabajo, se han estudiado los animales, centrando nuestra investigación en:

- 1º. Bloque útero-placenta-feto
- 2º. Hígado
- 3º. Suprarrenales

Se realizaron las siguientes técnicas histológicas:

- A) Hematoxilina-eosina
- B) PAS
- C) Determinación histoquímica de la mono-amino-oxidasa

La tinción de las preparaciones mediante los métodos con hematoxilina-eosina y PAS, se hizo siempre siguiendo la metodología de inclusión en parafina que, a continuación, señalamos:

INCLUSION EN PARAFINA

- 1) Fijación de la pieza en alcohol de 96º durante 12-24 horas
- 2) I alcohol 70º = 10 horas
- 3) II alcohol de 70º = 5 horas
- 4) I alcohol de 96º = 5 horas
- 5) II alcohol de 96º = 1 hora
- 6) I alcohol absoluto = 2 horas
- 7) II alcohol absoluto = 1 hora
- 8) Alcohol-xilol (aa) = 2 horas
- 9) Xilol I = 1 hora
- 10) Xilol II = 1 hora
- 11) Xilol-parafina (aa) = 3 horas (en estufa a 56º)
- 12) Parafina I = 10 horas (en estufa a 56º)
- 13) Parafina II = 4 horas (en estufa a 56º)
- 14) Se realizan los bloques y se costaron con el microtomo para parafina

HEMATOXILINA-EOSINA

La aplicación del método tan generalizado y tan útil de la hematoxilina-eosina, se efectúa hasta ahora de un modo puramente empírico pues, a despecho de los numerosos estudios rea-

lizados, no se ha logrado todavía poner en claro la naturaleza y las condiciones del proceso de tinción histológica (Romeis, 1950). No se refieren, por supuesto, estos problemas, a las reacciones de orden puramente químico, o histo o citoquímico, en los cuales hay una reacción química, que se objetiva bajo el microscopio óptico.

Hemos utilizado la hematoxilina de Friedländer, que se prepara así:

Se disuelven dos gramos de alumbre potásico en 100 cc de agua destilada, y después se añaden 100 cc de glicerina. Este líquido se mezcla con dos gramos de hematoxilina en 100 cc de alcohol absoluto. Por último se añaden 0,2 gr de yodato potásico.

Eosina: Se disuelve 1 gr de eosina en 100 cc de alcohol absoluto. La tinción la efectuamos así:

- A. Desparafinar los cortes; se van pasando los portaobjetos por Xilol, alcohol absoluto, alcohol de 96° y alcohol de 50°.
- B. Tinción; se introducen los portaobjetos de forma sucesiva en los siguientes reactivos:
 - 1) Hematoxilina = 10 minutos
 - 2) Lavado en agua corriente = 5 minutos
 - 3) Alcohol clorhídrico al 1% = 1 minuto
 - 4) Lavado en agua corriente, hasta que recuperen los cortes su color azul
 - 5) Carbonato de litio al 0,5% = 1 minuto
 - 6) Lavado en agua corriente hasta que los cortes tengan un color azul intenso.

- 7) Eosina. Introducir los cortes durante 5 minutos
- 8) Lavado en agua = 2 minutos
- 9) Alcohol de 96º = 30 segundos
- 10) Alcohol absoluto = 1 minuto
- 11) Xilol I = 1 minuto
- 12) Xilol II = 2 minutos
- 13) Montar en bálsamo

P A S

Toda la moderna citoquímica de los mucopolisacáridos y mucoproteínas, está ligada con la reacción del ácido peryódico -Schiff (PAS). El ácido peryódico es un agente oxidante que fué empleado por Malaparte (1928-1934) para la determinación química de glicoles y por Nicolet y Shim (1939-1941) para alcoholes amino-sustituidos.

El ácido peryódico es un oxidante que rompe los enlaces C-C en diversas estructuras. La propiedad particular del ácido peryódico, que lo hace inmensamente superior a otros reactivos corrientemente utilizados en histoquímica, para la oxidación de los enlaces C-C, es que no oxida después de los aldehidos resultantes, pudiendo ésto, por tanto, ser localizado mediante la combinación con el reactivo de Schiff, para dar un colorante sustituido de color rojo.

Para la demostración de mucopolisacáridos, hemos seguido la técnica propuesta por Hotchkiss (1948).

Metódica

- 1) Desparafinar
- 2) Lavar los cortes con agua corriente durante 5 minutos
- 3) Lavar en alcohol de 70° durante 1 minuto
- 4) Sumergirlos en una solución de ácido peryódico

Esta solución se prepara así:

Disolver 0,4 gr de ácido peryódico en 35 cc de alcohol etílico absoluto, y añadir 5 cc de acetato sódico 0,2 M. Esta solución se guarda en la oscuridad a 17-22° y se utiliza a esta temperatura.

- 5) Introducir en el baño reductor durante 1 minuto

El baño reductor se prepara de la siguiente manera:

Disolver 1 gr de yoduro potásico y 1 gr de tiosulfato sódico en 30 cc de alcohol etílico absoluto y 20 cc de agua destilada. Añadir 0,2 cc de ácido clorhídrico 2N (20% de ácido clorhídrico concentrado). Se forma un depósito de azufre que puede despreciarse. Se guarda a una temperatura entre 17-22° C, la solución dura sólo unos 14 días

- 6) Lavado en alcohol de 70° durante 2 minutos
- 7) Introducir en solución de Schiff durante 20 minutos

Preparación del reactivo de Schiff

Seguimos la variante propuesta por Barger y de Lamater (1948). Disolver 1 gr de fuchina básica en 400 cc de agua destilada hirviendo. Enfriar a 50° y filtrar. Añadir al filtrado 1 cc de cloruro de tionilo. Dejarlo en la oscuridad durante 12 horas. Aclarar mediante agita

ción durante 1 minuto con dos gramos de carbón activado. Filtrar. Guardar en la oscuridad a 0-4° C

- 8) Lavar con agua corriente durante 10 minutos
- 9) Teñir los núcleos con azul celestin 2-3 minutos

Preparación de la solución de azul celestín:

Disolver 2,5 gr de alumbre de hierro en 50 cc de agua destilada, dejándolo en reposo toda la noche a la temperatura ambiente. Añadir 0,25 gr de azul celestín R y hervir durante 3 minutos. Filtrar cuando está frío y añadir 5 cc de glicerina.

- 10) Diferenciar en alcohol clorhídrico al 1%
- 11) Lavar en agua corriente durante 30 minutos
- 12) Tinción de contraste con Anaranjado G durante unos 10 segundos

Preparación del anaranjado G:

Disolver 2 gr de anaranjado G en 100 cc de ácido fosfotúngstico acuoso al 5%. Dejarlo en reposo durante 24 horas y utilizar el líquido sobrenadante.

- 13) Lavar en agua hasta que los cortes queden en amarillo pálido (30 segundos)
- 14) Deshidratar en alcohol, aclarar en xilol y montar en balsamo.

MONOAMINO-OXIDASAS

Estos enzimas están ampliamente distribuidos, habiéndose encontrado las actividades mayores en hígado y riñón (menos

en la rata, en las que el riñón es muy pobre en estas enzimas). Las amino oxidasas juegan un importante papel en la detoxicación y metabolismo de las aminos, pero no se conoce completamente el alcance de su actividad fisiológica.

Las técnicas de uso corriente para la demostración de la actividad de las monoamino-oxidasas, están basadas en tres principios:

- a) Demostración de los aldehidos formados en las aminos oxidadas
- b) Formación de pigmento por la degradación oxidativa de la triptamina o serotonina
- c) Producción de formazana de las sales de tetrazolio, reduciéndose estas últimas a medida que se oxidan las aminos.

Todos estos métodos nos van a dar una demostración cuantitativa de los fermentos, por ello su valoración no es objetiva, sino que es más bien subjetiva.

Hemos utilizado el método de Tetrazolio.

En conexión con la reacción de las amino-oxidasas, algunas sales de tetrazolio pueden ser reducidas a formazanas. Esto fue observado primeramente por Francis, año 1953, que demostró la existencia de depósitos de formazana en los cortes incubados con Tiramina a pH = 7,4, en presencia de cloruro de Neotetrazolium.

Glennner, Burtner y Brown, obtuvieron resultados más satisfactorios y valorables con triptamina y sales de tetrazolio, más fácilmente reductibles. Weissbach y cols., Glennner, Weissbach y Redfield (1960), han demostrado que el indolil-3-acetaldehido,

formado como resultado de la desaminación oxidativa de la triptamina, reduce directamente las sales de tetrazolio sensible.

La metódica del tetrazolio se ha hecho siguiendo las ideas de Glenner, Burtner y Brown de la siguiente manera:

- 1) Incubar cortes procedentes de criostatos, durante 30-45 minutos a 37° en el siguiente medio:
25 mg de clorhidrato de triptamina; 4 mg de sulfato sódico; 5 mg de nitro BT; 5 cc de tampón fosfato 0,1 M (pH = 7,6) y 15 cc de agua destilada.
- 2) Lavar los cortes en agua destilada
- 3) Fijar en formol durante 1-2 horas
- 4) Montarlo en glicerina

4.- METODOS ESTADISTICOS

1.- Comprobación del caracter gaussiano de las distribuciones.

Para decidir si las series estadísticas estudiadas se ajustaban a una distribución normal, se aplicó la prueba de Shapiro y Wilk

2.- Cuando las distribuciones no adoptaron este carácter (caso de la serotonina en sangre) el contraste de las diferencias, se hizo mediante un test no paramétrico (Wilcoxon) (17).

3.- En el resto de las series, cuya normalidad es patente, se ha aplicado un análisis de varianza por grupos y por días de gestación.

Finalmente, se han calculado las líneas de regresión teóricas, en función de los días de gestación de los ani-

males.

- 4.- En todos los casos, se ha calculado el promedio, desviación típica y error típico, salvo en las series no gaussianas.
- 5.- Se ha tomado como umbral de significación, una probabilidad de error de $p < 0.05$.

CAPITULO III

R E S U L T A D O S

RESULTADOS

A.- Serotonina en Sangre

- A.1.- Las cifras de serotonina circulante, en la rata, tienen unas oscilaciones muy grandes. Su dispersión es tan llamativa, que hace difícil su valoración paramétrica. En el cuadro adjunto representamos, los valores medios, medianos, mínimos y máximos hallados en todos los grupos, objeto de la investigación. La valoración estadística, se ha llevado a efecto, mediante el método no paramétrico de Wilcoxon, dado que la casi totalidad de las distribuciones, no siguen una regla estadística gaussiana (normal).
- A.2.- No se aprecia una diferencia estadísticamente significativa, entre las cifras de serotonina circulante, de los grupos que podemos considerar testigos (ratas en fase de estro y diestro) y las de los animales gestantes normales. En los grupos "anormales" -tratados con serotonina exógena- se aprecia un claro ascenso de la serotonina circulante, que guarda estrecha relación, con la dosis de amina biógena, administrada previamente.
- A.3.- Los valores de 5-HT circulante, en los animales gestantes normales, no experimentan modificaciones estadísticamente significativas, en el transcurso de la gestación.
- A.4.- Sí se revela una diferencia estadísticamente significativa, entre las tasas de serotonina circulante de las ratas

T A B L A II

Contenido de 5-hidroxi-triptamina, en sangre de ratas				
Valores medios, medianos, mínimos y máximos de serotonina (en mcg/ml)				
GRUPOS	Promedio	Mediana	Mínimo	Máximo
A. Fase de Estro (n = 11)	0,4391	0,20	0,02	2,30
B. Fase de Diestro (n = 12)	1,22	0,075	0,02	6,00
C. Gest.normal, día 14º (n=18)	0,3059	0,185	0,02	1,62
D. Gest.normal, día 16º (n=18)	0,3848	0,31	0,019	0,94
E. Gest.normal, día 18º (n=14)	3,8712	0,2850	0,017	48,4
F. Gest.normal, día 20º (n=15)	0,3353	0,21	0,02	0,96
G. Gest.día 14º + 5-HT I (n=9)	4,4488	4,07	1,00	14,00
H. Gest.día 16º + 5-HT I (n=9)	14,0333	5,10	3,00	74,90
I. Gest.día 18º + 5-HT I (n=10)	3,9830	4,25	0,20	7,10
J. Gest.día 20º + 5-HT I (n=10)	4,3440	4,10	1,90	9,80
K. Gest.día 14º + 5-HT II (n=8)	13,9875	12,70	5,20	24,10
L. Gest.día 16º + 5-HT II (n=10)	16,3890	16,25	5,90	28,00
M. Gest.día 18º + 5-HT II (n=10)	10,2060	8,83	5,10	23,90
N. Gest.día 20º + 5-HT II (n=9)	11,1377	13,80	1,54	21,70
O. Gest.día 14º + 5-HT III (n=8)	80,44	64,30	41,50	193,10
P. Gest.día 16º + 5-HT III (n=10)	79,62	79,95	32,30	158,90
Q. Gest.día 18º + 5-HT III (n=10)	56,22	65,70	11,10	94,10
R. Gest.día 20º + 5-HT III (n=8)	41,3625	39,55	3,70	83,30

gestantes "normales" y las gestantes previamente tratadas con serotonina, sea cual sea, la dosis aplicada de ésta.

- A.5.- La administración de serotonina exógena a ratas gestantes, hace aumentar las tasas de serotonina circulante, revelándose diferencia significativa entre los grupos inyectados, de conformidad con la dosis de serotonina previamente aplicada.
- A.6.- En la práctica, se puede asegurar, estadísticamente, que hay una clara invariabilidad de las tasas de serotonina circulante, a lo largo del embarazo de la rata, no difiriendo las cifras halladas, desde los días 14º a 20º.
- A.7.- Sin embargo, cuando se inyectan dosis altas de 5-HT, se aprecia una disminución de la cifra circulante, a lo largo del embarazo, que es francamente acusada en el día 20º (Gráfica I).

En el cuadro adjunto, se esquematiza, enfrentando todos los grupos experimentales entre sí, este análisis estadístico. (Tabla III).

T A B L A III

PRUEBA DE WILCOXON PARA LOS VALORES DE SEROTONINA EN SANGRE DE RATAS

Comparación de los distintos grupos entre sí: Se expresan sólo los que difieren significativamente.

Grupos	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R
A						*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
B						*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
C						*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
D						*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
E						*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
F						*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
G										*	*	*	*	*	*	*	*
H											*			*	*	*	*
I										*	*	*	*	*	*	*	*
J										*	*	*	*	*	*	*	*
K														*	*	*	*?
L												*?		*	*	*	*?
M														*	*	*	*
N														*	*	*	*
O															*?		
P																	*
Q																	

Para la identificación de los grupos, consúltese la tabla 2

* Diferencia significativa entre estos grupos.

B.- Serotonina en Utero

B.1.- 5-HT en fase de estro y diestro.

La diferencia en el contenido de 5-HT uterino, en estas condiciones, no resulta significativa. En estro hay cifras medias de 2 mcg/g. y en diestro, de 1'82 mcg/g.

B.2.- 5-HT en Utero gestante normal.

Como se deduce del estudio estadístico, no existe diferencia significativa en el contenido de serotonina, a lo largo de los distintos días de gestación estudiados.

En la tabla nº 4 representamos los valores y el estudio de Varianza del contenido de serotonina en útero, a lo largo de la gestación (días 14º, 16º, 18º y 20º).

B.3.- 5-HT en útero, tras la aplicación previa de 5-HT exógena.

En la tabla nº 5 se representan los valores promedio, mediano, mínimo y máximo y, asimismo, en las tablas 6, 7 y 8, los análisis de varianza correspondientes a la "captación" de 5-HT por parte del útero gestante cuando la rata es inyectada, previamente, con dosis mínima, media y alta (I, II y III) de esta sustancia. A pesar de que se asiste a un incremento en la tasa de serotonina del útero, directamente proporcional a la edad de gestación, la diferencia no resulta estadísticamente significativa.

Sin embargo, si se comprueba que cuanto más alta es la dosis de serotonina, la "captación" de ella por el útero gestante también es mayor. Esta "captación" se reve-

la que es altamente significativa en relación con la dosis inyectada (tablas 9, 10, 11 y 12). El contraste de las diversas regresiones de las tablas 9, 10, 11 y 12 -que se incluye en la tabla 13- así como el análisis de varianza en el que se incluyen los diversos componentes de la misma (días de gestación y dosis de 5-HT), demuestra que, en efecto, la gestación no tiene influencia en cuanto a un efecto "captador" de sustancia por el útero y que dicha "captación" es tanto mayor cuanto más dosis de 5-HT se administra a la rata embarazada (tabla 13).

Asimismo se demuestra que la curva representativa del fenómeno de captación, en función de las dosis, es una parábola de 2º grado ($F = 9'0728$) y que hay un claro paralelismo entre las 4 curvas representativas (F del resulto = $0'4864$) (tabla 13) (Gráfica II).

La "captación", pues depende sólo de la dosis de serotonina administrada, y no de la edad de la gestación y, dentro de cada grupo investigado, guarda un perfecto paralelismo.

Serotonina ($\mu\text{g/g}$) encontrada en útero de rata (testigo) en función de los días de gestación. Valores medios y elaboración estadística de los datos.

Días de gestación	N	$\sum [x]$	\bar{x}	$\sum [xx]$	$\sum (x-\bar{x})^2$
14 ^o	16	16,98	1,06	46,4770	28,456975
16 ^o	16	15,61	0,97	21,0373	5,807800
18 ^o	15	17,59	1,10	25,8669	6,528894
20 ^o	13	23,89	1,84	62,8803	18,977831
	61	74,07		156,2615	59,771500

Análisis de Varianza de estos datos

Origen	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Entre días	3	6,549598	2,183199	2,081967
V. Biológica	57	59,771500	1,048623	N.S.
Total	60	66,321091		

T A B L A V

Contenido de 5-hidroxi-triptamina, en útero de ratas				
Valores medios, medianos, mínimos y máximos de serotonina ($\mu\text{gr}/\text{gr.}$)				
G R U P O S	Promedio	Mediana	Mínimo	Máximo
A. Fase de estro (n = 10)	2,0080	1,35	0,25	6,60
B. Fase de diestro (n = 11)	1,8181	1,20	0,11	5,90
C. Gest. normal. día 14 ^o (n=16)	1,0612	0,44	0,04	4,60
D. Gest. normal. día 16 ^o (n=16)	0,9756	0,86	0,06	2,37
E. Gest. normal. día 18 ^o (n=16)	1,0993	0,96	0,05	3,03
F. Gest. normal. día 20 ^o (n=13)	1,8376	1,84	0,24	4,11
G. Gest. día 14 ^o + 5-HT I (n=8)	20,1950	18,75	0,36	45,6
H. Gest. día 16 ^o + 5-HT I (n=7)	39,7500	31,9	10,6	90,6
I. Gest. día 18 ^o + 5-HT I (n=9)	57,7666	31,9	10,9	183,7
J. Gest. día 20 ^o + 5-HT I (n=8)	53,7250	59,7	19,2	74,0
K. Gest. día 14 ^o + 5-HT II (n=7)	185,9571	151,4	121,5	312,4
L. Gest. día 16 ^o + 5-HT II (n=10)	148,1400	141,05	30,7	329,6
M. Gest. día 18 ^o + 5-HT II (n=9)	122,7444	94,3	34,8	297,2
N. Gest. día 20 ^o + 5-HT II (n=9)	274,5555	119,7	51,5	957,8
O. Gest. día 14 ^o + 5-HT III (n=8)	720,9625	597,3	419,4	1667,0
P. Gest. día 16 ^o + 5-HT III (n=9)	574,0888	548,7	370,2	834,5
Q. Gest. día 18 ^o + 5-HT III (n=10)	627,1500	975,95	180,4	1270,6
R. Gest. día 20 ^o + 5-HT III (n=8)	710,5375	604,65	108,5	1836,2

Serotonina ($\mu\text{g/g}$) encontrada en útero de rata tras inyección Serotonina (dosis I) en función de los días de gestación. Valores medios y elaboración estadística de los datos.

Días de gestación	N	(x)	\bar{x}	(xx)	$\sum (x-\bar{x})^2$
14 ^o	8	161,54	20,19	4.603,9296	1.341,2254
16 ^o	7	278,25	39,75	15.672,9025	4.612,4650
18 ^o	9	519,90	57,77	53.308,7500	23.275,8600
20 ^o	8	429,80	53,72	25.854,3200	2.763,3150
	32	1.389,51		99.439,9021	31.992,8654

T A B L A VI

Análisis de Varianza de estos datos

Origen	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Entre días	3	7.111,4729	2.370,4910	2,0746
V. Biológica	28	31.992,8654	1.142,6023	N.S.
V. Total	31	39.104,3383		

Serotonina (µg/g) encontrada en útero de rata tras inyección Serotonina (II dosis) en función de los días de gestación. Valores medios y elaboración estadística de los datos.

Días de gestación	N	(x)	\bar{x}	(xx)	$\sum (x-\bar{x})^2$
14º	7	1.301,70	185,96	271.698,71	29.638,297142
16º	10	1.481,40	148,14	307.311,66	87.857,064000
18º	9	1.104,70	122,74	203.744,31	68.148,522200
20º	9	2.471,00	274,55	1422.233,94	743.807,162200
	35	6.358,80		2.204.988,52	929.451,045542

T A B L A VII

Análisis de Varianza de estos datos

Origen	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Entre días	3	120.270,790413	40.090,263471	1,3371
V. Biológica	31	929.451,045542	29.982,291791	N.S.
V. Total	34	1.049.721,836000		

T A B L A VIII

Serotonina ($\mu\text{g/g}$) encontrada en útero de rata tras inyección Serotonina (III dosis) en función de los días de gestación. Valores medios y elaboración estadística de los datos.

Días de gestación	N	(x)	\bar{x}	(xx)	$\sum (x-\bar{x})^2$
14 ^o	8	5.767,70	720,96	5.297.551,03	1.139.255,6188
16 ^o	9	4.923,80	547,09	2.889.915,84	196.159,5689
18 ^o	10	6.271,50	627,15	4.780.878,67	847.707,4450
20 ^o	8	5.684,30	710,54	5.896.715,45	1.857.807,1388
	35	22.647,30		18.865.060,99	4.040.929,7715

Análisis de Varianza de estos datos

Origen	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Entre días	3	169.839,8676	56.613,2892	0,4343
V. Biológica	31	4.040.929,7715	130.352,5732	N.S.
V. Total	34	4.210.769,6388		

T A B L A IX

Serotonina (µg/g) encontrada en útero de rata en el día 14º de gestación, tras la aplicación de Serotonina exógena. Valores medios y elaboración estadística de los datos.

Dosis Serotonina	N	(x)	\bar{x}	(xx)	$\sum (x-\bar{x})^2$
I	7	138,66	19,81	4.079,5196	1.332,863085
II	7	1.301,70	185,96	271.698,7100	29.638,297142
III	7	5.258,70	752,67	5.048.550,0300	1.082.950,074285
	21	6.709,06	319,48	5.324.328,2596	1.113.921,234512

Análisis de Varianza de estos datos

Origen	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Dosis	2	2.067.002,925869	1.033.501,462935	16,70 $p < 0'001$
V. Biológica	18	1.113.921,234512	61.884,513028	
V. Total	20	3.180.924,160381		

T A B L A X

Serotonina (ug/g) encontrada en útero de rata en el día 16º de gestación, tras la aplicación de serotonina exógena. Valores medios y elaboración estadística de los datos

Dosis serotonina	N	x	\bar{x}	xx	$(x-\bar{x})^2$
I	7	278'25	39'75	15.672'9025	4.612'465000
II	7	859'70	124'24	157.679'8900	49.625'877142
III	7	4.004'90	572'13	2.451.796'1100	160.478'394285
	21	5.152'85	245'3733	2.625.148'9025	214.716'7363

Análisis de varianza de estos datos

Origen	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Entre dosis	2	1.146.057'7318	573.028'8659	48'0378 p<0'001
Biológica	18	214.716'7363	11.928'7075	
Total	20	1.360.774'4681		

T A B L A X I

Serotonina (µg/g) encontrada en útero de rata en el día 18º de gestación, tras la aplicación de Serotonina exógena. Valores medios y elaboración estadística de los datos.

Dosis Serotonina	N	(x)	\bar{x}	(xx)	$\sum (x-\bar{x})^2$
I	7	420,50	60,07	45.357,69	20.097.654285
II	7	759,50	108,50	137.411,57	55.005,820000
III	7	4.616,40	659,48	3.591.958,34	547.508,488571
	21	5.796,40	276,0166	3.774.727,60	622.611,9627

Análisis de Varianza de estos datos

Origen	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Dosis	2	1.552.198,8297	776.099,4148	22,4373 p < 0'001
Biológica	18	622.611,9627	34.589,5534	
Total	20	2.174.810,7924		

T A B L A XII

Serotonina (µg/g) encontrada en útero de rata en el día 20º de gestación, tras la aplicación de Serotonina exógena. Valores medios y elaboración estadística de los datos.

Dosis Serotonina	N	(x)	\bar{x}	(xx)	$\sum (x-\bar{x})^2$
I	7	355,80	50,83	20.378,32	2.293,514285
II	7	2.351,10	335,87	1.414.903,13	625.235,814285
III	7	5.138,30	734,04	5.598.599,45	1.826.867,037142
	21	7.845,20	373,58	7.033.880,90	2.454.396,365712

Análisis de Varianza de estos datos

Origen	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Dosis	2	1.648.667,2469	824.333,6234	6,0454 p < 0'01
Biológica	18	2.454.396,365712	136.355,353650	
Total	20	4.103.063,6124		

Serotonina (µg/g) encontrada en útero de rata. Contraste de regresiones tras la administración de Serotonina exógena en periodo de gestación. Elaboración estadística de los datos.

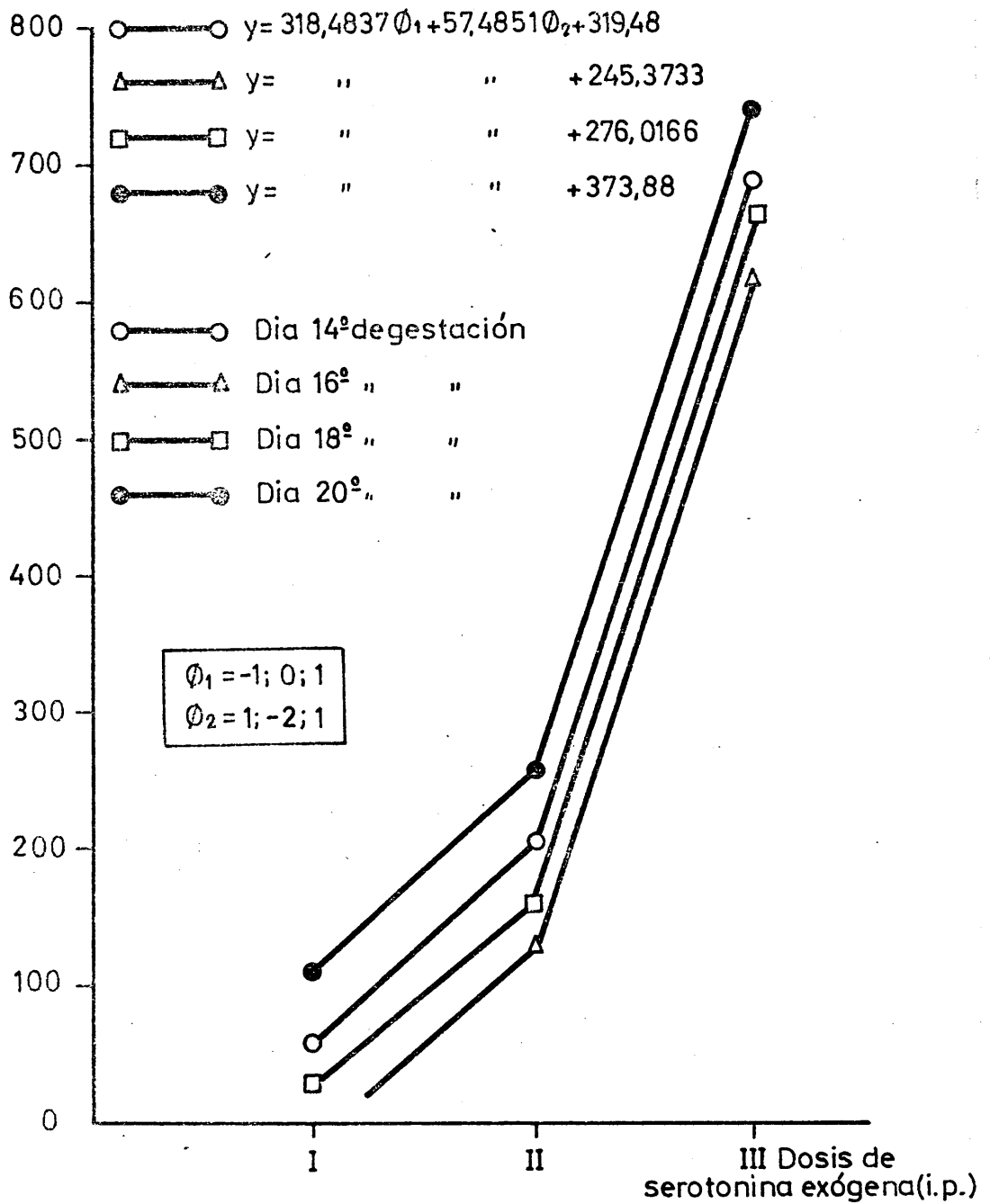
Dosis Serotonina	Gest. 14º (x)	Gest. 16º (x)	Gest. 18º (x)	Gest. 20º (x)	
I	138,66	278,25	420,50	355,80	1.193,21
II	1.301,70	869,70	759,50	2.351,10	5.282,00
III	5.258,70	4.004,90	4.616,40	5.138,30	19.028,30
	6.709,06	5.152,85	5.796,40	7.845,20	25.503,51

T A B L A XIII

Análisis de Varianza de estos datos

Componentes	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Entre gestac.	3	195.309,9821	65.103,3273	1,0639 N.S.
" dosis	2	6.235.350,0316	3.117.675,0158	50,9511 p < 0,001
Apr. Lin.	1	5.680.186,3447	5.680.186,3447	92,8293 p < 0,001
Apr. Cuadr.	1	555.163,6870	555.163,6870	9,0728 p < 0,01
Resto	6	178.576,7022	29.762,7837	0,4864 N.S.
V. Biológica	72	4.405.646,2992	61.189,5319	
V. Total	83	11.014.883,0154		

Mcg./gramo



Curvas de regresión teóricas Dosis-Efecto del contenido de serotonina (5-hidroxi-triptamina) del útero de rata, según el tiempo de gestación, tras aplicación previa de serotonina exógena.

