

11231
10



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Niveles Urinarios de
Serotonina en Pacientes con
Insuficiencia Respiratoria

T E S I S

QUE PARA OBTENER DIPLOMA DE:
Especialidad en

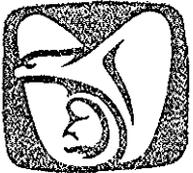
NEUMOLOGIA CLINICA

PRESENTA:

Dr. Luis Gerardo Ochoa Jiménez

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DIRECTOR DE TESIS: DR. F. GERARDO RICO MENDEZ
MJS NEUMOLOGIA HGCMR



IMSS MEXICO, D. F.

2002





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

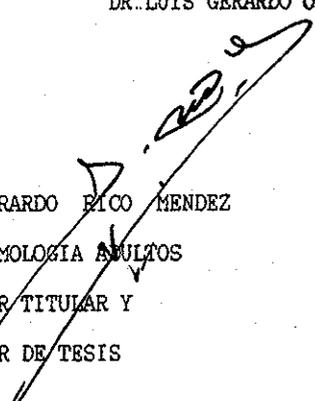
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

NIVELES URINARIOS DE SEROTONINA EN PACIENTES CON
INSUFICIENCIA RESPIRATORIO

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN NEUMOLOGIA

presenta

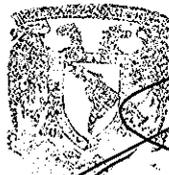
DR. LUIS GERARDO OCHOA JIMENEZ


DR. F. GERARDO PICO MENDEZ
MJS NEUMOLOGIA ADULTOS
PROFESOR TITULAR Y
DIRECTOR DE TESIS

QFB ANA FELICIDAD TORRES LLAMAS
LAB. ANALISIS CLINICOS
H.E.C.M.R.

DR. EMILIO ESCOBAR PICASO
JEFE DE ENSEANZA E INVESTIGACION

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE TESIS Y POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. DE PACIFIC

DEDICATORIA

A MIS PADRES

SR. EDUARDO OCHOA GONZALEZ (+)

SRA. VICTORIA JIMENEZ GARCIA(+)

Que aunque ya no se encuentren conmigo,
les debo lo que soy.

A MIS HERMANOS

FRANCISCO EDUARDO OCHOA JIMENEZ

JOSE ALEJANDRO OCHOA JIMENEZ

Por su gran apoyo.

AGRADECIMIENTOS

Por la parte académica y social de mi entrenamiento

Dr. Aarón Cruz Merida

Dr. Arturo Sánchez Juárez

Dr. Daniel Rodríguez Parga

Dra. Dolores Ochoa Vazquez

Dr. Fernando Cespedes

Dr. Fernando Gómez Vergara

Dr. Gabriel De La Escosura R.

Dr. Hector Villarreal V.

Dr. José Luis Espinoza

Dr. José Morales Gómez

Dr. Roberto Alba Cruz

Dr. Victor Ruiz Piña

POR LO ENSEÑADO

Dr. F. Gerardo Rico M.

Dr. Juan A. García Uribe

Dr. Enrique Rivera García

Por el gran aporte de sus conocimientos en la estadística para la realización de esta TESIS.

Dr. José de Jesús Mugica

Por el gran apoyo ESPECIAL durante mi formación integral.

Dr. Juan Urueta Robledo

1.-INTRODUCCION

Los efectos de serotonina (5-HT) en el sistema respiratorio Humano no han sido investigados en detalle, pero es aparentemente la 5-HT la que influye en numerosos procesos respiratorios en los animales.

La 5-HT tiene efectos significativos centrales que son importantes no solo en el control de la respiración sino que tambien en la función de defensa del reflejo de la tos; efectos en nervios sensoriales en el pulmón son igualmente sugeridos en algunos estudios en donde infusiones de bolos de serotonina en altas dosis inician la disnea, tos e incrementan los síntomas respiratorios a quienes les son precedidos por hipopnea (24).

Una larga proporción de la literatura concerniente a los efectos de la serotonina y al papel que juega en la insuficiencia respiratoria son a nivel experimental y con reportes contradictorios así pues Ryan y Ryan en 1977 (5) refirieron que el primer indicio de la serotonina en el pulmón aparece en los estudios de Starling y Verney en 1925 (6) quienes fundamentaron que los pulmones deberían incluirse en la circulación corazón/ pulmón para que continuase la circulación de sangre desfibrinada atravez del rinón aislado, Strum y Junod en 1972 (7) demostraron por técnicas autorradiográficas que las células endoteliales pulmonares iniciaban seguimientos radioactivos con infusión de serotonina.