GRAFICA II

C.- Serotonina en Placenta

C.1.- Serotonina placentaria en gestantes normales.

La tabla nº 14 expresa los valores de 5-HT medios, medianos, mínimos y máximos, tanto en los animales testigos como en los inyectados con distintas dosis de la amina.

En las ratas gestantes normales, la tasa de 5-HT placentaria desciende significativamente a lo largo de la gestación. La tabla nº 15 representa el análisis de varianza de los valores hallados, demostrando que, en efecto, la diferencia entre los diversos días de la gestación es estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Este descenso de la tasa de serotonina placentaria guarda una correspondencia lineal con la edad del embarazo y la expresión del mismo figura en la gráfica nº III.

C.2.- Serotonina placentaria tras la aplicación de 5-HT exógena.

La inyección previa de 5-HT hace aumentar la tasa de serotonina placentaria de forma altamente significativa, careciendo de significación las diferencias que se aprecian entre los días de gestación, aunque se aprecia una clara tendencia a incrementar la "captación de serotonina conforme progresa el embarazo. Solamente en el caso de la 2ª dosis de serotonina esta tendencia a una mayor captación en el último día de la gestación resulta probablemente significativa pero, sin embargo, hay que aceptarla con reservas porque la variabilidad de este grupo es mucho mayor que la del resto.

En las tablas nº 16, 17 y 18 se exponen los correspondientes análisis de varianza en función de los días de gestación, tras las inyecciones de serotonina exógena.

T A B L A XIV

Contenido de 5-hidroxi-triptamina, en placenta de rata				
Valores medios, medianos, mínimos y máximos de serotonina ($\mu\text{gr}/\text{gr.}$)				
G R U P O S	Promedio	Mediana	Mínimo	Máximo
C. Gest. testigo día 14 ^o (n=17)	1,5935	1,34	0,04	4,40
D. Gest. testigo día 16 ^o (n=16)	0,6368	0,58	0,11	1,20
E. Gest. testigo día 18 ^o (n=16)	0,6281	0,49	0,06	2,32
F. Gest. testigo día 20 ^o (n=13)	0,1261	0,11	0,01	0,29
G. Gest. día 14 ^o + 5-HT I (n=7)	6,3014	4,6	3,8	10,4
H. Gest. día 16 ^o + 5-HT I (n=9)	9,2088	5,6	3,6	25,9
I. Gest. día 18 ^o + 5-HT I (n=7)	19,1428	18,9	2,3	54,9
J. Gest. día 20 ^o + 5-HT I (n=9)	14,5422	6,2	0,7	48,6
K. Gest. día 14 ^o + 5-HT II (n=7)	6,7657	6,8	4,99	9,6
L. Gest. día 16 ^o + 5-HT II (n=10)	15,2770	9,35	1,2	44,8
M. Gest. día 18 ^o + 5-HT II (n=7)	8,0857	6,5	2,5	25,5
N. Gest. día 20 ^o + 5-HT II (n=9)	37,1944	17,9	5,35	109,8
O. Gest. día 14 ^o + 5-HT III (n=10)	20,4090	18,7	5,79	45,6
P. Gest. día 16 ^o + 5-HT III (n=10)	25,1700	27,05	5,7	47,2
Q. Gest. día 18 ^o + 5-HT III (n=10)	57,0800	20,4	5,6	227,4
R. Gest. día 20 ^o + 5-HT III (n=8)	70,3750	12,65	6,6	261,3

T A B L A XV

Serotonina ($\mu\text{g/g}$) encontrada en placenta de rata (testigo) en función de los días de gestación. Valores medios y elaboración estadística de los datos.

Días de gestación	N	$\sum(x)$	\bar{x}	$\sum(xx)$	$\sum(x-\bar{x})^2$
14 ^o	17	27,09	1,59	65,5765	22,407788
16 ^o	16	10,19	0,64	7,9535	1,463744
18 ^o	16	10,05	0,63	12,2993	5,986644
20 ^o	13	1,64	0,13	0,2898	0,082908
	62	48,97		86,1191	29,941084

Análisis de Varianza de estos datos

Origen	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Entre días	3	17,499614	5,833204	11,2997 $p < 0,001$
V. Biológica	58	29,941084	0,516225	
V. Total	61	47,440698		

T A B L A XVI

Serotonina ($\mu\text{g/g}$) encontrada en placenta de rata tras inyección Serotonina en función de los días de gestación. Valores medios y elaboración estadística de los datos. I Dosis.

Días de gestación	N	$\sum(x)$	\bar{x}	$\sum(xx)$	$\sum(x-\bar{x})^2$
14 ^o	7	44,11	6,30	323,5141	45,558086
16 ^o	9	82,88	9,21	1.280,8650	517,632289
18 ^o	7	134,00	19,14	4.534,3400	1.969,197100
20 ^o	9	130,88	14,54	3.802,5104	1.899,224400
	32	391,87	9,941,2295	4.431,611875	

Análisis de Varianza de estos datos

Origen	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Entre días	3	710,802097	236,934032	1,4970 N.S.
V. Biológica	28	4.431,611875	158,271852	
V. Total	31	5.142,413972		

T A B L A XVII

Serotonina (µg/g) encontrada en placenta de rata tras inyección Serotonina (II dosis) en función de los días de gestación. Valores medios y elaboración estadística de los datos.

Días de gestación	N	$\sum x$	\bar{x}	$\sum (xx)$	$\sum (x-\bar{x})^2$
14 ^º	7	47,36	6,76	334,9330	14,508771
15 ^º	10	152,77	15,28	3.978,0597	1.644,192400
18 ^º	7	56,60	8,09	868,4000	410,748600
20 ^º	9	334,75	37,19	25.691,7625	13.240,922200
	33	591,48		30.873,1552	15.310,371971

Análisis de Varianza de estos datos

Origen	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Entre días	3	4.961,310793	1.653,770264	3,1325 p < 0,05
V. Biológica	29	15.310,371971	527,943861	
V. Total	32	20.271,682764		

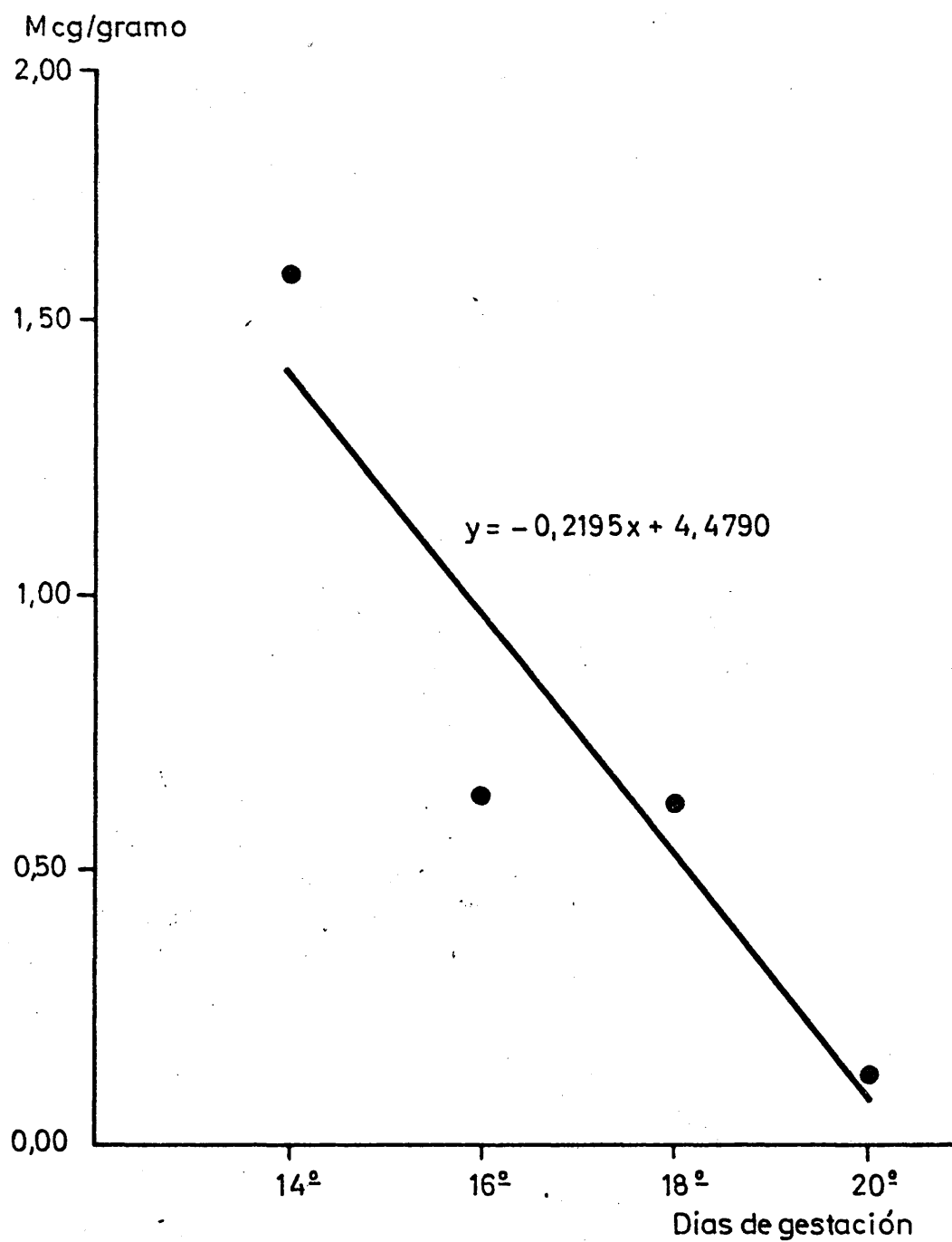
T A B L A XVIII

Serotonina ($\mu\text{g/g}$) encontrada en placenta de rata tras inyección Serotonina (III dosis) en función de los días de gestación. Valores medios y elaboración estadística de los datos.

Días de gestación	N	$\sum(x)$	\bar{x}	$\sum(xx)$	$\sum(x-\bar{x})^2$
14 ^º	10	204,09	20,41	5.427,5941	1.262,3213
16 ^º	10	251,70	25,17	8.235,7300	1.900,4410
18 ^º	10	570,80	57,08	80.111,0600	47.529,7960
20 ^º	8	563,00	70,38	123.782,7600	84.161,6350
	38	1.589,59		217.557,1441	134.854,1933

Análisis de Varianza de estos datos

Origen	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Entre días	3	16.208,3095	5.402,769833	1,3622
V. Biológica	34	134.854,1933	3.966,299802	N.S.
V. Total	37	151.062,5028		



Contenido de 5-hidroxi-triptamina en placentas de ratas gestantes, en función de la edad de gestación.
Recta de regresión teórica y promedios reales.

GRAFICA III

La "captación" de serotonina exógena por parte de la placenta guarda una correspondencia lineal con la dosis aplicada de la misma y un claro paralelismo entre los grupos.

Las tablas 19, 20, 21 y 22 son las expresiones de los análisis de varianza parciales, por días de gestación independientes y en función de las dosis de serotonina administradas.

El análisis global de varianza, incluyendo todos los componentes de la misma (gestaciones y dosis de 5-HT) y que se representa en la tabla nº 23 destaca que:

- las diferencias en cuanto a "captación" de serotonina por parte de la placenta, tras la inyección de 5-HT es independiente de la edad de gestación de la rata
- la "captación" es tanto mayor cuanto más elevada la dosis de serotonina que se inyecta a la rata gestante ($p < 0,01$).
- hay un claro paralelismo en la respuesta a las dosis inyectadas ("F" del resto = no significativo)
- la mejor representación gráfica que puede hacerse del fenómeno es la aproximación lineal (gráfica nº IV).

Nota.- Para efectuar el estudio de las regresiones en función de las dosis de serotonina inyectada hemos igualado los efectivos de cada grupo a 7, porque esta es la cifra

que representa el número de animales que posee todas las determinaciones en todos los grupos. Para prescindir de los animales necesarios se ha seguido una metodología al azar.

T A B L A XIX

Serotonina (µg/g) encontrada en placenta de rata en el día 14º de gestación tras la aplicación de Serotonina exógena. Valores medios y elaboración estadística de los datos.

Dosis Serotonina	N	(x)	\bar{x}	(xx)	$\sum (x-\bar{x})^2$
I	7	44,11	6,30	323,5141	45,558086
II	7	47,36	6,77	334,9330	14,508771
III	7	154,29	22,04	4.503,6941	1.102,922085
	21	245,76	11,70	5.162,1412	1.162,988942

Análisis de Varianza de estos datos

Origen	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Dosis	2	1.123,058087	561,529043	8,6909 $p < 0,01$
V. Biológica	18	1.162,988942	64,610497	
Total	20	2.286,047029		

T A B L A XX

Serotonina (µg/g) encontrada en placenta de rata en el día 15º de gestación tras la aplicación de Serotonina exógena. Valores medios y elaboración esta dística de los datos.

Dosis Serotonina	N	(x)	\bar{x}	(xx)	$\sum(x-\bar{x})^2$
I	7	59,98	10,00	1.196,2150	496,514942
II	7	94,31	13,47	2.536,3921	1.265,766942
III	7	159,00	24,14	5.266,7500	1.186,517142
	21	333,29	15,87	8.999,3671	2.948,999026

Análisis de Varianza de estos datos

Origen	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Dosis	2	760,738354	380,369176	2,3217
V. Biológica	18	2.948,999026	163,833279	N.S.
Total	20	3.709,737380		

F A B L A XXI

Serotonina ($\mu\text{g/g}$) encontrada en placenta de rata en el día 18º de gestación tras la aplicación de Serotonina exógena. Valores medios y elaboración estadística de los datos.

Dosis Serotonina	N	(x)	\bar{x}	(xx)	$\sum(x-\bar{x})^2$
I	7	134,00	19,14	4.534,34	1.969,1971
II	7	56,60	8,08	868,40	410,7486
III	7	482,10	68,87	75.723,77	42.520,8543
	21	672,70	32,03	81.125,51	44.900,8000

Análisis de Varianza de estos datos

Origen	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Dosis	2	14.676,88667	7.338,443334	2,9418
V. Biológica	18	44.900,80	2.494,48889	N.S.
Total	20	59.577,68667		

T A B L A XXII

Serotonina (µg/g) encontrada en placenta de rata en el día 20º de gestación tras la aplicación de Serotonina exógena. Valores medios y elaboración esta distica de los datos.

Dosis Serotonina	N	(x)	\bar{x}	(xx)	$\sum (x-\bar{x})^2$
I	7	98,58	14,08	3.049,7404	1.661,452342
II	7	311,50	44,50	25.342,7300	11.480,980000
III	7	555,40	79,48	123.739,2000	79.513,348571
	21	965,48	46,02	152.131,6704	92.655,780913

Análisis de Varianza de estos datos

Origen	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Dosis	2	14.995,718515	7.497,859258	1,4566 N.S.
V. Biológica	18	92.655,780913	5.147,543384	
Total	20	107.651,499429		

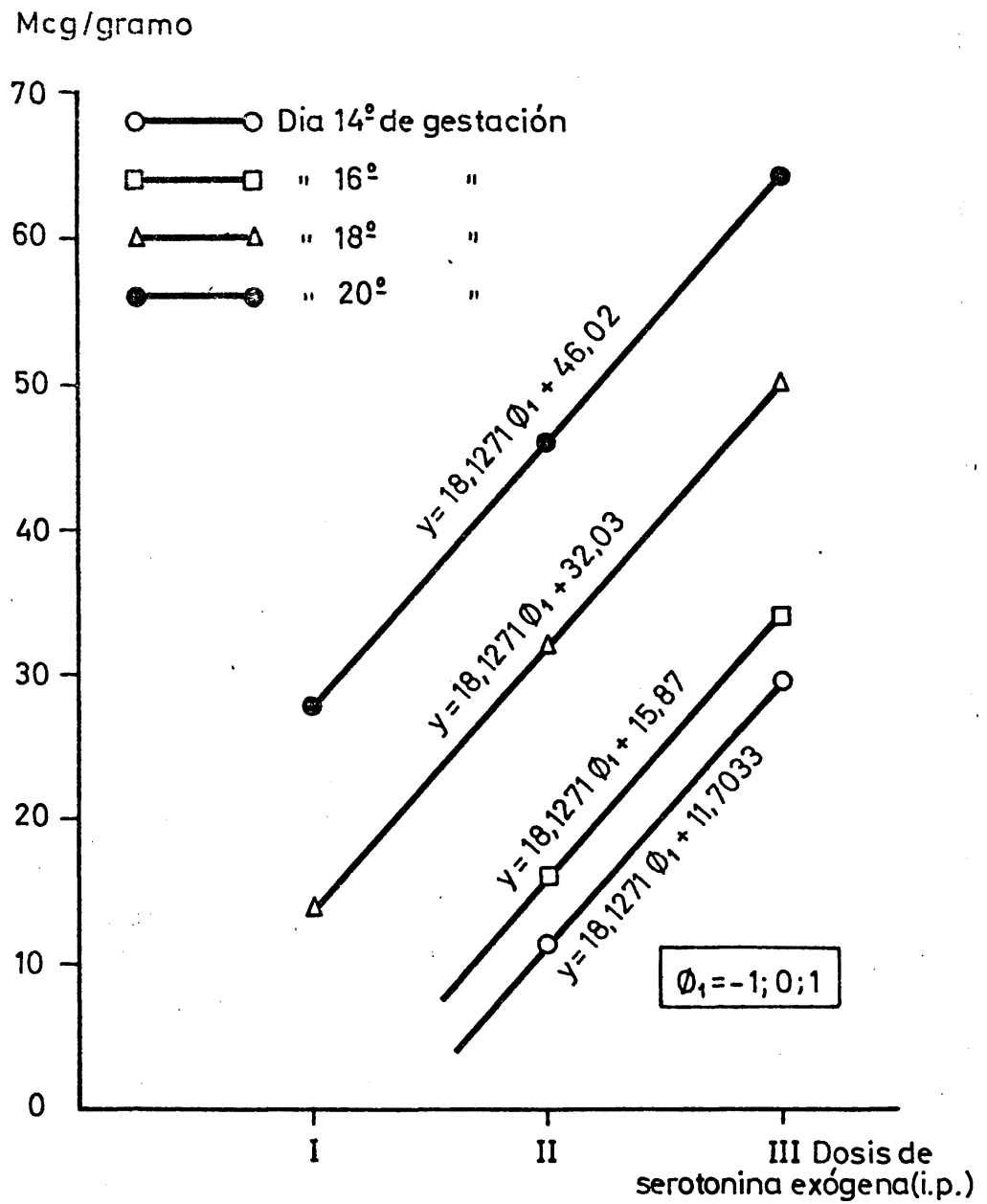
T A B L A XXIII

Serotonina (µg/g) encontrada en placenta de rata. Contraste de regresiones tras la administración de Serotonina exógena en periodo de gestación. Elaboración estadística de los datos.

Dosis Serotonina	Gest. 14º. Gest. 16º. Gest. 18º. Gest. 20º.		
	$\sum(x)$ $\sum(x)$ $\sum(x)$ $\sum(x)$		
I	44,11 69,98 134,00 98,58		
II	47,36 94,31 56,60 311,50		
III	154,29 169,00 482,10 556,40		
	245,76 333,29 672,70 966,48		
			346,67
			509,77
			1.351,79
			2.218,23

Análisis de Varianza de estos datos.

Componentes	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Entre gestac	3	15.616,809470	5.205,603156	2,6456 N.S.
" dosis	2	21.228,518225	10.614,259112	5,3945 p < 0,01
Apr. Lin.	1	18.401,225257	18.401,225257	9,3520 p < 0,001
Desviación	1	2.827,292968	2.827,292968	1,4369 N.S.
Resto	6	10.327,883394	1.721 313899	0,8748 N.S.
V.Biológica	72	141.668,568881	1.967,619012	
Total	83	188.841,779970		



Curvas de regresión teóricas Dosis-Efecto, del contenido de 5- hidroxí- triptamina en Placentas de Rata - según el tiempo de gestación- tras la aplicación previa de tres dosis progresivamente crecientes de serotonina exógena.

GRAFICA IV

D. Serotonina en feto

D:1.- En la tabla 24 se representan los valores promedio, medianos, mínimo y máximo. Las variaciones, como puede comprobarse, son muy escasas incluso a pesar de ser inyectadas las madres con 5-HT exógena. Estadísticamente se demuestra que estas cifras de serotonina fetales, mantienen una invariabilidad evolutiva, de descenso significativo, a lo largo de la edad de la gestación, sin que influya en forma alguna, la aplicación de serotonina exógena. Las tablas 25, 26, 27 y 28 dan cuenta del resultado del análisis de varianza por días de gestación -demostrándose el citado descenso significativo- y, en la tabla 29, se representa el análisis completo, incluyendo dosis y días. Se aprecia un claro paralelismo en la respuesta -de tipo parabólico descendente (la mejor aproximación teórica es la cuadrática)- sea cual sea el grupo estudiado, y la dosis de serotonina previamente aplicada. En la gráfica nº 5 se representa este fenómeno biológico.

T A B L A XXIV

Contenido de 5-hidroxi-triptamina, en fetos de ratas				
Valores medios, medianos, mínimos y máximos de Serotonina ($\mu\text{gr}/\text{gr.}$)				
GRUPOS	Promedio	Mediana	Mínimo	Máximo
C. Gest. testigo día 14 ^o (n=17)	1,5747	0,99	0,04	6,42
D. Gest. testigo día 16 ^o (n=15)	0,4955	0,41	0,04	1,28
E. Gest. testigo día 18 ^o (n=16)	0,2773	0,175	0,01	1,26
F. Gest. testigo día 20 ^o (n=13)	0,1261	0,11	0,01	0,29
G. Gest. día 14 ^o + 5-HT I (n=8)	1,3275	0,945	0,74	2,50
H. Gest. día 16 ^o + 5-HT I (n=9)	0,6177	0,65	0,04	1,20
I. Gest. día 18 ^o + 5-HT I (n=7)	0,2200	0,20	0,01	0,59
J. Gest. día 20 ^o + 5-HT I (n=8)	0,1308	0,12	0,01	0,27
K. Gest. día 14 ^o + 5-HT II (n=8)	1,3862	1,02	0,13	4,70
L. Gest. día 16 ^o + 5-HT II (n=10)	0,5100	0,41	0,15	1,00
M. Gest. día 18 ^o + 5-HT II (n=7)	0,3314	0,17	0,02	1,05
N. Gest. día 20 ^o + 5-HT II (n=7)	0,2328	0,18	0,08	0,70
O. Gest. día 14 ^o + 5-HT III (n=10)	1,1390	1,195	0,19	2,00
P. Gest. día 16 ^o + 5-HT III (n=9)	0,3344	0,33	0,06	0,77
Q. Gest. día 18 ^o + 5-HT III (n=8)	0,2500	0,135	0,05	0,64
R. Gest. día 20 ^o + 5-HT III (n=9)	0,1844	0,14	0,07	0,44

F A B L A XXV

Serotonina ($\mu\text{g/g}$) encontrada en feto de rata (testigo) en función de los días de gestación. Valores medios y elaboración estadística de los datos.

Días de gestación	N	(x)	\bar{x}	(xx)	$\sum(x-\bar{x})^2$
14 ^o	17	26,7700	1,57	89,776900	47,622000
16 ^o	15	7,4330	0,50	6,087729	2,404429
18 ^o	16	4,4370	0,28	2,880249	1,649813
20 ^o	13	1,6400	0,13	0,289800	0,082907
	61	40,2750		99,034678	51,759149

Análisis de Varianza de estos datos

Origen	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Entre días	3	20,682779	6,894259	7,5923 $p < 0,001$
V. Biológica	57	51,759149	0,908055	
Total	60	72,441953		

T A B L A XXVI

Serotonina (µg/g) encontrada en feto de rata tras inyección Serotonina en función de los días de gestación. Valores medios y elaboración estadística de los datos. I Dosis.

Días de gestación	N	(x)	\bar{x}	(xx)	$\sum (x-\bar{x})^2$
14 ^º	8	10,5200	1,33	17,762800	3,664750
16 ^º	9	5,5500	0,62	4,600000	1,165156
18 ^º	7	1,5400	0,22	0,552800	0,224000
20 ^º	8	1,0470	0,13	0,201369	0,054342
	32	18,7670		23,126969	5,118248

Análisis de Varianza de estos datos

Origen	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Entre días	3	7,002461	2,334153	12,759308 p < 0,001
V.Biológica	28	5,118248	0,182794	
Total	31	12,120709		

T A B L A XXVII

Serotonina ($\mu\text{g/g}$) encontrada en feto de rata tras inyección Serotonina (II dosis) en función de los días de gestación. Valores medios y elaboración estadística de los datos.

Días de gestación	N	(x)	\bar{x}	(xx)	$\sum (x-\bar{x})^2$
14 ^º	8	11,09	1,39	29,5335	14,159988
16 ^º	10	5,10	0,51	3,5290	0,928000
18 ^º	7	2,32	0,33	1,5620	0,793085
20 ^º	7	1,53	0,23	0,6459	0,256342
	32	20,14		35,2704	16,147415

Análisis de Varianza de estos datos

Origen	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Entre días	3	6,447372	2,149124	3,7266 p < 0,05
Biológica	28	16,147415	0,576693	
Total	31	22,594787		

T A B L A XXVIII

Serotonina (µg/g) encontrada en feto de rata tras inyección Serotonina (III dosis) en función de los días de gestación. Valores medios y elaboración estadística de los datos.

Días de gestación	N	(x)	\bar{x}	(xx)	$\sum(x-\bar{x})^2$
14 ^o	10	11,39	1,14	15,5083	2,535090
16 ^o	9	3,01	0,33	1,3657	0,359022
18 ^o	8	2,00	0,25	0,8968	0,396800
20 ^o	9	1,66	0,18	0,4274	0,121222
	35	18,06		18,1982	3,412134

Análisis de Varianza de estos datos

Origen	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Entre días	3	5,725966	1,908655	17,8999 p < 0,001
Biológica	32	3,412134	0,106629	
Total	35	9,138100		

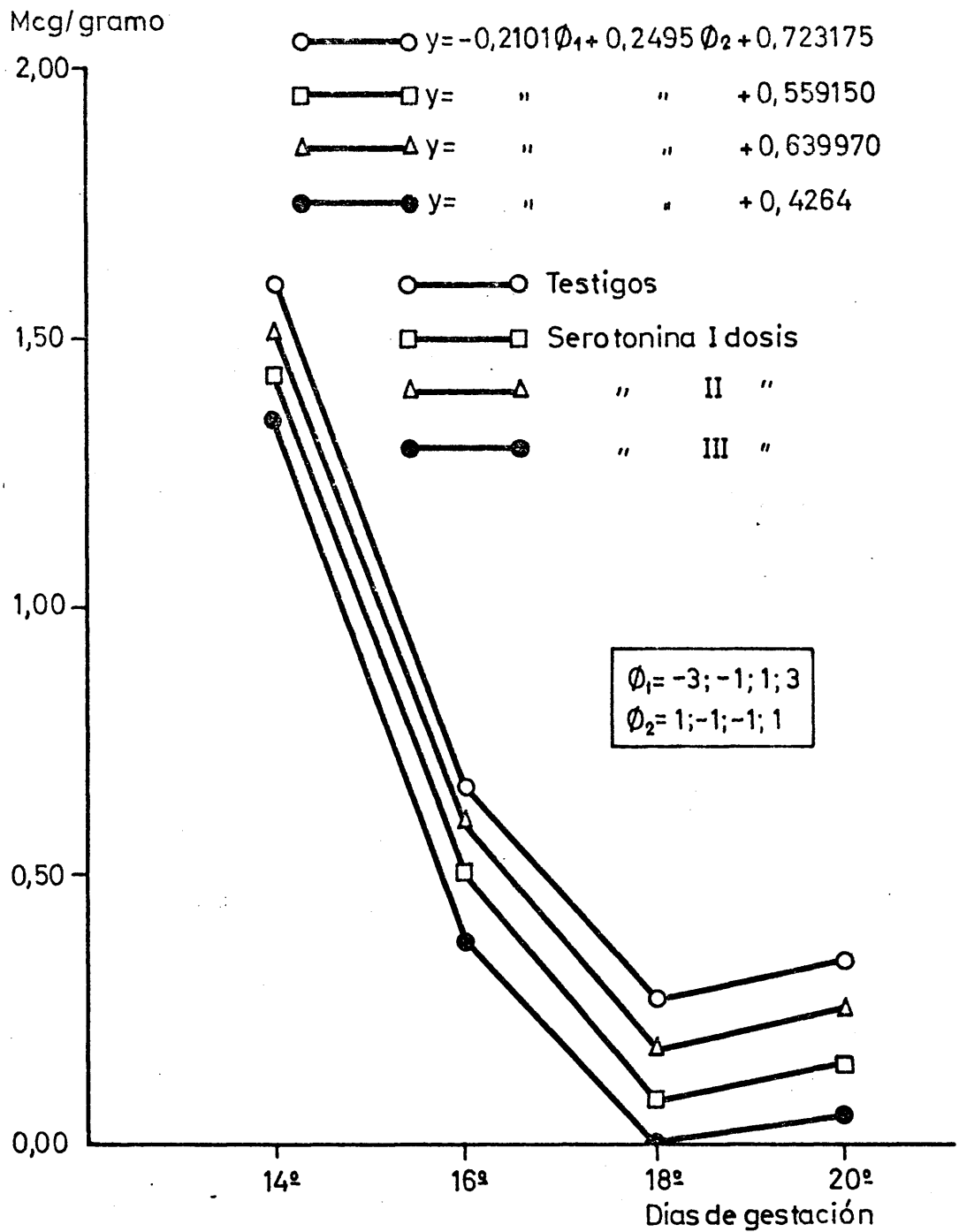
T A B L A XXIX

Serotonina (µg/g) encontrada en feto de rata. Contraste de regresiones tras la administración de Serotonina exógena en periodo de gestación. Elaboración estadística de los datos.