En estudios bioquímicos, se ha fundamentado que la asimilación de serotonina por los pulmones es un proceso activo y saturable, dicha asimilación es inhibida por imipramina, clorpromacina, cocaína, potasio extracelular elevado y sodio extracelular bajo. Small y cols en 1977 (8) demostraron que las células endoteliales en cultivo (derivadas de aorta bovina y vena umbilical humana) son capaces de metabolizar 5-HT a ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA).

Muchas sustancias vasoactivas son parcial ó completamente inactivadas o eliminadas por el pulmón (mas del 80%) entre ellas la serotonina, bradicinina, adenosintrifosfato (ATP), adenosindifosfato (ADP), Prostaglandinas E1, E2, F y ciertos esteroides incluyendo testosterona (9).

La controversia surge en reportes que refieren que las neuronas serotoninérgicas centrales pueden deprimir la ventilación además de modular la respuesta a la hipoxia y por ende presentar una función en el control de la respiración, que la hipoxia no influye en los niveles de serotonina (10) ó cambios insignificantes en la respuesta vasomotora pulmonar posterior a la administración de serotonina en gatos y conejos anestesiados (12), mientras que en otros inducía depresión respiratoria especialmente apnea.

En este estudio nosotros hipotetizamos que los pacientes con insuficiencia respiratoria presentaban cambios significativos en los niveles urinarios de serotonina y que estos eran mayores en la insuficiencia respiratoria aguda que en la insuficiencia respiratoria crónica y mediante un estudio clínico,prospectivo,transversal y observacional;compararlos con un grupo control de sujetos sanos y así obtener un factor diagnóstico ó pronóstico dentro de la insuficiencia respiratoria.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Tomando en cuenta la controversia que sobre el papel de la serotonina en la insuficiencia respiratoria se ha despertado, ¿Existirá alguna diferencia significativa en los niveles urinarios de serotonina entre los enfermos con insuficiencia respiratoria aguda y crónica en comparación con sujetos normales?.

3.OBJETIVOS

3.1.OBJETIVO GENERAL

Cuantificar los niveles urinarios de serotonina en pacientes con insuficiencia respiratoria.

3.2.OBJETIVOS ESPECIFICOS

1.Determinar si los niveles urinarios de serotonina presentan variaciones en los pacientes con insuficiencia respiratoria con respecto a los sujetos normales.

2.Determinar si las variaciones de los niveles urinarios de serotonina son útiles para diferenciar la insuficiencia respiratoria aguda de la crónica

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

4.HIPOTESIS

4.1.HIPOTESIS GENERAL

H1

Los niveles urinarios de serotonina muestran una diferencia significativa entre los pacientes con insuficiencia respiratoria y los sujetos normales

H0

Los niveles urinarios de serotonina son similares entre los pacientes con insuficiencia respiratoria y los encontrados en los sujetos sanos.

4.2.HIPOTESIS 2.

H1

Los niveles urinarios de serotonina son mayores en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda que en la insuficiencia respiratoria crónica

H0

Los niveles urinarios de serotonina en los pacientes con insuficiencia respiratoria son similares se trate de un proceso agudo o crónica

5. VARIABLES

5.1. VARIABLES DEPENDIENTES.

Los niveles urinarios de serotonina

Tipo de variable Escalar continúa

Escala de medición.-mg/24 hr

5.2. VARIABLES INDEPENDIENTES

Sujetos sanos

Tipo de variable Nominal

Escala SI ó NO

Insuficiencia respiratoria aguda

Tipo de variable Nominal

Escala SI ó NO

Definición Operacional FR $>20X$

PaO₂ <60 mmhg

PaCO₂ Normal ó <34 mmhg

Insuficiencia respiratoria crónica

Tipo Nominal

Escala SI ó NO

Definición Operacional FR $>20X$

PaO₂ <60 mmhg

PaCO₂ >40 mmhg



6. MATERIAL Y METODOS

Se tomaron 3 grupos de sujetos; el primer grupo correspondió a pacientes con insuficiencia respiratoria aguda, el segundo grupo a pacientes con insuficiencia respiratoria crónica y un tercer grupo correspondió a sujetos sanos que sirvieron como grupo control. Cada grupo comprendió individuos que fueron similares en todas sus características, excepto en su estado respiratorio. Se tomaron de los pacientes que ingresaron a los servicios de UCIR, Neumología y Urgencias adultos del I.M.S.S. Del Hospital General del Centro Medico La Raza.