Días gestación	Testigo		I dosis		II dosis		III dosis	
	(x)	5-HT (x)	5-HT (x)	5-HT (x)	5-HT (x)	5-HT (x)	5-HT (x)	5-HT (x)
14 ^o	15,1200	9,5700	10,5200	6,7000	42,0100			
16 ^o	3,1930	3,5100	3,4500	2,3900	12,5430			
18 ^o	0,9970	1,5400	2,3200	1,5100	5,3570			
20 ^o	0,9400	0,9370	1,6300	1,3400	4,8470			
	20,2500	15,6570	17,9200	11,9400	65,7670			

Análisis de Varianza de estos datos

Componentes	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Entre dosis	3	1,341770	0,447256	0,78 N.S.
" días	3	32,316945	10,772315	18,8159 p < 0,001
Apr. lineal	1	24,723307	24,723307	43,1840 p < 0,001
Apr. Cuadrat.	1	6,973525	6,973525	12,1806 p < 0,001
Desviación	1	0,620113	0,620113	1,0831 N.S.
Resto Biológica	96	4,159096	0,452121	0,807182 N.S.
	96	54,961090	0,572511	
Total	111	92,778901		



Contenidos de 5-hidroxi-triptamina, en FETOS de RATA, en función de la edad de la gestación. Curvas de regresión teóricas correspondientes a animales testigos (controles) y a animales que han sido previamente inyectados con 5-hidroxi-triptamina exógena (dosis en progresión geométrica creciente)

GRAFICA V

ACTIVIDAD MONO AMINO OXIDASA

A efectos de valoración y de reflejo óptico de actividad proporcional directa, hemos empleado, como datos útiles, las diferencias entre 90 y el valor de serotonina hallado después de la incubación. Así resulta que, si haya máxima actividad MAO (100 %), se degradará teóricamente, toda la serotonina añadida, no encontrando ninguna al hacer el análisis, de donde $90 - 0 = 90$ (= 100 %).

A.- Actividad MAO, en útero no gestante

A.1.- No se revela que exista diferencia estadísticamente significativa, entre la situación estral del útero (estro o diestro).

A.2.- Tampoco se revela que exista una diferencia, estadísticamente significativa, entre los grupos incubado y testigo, aunque se observa, lógicamente, la tendencia a ser más alta la del incubado.

A.3.- Los promedios de actividad MAO, en cada grupo y situación, son respectivamente:

Actividad MAO en estro

Testigo	52,48	µgr. de 5-HT = 58,31%
Incubado	61,72	" " 5-HT = 68,58%

Actividad MAO en diestro.

Testigo 31,11 μ gr. de 5-HT = 34,57 %
Incubado 51,23 " " " = 56,92 %

El resultado del análisis estadístico se refleja en la tabla 30 en la que los efectivos de cada grupo se han igualado a N^o 14, para facilitar las operaciones de cálculo.

B.- Actividad MAO en Utero, Placenta y Feto de ratas gestantes "normales".

1.- Actividad MAO en Utero gestante

- a. Se revela una diferencia altamente significativa, entre parte testigo y parte incubada.
- b. En cambio, no se aprecia -estadísticamente- que haya diferencia en la actividad MAO, en los 4 días de gestación estudiados.

En las tablas núms. 31 y 32 se da cuenta del resultado de los análisis de varianza por días de gestación -testigo e incubado- demostrando que los promedios de actividad MAO, aunque en los días 16^o y 18^o sean más altos carecen de significación estadística. La tabla n^o 33, por el contrario, engloba el análisis completo, demostrando que, en cambio, la diferencia entre los dos grupos -incubado y testigo- si es altamente significativa ($p < 0,001$).

En la gráfica n^o 6 se representa dicho fenómeno, demostrando claramente que las oscilaciones en los diversos días de gestación analizados son poco acusadas.

T A B L A XXX

Actividad MAO deducida de la cantidad de serotonina hallada en útero de ratas testigos -no gestantes- tras adición de una cantidad constante de 5-HT. Uteros en estro y diestro, incubados y sin incubar.

Situación	Testigo (x)	Incubado (x)
Estro	734,59	864,13
Diestro	456,83	761,34
	1.191'52	1.625'47
		2.816'99

Análisis de Varianza de estos datos

Comp.	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Situaciones	1	2.587,4004	2.587,4004	2,8117 N.S.
Grupos	1	3.362,7250	3.362,7250	3,6542 N.S.
Resto	1	547,3126	547,3126	0,5947 N.S.
Biológica	52	47.851,6378	920,2238	
Total	55	54.349,0758		

T A B L A XXXI

Actividad MAO: mcg. Serotonina encontrada en útero de rata gestante (dif. entre 90 - valor hallado). Valores medios y elaboración estadística de los datos. Grupo testigo.

Días de gestación	N	(x)	\bar{x}	(xx)	$\sum (x-\bar{x})^2$
14 ^o	11	40,40	3,672727	4.911,9200	4.763,541818
16 ^o	10	148,09	14,809000	3.891,9333	1.698,868490
18 ^o	10	109,96	10,996000	3.912,1748	2.703,054640
20 ^o	13	53,20	4,092307	3.812,1476	3.594,436830
	44	351,65		16.528,1757	12.759,901778

Análisis de Varianza de estos datos

Componentes	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Entre días	3	957,871137	319,2904	1,00 N.S.
Biológica	40	12.759,901778	318,9975	
Total	43	13.717,772915		

F A B L A XXXII

Actividad MAO: mcg. Serotonina encontrada en útero de rata gestante (dif. entre 90 - valor hallado). Valores medios y elaboración estadística de los datos. Grupo incubados.

Días de gestación	N	(x)	\bar{x}	(xx)	$\sum (x-\bar{x})^2$
14 ^º	11	561,50	51,045454	31.967,0500	3.305,027272
16 ^º	10	566,15	56,615000	34.997,2853	2.944,703050
18 ^º	10	383,01	38,301000	18.218,0707	3.548,404690
20 ^º	13	608,96	46,843076	31.345,7106	2.820,150476
	44	2.119,62		116.528,1166	12.618,285488

Análisis de Varianza de estos datos

Componentes	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado Medio	F
Entre días	3	1.800,991466	600,330488	1,90 N.S.
Biológica	40	12.618,285488	315,457137	
Total	43	14.419,276954		

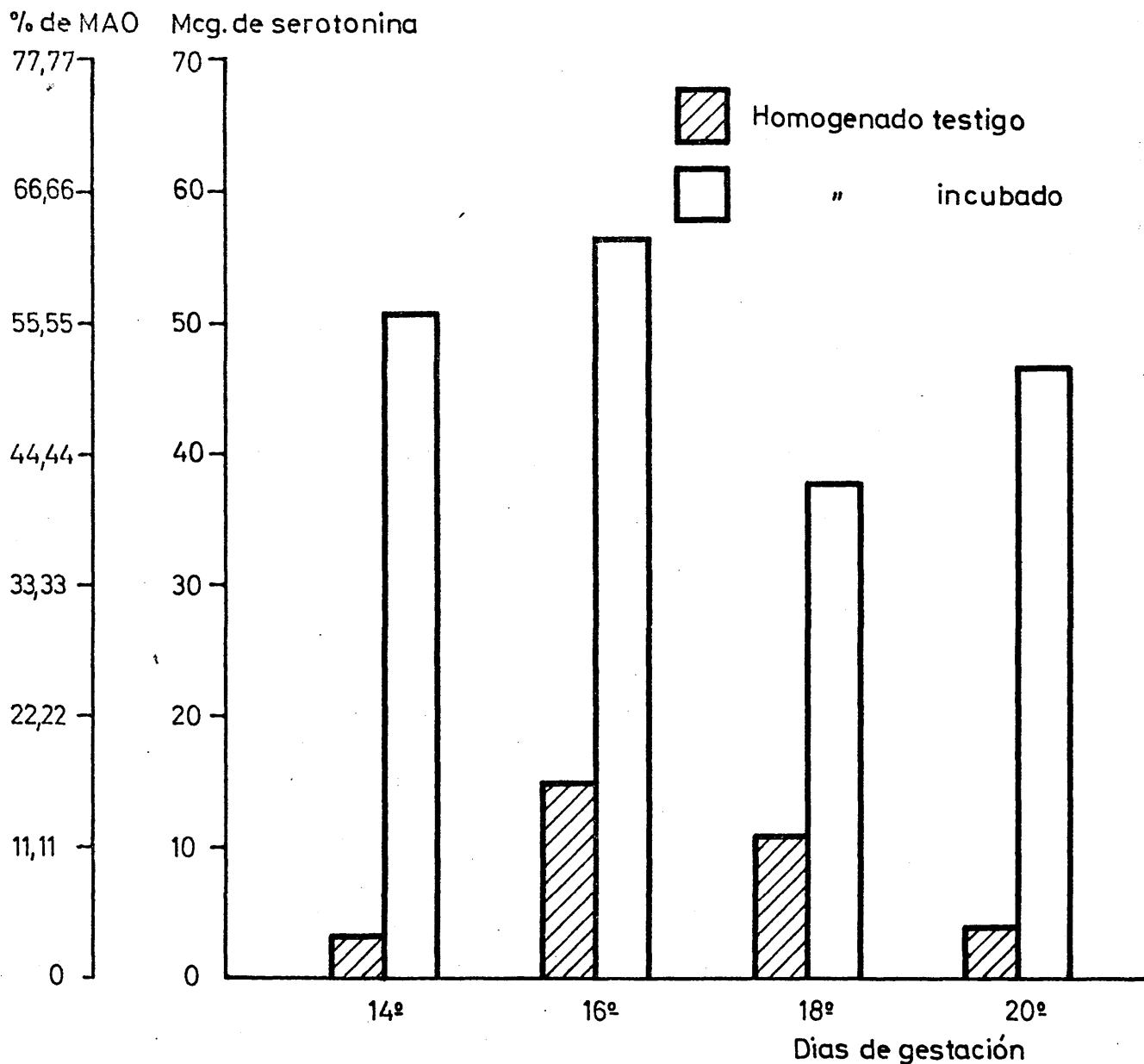
F A B L A XXXIII

Actividad MAO: mcg. Serotonina encontrada en útero de ratón gestante. Contraste de regresiones por periodo de gestación y por incubación. Elaboración estadística de los datos.

Días gestación	Testigo {x}	Incubado {x}	
14 ^o	17,20	487,50	504,70
16 ^o	148,09	566,15	714,24
18 ^o	109,96	383,01	492,97
20 ^o	40,73	471,23	511,96
	315,98	1.097,89	2.223,87

Análisis de Varianza de estos datos

Componentes	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Entre grupos	1	31.577,2181	31.577,2181	96,06 p < 0,001
" días	3	1.679,1943	559,7314	1,6974 N.S.
Resto	3	1.114,9221	371,6407	1,1270 N.S.
Biológica	72	23.741,8307	329,7476	
Total	79	58.213,1652		



Actividad MAO uterina, en función de la fecha de gestación. Niveles de serotonina encontrados en el homogenado testigo (con iproniazida) y en el homogenado incubado a pH y temperatura óptimos. Los porcentajes relativos de actividad MAO se deducen del contenido de 5-hidroxi-triptamina que aparece, tras incubarlo, a partir de 90 microgramos previamente incorporados.

GRAFICA VI

2.- Actividad MAO en Placenta

- a. En este tejido se aprecia que, conforme progresa la gestación, la actividad MAO también se incrementa, siendo la diferencia existente entre los diversos días estudiados altamente significativa (tablas núms. 34 y 35).
- b. Asimismo, se revela una diferencia altamente significativa entre las dos mitades placentarias (incubada y testigo) tal como se desprende del examen de la tabla 36.
- c. El incremento de la actividad MAO, conforme progresa la gestación, guarda una clara linealidad, puesto que es esta función algebraica la que mejor puede unir los promedios observados, tal como se deduce del examen de la tabla anterior. Además (resto = 1,6812; no significativo) hay un perfecto paralelismo, estadísticamente demostrado, entre la actividad MAO de la mitad testigo y de la mitad incubada, aunque, como se ha dicho anteriormente, la actividad MAO de este último grupo es mucho más elevada. La gráfica nº 7, es expresión de dicho fenómeno.

T A B L A XXXIV

Actividad MAO: mcg. Serotonina encontrada en placenta de rata gestante (dif. entre 90 - valor hallado). Valores medios y elaboración estadística de los datos. Grupo testigo.

Días de gestación	N	{x}	\bar{x}	{xx}	$\sum (x-\bar{x})^2$
14 ^o	11	23,52	2,362000	5.529,8840	5.479,165418
16 ^o	11	221,30	20,118181	6.455,5922	2.003,438563
18 ^o	11	233,41	21,219090	6.258,2747	1.305,526690
20 ^o	13	580,20	44,630769	32.119,8696	6.225,097292
	46	1.058,53		50.363,6205	15.013,227963

Análisis de Varianza de estos datos

Componentes	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Entre días	3	10.992,006428	3.664,002142	10,25016 p < 0,001
Biológica	42	15.013,227963	357,457808	
Total	45	26.005,234391		

T A B L A XXXV

Actividad MAO: mcg. Serotonina encontrada en placenta de rata gestante (dif. entre 90 - valor hallado). Valores medios y elaboración estadística de los datos. Grupo incubadas.

Días de gestación	N	(x)	\bar{x}	(xx)	$\sum (x-\bar{x})^2$
14º	10	519,53	51,9530	28.252,5527	1.261,410610
16º	11	633,38	57,5800	39.631,9916	3.161,971200
18º	11	800,88	72,8072	59.584,4570	1.274,568418
20º	13	1.008,16	77,5507	78.448,0158	264,432292
	45	2.961,95		205.917,0171	5.962,382520

Análisis de Varianza de estos datos

Componentes	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Entre días	3	4.995,794524	1.665,264841	11,44534 p < 0,001
Biológica	41	5.962,382520	145,497134	
Total	44	10.958,177044		

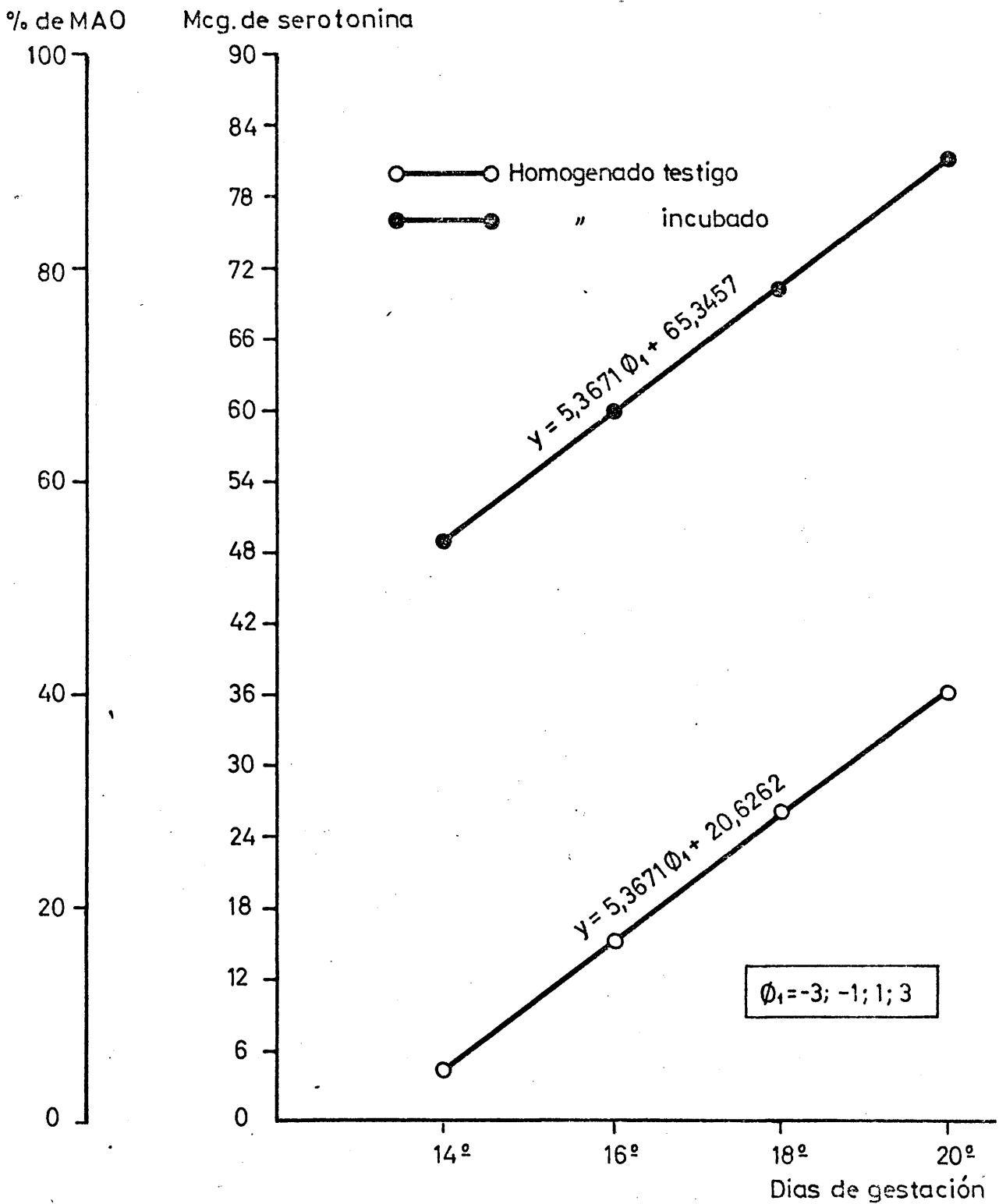
T A B L A XXXVI

Actividad MAO: mcg. Serotonina encontrada en placenta de rata gestante.
 Contraste de regresiones por período de gestación y por incubación.
 Elaboración estadística de los datos.

Días gestación	Testigo [x]	Incubado [x]
14º	0,45	519,53
15º	193,33	585,02
18º	219,95	748,39
20º	411,32	760,94
	519,98	778,35
		968,35
		1.172,26
	825,06	2.613,88
		3.438,94

Análisis de Varianza de estos datos

Componentes	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Entre grupos	1	39.998,462405	39.998,4624	165,57
" días	3	11.576,303605	3.858,7678	p < 0,001
Apr. Lineal	1	11.522,304964	11.522,3049	p < 0,001
Desv.	2	53,9987	26,9993	0,1117
				N.S.
Resto	3	1.218,413185	406,1377	1,6812
Biológica	72	17.392,909960	241,568193	N.S.
Total	79	70.186,089155		



Actividad MAO placentaria, en función de la fecha de gestación. Rectas teóricas de regresión del homogenado testigo (con iproniazida) y del homogenado placentario incubado a pH y temperatura óptimos. La actividad MAO se deduce del contenido de 5-hidroxi-triptamina que aparece tras incubarlo (a partir de 90 microgramos adicionados)

GRAFICA VII



3.- Actividad MAO en fetos.

- a. Se revela la existencia de mayor actividad MAO, conforme progresa la gestación. Esta mayor actividad resulta más acusada cuando el estudio se realiza sobre la parte incubada ($p < 0'001$) que sobre la parte no incubada ($p < 0'05$) (tablas nº 37 y 38).
- b. Asimismo, se revela que hay una clara diferencia de actividad -estadísticamente significativa- entre las mitades orgánicas incubadas y no incubadas (tabla nº 39).
- c. Así como en la placenta se veía una tendencia aumentativa de la actividad MAO de tipo rectilíneo, en el feto se aprecia que la mejor aproximación algebraica de los puntos medios, es una parábola de 2º grado (tabla anterior) indicando que, en el feto, la actividad MAO, tiene tendencia a acercarse a los niveles de partida, en las pos

La gráfica nº 8, es representativa de esta tendencia.

T A B L A XXXVII

Actividad MAO: mcg. Serotonina encontrada en feto de rata gestante (diferencia entre 90 - valor hallado). Valores medios y elaboración estadística de los datos. Grupo testigo.

Días de gestación	N	(x)	\bar{x}	(xx)	$\sum (x-\bar{x})^2$
14 ^º	11	6,85	0,622727	17.335,5571	17.331,291418
16 ^º	11	197,10	17,918181	4.714,4028	1.182,729163
18 ^º	11	392,08	39,208000	17.333,9148	3.358,757854
20 ^º	13	379,79	29,214615	18.712,0353	7.616,616523
	46	975,82		58.095,9100	29.489,394958

Análisis de Varianza de estos datos

Componentes	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Entre días	3	7.905,978685	2.635,3262	3,7533 p < 0,05
Biológica	42	29.489,394958	702,1284	
Total	45	37.395,373643		

T A B L A XXXVIII

Actividad MAO: mcg. Serotonina encontrada en feto de rata gestante (diferencia entre 90 - valor hallado). Valores medios y elaboración estadística de los datos. Grupo incubados.

Días de gestación	N	[x]	\bar{x}	[xx]	$\sum (x-\bar{x})^2$
14 ^o	11	17,13	1,557272	16.457,3813	16.430,705218
16 ^o	11	492,64	44,785454	23.970,9854	1.907,879072
18 ^o	11	717,32	55,210909	49.522,4776	2.745,388290
20 ^o	13	842,89	54,837692	55.641,4715	990,429030
	46	2.069,98		145.592,3158	22.074,401610

Análisis de Varianza de estos datos

Componentes	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Entre días	3	30.369,714178	10.123,238059	19,26104 p < 0,001
Biológica	42	22.074,401610	525,580990	
Total	45	52.444,115791		

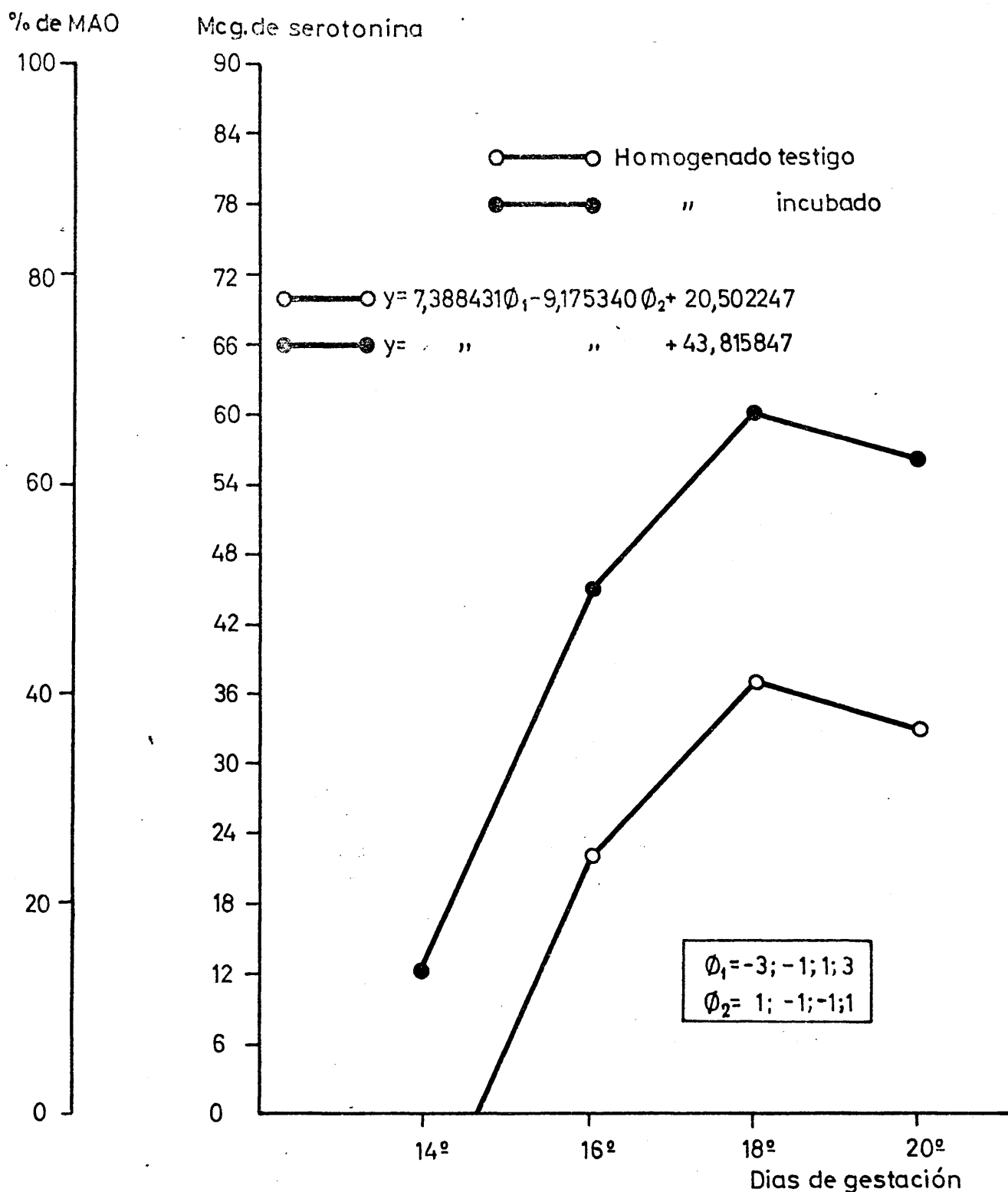
T A B L A XXXIX

Actividad MAO: mcg. Serotonina encontrada en feto de rata gestante.
 Contraste de regresiones por período de gestación y por incubación.
 Elaboración estadística de los datos.

Días gestación	Testigo [x]	Incubado [x]
14º	6,85	17,13
16º	197,10	492,54
18º	392,08	717,32
20º	256,88	700,85
	23,98	589,74
	1.109,40	957,73
	852,91	1.927,94
		2.790,85

Análisis de Varianza de estos datos

Componentes	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Entre grupos	1	12.889,6466	12.889,6466	20,95 p < 0,001
" días	3	31.553,2173	10.551,0724	17,15 p < 0,001
Apr. Lineal	1	24.019,1268	24.019,1268	39,05 p < 0,001
Apr. Cuadra.	1	7.408,4455	7.408,4455	12,04 p < 0,001
Desv.	1	225,6450	225,6450	0,37 N.S.
Resto Biológica	3	4.454,2124	1.484,7374	2,41 N.S.
	80	49.207,3722	615,0921	
Total	87	98.204,4485		



Actividad MAO fetal, en función de la fecha de gestación. Curvas de regresión teóricas, del homogenado testigo (con iproniazida) y del homogenado fetal incubado a pH y temperatura óptimos. La actividad MAO porcentual se deduce del contenido de 5-hidroxi-triptamina que aparece, tras incubar (a partir de 90 microgramos que se adicionan a cada muestra)

GRAFICA VIII

A.- Actividad MAO, en útero, en animales tratados con 5-HT exógena.

Introducción

- 1º. Según demostramos anteriormente, el útero posee una gran capacidad de "captación" de la serotonina aplicada a la madre, en vida.
- 2º. Al aplicar esta misma sistemática a los úteros procedentes de ratas inyectadas con 5-HT, nos encontramos con que, dado que el útero tiene una gran capacidad de "captación" de la serotonina exógena, que es función lineal-parabólica, según dijimos- de la dosis aplicada, nos vemos precisados a introducir una corrección de los valores, teniendo en cuenta, la serotonina que ha "captado" el útero, por la inyección de esta sustancia.
- 3º. Por eso, las diferencias, las hemos formado, no de 90 menos el valor hallado en cada tubo, sino de [90 + la serotonina "captada", en función del peso del órgano y los promedios de "captación" por dosis y día] menos el valor hallado en el tubo. Esta maniobra sigue teniendo un error; el que se deriva de los diferentes pesos de los úteros utilizados. Pero este error queda enjugado, al tener en cuenta que hacemos un estudio comparativo de "testigo" y de "incubado", puesto que, en ambos grupos, los pesos son idénticos, ya que el órgano se divide, sistemáticamente, en dos partes.

Dosis I de Serotonina

1. No se revela, estadísticamente, que haya diferencia de actividad MAO, entre los días de gestación, ni en testigos ni en incubados. La valoración se ha efectuado solamente con los días 16º, 18º y 20º, porque en el día 14º sólo existe una observación (tablas núms. 40 y 41).
2. Comparadas las regresiones de TESTIGOS y de INCUBADOS, entre sí, aparece, estadísticamente, una clara diferencia, entre ambos grupos, demostrándose -lógicamente- una mayor actividad MAO en el incubado (tabla nº 42).

Dosis II de Serotonina

1. En el grupo "testigo" no aparece diferencia de actividad MAO, estadísticamente significativa, entre los diversos días examinados (14º, 16º, 18º y 20º) (Tabla nº 43).
2. En la mitad incubada, en cambio, aparece una diferencia significativa de actividad MAO, entre los días de gestación cuyo sentido es de gran aumento de actividad en los días 16º y 18º, que difieren significativamente de la encontrada en el día 14º. En el día 20º sigue apreciándose una alta actividad MAO, pero estadísticamente no se revela como claramente distinta de la de los demás días (tabla nº 44).
3. La comparación de regresiones de los grupos "testigo" e "incubado", demuestra -estadísticamente- una gran diferencia de actividad entre los dos grupos. La mayor actividad MAO -como antes- se aprecia en la mitad incubada (ta

bla nº 45).

Dosis III de Serotonina

1. Las conclusiones de la dosis III son superponibles, en todo, a las de la Dosis I. (Tablas núms. 46, 47 y 48).

En la gráfica nº 9, se representa la actividad MAO uterina en los diversos días de gestación y tras la inyección de las 3 dosis de 5-HT.

T A B L A XL

Actividad MAO en útero de rata gestante s/edad gestación tras aplicación Serotonina I dosis. Elaboración estadística de los datos. Los datos se obtienen restando la serotonina hallada en el tubo, de la cantidad añadida. (*)

Edad gestación	N	(x)	\bar{x}	(xx)	$\sum (x-\bar{x})^2$
16 9	4	74,24	18,56	1.584,1758	206,281400
18 9	4	52,17	13,04	4.404,0593	3.723,632075
20 9	4	52,30	13,07	2.137,7094	1.453,886900
	12	178,71		8.125,9445	5.383,800375

Análisis de Varianza de estos datos

Origen	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Edades	2	80,705450	40,352725	0,0674 N.S.
Biológica	9	5.383,800375	598,200041	
Total	11	5.464,505825		

(*) A esta cantidad añadida se le suma la "captada" por el órgano tras la inyección de Serotonina de acuerdo con el peso del órgano. Grupo Testigo.

T A B L A X L I

Actividad MAO en útero de rata gestante s/edad gestación, tras aplicar Serotonina I dosis. Elaboración estadística de los datos. Grupo Incubado. Los datos se obtienen restando la serotonina hallada en el tubo, de la (*)

Edad gestación	N	$\sum (x)$	\bar{x}	$\sum (xx)$	$\sum (x-\bar{x})^2$
16 ^o	4	191,47	47,87	10.635,9887	1.470,798475
18 ^o	4	157,28	39,32	6.615,3370	431,087400
20 ^o	4	256,73	64,18	17.951,9669	1.474,393675
	12	605,48		35.203,2926	3.376,279550

Análisis de Varianza de estos datos

Origen	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Edades	2	1.276,510516	638,255258	1,7014 N.S.
Biológica	9	3.376,279550	375,142172	
Total	11	4.652,790066		

(*) cantidad añadida. A esta suma la "captada" por el órgano tras la inyección de serotonina de acuerdo con el peso del órgano.

T A B L A XLII

Actividad MAO en útero de rata gestante, s/edad de gestación, tras aplicar Serotonina I dosis. Contraste de regresiones. Elaboración estadística de los datos.

Edad gestación	Mitad testigo (\bar{x})	Mitad incubado (\bar{x})	
16 ^o	74,24	191,47	265,71
18 ^o	52,17	157,28	209,45
20 ^o	52,30	256,73	309,03
	178,71	605,48	784,19

Análisis de Varianza de estos datos

Origen	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Entre grupos	1	7.588,859704	7.588,859704	15,59 p < 0,001
" días	2	623,249433	311,624716	0,64 N.S.
Resto	2	733,966533	366,983266	0,75 N.S.
Biológica	18	8.760,079925	486,671106	
Total	23	17.706,155595		

T A B L A XLIII

Actividad MAO en útero de rata gestante, s/edad de gestación, tras aplicar Serotonina II dosis. Elaboración estadística de los datos. Grupo testigo. Los datos se obtienen restando la serotonina hallada en el tubo, de la (*)

Edad gestación	N	(x)	\bar{x}	(xx)	$\sum (x-\bar{x})^2$
14 ^o	4	85,0040	21,25	2.763,188176	956,768172
16 ^o	7	297,6900	42,52	15.822,774500	3.162,869342
18 ^o	5	69,600	13,92	3.481,966200	2.513,134200
20 ^o	7	86,98	12,42	7.545,967400	6.465,178771
	23	539,2740		29.613,896276	13.097,950485

Análisis de Varianza de estos datos

Origen	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Entre edades	3	3.871,752439	1.290,584146	1,87 N.S.
Biológica	19	13.097,950485	689,365815	
Total	22	16.969,702924		

(*) cantidad añadida. A esta suma la "captada" por el órgano, tras la inyección de serotonina, de acuerdo con su peso.

T A B L A XLIV

Actividad MAO en útero de rata gestante, s/edad de gestación, tras aplicar Serotonina II dosis. Elaboración estadística de los datos. Grupo incubado. Los datos se obtienen restando la serotonina hallada en el tubo de la (*)

Edad gestación	N	(x)	\bar{x}	(xx)	$\sum (x-\bar{x})^2$
14º	4	45,44	11,61	2.036,3216	1.497,153200
16º	7	517,86	73,98**	39.616,8522	1.305,569400
18º	5	303,60	60,72**	20.718,4634	2.283,871400
20º	7	295,25	42,18	17.450,2239	4.997,000685
	23	1.163,15		79.821,8611	10.083,594685

Análisis de Varianza de estos datos.

Origen	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Entre días	3	10.915,748045	3.638,582681	6,8559 p < 0,01
Biológica	19	10.083,594685	530,715509	
Total	22	20.999,342730		

(*) cantidad añadida. A esta cantidad añadida (90 µg) se le suma la "captada" por el órgano tras la inyección de serotonina de acuerdo con su peso

(**) Diferencia significativa del día 14º.

T A B L A XLV

Actividad MAO en útero de rata gestante,s/edad de gestación, tras aplicar Serotonina II dosis. Contraste de regresiones. Elaboración estadística de los datos

Edad gestación	Mitad testigo (x)	Mitad incubado (x)	
14º	85'0040	46'44	131'4440
15º	297'5900	517'86	815'5500
18º	69'60000	303'60	373'2000
20º	86'9800	295'25	382'2300
	539'2740	1.163'15	1.702'4240

Análisis de varianza de estos datos

Origen	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Entre grupos	1	8.461'331812	8.461'331812	13'87 p < 0'001
" días	3	11.026'532975	3.675'510992	6'02 p < 0'01
Resto	3	3.760'967509	1.253'655836	2'055 N.S.
Biológica	38	23.181'545170	610'040662	
Total	45	46.430'377467		

T A B L A XLVI

Actividad MAO en útero de rata gestante, s/edad de gestación, tras aplicar Serotonina III dosis. Elaboración estadística de los datos. Grupo testigo. Los datos se obtienen restando la serotonina hallada en el tubo, de la (*)

Edad de gestación	N	(x)	\bar{x}	(xx)	$\sum(x-\bar{x})^2$
14 ^o	6	109'59	18'26	3.785'2195	1.783'558150
16 ^o	6	- 49'07	- 8'18	19.065'3553	18.664'044483
18 ^o	7	278'47	39'78	43.341'4627	32.263'528285
20 ^o	6	-157'08	-26'18	88.127'0844	84.014'730000
	25	181'91		154.319'1219	136.725'860918

Análisis de Varianza de estos datos

Origen	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Entre días	3	16.269'611058	5.423'203686	0'83 N.S.
Biológica	21	136.725'860918	6.510'755281	
Total	24	152.995'471976		

(*) cantidad añadida. A esta cantidad añadida (90 µg) se le suma la "captada" por el órgano tras la inyección de serotonina de acuerdo con su peso

T A B L A XLVII

Actividad MAO en útero de rata gestante, s/edad de gestación, tras aplicar Serotonina III dosis. Elaboración estadística de los datos. Grupo incubado. Los datos se obtienen restando la serotonina hallada en el tubo, de la (*)

Edad gestación	N	(x)	\bar{x}	(xx)	$\sum(x-\bar{x})^2$
14º	6	373'46	62'24	28.655'6134	5.420'218133
16º	6	325'74	54'29	28.966'7280	11.282'303400
18º	7	632'11	90'30	74.688'3113	17.607'875285
20º	6	198'11	33'02	64.138'3985	57.597'136483
25	25	1.529'42		196.459'0512	91.907'533301

Análisis de varianza de estos datos

Origen	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Entre días	3	10.986'496443	3.662'165481	0'84 N.S.
Biológica	21	91.907'533301	4.376'549204	
Total	24	102.894'029744		

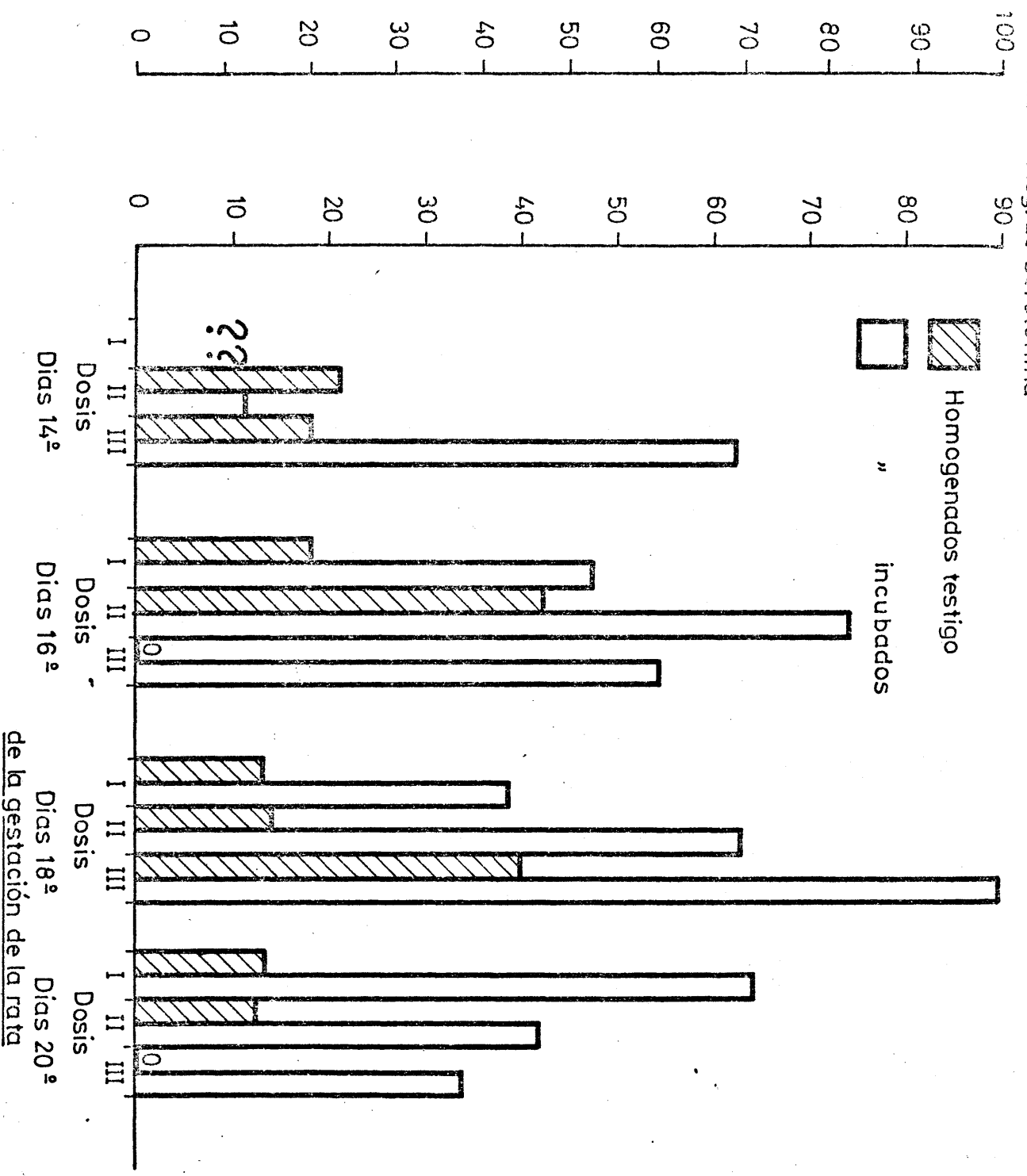
(*) cantidad añadida. A esta suma la "captada" por el órgano tras la inyección de serotonina de acuerdo con su peso.

T A B L A XLVIII

Actividad MAO en útero de rata gestante, s/edad de gestación, tras aplicar Serotonina III dosis. Contraste de regresiones. Elaboración estadística de los datos.

Edad gestación	Mitad testigo (x)	Mitad incubado (x)	
14º	109'59	373'46	483'05
16º	- 49'07	325'74	276'67
18º	278'47	632'11	910'58
20º	-157'08	198'11	41'03
	181'91	1.529'42	1.711'33

Origen	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Entre grupos	1	36.315'664002	36.315'664002	6'67 p < 0'05
Entre días	3	26.616'337675	8.872'112558	1'63 N.S.
Resto	3	639'769826	213'256608	0'04 N.S.
Biológica	42	228.633'394219	5.443'652243	
Total	49	292.205'165722		



GRAFICA IX

Actividad MAO uterina, en función de la fecha de gestación y de la dosis de serotonina exógena aplicada previamente a la rata gestante. Los microgramos de serotonina representan la cantidad de serotonina encontrada en el tubo, después de incubado el órgano adicionado de 90 microgramos de serotonina estandar. Los porcentajes de MAO son relativos y se deducen del siguiente cociente

$$\frac{\text{Cantidad de serotonina detectada}}{\text{Serotonina máxima detectada}} \times 100$$

B. VALORACION DE LA ACTIVIDAD MAO DE PLACENTA, TRAS INYECTAR SEROTONINA

1. Al igual que se hizo, en el caso del útero, se ha sumado a la serotonina adicionada a cada tubo la teóricamente correspondiente a la "captada" por el órgano, tras la inyección de 5-HT exógena. Se ha calculado a partir del peso medio del órgano y del promedio de "captación" por dosis.

2. Dosis I de Serotonina

No se revela una diferencia, estadísticamente significativa, entre los diversos días de gestación estudiados. Se ha prescindido de los datos del día 14º, porque solamente existen dos observaciones (tablas nº 49 y 50).

Sí se revela una diferencia significativa, entre TESTIGO e INCUBADO, en el sentido de mayor actividad MAO en este último (tabla nº 51).

3. Dosis II de Serotonina

En el grupo calificado de TESTIGO no se demuestra que haya diferencia, estadísticamente significativa, entre los días de gestación (14º a 20º) (tabla nº 52). En cambio, sí aparece tal diferencia en el INCUBADO. El sentido de la misma es de incremento en los días 16º y 18º -con respecto al 14º- y nuevo descenso, poco acusado, en el día 20º. Sin embargo, parece ser rectilínea ascendente la tendencia, respecto a los días (tabla nº 53).

Para asegurarlo, se ha procedido al análisis conjunto de varianza, englobando días de gestación y situaciones (testigo o incubado). Su resultado aparece en la tabla nº 54. De

ella se desprende que la diferencia entre las mitades incubada y sin incubar es altamente significativa y que, cuando se efectúa el análisis así, englobando toda la información, aparece una diferencia estadísticamente significativa en la actividad MAO de los diferentes días de gestación. El sentido de la misma es de crecimiento ascendente conforme progresa la edad de gestación, desde el día 14º al 20º. Existe, además, paralelismo en las respuestas de ambas mitades del órgano, aunque por razón del incubado la actividad de la parte sometida a dicha incubación es muy superior. (F del resto = no significativa). La expresión del fenómeno es la que se indica en la gráfica nº 10.

4. Dosis III de Serotonina

Tanto en el grupo de órgano testigo, como en la mitad incubada, no se revela que exista diferencia significativa en la cantidad de serotonina encontrada en el tubo, después de la adición del standard. Sin embargo, la tendencia al incremento de actividad MAO es apreciable, sobre todo en la mitad testigo y comparando el día 14º con los demás. En las tablas nº 55 y 56 se da cuenta del resultado del análisis de varianza, en cada mitad placentaria, demostrando la carencia de significación estadística entre días. En la tabla nº 57, hemos agrupado, para un análisis más completo, todas las variantes que entran a componer la varianza (mitades de órgano placentario y días de gestación). Se aprecia que el hecho de incubar, al igual que sucedía con las otras dosis de serotonina, hace aumentar la actividad MAO, siendo la diferencia con la mitad testigo estadísticamente

significativa. Sigue viéndose, también, que las diferencias entre los días no resultan estadísticamente significativas, quizás, por una parte, por la escasez de efectivos y, por otra, por la irregularidad de respuestas cuando el animal es inyectado con dosis tan elevadas de la amina. La razón F del componente residual de la varianza, no significativa (0,19) aboga en pro de un acusado paralelismo en las respuestas de ambas mitades, que justifica lo dicho hasta ahora. Por no ser estadísticamente significativas las diferencias entre días, no es posible el cálculo de las correspondientes rectas de regresión. Nos conformamos con efectuar la representación del fenómeno, tal como se indica en la gráfica nº 11

T A B L A XLIX

Actividad MAO en placenta de rata gestante, s/edad de gestación, tras aplicar Sero tonina I dosis. Elaboración estadística de los datos. Los datos se obtienen restando la serotonina hallada en el tubo, de la cantidad añadida. A esta cantidad añadida se le suma la "captada" por el órgano tras la inyección. Grupo testigo.

Edad gestación	N	$\sum(x)$	\bar{x}	$\sum(xx)$	$\sum(x-\bar{x})^2$
16º	4	120'53	30'132500	4.988'5087	1.356'738475
18º	4	60'20	15'050000	3.092'1014	2.186'091400
20º	7	255'20	36'457142	12.734'7454	3.430'882542
	15	435'93		20.815'4555	6.973'712417

Análisis de varianza de estos datos

Origen	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Entre edades	2	1.172'745422	586'372711	1'008999 N.S.
Biológica	12	6.973'712417	581'142701	
Total	14	8.146'457839		

T A B L A L

Actividad MAO en Placenta de rata gestante, s/edad de gestación, tras aplicar Sero tonina I dosis. Elaboración estadística de los datos. Los datos se obtienen restan do la serotonina hallada en el tubo, de la cantidad añadida. A esta cantidad añadida se le suma la "captada" por el órgano tras la inyección. Grupo Incubado.

Edad gestación	N	(x)	\bar{x}	(xx)	$\sum (x-\bar{x})^2$
16º	4	223'36	55'840000	13.445'8882	974'455800
18º	4	301'35	75'337500	22.884'0081	181'052475
20º	7	534'98	75'425714	41.937'5745	1.051'445971
	15	1.059'69		78.258'5709	2.206'964246

Análisis de varianza de estos datos

Origen	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Entre edades	2	1.198'745914	599'373457	3'26 N.S.
Biológica	12	2.205'964246	183'913687	
Total	14	3.405'711160		

T A B L A L I

Actividad MAO en placenta de rata gestante s/edad de gestación, tras aplicar serotonina I dosis. Comparación de las regresiones de las dos mitades del órgano (testigo e incubado)

Edad gestación	Mitad testigo (x)	Mitad incubado (x)	
16º	120'53	223'36	343'89
18º	50'20	301'35	351'55
20º	255'20	534'98	790'18
.	435'93	1.059'69	1.495'62

Análisis de varianza de estos datos

Origen	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Entre grupos	1	12.969'217920	12.969'217920	33'904 P < 0'001
Entre días	2	1.158'590375	579'295187	1'514 N.S.
Resto	2	1.212'901952	606'450980	1'585 N.S.
Biológica	24	9.180'676663	382'528194	
Total	29	24.521'386920		

T A B L A LII

Actividad MAO en placenta de rata gestante, s/edad de gestación, tras aplicar Sero-tonina II dosis. Elaboración estadística de los datos. Los datos se obtienen restando la serotonina hallada en el tubo, de la cantidad añadida. A esta cantidad añadida se le suma la "captada" por el órgano tras la inyección.

Edad gestación	N	(x)	\bar{x}	(xx)	$\sum(x-\bar{x})^2$
14º	4	96'60	24'15	2.533'4560	300'575000
16º	7	212'75	30'39	8.037'5309	1.571'450542
18º	5	119'94	23'99	3.271'2510	394'130280
20º	7	336'67	48'09	22.274'0375	6.081'653371
	23	755'96		36.216'2854	8.347'810193

Análisis de varianza de estos datos

Origen	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Entre edades	3	2.360'009050	768'669583	1'79 N.S.
Biológica	19	8.347'810193	439'358431	
Total	22	10.707'819243		

T A B L A L I I I

Actividad MAO en placenta de rata gestante, s/edad de gestación, tras aplicar Serotonina II dosis. Elaboración estadística de los datos. Los datos se obtienen restando la serotonina hallada en el tubo, de la cantidad añadida. A esta cantidad añadida se le suma la "captada" por el órgano tras la inyección. Grupo Incubado.

Edad gestación	N	(x)	\bar{x}	(xx)	$\sum (x-\bar{x})^2$
14º	4	195'58	49'14	9.758'3442	107'920100
16º	7	450'25	55'75	31.038'3353	776'897800
18º	5	401'34	80'27	32.315'1292	100'370080
20º	7	558'87	79'84	45.401'4929	782'110485
	23	1.617'04		118.523'8016	1.767'298455

Análisis de varianza de estos datos

Origen	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Entre edades	3	3.068'748282	1.022'916094	10'9972 P < 0'001
Biológica	19	1.767'298465	93'015708	
Total	22	4.836'046747		

T A B L A L I V

Actividad MAO en placenta de rata gestante, s/edad de gestación, tras aplicar serotonina II dosis. Comparación de las regresiones de las dos mitades del órgano (testigo e incubado).

Edad gestación	Mitad testigo (x)	Mitad incubado (x)
14º	96'60	196'58
16º	212'75	460'25
18º	119'94	401'34
20º	336'67	558'87
	765'96	1.517'04
		2.383'00

Análisis de varianza de estos datos

Origen	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Entre grupos	1	15.746'460140	15.746'460140	59'155 p < 0'001
Entre días	3	4.105'043564	1.368'347854	5'140 p < 0'01
Resto	3	1.323'713768	441'237922	1'950765 N.S.
Biológica	38	10.115'108658	266'187069	
Total	45	31.290'326130		

T A B L A LV

Actividad MAO en placenta de rata gestante, s/ edad de gestación, tras aplicar Serotonina III dosis. Elaboración estadística de los datos. Los datos se obtienen restando la serotonina hallada en el tubo, de la cantidad añadida. A esta cantidad añadida se le suma la "captada" por el órgano tras la inyección. Grupo Testigo.

Edad gestación	N	(x)	\bar{x}	(xx)	$\sum(x-\bar{x})^2$
14º	5	55'04	11'01	1.662'8814	1.057'001080
16º	6	247'23	41'20	12.202'4005	2.015'288350
18º	6	336'08	56'01	23.650'5536	4.825'592533
20º	6	133'09	22'18	27.030'3883	24.078'230283
	23	771'44		64.546'2238	31.976'112246

Análisis de varianza de estos datos

Origen	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Entre edades	3	6.695'343136	2.231'781045	1'3261 N.S.
Biológica	19	31.976'112246	1.682'953276	
Total	22	38.671'455382		

T A B L A LVI

Actividad MAO de placenta en rata gestante, s/edad de gestación, tras aplicar Sero-tonina III dosis. Elaboración estadística de los datos. Los datos se obtienen restan-do la serotonina hallada en el tubo, de la cantidad añadida. A esta cantidad añadida se le suma la "captada" por el órgano tras la inyección. Grupo Incubado.

Edad gestación	N	$\sum(x)$	\bar{x}	$\sum(xx)$	$\sum(x-\bar{x})^2$
14 ^o	5	222'97	44'59	11.225'0103	1.281'886120
16 ^o	6	424'40	70'73	30.323'3886	304'161933
18 ^o	6	473'15	78'86	39.157'4161	1.845'595683
20 ^o	6	393'55	65'59	34.770'0499	8.956'449483
	23	1.514'07		115.475'8649	12.388'093219

Análisis de varianza de estos datos

Origen	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Entre edades	3	3.417'860163	1.139'286721	1'7473 N.S.
Biológica	19	12.388'093219	652'004906	
Total	22	15.805'953382		

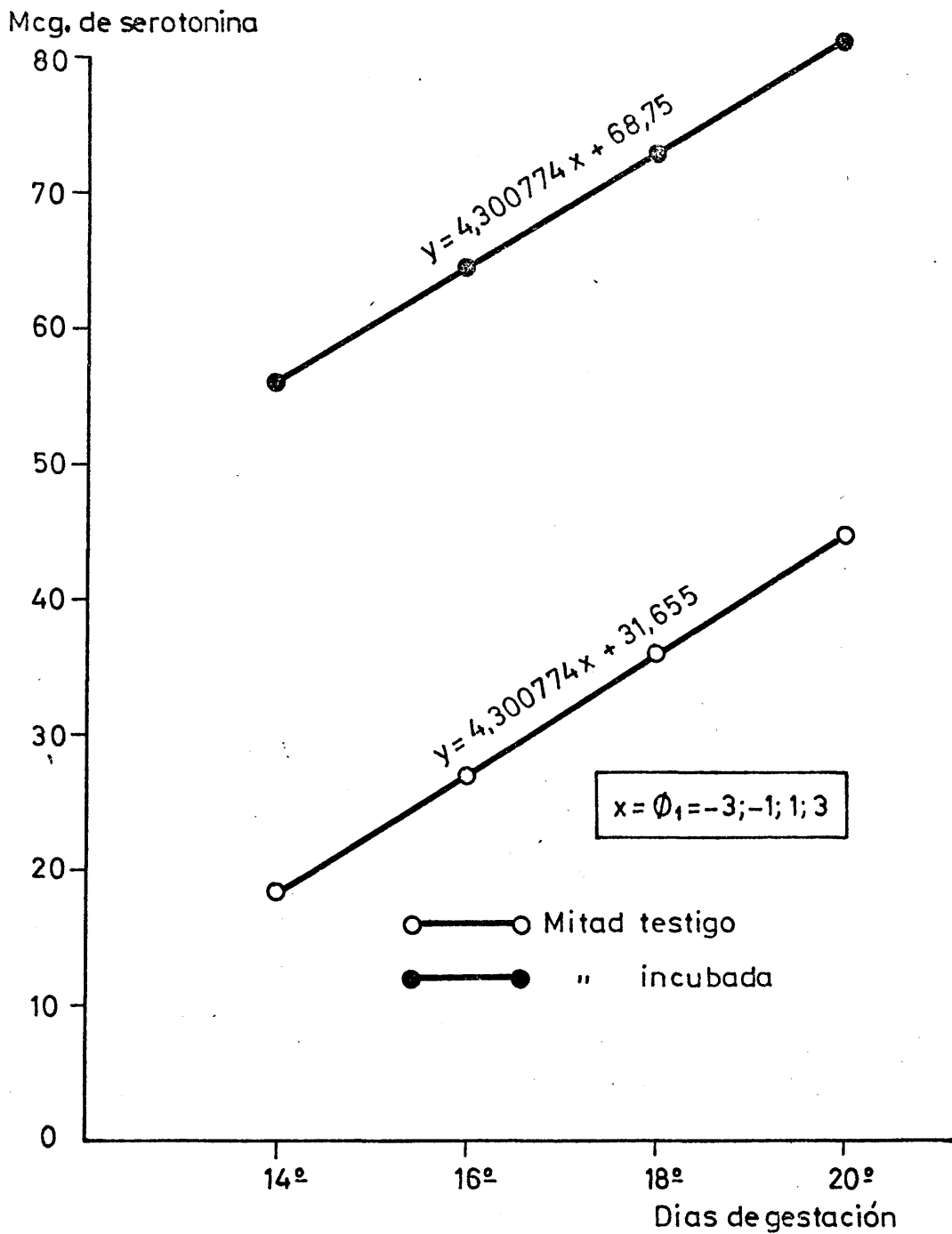
T A B L A LVII

Actividad MAO en placenta de rata gestante, s/edad de gestación, tras aplicar serotonina III dosis. Comparación de las regresiones de las dos mitades del órgano (testigo e incubado).

Edad gestación	Mitad testigo {x}	Mitad incubado {x}	
14º	55'04	222'97	278'01
16º	247'23	424'40	671'63
18º	336'08	473'15	809'23
20º	133'09	393'55	526'64
	771'44	1.514'07	2.285'51

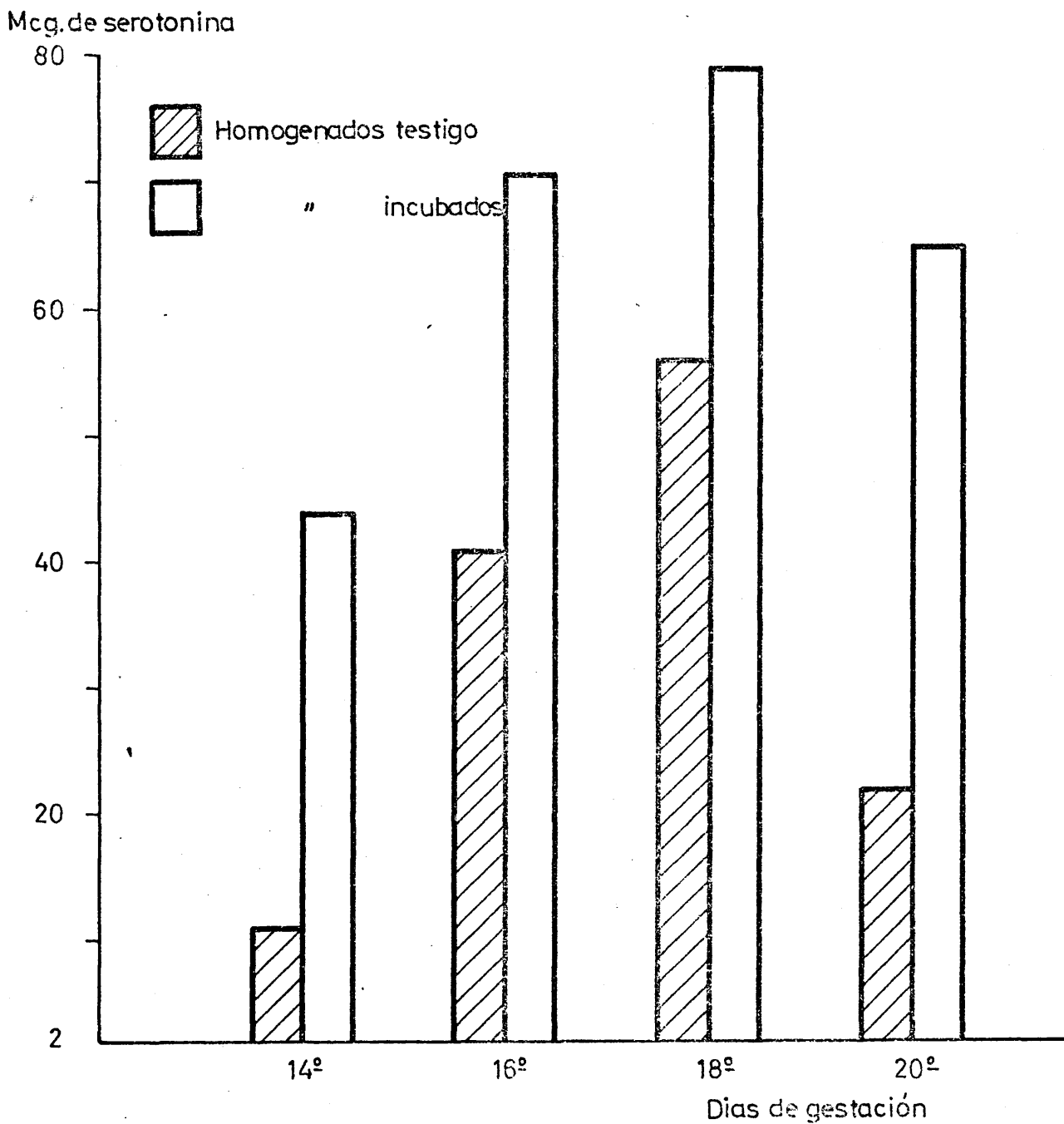
Análisis de varianza de estos datos

Origen	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Entre grupos	1	11.989'115584	11.989'115584	10'269 p < 0'01
Entre días	3	9.447'536609	3.149'178869	2'697 N.S.
Resto	3	665'666692	221'888897	0'190 N.S.
Biológica	38	44.364'205465	1.167'479091	
Total	45	66.466'524350		



Actividad MAO, en placenta de ratas gestantes - en función de los días de gestación - deducida de la cantidad de 5-HT encontrada en el extracto de órgano (incubado y sin incubar) después de adicionada una cantidad conocida de la amina. Los animales están, además, inyectados con serotonina exógena (II dosis) antes del sacrificio. Líneas teóricas de regresión.

GRAFICA X



Actividad MAO placentaria, en función de los días de gestación, en ratas inyectadas con serotonina (III dosis). Los microgramos de serotonina representan la cantidad de amina encontrada en el tubo, después de adicionar 90 microgramos de 5-HT. La actividad MAO, pues, es directamente proporcional a la cantidad de serotonina encontrada en el tubo incubado (o sin incubarse = testigo). No se representa recta de regresión teórica porque las diferencias no resultan significativas, desde el punto de vista estadístico. Se representan las cifras medias.

GRAFICA XI

C. VALORACION DE LA ACTIVIDAD MAO DE FETOS, TRAS INYECTAR SEROTONINA

Dado que -según fue demostrado en su momento- la capacidad de "captación" de la serotonina, por parte del feto, puede ser calificada de nula, en estos casos no hemos corregido los valores de 5-HT encontrada en cada tubo, usando para el análisis estadístico los originales.

1. Dosis I de serotonina

Por disponer, solamente, de dos resultados de fetos del día 14º de la gestación, se han considerado útiles para el examen los correspondientes a los días 16, 18 y 20º de gestación.

En el homogenado testigo no se aprecia una diferencia estadísticamente significativa entre los días de gestación estudiados. Sin embargo, al incubar, sí se revela un incremento de la actividad MAO fetal, a partir del día 18º, en comparación con el 16º (tablas nº 58 y 59).

La diferencia de actividad, además, entre la parte testigo y la parte incubada es, asimismo, estadísticamente significativa (tabla nº 60).

La razón F, del componente residual de la varianza nos señala que no hay paralelismo entre las regresiones del homogenado testigo y del homogenado incubado ya que la desviación entre ambos homogenados resulta estadísticamente significativa ($p < 0.05$). La gráfica nº 12 expresa claramente los resultados, en cuanto a actividad MAO (recordamos que 90 microgramos equivale a 100% de actividad MAO).

2. Dosis II de Serotonina

Al igual que en el caso anterior, no se aprecia, en el homogenado sin incubar que exista diferencia significativa entre los diversos días de la gestación. Sí se revela la existencia de ella en el homogenado que se somete a incubación, siendo la diferencia de actividad, entre los días, altamente significativa (tablas nº 61 y 62). Un análisis conjunto de varianza (tabla nº 63) englobando días y grupos (homogenado testigo y homogenado incubado) nos demuestra una alta significación estadística en las diferencias entre grupos y en las diferencias entre días, siendo paralela la respuesta de las dos mitades (la razón F del componente residual de la regresión no es significativa = 2,277). Por lo tanto, es posible llegar a una representación gráfica de las líneas teóricas de regresión, cosa que se hace en la gráfica nº 13.

3. Dosis III de Serotonina

Son superponibles las consideraciones que se deducen de los cambios de actividad MAO cuando se inyecta la dosis III de serotonina a las que se formularon antes para la dosis II. En el homogenado testigo, no se aprecia que haya diferencia significativa entre los diversos días de la gestación analizados. Sí, en cambio, en la parte de homogenado que se incuba (tablas nº 64 y 65). El análisis conjunto de varianza (tabla nº 66), englobando días y grupos, demuestra que hay una alta significación estadística en las diferencias entre los grupos y una probable significación en las diferencias entre los días ($p < 0'05$); se demuestra, asimismo, que las

respuestas de los dos grupos (testigo e incubado) son paralelas (razón F del componente residual = 0'474). Por consiguiente llegamos a una representación teórica de las rectas de regresión que se señalan en la gráfica nº 14.

F A B L A LVIII

Actividad MAO en feto de rata gestante, s/edad de gestación, tras aplicar Sero-tonina I dosis. Elaboración estadística de los datos. Los datos se obtienen res-tando la serotonina hallada en el tubo, de la cantidad añadida. Grupo Testigo

Edad gestación	N	$\sum (x)$	\bar{x}	$\sum (xx)$	$\sum (x-\bar{x})^2$
16º	4	102'60	25'65	3.474'9606	843'270600
18º	4	100'97	25'24	3.032'6859	483'950675
20º	5	219'22	43'84	10.113'4350	501'953320
	13	422'79		16.621'0815	1.829'174595

Análisis de varianza de estos datos

Origen	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Entre edades	2	1.041'800435	520'900217	2'8477 N.S.
Biológica	10	1.829'174595	182'917459	
Total	12	2.870'975030		

T A B L A L I X

Actividad MAO en feto de rata gestante, s/edad de gestación, tras aplicar Serotonina I dosis. Elaboración estadística de los datos. Los datos se obtienen restando la serotonina hallada en el tubo, de la cantidad añadida. Grupo Incubado.

Edad gestación	N	$\sum (x)$	\bar{x}	$\sum (xx)$	$\sum (x-\bar{x})^2$
16º	4	147'72	36'93	5.980'7342	525'434600
18º	4	282'97	70'74	20.074'6453	56'640075
20º	5	323'76	64'75	21.130'2272	166'119680
	13	754'45		47.185'6067	748'194355

Análisis de varianza de estos datos

Origen	G.L.	Suma de cuadrado	Cuadrado medio	F
Entre edades	2	2.653'196768	1.326'598384	17'73 p < 0'001
Biológica	10	748'194355	74'819435	
Total	12	3.401'391123		

T A B L A LX

Actividad MAO en función de la edad de gestación, en ratas gestantes, inyectadas con serotonina (dosis I). La actividad MAO se deduce del contenido de 5-HT encontrada en el homogenado tras la adición de 90 mcg de amina.
 Contraste de las regresiones testigo e incubado

Edad gestación	Homogenado testigo {x}	Homogenado incubado {x}	F
16 ^o	102'60	147'72	250'32
18 ^o	100'97	282'97	383'94
20 ^o	219'22	323'76	542'98
	422'79	754'45	1.177'24

Análisis de varianza de estos datos

Origen	G.L.	Suma cuadrados	Cuadrado medio	F
Entre homogen	1	4.230'705984	4.230'705984	32'829 p < 0'001
Entre edades	2	2.437'865228	1.218'932614	9'459 p < 0'01
Resto	2	1.257'131976	628'565988	4'877 p < 0'05
Biológica	20	2.577'368950	128'868447	
Total	25	10.503'072138		

T A B L A LXI

Actividad MAO en feto de rata gestante, s/edad de gestación, tras aplicar Serotonina II dosis. Elaboración estadística de los datos. Los datos se obtienen restando la serotonina hallada en el tubo, de la cantidad añadida. Grupo Testigo.

Edad gestación	N	(x)	\bar{x}	(xx)	$\sum(x-\bar{x})^2$
14º	4	66'94	16'73	1.581'1228	460'881900
16º	6	162'89	27'15	5.151'6715	729'479483
18º	5	124'18	24'84	3.886'8714	802'736920
20º	7	295'88	42'27	25.509'1630	13.002'738085
	22	649'89		36.128'8287	14.995'836388

Análisis de varianza de estos datos

Origen	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Entre edades	3	1.934'946307	644'982102	0'77 N.S.
Biológica	18	14.995'836388	833'102021	
Total	21	16.930'782695		

T A B L A LXII

Actividad MAO en feto de rata gestante, s/edad de gestación, tras aplicar Sero-tonina II dosis. Elaboración estadística de los datos. Los datos se obtienen restando la serotonina hallada en el tubo, de la cantidad añadida. Grupo Incubado.

Edad gestación	N	$\sum(x)$	\bar{x}	$\sum(xx)$	$\sum(x-\bar{x})^2$
14º	4	36'41	9'10	955'3671	623'945075
16º	6	276'65	46'11	13.071'5969	315'726483
18º	5	352'72	70'54	25.045'9416	163'661920
20º	7	445'31	63'61	28.976'7161	648'002371
	22	1.111'09		68.049'6217	1.751'335849

Análisis de varianza de estos datos

Origen	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Entre edades	3	10.183'695483	3.394'565161	34'89 p < 0'001
Biológica	18	1.751'335849	97'296436	
Total	21	11.935'031332		

T A B L A LXIII

Actividad MAO en función de la edad de gestación, en ratas gestantes, inyectadas con serotonina (dosis II). La actividad MAO se deduce del contenido de 5-HT encontrada en el homogenado tras la adición de 90 mcg de amina.
 Contraste de las regresiones testigo e incubado.

Edad gestación	Homogenado testigo {x}	Homogenado incubado {x}	F
14º	66'94	36'41	103'35
16º	162'89	276'65	439'54
18º	124'18	352'72	476'90
20º	295'88	445'31	741'19
	649'89	1.111'09	1.760'98

Análisis de varianza de estos datos

Origen	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Entre homogen.	1	4.834'214546	4.834'214546	10'392 p<0'01
Entre días	3	8.939'896483	2.979'965494	6'406 p<0'01
Resto	3	3.178'745306	1.059'581768	2'277 N.S.
Biológica	36	16.747'172237	465'199228	
Total	43	33.700'028572		

F A B L A LXIV

Actividad MAO en feto de rata gestante, s/edad de gestación, tras aplicar Serotonina III dosis. Elaboración estadística de los datos. Los datos se obtienen restando la serotonina hallada en el tubo, de la cantidad añadida. Grupo Testigo.

Edad gestación	N	(x)	\bar{x}	(xx)	$\sum (x-\bar{x})^2$
142	5	61'62	12'32	996'4556	237'050720
162	6	105'01	17'50	2.891'2689	1.053'418883
182	7	236'35	33'76	12.172'9773	4.192'788371
202	5	86'59	17'32	8.791'6345	7.292'068880
	23	489'57		24.852'3363	12.775'326854

Análisis de varianza de estos datos

Origen	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Entre edades	3	1.656'192711	552'064237	0'82 N.S.
Biológica	19	12.775'326854	672'385623	
Total	22	14.431'519565		

T A B L A LXV

Actividad MAO en feto de rata gestante, s/edad de gestación, tras aplicar Serotonina III dosis. Elaboración estadística de los datos. Los datos se obtienen restando la serotonina hallada en el tubo, de la cantidad añadida. Grupo Incubado

Edad de gestación	N	(x)	\bar{x}	(xx)	$\sum(x-\bar{x})^2$
14 ^o	5	130'87	26'17	5.001'9229	1.576'531520
16 ^o	6	263'89	43'98	11.888'9207	282'598683
18 ^o	7	414'05	59'15	26.161'7977	1.670'740200
20 ^o	5	272'85	54'57	16.929'7477	2.040'323200
	23	1.081'66		59.982'3890	5.570'193603

Análisis de varianza de estos datos

Origen	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Entre edades	3	3.543'136458	1.181'045486	4'0285 p < 0'05
Biológica	19	5.570'193603	293.168084	
Total	22	9.113'330061		

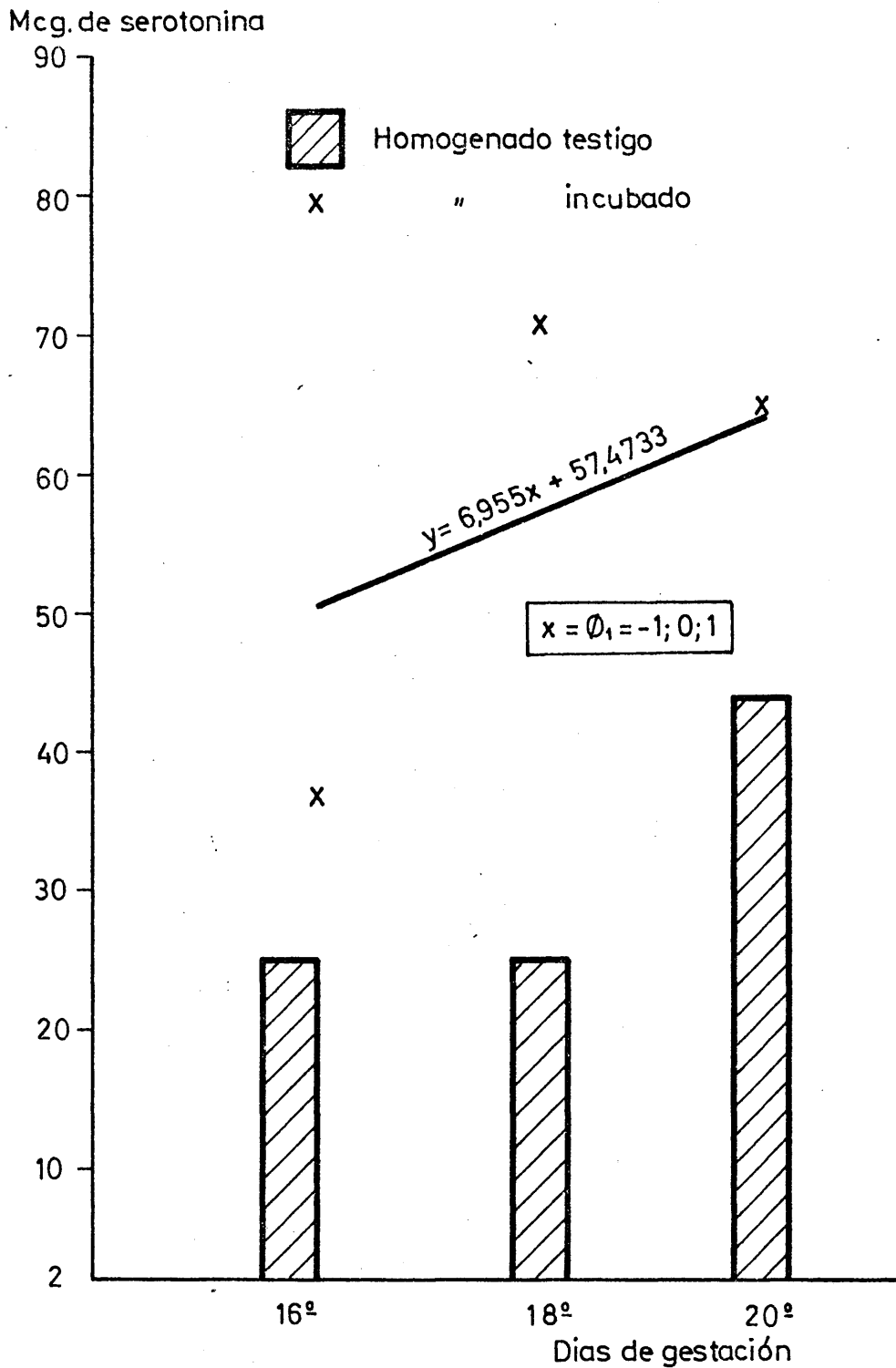
T A B L A LXVI

Actividad MAO en función de la edad de gestación, en ratas gestantes, inyectadas con Serotonina (dosis III). La actividad MAO se deduce del contenido de 5-HT encontrada en el homogenado tras la adición de 90 mcg de amina. Contraste de las regresiones testigo e incubado.

Edad gestación	Homogenado testigo $\{\bar{x}\}$	Homogenado incubado $\{\bar{x}\}$	
14 ^º	61'62	130'87	192'49
16 ^º	105'01	263'89	368'90
18 ^º	236'35	414'05	650'40
20 ^º	86'59	272'85	359'44
	489'57	1.081'66	1.571'23

Análisis de varianza de estos datos

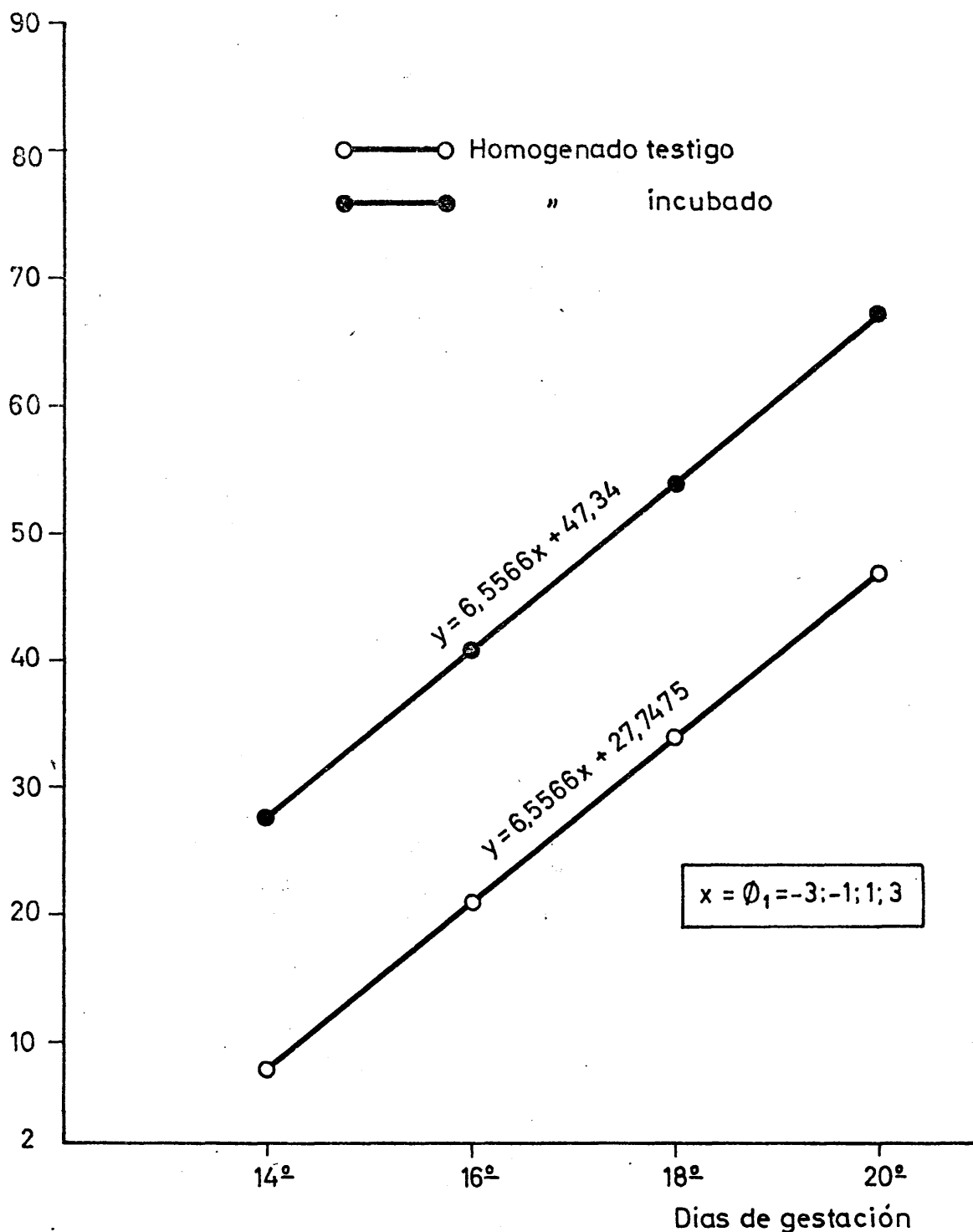
Origen	G.L.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Entre Homogen.	1	7.621'099307	7.621'099307	15'786 p < 0'001
Entre días	3	4.512'501550	1.504'167183	3'115 p < 0'05
Resto	3	686'827619	228'942539	0'474 N.S.
Biológica	38	18.345'520457	482'776854	
Total	45	31.165'948933		



Actividad MAO de fetos procedentes de ratas en diversos días de gestación, inyectadas con serotonina(dosis I). Los microgramos de 5-HT representan la cantidad de amina encontrada en el tubo, tras adicionar 90 microgramos. Se representa la recta teórica de regresión del homogenado incubado. Asimismo, los promedios reales de este homogenado y los correspondientes al homogenado testigo.

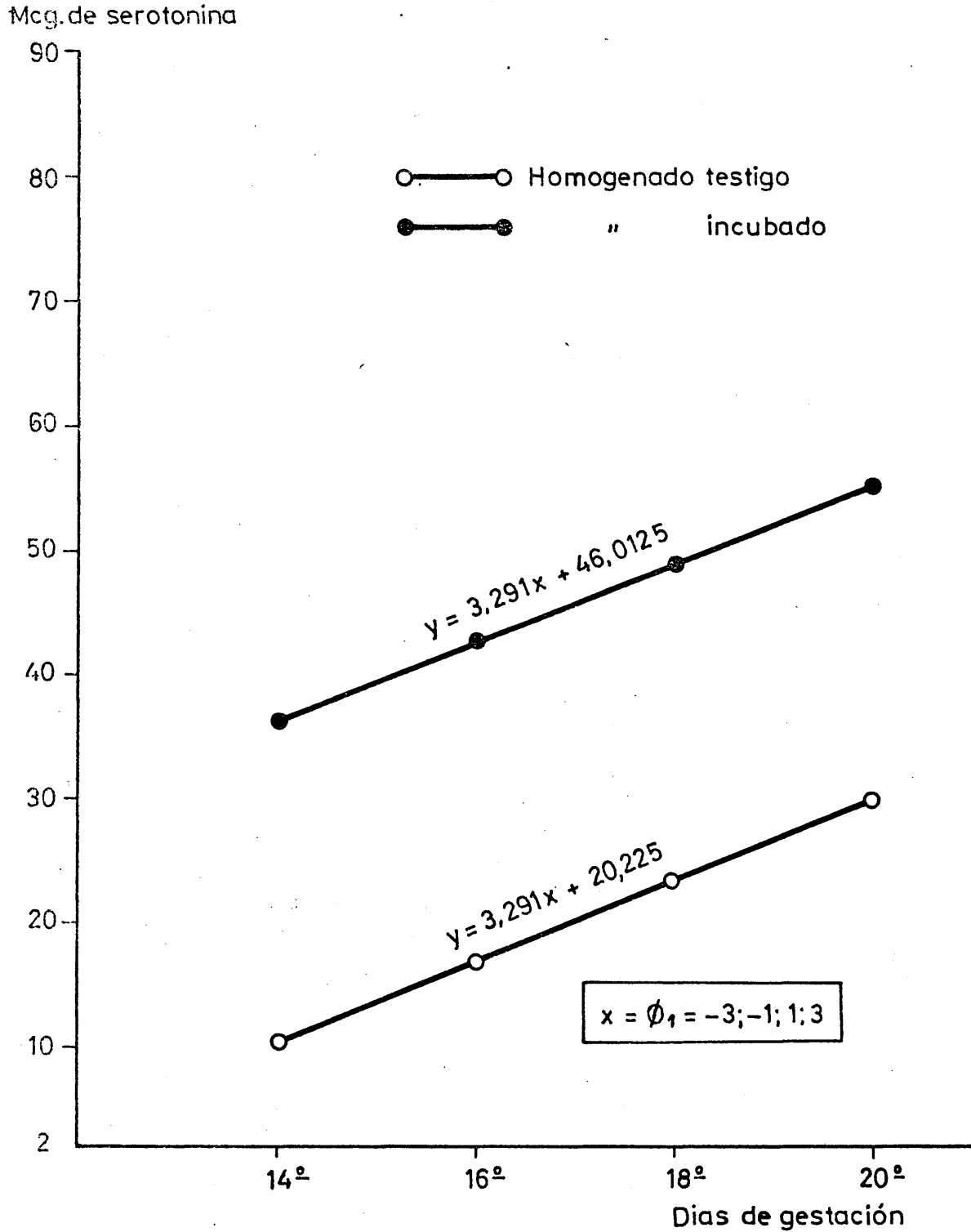
GRAFICA XII

Mcg. de serotonina



Actividad MAO de fetos procedentes de ratas en diversos dias de gestación inyectadas con serotonina(dosis II). Los microgramos de 5-HT representan la cantidad de amina encontrada en el tubo, tras adicionar 90 microgramos. Se representan las rectas teóricas de regresión de ambos homogenados (testigo e incubado)

GRAFICA XIII



Actividad MAO de fetos procedentes de ratas en diversos días de gestación inyectadas con serotonina (dosis III). Los microgramos de 5-HT representan la cantidad de amina encontrada en el tubo, tras adicionar 90 microgramos. Se representan las rectas teóricas de regresión de ambos homogenados (testigo e incubado)

GRAFICA XIV

RESULTADOS CITOQUIMICOS E HISTOPATOLOGICOS

I. Estudio citoquímico de la actividad fermentativa de mono-amino-oxidasa

Introducción

La valoración de la actividad MAO, por métodos histoquímicos, como todas estas valoraciones, tiene la limitación, de que no pueden usarse términos matemáticos exactos, sino simplemente el criterio subjetivo y personal. Con objeto de salvar, en lo , posible, este problema, las valoraciones de la mayor o menor actividad MAO, fueron hechas independientemente, por 3 personas, contrastando finalmente los resultados y objetivando los promedios.

A) Actividad MAO en úteros no gestantes (estro y diestro)

A.1) Existe pequeña actividad MAO en epitelios de mucosa y tejidos de la lámina propia.

A.2) No existe diferencia significativa, de la actividad MAO, según la fase estral del útero.

B) Actividad MAO en úteros gestantes "normales"

B.1) Al igual que el útero no gestante, existe pequeña actividad MAO, en epitelios de mucosa y tejidos de la lámina propia.

B.2) No existen diferencias significativas de la actividad MAO, en los úteros gestantes en función de los días de gestación. No existen tampoco diferencias significativas, con la actividad MAO, de los úteros no gestantes.

C) Actividad MAO en placentas "normales"

C.1) Existe gran actividad MAO en las placentas estudiadas.

Esta actividad, es significativamente superior a la hallada en el útero.

C.2) Existe una diferencia significativa de la actividad MAO placentaria, en función de los días de la gestación. Esta actividad, se reveló como discreta en el 14 día, mediana en el 16 día y fuertemente positiva en el 18 y 20, sin tendencia a la disminución en este último día.

D) Actividad MAO fetal

D.1) Existe pequeña actividad MAO fetal, en tejidos epiteliales, tejidos cartilagosos, tejidos perivasculares y, en algún caso, en tejidos mesenquimales.

D.2) No existe diferencia significativa de actividad MAO, en función de los días de gestación

En resumen, diremos que existe una alta actividad MAO, demostrable histoquímicamente en la placenta. Esta actividad está en función de los días de gestación, siendo mucho más alta al final y, en todo caso, superior a la actividad MAO uterina y fetal, que revelan muy discreta actividad.

E) Actividad MAO, tras aplicación de Serotonina exógena

E.1) Actividad MAO uterina

1º. I dosis de 5-HT

a) De los 35 casos estudiados, poseen discreta actividad MAO, solamente 8 casos. Al igual que

en los casos de úteros normales, la actividad MAO, se centra en los epitelios de mucosa y tejidos de la lámina propia.

- b) No existen diferencias significativas, en función de los días de gestación. En cambio, sí existen diferencias significativas, en este caso, en sentido negativo respecto a los úteros gestantes "normales" y úteros no gestantes

2º. II dosis de 5-HT

- a) Prácticamente en todos los casos, ha desaparecido la actividad MAO.
- b) Existe una diferencia significativa, en sentido negativo, en relación con los úteros gestantes normales. Esta relación, es menor, que los casos tratados con I dosis.
- c) Existe una diferencia significativa, en sentido disminuidor, con los casos tratados con I dosis.

3º. III dosis de 5-HT

- a) Los resultados son superponibles en todo a lo expuesto en relación con la II dosis.

E.2) Actividad MAO placentaria

1º I dosis de 5-HT

- a) Existe una gran actividad MAO, en las placentas.
- b) Existe una diferencia significativa, en función de los días de la gestación, siendo moderada en el día 14, grande en el día 16 y fuertemente positiva en los días 18 y 20 de gestación de la rata.

- c) No existe diferencia significativa, en relación con las placentas de los animales "normales".
- d) En todo caso, la actividad MAO, es superior a la hallada en útero, tanto gestante como no gestante (estro y diestro)

2º II dosis de 5-HT

- a) Los resultados son superponebles en todo a lo expuesto para la dosis I.

3º III dosis de 5-HT

- a) Los resultados son superponibles en todo, para lo expuesto con las dosis I y II.
- b) No existen diferencias significativas en relación con las dosis de 5-HT aplicadas.

E.3) Actividad MAO fetal, tras aplicación previa de 5-HT

1º I dosis de 5-HT

- a) Al igual que en fetos de madres gestantes "normales", existe discreta actividad MAO en tejidos epiteliales, tejidos cartilagosos, tejidos perivasculares y mesenquimales.
- b) Prácticamente, no existe diferencia significativa, en función de los días de gestación estudiados.
- c) No existe diferencia en relación con las gestantes "normales".

2º II dosis de 5-HT

- a) Existe diferencia significativa, en sentido disminuidor, en relación con los días de gestación,

siendo más marcada en los días 18 y 20.

- b) Existe diferencia significativa, en sentido disminuidor, con relación a los animales "normales"
- c) Existe diferencia significativa, en relación con los animales tratados con I dosis, en sentido disminuidor.

3º III dosis de 5-HT

- a) Existe diferencia significativa, al igual que con la dosis II, en relación a los animales "normales".
- b) Existe diferencia significativa, en relación a la fecha de gestación, en sentido disminuidor, siendo más acusado este descenso en el 18 día, para ascender ligeramente la actividad MAO, en el día 20. Esta actividad, en 20º día, es inferior a la de animales "normales".
- c) No existe diferencia significativa, en relación con la dosis II. En cambio, al igual que sucedía con la II dosis, existe diferencia significativa con la I dosis.

La valoración individual de cada caso queda reflejada en la tabla nº 67 que contiene la expresión resumida de la totalidad de resultados en todos los animales y que acompañamos, en el capítulo siguiente como anexo al de resultados (protocolos). Las figuras nº 1 a 7 son algunas microfotografías, demostrativas de las consideraciones formuladas en este capítulo.

Insistimos en que las valoraciones se han hecho de una forma totalmente subjetiva, por lo cual las diferencias entre estas microfotografías -miradas aisladamente- quizás no resultan muy demostrativas. Damos, como ya hemos comentado, más valor a la apreciación tripersonal que se hizo de cada una y, por tanto, a los resultados finales de la citada tabla nº 67.

II. Hallazgos histopatológicos

Estudiamos en los animales tratados con Serotonina exógena, las posibles alteraciones histológicas que la inyección de esta amina, podía provocar en úteros, placentas, fetos, hígado, riñón y suprarrenal.

Dado que el sacrificio de los animales se realizó a la $\frac{1}{2}$ hora de administrada la 5-HT, por definición podemos asegurar una falta de hallazgos, debido al escaso tiempo de actuación del fármaco.

Unicamente, y en casos muy aislados, se ha podido objetivar vasodilatación de los espacios intervellosos placentarios, vasodilatación renal y vasodilatación de la cortical y medular suprarrenal, sin objetivar ningún hallazgo -uterino, fetal o hepático- en las preparaciones con hematoxilina-eosina.

En las preparaciones con PAS, solamente en casos muy aislados, se ha podido observar una pérdida discreta del contenido glucogénico placentario, en tanto en cuanto se ha constatado a lo largo de la preñez -en los animales testigos- una mayor reacción PAS positiva en las placentas pertenecientes a animales de 18 días de gestación.

Tanto la vasodilatación, como la pérdida del glucógeno, no guardan relación ni con la dosis de 5-HT inyectadas, ni con la fecha de gestación.

Las figuras nº 8 a 15 son otras tantas microfotografías, seleccionadas para ilustrar este capítulo.



Fig. 2

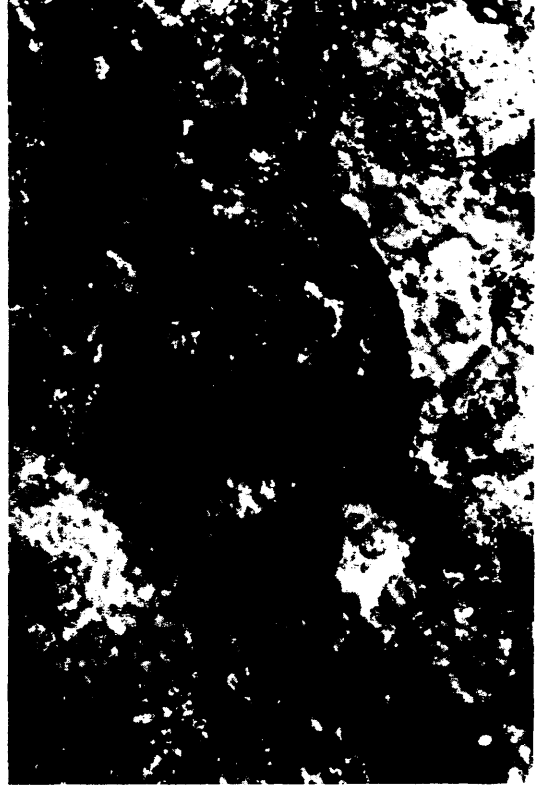


Fig. 4



Fig. 1



Fig. 3

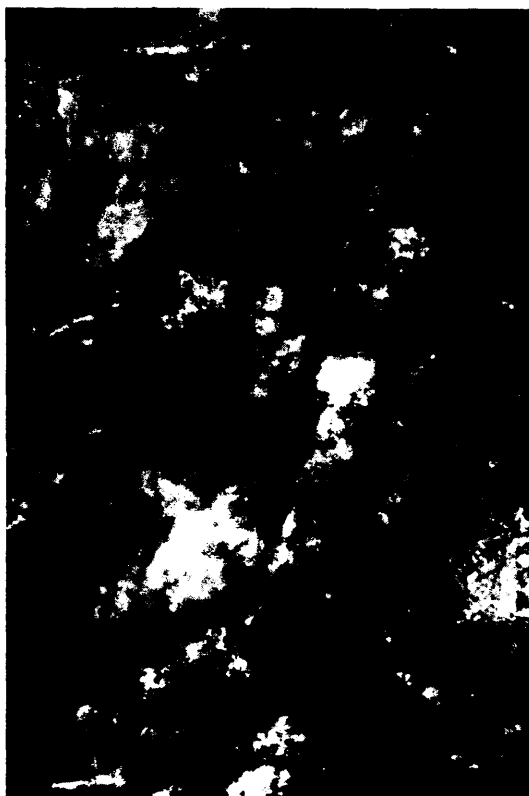


Fig. 6



Fig. 8

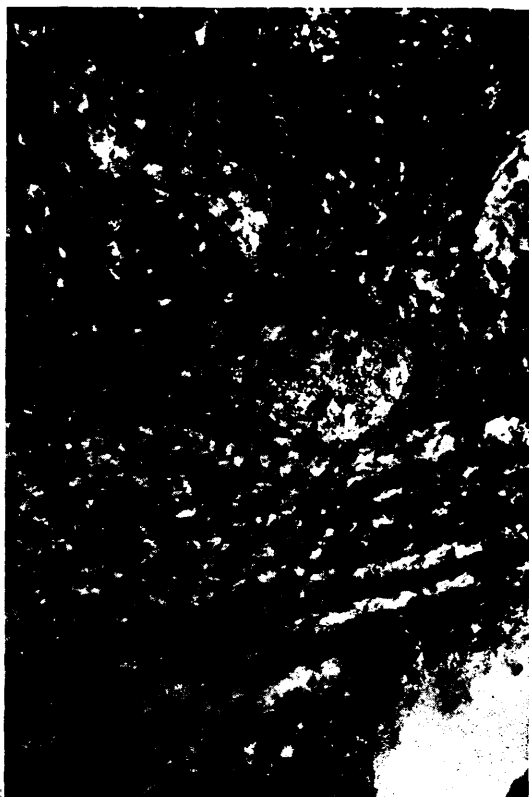


Fig. 5



Fig. 7



Fig. 9



Fig. 10



Fig. 11



Fig. 12

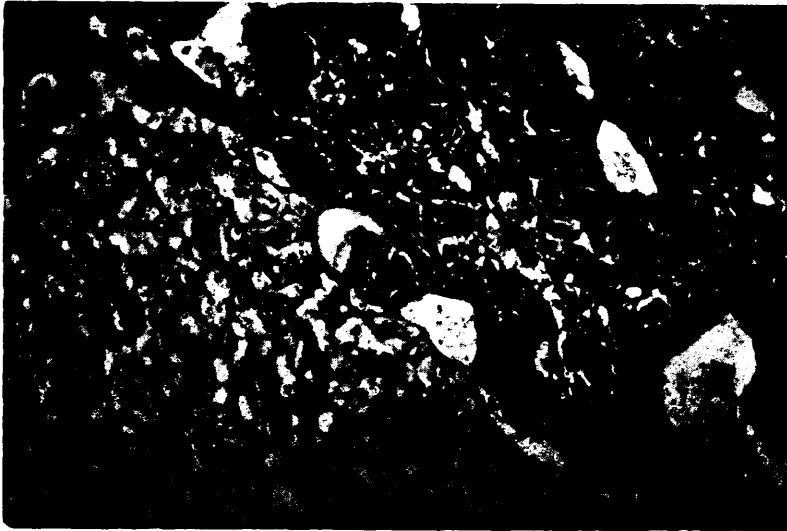


Fig. 13

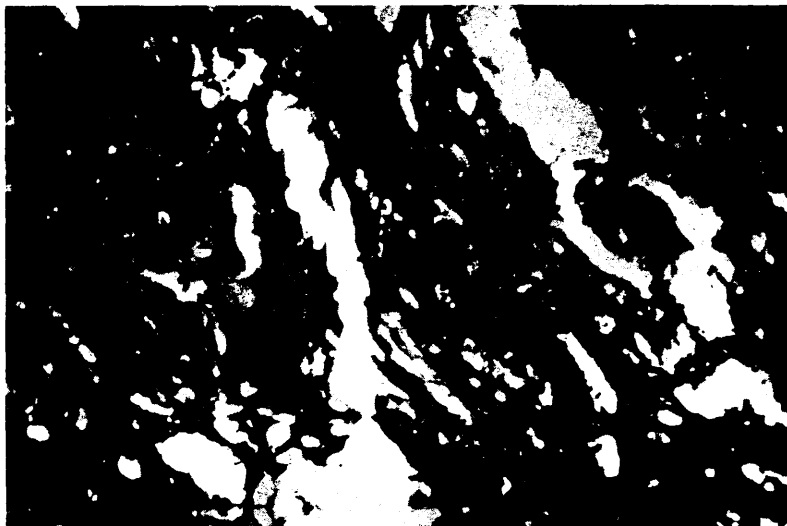


Fig. 14

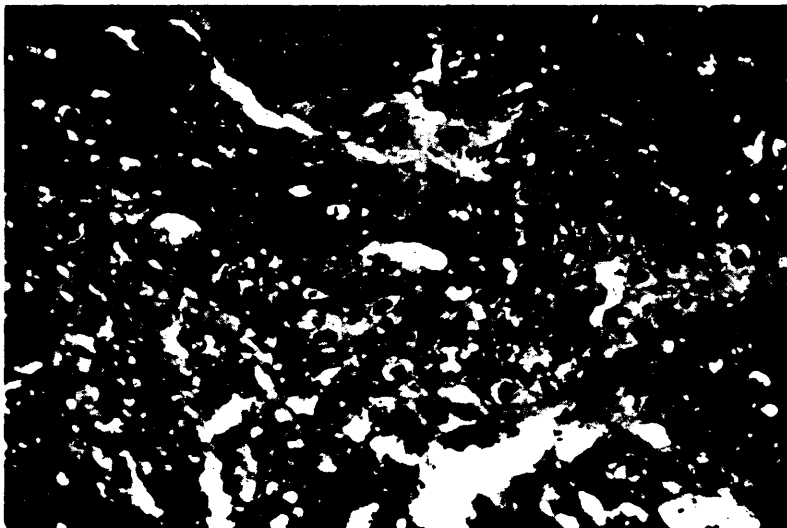


Fig. 15

Figura nº 1

Microfotografía correspondiente a una placenta de un animal de 14 días de gestación (obj. apocromático, 45).

Se observa, de forma clara, un precipitado negro fermentativo, a nivel de las células placentarias y, principalmente, en los elementos que pertenecen al sincitiotrofoblasto. Las células del citotrofoblasto, son ya más escasas y tienen una menor actividad fermentativa.

Figura nº 2

Microfotografía correspondiente a una placenta de un animal de 16 días de gestación (obj. apocromático, 45).

Reacción fermentativa MAO densa, de tal manera que se ven los gránulos formando densos acúmulos.

Figura nº 3

Microfotografía correspondiente a una placenta de un animal de 18 días de gestación (obj. apocromático, 10).

Vista panorámica de los tejidos placentarios, en los que se aprecia la reacción fermentativa MAO.

Figura nº 4

Microfotografía correspondiente a una placenta de rata de 14 días de gestación, inyectada, previamente, con serotonina (obj. apocromático, 45).

Se comprueba una escasa actividad MAO, que tiene un aspecto difuso.

Figura nº 5

Microfotografía correspondiente a una placenta de rata de 16 días de gestación, inyectada, previamente (media hora antes del sacrificio) con serotonina exógena (obj. apocromático, 45).

Reacción MAO difusa de pequeña granulación.

Figura nº 6

Microfotografía correspondiente a una placenta de rata de 18 días de gestación, inyectada, previamente, con serotonina exógena (obj. apocromático, 45).

Escasa actividad fermentativa MAO.

Figura nº 7

Microfotografía correspondiente a un feto de 14 días. (Obj. apocromático, 10).

Corte que interesa a zonas cartilaginosas notocordales. Existe una difusa reacción fermentativa MAO en las áreas del pericondrio y en las células glandulares de los elementos del tubo digestivo.

Figura nº 8

Microfotografía correspondiente a una placenta de rata de 14 días (obj. apocromático, 10). Hematoxilina eosina.

Se observa el aspecto compacto de los vasos placentarios.

Figura nº 9

Microfotografía correspondiente a placenta de rata de 14 días de gestación, inyectada media hora antes con serotonina (obj. apocromático, 10). Hematoxilina eosina.

Vasos ampliamente dilatados, formando auténticas lagunas y tapizados por un endotelio plano. Estos vasos no presentan alteraciones en su endotelio y sólo el intenso aflujo de sangre.

Figura nº 10

Microfotografía correspondiente a un feto de 14 días, seccionado transversalmente (obj. apocromático, 5).

En el centro se aprecia el esbozo de notocorda. A la madre se le había inyectado serotonina y, en examen comparado, quizás exista una mayor vasodilatación en este feto que en los testigos. La vasodilatación no presenta alteraciones de las paredes vasculares.

Figura nº 11

Microfotografía correspondiente a un feto de rata de 20 días, seccionado por la médula espinal y los esbozos cartilaginosos que formarán el cuerpo vertebral (obj. apocromático, 10). Hematoxilina eosina.

La médula presenta un epéndimo perfectamente constituido y la delimitación de la capa marginal y la capa del manto medular se muestra bien conformada. El cartílago tiene su clásica disposición en grupos isogénicos.

Figura nº 12

Microfotografía correspondiente a un mayor detalle de una región cartilaginosa de los esbozos vertebrales, de la figura anterior. (Obj. apocromático, 45). Hematoxilina eosina.

Esbozos vertebrales perfectamente diferenciados con imagen de cartílago parenquimatoso, ya que las células están muy próximas unas a otras, sin apenas sustancia intercelular. El citoplasma de las células se muestra vacuolizado y estos elementos celulares -debido a la gran cantidad de agua que tienen en su citoplasma- ofrecen un aspecto que recuerda a los elementos vegetales.

Figura nº 13

Microfotografía correspondiente a una placenta de rata de 14 días de gestación (obj. apocromático, 10). Reacción de PAS.

Se comprueba la existencia de una reacción PAS positiva sólo en algunos grupos celulares.

Figura nº 14

Microfotografía correspondiente a una placenta de 16 días de gestación (obj. apocromático, 10). PAS.

Mayor actividad PAS positiva en los elementos celulares.

Figura nº 15

Microfotografía correspondiente a una placenta de rata de 18 días de gestación (obj. apocromático, 10). PAS.

Masiva reacción PAS positiva y presencia de grandes placas de carácter sincitial.

P R O T O C O L O S

(Anexo al capítulo III)

Aclaración

Los animales utilizados en la experiencia, han sido numerados del 1 al 213 inclusive.

Se expresan en los protocolos la situación (sit) de animal en fase de estro (E), diestro (D) y gestantes de 14 días (T-14), 16 días (T-16), 18 días (T-18) y 20 días (T-20). Asimismo, figura su situación con respecto a la dosis aplicada, por ejemplo: 14-I = gestante de 14 días + I dosis de serotonina, etc.

Expresamos, en primer lugar, la serotonina en sangre (S), en $\mu\text{gr/ml}$. Seguidamente, expresamos la serotonina en útero (U), placenta (P) y feto (F), en $\mu\text{gr/ml}$ de tejido. Figura en el mismo cuadro, entre paréntesis, el peso (en mg) del tejido.

La actividad MAO histoquímica fue valorada con el siguiente criterio:

- 0 = Actividad nula
- + = Actividad discreta
- ++ = Actividad mediana
- +++ = Actividad alta

Los hallazgos histopatológicos han sido protocolizados, individualmente, según el asiento de la lesión en útero, placenta, feto, hígado (H), riñón (R) o suprarrenal (S), con el siguiente criterio:

- S.H. = Sin hallazgos
- V. = Vasodilatación
- G. = Pérdida del contenido en glucógeno

Aquellos cuadros en los que consta un guión (-), son debidos

a la pérdida del material, a la imposibilidad de su correcta valoración, o bien simplemente, a que sus piezas, por insuficiente número o cantidad, no pudo efectuarse en dichos animales, el estudio completo, distribuyendo dichas piezas en los distintos apartados objeto de estudio.

PROTOCOLOZACION INDIVIDUAL RESUMIDA DE LOS RESULTADOS
(Explicación de abreviaturas en el texto)

T A B L A LXVII

Nº	Sit.	S E R O T O N I N A mcg/ml			A C T I V I D A D m c g 5 - H T			A C T I V I D A D m c g 5 - H T			A C T I V I D A D M A O			A C T I V I D A D M A O			
		S	U	P	F	U	P	F	U	P	F	U	P	F	U	P	F
1	E	0'02	(139) 0'25	-	-	(91) 12'5	-	-	(91) 21'11	-	-	(91) 21'11	-	-	(91) 21'11	-	-
2	E	0'05	(164) 1'1	-	-	(165) 33'7	-	-	(165) 38'09	-	-	(165) 38'09	-	-	(165) 38'09	-	-
3	E	0'02	(142) 1'6	-	-	(250) 1'45	-	-	(250) 5'40	-	-	(250) 5'40	-	-	(250) 5'40	-	-
4	E	0'09	(172) 0'6	-	-	(194) 8'43	-	-	(194) 2'19	-	-	(194) 2'19	-	-	(194) 2'19	-	-
5	E	0'20	(172) 1'1	-	-	(91) 7'7	-	-	(91) 21'30	-	-	(91) 21'30	-	-	(91) 21'30	-	-
6	E	0'50	(156) 1'9	-	-	(157) 4'53	-	-	(157) 46'89	-	-	(157) 46'89	-	-	(157) 46'89	-	-
7	E	2'30	(149) 4'0	-	-	(166) 9'08	-	-	(166) 22'07	-	-	(166) 22'07	-	-	(166) 22'07	-	-
8	E	0'48	(83) 1'83	-	-	(83) 21'18	-	-	(83) 49'93	-	-	(83) 49'93	-	-	(83) 49'93	-	-
9	E	0'04	(127) 1'1	-	-	(136) 54'46	-	-	(136) 81'69	-	-	(136) 81'69	-	-	(136) 81'69	-	-
10	E	0'58	(57) 6'6	-	-	(138) 56'37	-	-	(138) 23'21	-	-	(138) 23'21	-	-	(138) 23'21	-	-

PROTOCOLOZACION INDIVIDUAL RESUMIDA DE LOS RESULTADOS
(Explicación de abreviaturas en el texto)

T A B L A LXVII

Nº	Sit.	S E R O T O N I N A mcg/ml			ACTIVIDAD MAO Incubado mcg 5-HT			ACTIVIDAD MAO Testigo mcg 5-HT			ACTIVIDAD MAO HISTOQUIMICA			
		S	U	P	F	U	P	F	U	P	F	U	P	F
11	E	0'57	-	-	-	(405) 0'69	-	-	(405) 4'37	-	-	-	-	-
12	E	-	-	-	-	(421) 62'18	-	-	(421) 85'16	-	-	-	-	-
13	E	-	-	-	-	(270) 86'77	-	-	(270) 78'59	-	-	-	-	-
14	E	-	-	-	-	(288) 57'28	-	-	(288) 75'31	-	-	-	-	-
15	D	0'02	(141) 1'3	-	-	(139) 24'13	-	-	(139) 37'69	-	-	+	-	-
16	D	4'5	(112) 0'3	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
17	D	0'07	(130) 2'7	-	-	(98) 41'03	-	-	(98) 48'36	-	-	+	-	-
18	D	0'05	(91) 5'9	-	-	(71) 13'25	-	-	(71) 42'79	-	-	+	-	-
19	D	6'0	(89) 3'7	-	-	(88) 7'70	-	-	(88) 12'85	-	-	+	-	-
20	D	0'6	(157) 1'2	-	-	(155) 24'35	-	-	(155) 52'94	-	-	+	-	-

PROTOCOLOZACION INDIVIDUAL RESUMIDA DE LOS RESULTADOS
(Explicación de abreviaturas en el texto)

T A B L A LXVII

Nº	Sit.	S E R O T O N I N A mcg/ml			ACTIVIDAD MAO Incubado mcg 5-HT			ACTIVIDAD MAO Testigo mcg 5-HT			ACTIVIDAD MAO HISTOQUIMICA			
		S	U	P	F	U	P	F	U	P	F	U	P	F
21	D	3'0	(97) 3'0	-	-	(96) 43'88	-	-	(96) 48'41	-	-	-	-	-
22	D	0'04	(81) 1'1	-	-	(84) 37'82	-	-	(84) 80'18	-	-	+	-	-
23	D	0'02	-	-	-	(119) 59'0	-	-	(119) 80'19	-	-	+	-	-
24	D	0'02	(98) 1'08	-	-	(96) 82'90	-	-	(96) 106'08	-	-	+	-	-
25	D	0'08	(196) 0'57	-	-	(254) 0'69	-	-	(254) 7'11	-	-	-	-	-
26	D	0'24	(324) 0'11	-	-	(256) 1'79	-	-	(256) 39'09	-	-	-	-	-
27	D	-	-	-	-	(396) 113'96	-	-	(396) 109'49	-	-	-	-	-
28	D	-	-	-	-	(400) 32'8	-	-	(400) 55'20	-	-	-	-	-
29	D	-	-	-	-	(340) 55'18	-	-	(340) 118'49	-	-	-	-	-
30	D	-	-	-	-	(308) 43'08	-	-	(308) 65'48	-	-	-	-	-

PROTOCOLOZACION INDIVIDUAL RESUMIDA DE LOS RESULTADOS
(Explicación de abreviaturas en el texto)

T A B L A LXVII

Nº	Sit.	S E R O T O N I N A mcg/ml			ACTIVIDAD MAO Incubado mcg 5-HT			ACTIVIDAD MAO Testigo mcg 5-HT			ACTIVIDAD MAO HISTOQUIMICA			
		S	U	P	F	U	P	F	U	P	F	U	P	F
31	T-14	0'02	(319) 0'24	(219) 1'19	(219) 0'71	(249) 46'4	(224) 49'65	(322) 169'0	(249) 94'5	(224) 82'90	(322) 56'35	+	+	-
32	T-14	0'03	(98) 0'2	(149) 1'73	(151) 1'7	(53) 81'2	(129) 38'13	(169) 112'65	(53) 140'9	(129) 67'58	(169) 29'84	+	-	-
33	T-14	0'71	(251) 0'07	(161) 2'9	(211) 0'78	(181) 41'9	-	(149) 30'76	(181) 96'8	(115) 79'08	(149) 71'01	0	0	-
34	T-14	0'09	(138) 1'7	(74) 2'2	(178) 0'09	(115) 51'8	(114) 55'01	(259) 144'06	(115) 95'8	(114) 110'6	(259) 186'09	+	-	-
35	T-14	0'047	(208) 1'3	(189) 4'4	(198) 3'0	(288) 30'3	(204) 44'49	(198) 53'40	(288) 65'8	(204) 72'97	(198) 126'78	+	+	-
36	T-14	0'21	(179) 4'6	(170) 1'3	(178) 4'1	(223) 33'8	(176) 46'27	(288) 54'92	(223) 69'4	(176) 74'76	(288) 83'66	+	+	0
37	T-14	0'39	(298) 0'11	(208) 1'34	(484) 0'54	(227) 13'4	(228) 16'25	(394) 84'90	(227) 66'8	(228) 68'05	(394) 68'63	+	-	+
38	T-14	0'087	(208) 0'42	(174) 3'46	(208) 0'53	(256) 16'0	(158) 22'73	(370) 92'13	(256) 88'5	(158) 124'64	(370) 90'31	-	-	-
39	T-14	0'09	-	-	-	(270) 36'1	(152) 37'36	(150) 74'07	(270) 86'7	(152) 86'71	(150) 89'43	-	-	-
40	T-14	0'27	(200) 0'35	(302) 0'04	(314) 0'11	(290) 39'7	(340) 36'14	(338) 74'05	(290) 75'8	(340) 131'8	(338) 117'42	-	-	-

PROTOCOLOZACION INDIVIDUAL RESUMIDA DE LOS RESULTADOS
(Explicación de abreviaturas en el texto)

T A B L A LXVII

Nº	Sit.	S E R O T O N I N A mcg/ml			A C T I V I D A D M A O Incubado mcg 5-HT			A C T I V I D A D M A O Testigo mcg 5-HT			A C T I V I D A D M A O HISTOQUIMICA			
		S	U	P	F	U	P	F	U	P	F	U	P	F
41	T-14	0'02	(278) 0'04	(212) 0'05	(304) 0'04	(340) 37'9	(358) 34'34	(366) 93'95	(340) 68'6	(358) 66'83	(366) 72'25	-	-	-
42	T-14	0'56	(690) 0'33	(650) 0'85	(340) 1'63	-	-	-	-	-	-	-	-	-
43	T-14	0'18	(242) 0'99	(112) 1'81	(112) 3'3	-	-	-	-	-	-	+	+	+
44	T-14	0'13	(172) 4'02	(272) 2'34	(112) 6'42	-	-	-	-	-	-	-	+	-
45	T-14	0'19	-	(216) 0'43	(196) 1'09	-	-	-	-	-	-	-	-	-
46	T-14	1'62	(226) 0'62	(176) 0'79	(156) 0'99	-	-	-	-	-	-	-	-	-
47	T-14	0'29	(228) 1'59	(170) 1'49	(240) 1'55	-	-	-	-	-	-	-	+	+
48	T-14	0'58	(224) 0'40	(214) 0'77	(154) 0'19	-	-	-	-	-	-	-	+	+
49	T-16	0'02	(149) 0'43	(342) 0'52	(613) 0'13	(171) 39'77	(269) 58'13	(663) 47'40	(171) 64'26	(269) 53'55	(663) 62'72	++	+	+
50	T-16	0'23	(107) 0'18	(167) 0'11	(417) 0'04	(227) 62'04	(297) 48'41	(377) 72'61	(227) 77'15	(297) 84'73	(377) 81'69	+	+++	+

PROTOCOLOZACION INDIVIDUAL RESUMIDA DE LOS RESULTADOS
(Explicación de abreviaturas en el texto)

T A B L A LXVII

Nº	Sit.	S E R O T O N I N A mcg/ml			A C T I V I D A D M A O Incubado mcg 5-HT			A C T I V I D A D M A O Testigo mcg 5-HT			A C T I V I D A D M A O HISTOQUIMICA			
		S	U	P	F	U	P	F	U	P	F	U	P	F
51	T-16	0'94	(220) 1'9	(269) 0'75	(400) 0'04	(281) 16'01	(268) 16'66	(447) 30'26	(281) 77'10	(268) 91'66	(447) 58'73	+	++	+
52	T-16	0'93	(160) 1'2	(332) 1'05	(508) 0'73	(174) 50'09	(303) 24'84	(498) 55'87	(174) 90'21	(303) 66'72	(498) 72'31	-	+	+
53	T-16	0'69	(199) 1'4	(258) 0'62	(438) 0'41	(218) 31'43	(230) 26'72	(414) 26'70	(218) 103'24	(230) 64'07	(414) 58'74	+	+	-
54	T-16	0'38	(274) 0'31	(268) 0'33	(388) 0'09	(218) 42'70	(274) 39'15	(468) 55'17	(218) 76'53	(274) 69'43	(468) 78'38	+	+	-
55	T-16	0'61	(248) 0'84	(202) 0'88	(477) 0'29	(395) 12'11	(430) 58'73	(458) 55'19	(395) 52'96	(430) 69'40	(458) 74'74	+	+	-
56	T-16	0'42	(270) 0'06	(280) 1'2	(502) 0'41	(309) 15'64	(308) 12'10	(406) 46'73	(309) 71'12	(308) 63'54	(406) 96'14	-	-	-
57	T-16	0'87	(210) 0'88	(318) 0'58	(468) 0'49	-	(288) 21'16	(517) 36'34	-	(288) 62'03	(517) 69'59	-	-	-
58	T-16	0'09	(238) 0'78	(418) 0'42	-	(308) 49'92	(334) 9'08	(538) 37'82	(308) 71'11	(334) 83'19	(538) 71'12	-	-	-
59	T-16	0'44	-	-	-	(254) 14'14	(280) 41'69	(528) 37'27	(254) 68'65	(280) 52'38	(528) 68'61	-	-	-
60	T-16	0'031	(242) 1'45	(272) 1'16	(320) 1'28	-	-	-	-	-	-	+	+	-

PROTOCOLOZACION INDIVIDUAL RESUMIDA DE LOS RESULTADOS
(Explicación de abreviaturas en el texto)

T A B L A LXVII

Nº	Sit.	S E R O T O N I N A mcg/ml			ACTIVIDAD MAO Incubado mcg 5-HT			ACTIVIDAD MAO Testigo mcg 5-HT			ACTIVIDAD MAO HISTOQUIMICA			
		S	U	P	F	U	P	F	U	P	F	U	P	F
71	T-18	-	(170) 0'76	-	(1573) 0'03	(190) 58'80	(478) 7'55	(422) 5'15	(190) 71'87	(478) 75'66	(422) 22'15	-	-	-
72	T-18	0'25	(220) 1'1	(470) 0'67	(1350) 0'19	(220) 68'09	(400) 18'06	(1344) 6'05	(220) 83'22	(400) 71'12	(1344) 21'23	-	-	-
73	T-18	0'08	(388) 0'89	(439) 2'32	-	-	(328) 12'10	(1268) 19'40	-	(328) 60'52	(1268) 71'13	-	-	-
74	T-18	0'15	-	(380) 0'37	(1494) 0'01	(288) 53'59	(378) 32'16	(1800) 32'04	(288) 67'88	(378) 74'80	(1800) 57'06	-	-	-
75	T-18	0'43	(218) 1'13	(330) 0'17	(1010) 0'28	(278) 41'08	(308) 37'51	(890) 42'89	(278) 83'95	(308) 64'31	(890) 67'90	-	-	-
76	T-18	0'19	(248) 0'05	(494) 0'11	(1704) 0'10	(548) 87'51	(460) 32'15	(1688) 32'07	(548) 44'66	(460) 76'77	(1688) 71'40	-	-	-
77	T-18	-	(120) 3'03	(370) 0'53	(650) 0'22	-	-	-	-	-	-	-	-	-
78	T-18	0'12	(180) 1'37	(220) 0'67	(390) 1'26	-	-	-	-	-	-	+	++	+
79	T-18	0'017	(160) 0'38	(340) 0'18	(1170) 0'15	-	-	-	-	-	-	+	-	-
80	T-18	1'2	(150) 0'99	(394) 0'81	(1494) 0'057	-	-	-	-	-	-	+	-	+

PROTOCOLOZACION INDIVIDUAL RESUMIDA DE LOS RESULTADOS
(Explicación de abreviaturas en el texto)

T A B L A LXVII

Nº	Sit.	S E R O T O N I N A mcg/ml			ACTIVIDAD MAO Incubado mcg 5-HT			ACTIVIDAD MAO Testigo mcg 5-HT			ACTIVIDAD MAO HISTOQUIMICA			
		S	U	P	F	U	P	F	U	P	F	U	P	F
81	T-18	0'31	(194) 0'89	(294) 0'58	(444) 0'70	-	-	-	-	-	-	+	+	+
82	T-18	48'4	(276) 0'93	(386) 0'70	(566) 0'22	-	-	-	-	-	-	+	-	+
83	T-20	0'07	-	-	-	(157) 51'27	(520) 15'08	(1269) 22'58	(157) 76'89	(520) 27'61	(1269) 24'11	0	++	+
84	T-20	0'07	(200) 2'0	(299) 1'03	(1370) 0'22	(170) 54'55	(520) 13'62	(918) 30'66	(170) 69'88	(520) 36'24	(918) 49'38	+	-	+
85	T-20	0'04	(171) 2'3	(471) 0'04	(1800) 0'01	(160) 24'56	(570) 2'85	(1320) 17'55	(160) 59'77	(570) 7'01	(1320) 20'98	+	+	-
86	T-20	0'72	(198) 1'6	(338) 0'34	(1578) 0'15	(256) 58'75	(576) 14'22	(2198) 16'04	(256) 81'86	(576) 65'83	(2198) 46'11	+	++	+
87	T-20	0'22	(128) 3'2	(629) 0'64	(3437) 0'11	(259) 42'70	(527) 23'13	(3780) 26'46	(259) 87'20	(527) 60'49	(3780) 46'11	+	+	-
88	T-20	0'04	(238) 4'11	(562) 0'68	(3354) 0'08	(298) 36'17	(428) 4'71	(2888) 15'59	(298) 122'4	(428) 65'18	(2888) 50'25	+	-	+
89	T-20	0'71	-	-	-	(550) 12'54	(434) 12'54	(2396) 26'83	(550) 66'0	(434) 92'74	(2396) 66'14	+	++	-
90	T-20	0'49	(138) 2'28	(728) 0'29	(2488) 0'06	(210) 35'02	(588) 10'82	(2970) 25'30	(210) 99'37	(588) 28'93	(2970) 68'69	-	-	-

PROTOCOLOZACION INDIVIDUAL RESUMIDA DE LOS RESULTADOS
(Explicación de abreviaturas en el texto)

T A B L A LXVII

Nº	Sit.	S E R O T O N I N A mcg/ml			ACTIVIDAD MAO Incubado mcg 5-HT			ACTIVIDAD MAO Testigo mcg 5-HT			ACTIVIDAD MAO HISTOQUIMICA			
		S	U	P	F	U	P	F	U	P	F	U	P	F
91	T-20	0'96	(228) 1'84	(453) 0'04	(3378) 0'24	(176) 46'50	(640) 11'90	(3088) 9'07	(176) 102'97	(640) 28'93	(3088) 65'0	-	-	-
92	T-20	0'52	-	-	-	(216) 70'41	(470) 13'77	(2774) 28'89	(216) 93'93	(470) 46'95	(2774) 83'02	-	-	-
93	T-20	0'12	(220) 1'51	(548) 0'86	(2798) 0'06	(260) 54'47	(688) 15'61	(2520) 28'72	(260) 99'37	(688) 25'25	(2520) 81'14	-	-	-
94	T-20	0'14	(274) 0'24	(460) 0'11	(2860) 0'05	(190) 37'94	(434) 11'54	(2890) 41'52	(190) 77'67	(434) 55'98	(2890) 75'86	-	-	-
95	T-20	0'21	(194) 3'51	(530) 0'05	(1932) 0'08	(148) 39'16	(529) 10'05	(2330) 37'93	(148) 79'49	(529) 48'66	(2330) 113'42	-	-	-
96	T-20	0'11	(280) 0'34	(510) 0'35	(970) 0'16	-	-	-	-	-	-	-	-	-
97	T-20	0'66	(416) 0'68	(716) 0'24	(786) 0'29	-	-	-	-	-	-	-	-	-
98	T-20	0'02	(196) 0'28	(454) 0'03	(1604) 0'13	-	-	-	-	-	-	-	-	-
99	14-I	4'7	(207) 22'9	(103) 10'4	(177) 0'75	-	(75) 55'98	(78) 54'49	(191) 80'18	(75) 65'05	(78) 80'19	0	+	-
100	14-I	4'7	(302) 45'6	(248) 7'9	(259) 2'5	(180) 75'22	(258) 70'74	(112) 292'91	(180) 153'22	(258) 56'57	(112) 171'36	0	-	-

PROTOCOLOZACION INDIVIDUAL RESUMIDA DE LOS RESULTADOS
(Explicación de abreviaturas en el texto)

T A B L A LXVII

Nº	Sit.	S E R O T O N I N A mcg/ml			ACTIVIDAD MAO mcg 5-HT			ACTIVIDAD MAO Testigo mcg 5-HT			ACTIVIDAD MAO HISTOQUÍMICA			
		S	U	P	F	U	P	F	U	P	F	U	P	F
101	14-I	4'0	(1232) 0'36	-	(550) 0'74	-	-	-	-	-	-	-	-	-
102	14-I	1'0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
103	14-I	1'33	(176) 11'5	(166) 4'6	(146) 1'54	-	-	-	-	-	-	0	-	-
104	14-I	1'94	(366) 14'8	(186) 4'1	(266) 2'35	-	-	-	-	-	-	+	-	-
105	14-I	14'0	(226) 31'3	(186) 4'21	(236) 0'85	-	-	-	-	-	-	0	-	-
106	14-I	4'3	(374) 12'4	(126) 3'8	(204) 0'95	-	-	-	-	-	-	0	+	+
107	14-I	4'07	(196) 22'7	(140) 9'1	(142) 0'94	-	-	-	-	-	-	0	++	-
108	16-I	3'8	-	(282) 4'45	(420) 0'65	(202) 39'57	(238) 20'51	(440) 45'36	(202) 75'70	(238) 37'81	(440) 42'50	+	++	-
109	16-I	5'1	(247) 19'25	(177) 7'3	(437) 0'4	(117) 77'16	(237) 60'54	(497) 72'61	(117) 81'70	(237) 80'20	(497) 83'19	+	+++	-
110	16-I	10'1	(340) 53'6	(347) 20'1	(527) 1'2	(387) 33'82	(349) 24'92	(326) 44'49	(387) 67'64	(349) 78'31	(326) 67'64	0	++	+

PROTOCOLOZACION INDIVIDUAL RESUMIDA DE LOS RESULTADOS
(Explicación de abreviaturas en el texto)

T A B L A LXVII

Nº	Sit.	S E R O T O N I N A mcg/ml			ACTIVIDAD MAO Incubado mcg 5-HT			ACTIVIDAD MAO Testigo mcg 5-HT			ACTIVIDAD MAO HISTOQUIMICA			
		S	U	P	F	U	P	F	U	P	F	U	P	F
111	16-I	14'6	(280) 90'6	(210) 25'9	(484) 0'47	(268) 37'35	(242) 35'59	(488) 49'82	(268) 80'10	(242) 48'06	(488) 64'07	0	++	+
112	16-I	3'6	(162) 10'6	(180) 6'9	(562) 0'20	-	-	-	-	-	-	+	-	+
113	16-I	3'2	(286) 20'7	(286) 5'6	(466) 1'04	-	-	-	-	-	-	0	++	+
114	16-I	8'0	(234) 51'6	(224) 4'87	(424) 0'85	-	-	-	-	-	-	0	+	-
115	16-I	3'0	(304) 31'9	(324) 3'6	(414) 0'04	-	-	-	-	-	-	0	++	+
116	16-I	74'9	-	(180) 4'16	(478) 0'70	-	-	-	-	-	-	+	++	+
117	18-I	6'6	(170) 88'5	(421) 5'0	(1523) 0'30	(263) 51'65	(361) 20'97	(1381) 24'16	(263) 53'26	(361) 72'63	(1381) 51'11	0	+++	0
118	18-I	6'7	(211) 73'5	(330) 18'5	(1388) 0'25	(308) 46'29	(470) 28'48	(1381) 14'42	(308) 99'66	(470) 60'53	(1381) 56'89	0	+++	+
119	18-I	7'1	(240) 30'4	(369) 22'9	(1112) 0'05	(204) 64'07	(252) 12'97	(1181) 21'37	(204) 56'95	(252) 61'95	(1181) 74'04	0	+++	+
120	18-I	5'3	(268) 183'7	(368) 54'9	(1574) 0'14	(128) 66'80	(346) 9'44	(2406) 17'08	(128) 124'05	(346) 117'9	(2406) 76'99	0	+++	0

PROTOCOLOZACION INDIVIDUAL RESUMIDA DE LOS RESULTADOS
(Explicación de abreviaturas en el texto)

T A B L A LXVII

Nº	Sit.	S E R O T O N I N A mcg/ml			ACTIVIDAD MAO Incubado mcg 5-HT			ACTIVIDAD MAO Testigo mcg 5-HT			ACTIVIDAD MAO HISTOQUIMICA			
		S	U	P	F	U	P	F	U	P	F	U	P	F
121	18-I	4'6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	++	+
122	18-I	3'3	(320) 14'3	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+++	+
123	18-I	0'2	(190) 31'9	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+
124	18-I	1'03	(394) 10'9	(294) 6'1	(1494) 0'01	-	-	-	-	-	-	0	+++	+
125	18-I	3'9	(344) 31'0	(384) 2'3	(1164) 0'2	-	-	-	-	-	-	0	+++	+
126	18-I	1'1	(856) 55'7	(446) 23'9	(622) 0'59	-	-	-	-	-	-	0	++	+
127	20-I	2'7	(269) 54'7	(298) 26'9	(1050) 0'13	(388) 17'42	(1480) 21'31	(388) 52'22	(1480) 29'45	0	+++	+		
128	20-I	4'74	(220) 64'7	(400) 13'3	(1120) 0'11	(320) 3'29	(1270) 25'65	(320) 17'66	(1270) 44'06	0	++	+		
129	20-I	4'0	(271) 74'0	(439) 6'2	(2888) 0'25	(317) 10'68	-	(317) 67'64	-	0	++	+		
130	20-I	4'2	(156) 50'4	(324) 5'6	-	(297) 40'92	(2658) 24'98	(297) 67'62	(2658) 60'60	0	++	+		

PROTOCOLOZACION INDIVIDUAL RESUMIDA DE LOS RESULTADOS
(Explicación de abreviaturas en el texto)

T A B L A LXVII

Nº	Sit.	S E R O T O N I N A mcg/ml			ACTIVIDAD MAO mcg/ml			ACTIVIDAD MAO mcg 5-HT			ACTIVIDAD MAO mcg 5-HT			ACTIVIDAD MAO HISTOQUINICA			
		S	U	P	F	U	P	F	U	P	F	U	P	F	U	P	F
131	20-I	5'0	(208) 66'2	(468) 20'7	(2818) 0'17	(558) 40'84	(349) 14'13	(5279) 18'69	(558) 119'46	(349) 91'08	(3279) 48'45	0	+	0	+	0	0
132	20-I	9'8	(379) 70'9	(288) 48'6	(1979) 0'01	-	(362) 23'13	(3238) 35'61	-	(362) 60'52	(3238) 47'92	0	++	0	+	0	+
133	20-I	4'5	-	-	-	(448) 11'15	(530) 4'08	-	(448) 75'89	(530) 36'69	-	-	-	-	-	-	-
134	20-I	3'4	(562) 19'2	(452) 3'48	(1502) 0'087	-	-	-	-	-	-	0	+	0	+	0	0
135	20-I	3'2	(204) 29'7	(494) 0'7	(874) 0'02	-	-	-	-	-	-	+	++	+	++	+	+
136	20-I	1'9	-	(566) 5'4	(1886) 0'27	-	-	-	-	-	-	0	+++	0	+	0	+
137	14-II	16'8	(127) 233'4	(130) 4'99	(147) 0'13	(196) 123'02	(145) 33'02	(148) 92'89	(196) 108'25	(145) 80'86	(148) 81'74	0	+	0	+	0	0
138	14-II	11'6	(167) 131'8	(165) 5'05	(147) 4'7	(145) 71'32	(117) 44'01	(147) 72'30	(145) 82'17	(117) 59'72	(147) 83'30	+	-	+	-	+	+
139	14-II	13'8	(220) 137'5	(120) 9'6	(223) 0'96	(247) 85'01	(129) 46'86	(189) 65'05	(247) 92'92	(129) 65'05	(189) 71'66	0	+	0	+	0	+
140	14-II	11'0	-	-	(197) 1'2	(199) 107'38	(176) 41'44	(173) 93'35	(199) 64'83	(176) 59'68	(173) 56'36	0	+++	0	+++	0	-

PROTOCOLOZACION INDIVIDUAL RESUMIDA DE LOS RESULTADOS
(Explicación de abreviaturas en el texto)

T A B L A LXVII

Nº	Sit.	S E R O T O N I N A mcg/ml			ACTIVIDAD MAO Incubado mcg 5-HT			ACTIVIDAD MAO Testigo mcg 5-HT			ACTIVIDAD MAO HISTOQUIMICA			
		S	U	P	F	U	P	F	U	P	F	U	P	F
141	14-II	9'5	(120) 121'5	(152) 6'6	(262) 1'76	-	-	-	-	-	-	0	-	+
142	14-II	5'2	(162) 213'7	(202) 6'8	(342) 1'08	-	-	-	-	-	-	-	-	+
143	14-II	24'1	(136) 312'4	(326) 7'3	(306) 0'57	-	-	-	-	-	-	0	-	-
144	14-II	-	(136) 151'4	(116) 7'02	(156) 0'69	-	-	-	-	-	-	0	++	-
145	14-II	19'9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	-
146	16-II	19'7	(280) 30'7	(291) 10'3	(401) 0'19	(202) 27'14	(243) 31'66	(401) 43'70	(202) 42'29	(243) 43'71	(401) 66'32	0	+++	+
147	16-II	5'9	(349) 47'9	(350) 1'2	(348) 1'0	(250) 33'70	(170) 35'17	(550) 48'34	(250) 41'90	(170) 49'99	(550) 51'31	0	+++	+
148	16-II	17'7	(220) 165'6	(218) 5'76	(440) 1'0	(222) 41'02	(419) 44'66	(422) 54'56	(222) 71'81	(419) 69'47	(422) 46'16	0	+	+
149	16-II	10'8	(270) 329'6	(221) 16'1	(540) 0'55	(320) 56'12	(250) 13'12	(500) 47'35	(320) 87'71	(250) 40'35	(500) 63'15	0	+	+
150	16-II	14'8	(259) 249'7	(290) 8'4	(499) 0'35	(300) 66'48	(307) 14'52	(478) 35'46	(300) 83'97	(307) 80'12	(478) 73'82	0	++	+

PROTOCOLOZACION INDIVIDUAL RESUMIDA DE LOS RESULTADOS
(Explicación de abreviaturas en el texto)

T A B L A LXVII

Nº	Sit.	S E R O T O N I N A mcg/ml			ACTIVIDAD MAO Incubado mcg 5-HT			ACTIVIDAD MAO Testigo mcg 5-HT			ACTIVIDAD MAO HISTOQUIMICA			
		S	U	P	F	U	P	F	U	P	F	U	P	F
151	16-II	13'4	(221) 116'5	(269) 23'2	(559) 0'15	(241) 28'48	(221) 19'58	(512) 33'94	(241) 106'81	(221) 74'76	(512) 76'85	0	++	-
152	16-II	21'0	(310) 57'2	(308) 44'8	(510) 0'47	(240) 36'14	(238) 25'15	-	(240) 74'76	(238) 72'97	(492) 153'0	0	+	+
153	16-II	28'0	(230) 81'1	(146) 5'4	(460) 0'28	-	-	-	-	-	-	0	+	0
154	16-II	10'33	(216) 223'9	(314) 8'11	(494) 0'3	-	-	-	-	-	-	0	++	+
155	16-II	22'26	(248) 179'2	(254) 29'5	(470) 0'81	-	-	-	-	-	-	0	++	+
156	18-II	13'8	(170) 230'7	-	(930) 0'02	(291) 75'86	(438) 11'30	(1549) 20'91	(291) 98'44	(438) 67'75	(1549) 53'28	0	++	0
157	18-II	11'1	(252) 173'7	(259) 25'5	(1250) 0'15	(260) 76'54	(372) 12'46	(1430) 19'59	(260) 103'24	(372) 78'30	(1430) 53'33	0	+++	+
158	18-II	5'1	(288) 34'8	-	(1218) 0'59	(253) 28'48	(355) 3'55	(1256) 21'35	(253) 72'99	(355) 69'40	(1256) 58'65	0	++	0
159	18-II	12'5	(132) 297'2	(257) 8'9	(1438) 0'14	(297) 49'83	(418) 17'80	(1166) 28'45	(297) 110'36	(418) 71'18	(1166) 83'60	+	+++	0
160	18-II	5'1	(338) 94'3	(238) 8'0	(1458) 0'2	(570) 55'63	(338) 11'32	(1558) 16'98	(570) 135'31	(338) 51'20	(1558) 76'96	0	++	+

PROTOCOLOZACION INDIVIDUAL RESUMIDA DE LOS RESULTADOS
(Explicación de abreviaturas en el texto)

T A B L A LXVII

Nº	Sit.	S E R O T O N I N A mcg/ml			ACTIVIDAD MAO Incubado mcg 5-HT			ACTIVIDAD MAO Testigo mcg 5-HT			ACTIVIDAD MAO HISTOQUIMICA			
		S	U	P	F	U	P	F	U	P	F	U	P	F
161	18-II	7'2	(310) 63'7	(280) 2'5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
162	18-II	7'9	(240) 114'5	(180) 6'2	-	-	-	-	-	-	-	-	+++	+
163	18-II	6'76	(364) 38'9	(314) 5'5	(1014) 1'05	-	-	-	-	-	-	0	+	0
164	18-II	5'7	(64) 56'9	(364) 6'5	(1244) 0'17	-	-	-	-	-	-	0	++	+
165	18-II	23'9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
166	20-II	13'9	(251) 51'5	(421) 12'3	-	(271) 113'08	(401) 21'09	(1853) 27'05	(271) 105'52	(401) 17'56	(1853) 17'60	0	+++	+
167	20-II	6'5	(99) 574'5	(320) 100'9	(1801) 0'7	(171) 118'7	(319) 33'68	(1771) 26'38	(171) 133'32	(319) 52'76	(1771) 27'80	0	++	0
168	20-II	16'7	(225) 256'8	(625) 5'35	-	(205) 51'29	(443) 11'69	(1775) 18'99	(205) 80'60	(443) 17'58	(1775) 22'01	0	+++	0
169	20-II	21'7	(200) 957'8	(370) 38'5	(1300) 0'2	(300) 68'4	(420) 7'18	(2350) 10'57	(300) 101'88	(420) 17'51	(2350) 15'74	0	++	0
170	20-II	14'8	(429) 266'1	(488) 6'8	(3668) 0'08	(484) 113'9	(404) 23'10	(2696) 26'69	(484) 190'88	(404) 71'18	(2696) 63'89	+	++	0

PROTOCOLOZACION INDIVIDUAL RESUMIDA DE LOS RESULTADOS
(Explicación de abreviaturas en el texto)

T A B L A LXVII

Nº	Sit.	S E R O T O N I N A mcg/ml						ACTIVIDAD MAO Incubado mcg 5-HT			ACTIVIDAD MAO Testigo mcg 5-HT			ACTIVIDAD MAO HISTOQUIMICA			
		S	U	P	F	U	P	F	U	P	F	U	P	F	U	P	F
171	20-II	13'8	(278) 68'4	(404) 37'3	(2198) 0'11	(418) 74'73	(460) 24'93	(3242) 44'41	(418) 151'31	(460) 90'75	(3242) 40'84	0	++	0	++	0	0
172	20-II	5'9	(360) 108'9	(390) 109'8	(3387) 0'18	(218) 78'39	(430) 2'96	(4108) 30'60	(218) 63'24	(430) 79'29	(4108) 146'24	-	-	-	-	-	-
173	20-II	1'54	(232) 119'7	(242) 17'9	(762) 0'173	-	-	-	-	-	-	0	++	0	++	0	+
174	20-II	5'4	(224) 67'3	(340) 5'9	(1234) 0'19	-	-	-	-	-	-	0	++	0	++	0	+
175	14-III	65'8	-	(177) 22'7	(178) 1'7	(149) 102'88	(219) 23'56	(195) 61'30	(149) 134'65	(219) 105'31	(195) 64'44	0	+	0	+	0	-
176	14-III	41'6	(216) 499'0	(203) 11'8	(144) 1'0	(215) 43'86	(165) 34'58	(171) 64'44	(215) 127'08	(165) 88'35	(171) 83'31	+	+	+	+	+	+
177	14-III	57'3	(347) 710'6	(157) 19'3	(147) 2'0	(319) 170'95	(217) 52'94	(222) 83'20	(319) 179'11	(217) 77'16	(222) 78'67	0	-	0	-	0	-
178	14-III	53'0	(199) 471'4	(130) 9'0	(170) 1'2	(169) 94'90	(78) 58'03	(138) 77'92	(169) 121'03	(78) 63'0	(138) 82'89	0	+	0	+	0	-
179	14-III	87'6	(160) 641'5	(169) 45'6	(173) 0'88	(129) 90'37	(129) 66'16	(231) 37'27	(129) 150'09	(129) 69'38	(231) 79'02	0	++	0	++	0	+
180	14-III	82'3	(97) 805'7	(96) 5'79	(180) 1'2	(182) 83'21	-	-	(182) 137'68	-	-	0	0	0	0	0	-

PROTOCOLOZACION INDIVIDUAL RESUMIDA DE LOS RESULTADOS
(Explicación de abreviaturas en el texto)

T A B L A LXVII

Nº	Sit.	S E R O T O N I N A mcg/ml			ACTIVIDAD MAO mcg 5-HT			ACTIVIDAD MAO Testigo mcg 5-HT			ACTIVIDAD MAO HISTOQUIMICA			
		S	U	P	F	U	P	F	U	P	F	U	P	F
181	14-III	62'8	(250) 419'4	(210) 13'6	(248) 1'49	-	-	-	-	-	-	0	-	+
182	14-III	4'3	-	(136) 18'1	(196) 0'53	-	-	-	-	-	-	-	-	-
183	14-III	193'1	(86) 166'7	(196) 29'6	(206) 1'19	-	-	-	-	-	-	0	-	-
184	14-III	639	(274) 553	(104) 28'6	(156) 0'19	-	-	-	-	-	-	0	++	-
185	16-III	64'6	(191) 703'8	(341) 25'2	(473) 0'06	(271) 66'34	(281) 31'66	(519) 34'96	(271) 141'76	(281) 57'21	(519) 44'27	0	++	++
186	16-III	32'3	-	(232) 30'7	(450) 0'36	(122) 108'76	(350) 10'25	(370) 45'62	(122) 135'07	(350) 40'35	(370) 70'15	-	-	-
187	16-III	86'0	(263) 370'2	(263) 5'7	(511) 0'47	(271) 160'24	(267) 25'64	(447) 51'13	(271) 256'85	(267) 66'48	(447) 80'10	0	++	0
188	16-III	95'0	(269) 464'7	(270) 29'9	(518) 0'33	(241) 102'28	(268) 27'25	(437) 52'83	(241) 207'93	(268) 80'10	(437) 83'55	0	0	-
189	16-III	47'8	(516) 884'5	(210) 37'2	(388) 0'44	(241) 32'41	(158) 17'40	(476) 52'40	(241) 71'50	(158) 21'42	(476) 78'63	0	++	-
190	16-III	159'9	(230) 414'2	(228) 47'2	(581) 0'24	(490) 191'73	(280) 23'57	(590) 39'17	(490) 223'48	(280) 53'39	(590) 72'29	0	++	0

PROTOCOLOZACION INDIVIDUAL RESUMIDA DE LOS RESULTADOS
(Explicación de abreviaturas en el texto)

T A B L A LXVII

Nº	Sit.	S E R O T O N I N A mcg/ml			ACTIVIDAD MAO Incubado mcg 5-HT			ACTIVIDAD MAO Testigo mcg 5-HT			ACTIVIDAD MAO HISTOQUIMICA							
		S	U	P	F	U	P	F	U	P	F	U	P	F				
191	16-III	87'6	(346) 604	(336) 10'3	(560) 0'19	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	++	+	+
192	16-III	73'9	(236) 382'5	(356) 16'3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	++	-	-
193	16-III	-	(284) 601'2	(264) 8'2	(606) 0'15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	+	+	+
194	16-III	55'09	(168) 548'7	(178) 41'0	(388) 0'77	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	++	-	-
195	18-III	74'8	(341) 303'2	(339) 20'3	(921) 0'05	(551) 143'86	(291) 33'66	(751) 53'54	(551) 205'57	(291) 59'68	(751) 73'44	++	++	++	++	++	+	+
196	18-III	65'0	(210) 526'4	(368) 48'9	(652) 0'07	(350) 68'88	(348) 5'84	(870) 20'53	(350) 118'89	(348) 12'14	(870) 27'84	0	++	++	0	++	0	0
197	18-III	71'7	(452) 600'3	(449) 20'5	(1502) 0'05	(398) 90'86	(348) 5'84	(1250) 13'12	(398) 81'07	(348) 10'78	(1250) 29'25	0	+	+	0	+	0	0
198	18-III	68'7	(199) 717'2	(267) 5'6	(1268) 0'44	(267) 61'30	(319) 45'17	(1179) 53'12	(267) 151'70	(319) 25'80	(1179) 27'35	0	+++	+++	0	+++	0	0
199	18-III	53'7	(280) 1270'6	(292) 62'8	(1395) 0'06	(412) 106'79	-	(1572) 24'83	(412) 124'58	-	(1572) 82'37	0	+++	+++	0	+++	0	0
200	18-III	94'1	(298) 686'9	(250) 18'1	(1148) 0'2	(378) 158'41	(318) 32'02	(1294) 33'77	(378) 254'43	(318) 78'32	(1294) 74'79	0	++	++	0	++	0	0

PROTOCOLOZACION INDIVIDUAL RESUMIDA DE LOS RESULTADOS
(Explicación de abreviaturas en el texto)

T A B L A LXVII

Nº	Sit.	S E R O T O N I N A mcg/ml			ACTIVIDAD MAO Incubado mcg 5-HT			ACTIVIDAD MAO Testigo mcg 5-HT			ACTIVIDAD MAO HISTOQUINICA			
		S	U	P	F	U	P	F	U	P	F	U	P	F
201	18-III	66'4	(479) 551'6	(349) 11'2	(1479) 0'49	(228) 178'06	(327) 12'39	(1328) 16'99	(228) 225'56	(327) 60'49	(1328) 78'61	0	++	-
202	18-III	11'1	(160) 923'1	(310) 143'5	-	-	-	-	-	-	-	0	+++	-
203	18-III	19'4	(290) 180'4	(330) 227'4	-	-	-	-	-	-	-	0	++	+
204	18-III	39'9	(124) 511'8	(364) 12'5	(674) 0'64	-	-	-	-	-	-	0	++	0
205	20-III	27'7	(321) 1836'2	(652) 233'9	(1973) 0'44	(343) 60'29	(473) 37'69	(1951) 40'58	(343) 37'0	(473) 85'94	(1951) 73'74	0	++	+
206	20-III	83'3	(143) 404'1	(450) 13'0	(1140) 0'17	(350) 159'63	(380) 3'19	(2220) 15'76	(350) 195'09	(380) 8'74	(2220) 15'76	-	-	0
207	20-III	9'8	(497) 456'1	-	(2497) 0'14	(89) 60'52	(499) 34'33	(2297) 37'67	(89) 93'23	(499) 42'51	(2297) 127'48	0	++	0
208	20-III	3'7	(297) 108'5	(477) 6'6	(1847) 0'33	(469) 196'27	(467) 117'77	-	(469) 412'2	(467) 176'66	-	0	++	+
209	20-III	45'7	(340) 903'2	(482) 261'3	(3288) 0'19	(204) 352'65	(448) 49'81	(3420) 69'42	(204) 352'65	(448) 158'41	(3420) 96'10	0	+++	+
210	20-III	65'5	(136) 766'9	(360) 12'3	(2250) 0'11	(258) 222'67	(868) 13'97	(2608) 13'82	(258) 234'03	(868) 44'96	(2608) 50'33	0	++	+

PROTOCOLOZACION INDIVIDUAL RESUMIDA DE LOS RESULTADOS
 (Explicación de abreviaturas en el texto)

T A B L A LXVII

Nº	Sit.	S E R O T O N I N A mcg/ml			ACTIVIDAD MAO Incubado mcg 5-HT			ACTIVIDAD MAO Testigo mcg 5-HT			ACTIVIDAD MAO HISTOQUINICA							
		S	U	P	F	U	P	F	U	P	F	U	P	F				
211	20-III	61'8	(92) 546	(402) 11'1	(1432) 0'138	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
212	20-III	-	-	(386) 11'6	(1646) 0'07	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	++	+	+
213	20-III	33'4	(436) 663'3	(436) 13'2	(1986) 0'08	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	++	+	+

T A B L A LXVII
(continuación)PROTOCOLIZACION INDIVIDUAL RESUMIDA DE LOS RESULTADOS
(Explicación de abreviaturas en el texto)

HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS							HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS						
Nº	U	P	F	H	R	S	Nº	U	P	F	H	R	S
99	-	-	-	-	-	-	121	SH	SH	SH	-	-	-
100	SH	SH	SH	-	-	-	122	SH	VG	SH	-	-	-
101	-	-	-	-	-	-	123	SH	V	SH	-	-	-
102	-	-	-	-	-	-	124	SH	SH	SH	-	-	-
103	SH	SH	SH	-	-	-	125	SH	SH	SH	SH	SH	SH
104	SH	VG	SH	SH	SH	V	126	SH	SH	SH	-	SH	SH
105	SH	V	SH	SH	SH	SH	127	SH	SH	SH	SH	SH	-
106	SH	SH	SH	SH	SH	-	128	SH	SH	SH	-	-	SH
107	SH	SH	SH	-	-	-	129	SH	SH	SH	-	-	-
108	SH	SH	SH	SH	SH	SH	130	SH	SH	SH	SH	SH	SH
109	SH	SH	SH	-	-	-	131	SH	SH	SH	-	-	-
110	SH	SH	SH	SH	SH	SH	132	SH	V	SH	-	-	-
111	SH	SH	SH	-	-	-	133	-	-	-	-	-	-
112	SH	SH	SH	-	-	-	134	SH	SH	SH	-	-	-
113	SH	SH	SH	SH	SH	SH	135	SH	V	SH	SH	SH	SH
114	SH	SH	SH	SH	V	V	136	SH	SH	SH	-	SH	V
115	SH	SH	SH	SH	SH	V	137	SH	V	SH	-	-	-
116	SH	SH	SH	-	SH	-	138	SH	SH	SH	-	-	-
117	SH	SH	SH	-	-	-	139	SH	SH	SH	SH	SH	SH
118	SH	SH	SH	-	-	-	140	-	-	-	-	-	-
119	SH	SH	SH	-	SH	-	141	SH	SH	SH	-	-	-
120	SH	SH	SH	-	-	-	142	SH	V	SH	-	-	-

T A B L A LXVII
(continuación)PROTOCOLIZACION INDIVIDUAL RESUMIDA DE LOS RESULTADOS
(Explicación de abreviaturas en el texto)

HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS							HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS						
Nº	U	P	F	H	R	S	Nº	U	P	F	H	R	S
143	SH	V	SH	-	-	-	165	SH	SH	SH	SH	-	-
144	SH	SH	SH	-	-	-	166	SH	SH	SH	-	-	-
145	SH	SH	SH	-	-	-	167	SH	SH	SH	-	-	-
146	SH	SH	SH	SH	SH	SH	168	SH	SH	SH	-	-	-
147	SH	SH	SH	SH	SH	SH	169	SH	SH	SH	-	SH	-
148	SH	SH	SH	-	-	-	170	SH	SH	SH	SH	SH	SH
149	SH	SH	SH	-	SH	SH	171	SH	SH	SH	-	-	-
150	-	-	-	-	-	-	172	-	-	-	-	-	-
151	SH	SH	SH	SH	SH	SH	173	SH	G	SH	-	-	-
152	SH	SH	SH	SH	SH	SH	174	SH	V	SH	-	V	SH
153	SH	V	SH	-	SH	-	175	SH	SH	SH	-	SH	SH
154	SH	SH	SH	-	V	-	176	SH	SH	SH	-	-	-
155	SH	SH	SH	-	-	-	177	SH	SH	SH	-	SH	-
156	-	-	-	-	-	-	178	SH	SH	SH	-	-	-
157	SH	SH	SH	-	SH	SH	179	-	-	-	-	-	-
158	SH	SH	SH	-	SH	SH	180	SH	SH	SH	SH	SH	SH
159	SH	SH	SH	-	-	-	181	SH	V	SH	-	-	-
160	SH	SH	SH	-	SH	-	182	SH	SH	SH	-	-	-
161	-	-	-	-	-	-	183	SH	SH	SH	-	-	-
162	SH	SH	SH	-	-	-	184	SH	SH	SH	SH	SH	SH
163	SH	SH	SH	-	-	-	185	SH	SH	SH	-	SH	-
164	SH	V	SH	-	-	-	186	SH	SH	SH	-	-	-

PROTOCOLIZACION INDIVIDUAL RESUMIDA DE LOS RESULTADOS
(Explicación de abreviaturas en el texto)

HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS							HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS						
Nº	U	P	F	H	R	S	Nº	U	P	F	H	R	S
187	-	-	-	-	-	-	209	SH	SH	SH	-	-	-
188	SH	SH	SH	-	-	-	210	SH	SH	SH	-	SH	-
189	SH	SH	SH	-	SH	-	211	SH	V	SH	-	-	-
190	-	-	-	-	-	-	212	SH	V	SH	SH	V	V
191	SH	V	SH	-	V	V	213	SH	SH	SH	-	-	-
192	SH	SH	SH	SH	SH	SH							
193	SH	SH	SH	-	SH	-							
194	SH	SH	SH	SH	SH	SH							
195	SH	SH	SH	SH	SH	SH							
196	SH	SH	SH	-	SH	-							
197	SH	SH	SH	SH	SH	-							
198	-	-	-	-	-	-							
199	SH	SH	SH	-	SH	SH							
200	SH	SH	SH	-	-	-							
201	SH	SH	SH	-	-	-							
202	SH	SH	SH	-	-	-							
203	SH	VG	SH	-	-	-							
204	SH	SH	SH	-	V	-							
205	SH	SH	SH	-	SH	-							
206	SH	SH	SH	SH	SH	SH							
207	SH	SH	SH	SH	SH	SH							
208	SH	SH	SH	SH	-	SH							

CAPITULO IV

C O M E N T A R I O S

COMENTARIOS

Es de interés resaltar el papel que las aminas biógenas, en nuestro caso la serotonina, juegan en la gestación.

Ya destacábamos, en el estudio que realizamos sobre esta amina, en el capítulo I, como la 5-HT podría tener un lugar en la etiopatogenia de las gestosis, según los trabajos de Senior, Pulson, Robson, etc. que afirman haber encontrado un aumento de serotonina, en las mujeres toxémicas.

Es por ello por lo que decidimos realizar un estudio experimental, en el embarazo de la rata, tratando de ver posibles variaciones de la serotonina, en el último período de gestación, y estudiar, asimismo, el comportamiento de la actividad MAO frente a fuertes dosis de 5-HT exógenas, por encima de la dosis letal 50.

Este estudio estaba aún más justificado, por el hecho de poseer la 5-HT una clara acción letal fetal, durante todo el embarazo, hasta un momento determinado, concretamente el día 18 de gestación en la rata, a partir de la cual, los fetos sobrevivían después de los 30 minutos de la inyección.

Ha sido idea de varios autores (34-40-55) universalmente aceptada, el hecho del aumento de la 5-HT placentaria, a lo largo del embarazo, con disminución progresiva de la actividad MAO, llegando un momento de desequilibrio, a favor de la 5-HT, que incluso pondría en marcha el parto, por la acción contractil que posee esta amina sobre el útero.

Varios autores (35-63) demuestran que el músculo uterino es capaz de "captar" gran cantidad de 5-HT, conclusión a la que no-

sotros también llegamos pero no estamos de acuerdo con estos autores (40) cuando afirman que esta amina puede desencadenar el parto, pues en ninguno de nuestros casos, hubo el más leve síntoma de iniciación de parto, ni siquiera en los animales de 20 días de gestación, tratados con dosis altas de la amina.

Creemos que es incorrecta esta teoría, teniendo además en cuenta, que la actividad MAO uterina -mucho más pequeña de lo que afirma Snyder- prácticamente desaparece en todos los casos tratados con 5-HT, dejando "libre paso" por así decirlo, a la acción contractil uterina de esta amina, supuesta desencadenante del parto.

Otro capítulo interesante, es el papel desempeñado por la MAO, a lo largo de la gestación. Como antes reseñábamos, ha sido idea universalmente admitida, el descenso de la actividad MAO placentaria, a lo largo del embarazo, con aumento de la 5-HT. Pero ¿que papel podría desempeñar la MAO, en defensa de los fetos, frente a la acción letal de la 5-HT?.

La 5-HT producía la muerte fetal, según vimos en estudios previos hasta el día 18 de gestación y, por otro lado, sabemos que los inhibidores de la MAO, son abortivos, ¿que ocurriría pues, con la MAO?.

Nosotros demostramos que la MAO, no sólo no disminuye, a lo largo de la gestación, sino que aumenta claramente, conforme progresa la gestación, como si la naturaleza defendiera de acciones extrañas a los fetos capaces de sobrevivir, en contra de aquellos otros que aún no han alcanzado la viabilidad.

Esta teoría nuestra, se ve además corroborada por 2 hechos:

En primer lugar demostramos -en contra de Valseechi (75)- que no existe paso trasplacentario de 5-HT, al comprobar que las tasas de serotonina fetal, no aumentan en los animales tratados con 5-HT, en relación con los gestantes "normales".

En segundo lugar, por el hecho de que la actividad MAO fetal, asciende a lo largo de la gestación, hasta el día 18 (viabilidad), para descender levemente en el día 20.

En resumen, diremos, que la MAO posee un claro papel defensivo fetal, frente a la acción letal de la serotonina (y quizás también de otras aminas biógenas).

Esta amina, podría tener un papel en la etiopatogenia de las gestosis, pues hay que tener en cuenta que, si bien la 5-HT sanguínea no varía conforme progresa la gestación, en cambio, la actividad MAO placentaria, disminuye cuando aplicamos dosis altas de la amina.

Pensamos que este efecto, podría ser mayor, tratando a los animales con dosis continuadas de la amina.

CAPITULO V

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- 1ª. Demostramos que la serotonina no varía a lo largo del embarazo, manteniéndose los mismos niveles que en animales no gestantes.
- 2ª. Demostramos que la serotonina miometrial no varía en el curso de la gestación, siendo similar a la hallada en el útero no gestante.
- 3ª. Afirmamos que el útero posee un alto poder de captación para la serotonina, estando esta "captación" directamente proporcionada con la dosis que se administra.
- 4ª. Demostramos que la serotonina placentaria desciende a lo largo del embarazo.
- 5ª. Creemos que la placenta, es capaz de "captar" serotonina, en relación lineal a la dosis aplicada.
- 6ª. Demostramos que la serotonina fetal, desciende a lo largo de la gestación, manteniéndose este descenso constante, aún cuando apliquemos dosis altas de serotonina.
- 7ª. Afirmamos que la placenta actúa de filtro selectivo para la serotonina, en defensa de la viabilidad fetal, no habiendo paso trasplacentario de la amina.
- 8ª. Creemos que la actividad mono-amino-oxidasa uterina es baja, no hallando diferencias a lo largo de la gestación.
- 9ª. Pensamos que la aplicación de altas dosis de serotonina hace descender la actividad mono-amino-oxidasa del útero.

- 10ª. Negamos que la aplicación de 5-hidroxitriptamina exógena desencadene el parto.
- 11ª. Demostramos que la actividad mono-amino-oxidasa placentaria es muy alta, aumentando progresivamente, a lo largo de la gestación.
- 12ª. Creemos que la administración de altas dosis de serotonina, hace descender la actividad mono-amino-oxidasa placentaria, con respecto a los animales no tratados con la amina.
- 13ª. Afirmamos que la actividad mono-amino-oxidasa fetal asciende a lo largo del embarazo, no modificándose tras la administración de 5-hidroxitriptamina exógena.
- 14ª. En los animales tratados con serotonina, debido al poco tiempo de acción de ella, no conseguimos inducir lesiones histopatológicas.
- 15ª. Pensamos que la serotonina, puede jugar un papel importante en la etiopatogenia de las gestosis.

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

BIBLIOGRAFIA

1. ALLEN y DOISY
JAMA 81: 819 (1923)
Citado por Ruiz Gijón, J. e Ibañez, R. en "Métodos Biológicos de valoración de Medicamentos"
Ed. Alhambra S.A. - Madrid (1955)
2. BABUNA, C. y YENEN, E.
"Enzymatic determination of placental function"
Am. J. Obst. Gynec. 95: 7 (1966)
3. BARKA, T. y ANDERSON, P.J.
Histoquímicas mono-amino-oxidasas
Ed. ATIKA, S.A. - Madrid 390 (1967)
4. BOGDANSKY, D.F., WEISSBACH, H, y UDENFRIEND, S.
The distribution of Serotonin, 5-Hydroxy-tryptophan decarboxylase, and mono-amine-oxidase in brain
J. Neurochem. 1: 272 (1957)
5. BRALET, J.
Modificateurs de la transmission adrenergique
Prod. et Prob. Pharm. 24/6: 322 (1969)
6. BREWER, T.
Metabolic Toxemia of Late Pregnancy: A Disease Entity
Gynaec. 167: 1 (1969)
7. CARTER, J.E. y WEBER, G.
-Glucose 6 Phosphatase- Like activity in the human placenta, fetal liver, and decidual tissue
Am. J. Obst. Gynec. 95/7: 914 (1966)
8. CASTELAZO AYALA, L., CALDERON, J.J., CHAVES, J. y MAGUEO, M.
Factores placentarios nutricionales y hepáticos en la etiopatogenia de la Toxemia Grávida
Gynec.Obst.Mex. 20: 467 (1965)

9. CIUCHTA, H.P. Effect of certain drugs on per-
fused human placentas. II Vaso-
dilators
J.Pharm.Sci. 52: 974 (1963)
10. CONTEAUX, R., BOUCHAND, C. Donnés Histoquimiques sur l'in-
y GANTRON, J. hibition "in vitro" et "in vivo"
des mono-amino-oxydases
Actual. Pharm. Serie 18
Masson y Cía. 33 (1965)
11. CURZEN, P. A Histochemical Investigation of
the concept of placental insuffi-
ciency
J. Obstet. Gyanec. Brit. Cwlth,
74: 385 (1967)
12. CZYBA, J.C. y CHIVIS, M. Action de la Serotonine sur l'en-
domètre de quelques Rongeurs
C.R. Soc. Biol. 156: 856 (1962)
13. CHAVES, R. Acción de algunos corticosteroi-
des sobre la serotonina en útero
de rata "in vitro"
Arch. Inst. Farm. Exp. 17 Fas.
II, 167 (1965)
14. D'AVOSSA, T. Serotonin and Progesterone in
the first trimester of pregnan-
cy (experimental research)
Riv. Ostet. Ginec. Prat. 47:
297 (1965)
15. DEDE, A. La gestosi nella Scuola di Os-
tetricia di Camerino nel periodo
1930-1964
Arch. Obst. Ginec. 71: 215 (1966)
16. DELHAYE, Cl. Le dosage de l'acide 5-hydroxyin-
dolacétique urinaire, dans le
post-partum immediat permet-il
d'objectiver le rôle éventuel de
la serotonine dans la formation
du globe de sureté
Bull.Soc.Roy.Belg.Gynec.Obstet.
36: 137 (1966)

17. DOCUMENTA GEIGY Tablas Científicas
6ª Edición (1965)
18. ERSPAMER. V. Antihistamínicos, con acción anti
serotonina
Triángulo II nº 7: 282 (1958)
19. FAHIM, I. The 5-HT content of the placenta
foetus and some maternal tissues
during pregnancy in the rat
Brit. J. Pharmacol. 26: 237 (1966)
20. FAHIM, I. Possible mechanism of action of
5-HT in interruption of pregnan-
cy
Obstet. Gynec. 24: 575 (1964)
21. GABOR, M., ANTAL, A.
y DIRNER, Z. Die Wirkung von Serotonin auf die
Veränderung der Capillarresistenz
der haut und des Dündarmes der
Ratte
Arz. Forsch. 6: 1080 (1969)
22. GASPARRI, F., BATTAGLIA,
C.B. y PERETI, P. La eliminazione urinaria di aci-
do 5-HIAA in corso di gestosi
dopo somministrazione intramusco-
lare di 5-HT
Riv. Ostet. Ginec. 20: 383 (1965)
23. GIARDINELLI, M. y
CARAZZONE, P.F. La gestosi trisintomática nell
ambiente ospitaliere italiano
nel decennio 1953-1962
Minerva Ginec. 18: 106 (1966)
24. GIORDANO, C., LA TORRETA,
G., DE SANTO, N., PALADINI
A., VILLAVI, V., TROIANO,
T., CILENTO, N. y DIGIOSA,
M. Anticorpi anti rene nelle gesto-
si
Arch. Ost. Ginec. 70: 213 (1965)
25. GOLSTEIN, H.B., HOCHSTEIN,
P. y Mc KAY, D. Tissue metabolism in experimen-
tal toxemia of pregnancy
Am. J. Obst. Gynec. 88: 791 (1964)

26. GORKNI, V.Z. Sobre la conversión "in vitro" de MAO de mitocondrias, en una enzima que tiene el aspecto de la diamino-oxidasa
Biokhimiya 33/2: 393 (1968)
27. HELLMAN, L.M., FILLISTI, L. Analysis of the atropine test for placental transfer in gravidas with toxemia and diabets
Am. J. Obst. Gynec. 91/6: 797 (1965)
28. HONEY, D.P., ROBSON, J.M. y SULLIVAN, F.M. Mechanism of inhibitory action of 5-hydroxy tryptamine on placental function
Am. J. Obstet. Gynec. 99: 250 (1967)
29. JACOB, M. y LAMM, D. Untersuchungen zur Pathogenese präeklampsischer bzw. eklampsischer Symptome
Z. ges. inn. Med. Suppl. 21: 78 (1966)
30. JACOB, J. Les antagonistes des actions peripheriques de la 5-HT
Actual. Pharmac. Serie 13. Ed. Masson y Cia (1960)
31. KARCHMER, S., AGUILAR, J.A. CASTRO CARVAJAL, F. y MAGUEO, M. Hipertensión crónica y toxemia del embarazo. Algunos aspectos clínicos y morfología placentaria.
Ginec. Obstet. Mex. 21: 903 (1966)
32. KARCHMER, S., MAGUEO, M. CURCO ARENAS, J. CHAVEZ AMELA, J. Embarazo patológico complicado con toxemia. Estudio de la placenta
Ginec. Obstet. Mex. 19: 355 (1964)

33. KLINGE, E., PEUTTILÄ, O.
y TISSARI, A. The content of 5-hydroxytryptamine in human uterine and placental tissue, and their 5-hydroxytryptophan decarboxylase and monoamine oxidase activities in normal and toxæmic pregnancies
Acta Obst. et Gynec. Scandinav. 43: 107 (1964)
34. KOREN, Z., PFEIFER, Y. y
SULMAN, F.G. Serotonin content of human placenta and fetus during pregnancy
Am. J. Obstet. Gynec. 93: 411 (1965)
35. KOREN, Z., PFEIFER, Y.,
y SULMAN, F.G. Distribution and placental transfer of C-14 serotonin in pregnant rats
Am. J. Obst. Gynec. 95: 290 (1966)
36. KOREN, Z., PFEIFER, Y.,
y SULMAN, F.G. Deleterious effect of the monoamine oxidase inhibitor paraglyline on pregnant rats
Fertil. Steril. 16: 393 (1965)
37. KYANK, H. Über die modernen gestose Theorien
München. Med. Wschr. 107: 663 (1965)
38. LABADIE, P. La MAO et ses inhibiteurs
La Revue du Practicien 18/31: 4647 (1968)
39. LAES, E., PEKKARINEN, A.,
SAARIKOSKI, S. y SURANO, I The effects of Pregnancy on the content of noradrenaline and adrenaline in the Heart, Spleen, and Kidney of Guinea Pig and rats and on the Histochemical Fluorescence Reaction of Adrenergic Nerve Fibres
Acta Pharmacol. et Toxicol, Suppl. 25. 4: 12 (1967)

40. LEOCANI, B. Metabolism of serotonin in labor
Minerva Med. 55: 2474 (1964)
41. LERDO DE TEJADA, A.,
RAMIREZ DEL ANGEL, A.
VILLANUEVA, S.A. y
SERRANO MASS, P. Alteraciones funcionales del sistema cardiovascular y lesiones cardíacas producidas por la serotonina
Arch. Inst. Card. Mex. 31: 465 (1961)
42. LESINSKI, J. Influence of Phenelzine on 5-hydroxytryptamine level in rat placenta and fetuses
Am. J. Obstet. Gynec. 97: 249 (1967)
43. LOCATI, G., CAVAGNA, G.
y DE MICHELI, P. Studio sul metabolismo delle catecolamine nella intossicazione sperimentale cronica da nitrogli cole. Nota II. L'attivita monoaminossidasi nel miocardio e nel cervello
Med. Lavoro 59/12: 778 (1968)
44. KAY, D.G., WONG, Ting-Chao Studies of the generalized Shwartzman reaction produced by diet
Exper. Med. 115: 1117 (1962)
45. MORLUNGI, C. Pharmacodinamic antagonism between 1-methyl derivative of lysergic acid (Deseril) and reflections in obstetric therapy
Minerva Ginec. 15: 938 (1964)
46. MOULIN, G., CROISILLE, M.
y LAPICOREY, G. Effets de l'administration prolongée de serotonine chez le jeune Rat Wistar
C.R. Soc. Biol. 156: 676 (1962)
47. MURTAG, J.J. y RAPPALLINI, C. Serotonina en embarazo normal y patológico
Rev. Esp. Obst. Ginec. 24: 45 (1965)

48. O'REILLI, S. Ceruloplasmin and 5-hydroxyndole metabolism in pregnancy
Am. J. Obstet. Gynec. 97: 8 (1967)
49. PERITI, P., GASPARRI, F., BATTAGLIA, G.B. y SANTINI, D. Eliminazione urinaria di acido 5-idrossi-indol-acético e 3-metossi-4-idrossi-mandelico dopo somministrazione di serotonina per via intramuscolare nella donna in corso di gravidanza normale e patológica
Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 39: 1647 (1963)
50. POULSON, E. y ROBSON, J.M. The effect of amine oxidase inhibitors on pregnancy
J. Endocr. 27: 147 (1963)
51. QUIGLEY, H., PHILLIPS, L. y Mc KAY, D. Transport of radioactive sodium across the rat placenta in experimental toxemia of pregnancy
Am. J. Obstet. Gynec. 91: 3 (1965)
52. RAZZINI, M. Ricerche sperimentali sul comportamento delle catecolamine nella placenta e nel liquido amniotico, in gravide normali e tossiemiche
Quad. Clin. Ostet. Ginec. 21: 159 (1966)
53. RIVA LOPEZ CABRERA, A. Variaciones de la serotoninemia en gestante normal
Rev. Iber. Endocr. VI, 34: 329 (1959)
54. ROBSON, J.M. y SULLIVAN, F.M. Analysis of actions of 5-hydroxytryptamine in pregnancy
J. Physiol. 184: 717 (1966)

55. ROBSON, J.M. The 5-HT content of the placenta and foetus during pregnancy in mice
Brit. J. Pharmacol. 22: 380(1964)
56. SADOWSKY, A. Serotonin metabolism in habitual abortion
Obstet. Gynec. 22: 778 (1963)
57. SAGONE, I., ARROTTA, U. Behavior of plasmatic serotonin and its urinary metabolite during pregnancy, labor and puerperium
Ann. Ostet. Gynec. 88: 159 (1966)
58. SAGONE, I., ARROTTA, U. Relations between placental serotonin and monoamine oxidase in eclamptic gestosis
Ann. Ostet. Gynec. 88, 81 (1966)
59. SAGONE, I., ARROTTA, U. On the importance of serotonin in the pathogenesis of eclamptic gestosis
Ann. Ostet. Gynec. 88: 232 (1966)
60. SAGONE, I. Presence of free serotonin in the plasma of normal pregnant women and preeclamptic gestosis patients
Ann. Ostet. Gynec. 87: 365 (1965)
61. SALVATORE, C.A. Aspectos da placenta na toxemia da gravidez
Maternidade e Infancia 25/4: 653 (1966)
62. SANDLER, M. The role of amines in placental function
Proc. Roy. Soc. Med. 59: 741 (1966)
63. SANI, G., SEGATA, L. y PIERFEDERICI, P. Modificazioni morfofunzionale indotte dalla 5-idrossitriptamina nell'utero di ratte castrate
Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 40: 863 (1964)

64. SENIOR, J.B. Possible role of 5-hydroxytryptamine in toxæmia of pregnancy
Lancet. 2: 553 (1963)
65. SERMANN, R. y CAPRIA, V. Rilievi ultrastrutturali sul villo coriale umano nelle gestosi tardive
Attual. Ost. Gin. 11: 32 (1965)
66. SKACEL, K., SKLENOUSKY, A. Aktivita monoamino-oxidazy u placente u pripadu pozdni gestozy
GAZAREK, F., MOHAPH, M. y KRIKAL, Z.
Cs Gynekologie 32: 1-2, 74(1967)
67. STARK, G. Zum aldosteron und Elektrolyt-Stoffwechsel in der Schwangerschaft
Archiv. Gür. Gynakologie 203: 192 (1966)
68. TAMARIT, J. Valoración biológica de la serotonina
Arch. Fac. Med. Madrid 3: 213 (1963)
69. TERRAGNO, N. y GUTIERREZ, D. Antagonismo de la acción de la serotonina por la metil sergida (Deseril) sobre la musculatura uterina humana gestante, miomatosa y carcinomatosa "in vitro"
Arch. Fac. Med. Madrid 6: 53 (1964)
70. TIMOSHEUKO, L.V. y OVVADI, T.I. La serotonina y su papel en la fisiología y patología del organismo femenino
Akus. i Ginek. 44: 1 (1968)

71. TISSARI, A. The distribution of 5-hydroxytryptophan decarboxylase and monoamine oxidase during foetal development of the Guinea Pig *Biochem. Pharmacol. Suppl.* 12 39 (1963)
72. TISSARI, A. 5-hydroxytryptamine, 5-hydroxytryptophan decarboxylase and monoaminooxidase during foetal and postnatal development in the Guinea Pig *Acta Physiol. Scand. Vol. 67 Suppl.* 265 (1966)
73. THOMPSON, R.S. y GANTIERI, R.F. Comparison and analysis of the teratogenic effects of serotonin, angiotensin-II and Bradykinin in mice *J. of Phar. Scienc.* 58/4: 406 (1969)
74. WAALKES, T.P. Clinical Analysis for serotonin in blood *J. Lab. Clin. Med.* 53: 824(1959)
75. VALSECCHI, A. *Minerva Ginec.* 10: 898 (1958)
76. VELAZQUEZ, B.L. *Terapéutica con sus fundamentos de Farmacología experimental Ed. Científico Médica - Madrid* 518 (1963)
77. WENTWORTH, P. Placental infarction and toxemia of pregnancy *Am. J. Obstet Gynec.* 99/3, 318 (1957)

78. ZIGHELBOIM, I.

Ensayo con la intradermoreac-
ción con serotonina en 100 to-
xemias gravídicas
Rev. Obstet. y Ginec. Venez.
22: 521 (1962)

79. ZUNKER, H., PHILLIPS, L.
y Mc KAY, D.

Potassium transport in kidney
and placenta in normal preg-
nancy and in experimental to-
xemia
Am. J. Obst. Gynec. 91/3: 369
(1965)