A los tres grupos se les evaluó através de

- 1.-Biometria hematica completa
- 2.-Quimica sanguinea y electrólitos séricos.
- 3.-Examen general de orina
- 4.-Pruebas de función hepática
- 5.-Rx de torax
- 6.-Gasometria arterial
- 7.-Recolección de orina de 24 hrs

7.-CRITERIOS DE SELECCION

7.1.CRITERIOS DE INCLUSION

A) Grupo de sujetos sanos

- 1.-Pacientes masculinos o femeninos
- 2.-Mayores de 18 años
- 3.-Normales clínica y radiologicamente
- 4.-Sin antecedentes de patologia pulmonar

B) Grupo de pacientes con insuficiencia respiratoria aguda

- 1.-Pacientes masculinos o femeninos
- 2.-Mayores de 18 años
- 3.-Sin antecedentes de patologia pulmonar
- 4.-Evento súbito de insuficiencia respiratoria aguda con control gasométrico ($PaO_2 < 60$ mmhg y $PaCO_2 \geq 40$ ó < 34 mmhg)

C) Grupo de pacientes con insuficiencia respiratoria cronica

- 1.-Pacientes masculinos o femeninos
- 2.-Mayores de 18 años
- 3.-Antecedente de patologia pulmonar
- 4.-Portadores de Insuficiencia respiratoria crónica con control gasométrico ($PaO_2 < 60$ mmhg y $PaCO_2 > 40$ mmh)

7.2-CRITERIOS DE NO INCLUSION

- 1.-Pacientes con alteraciones electroliticas
- 2.-Pacientes con migraña
- 3.-Pacientes bajo tratamiento con los siguientes medicamentos
 - a)Antidepresores triciclicos (Imipramina)
 - b)Butirofenonas(Cloropromacina)
- 4.-Pacientes con tratamiento o adición a narcóticos
- 5.-Pacientes con insuficiencia hepatica
- 6.-Pacientes con insuficiencia renal
- 7.-Pacientes con cardiopatía asociada

7.3-CRITERIOS DE EXCLUSION

- 1.-Pacientes que desarrollen alteración electrolitica
- 2.-Pacientes que deseén abandonar el proyecto

Una vez captado el paciente se procedió a ser valoración clínica y de laboratorio para determinar la insuficiencia respiratoria y patologías que excluyeron su ingreso al estudio. De acuerdo a parámetros definidos (principalmente gasométricos PaO_2 De menos de 60 mmhg y $PaCO_2$ de mas de 40 mmhg y antecedentes de paciente) se procedió a clasificar en insuficiencia respiratoria aguda, insuficiencia respiratoria crónica o sujeto sano; se tomó muestra sanguínea 5 ml sin anticoagulante y 7.5 ml con anticoagulante, para Biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos y pruebas de función hepática; se recolectó orina de 24 hrs en un recipiente con 15 ml de ácido clorhídrico concentrado para 1500 ml de orina la cual se envió al laboratorio del Hospital de Especialidades del Centro Medico La Raza donde bajo técnica colorimétrica y en un aparato potenciómetro marca Beckman se procedió a la medición de los niveles de serotonina (con valor aceptable normal de 10 mg en 24 hrs)

8.-TIPO DE ESTUDIO

Clinico,Prospectivo,Transversal,Observacional y Comparativo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

9. ANALISIS ESTADISTICO

Los resultados fueron analizados por medio prueba T de Student para diferencia de medias.

Estudio bilateral

Alfa de 0.05

10.-CONSIDERACIONES ETICAS

El presente estudio se apegó a las normas éticas internacionales y ala Ley General de salud de la República Mexicana para la investigación en humanos y animales.

9. ANALISIS ESTADISTICO

Los resultados fueron analizados por medio prueba T de Student para diferencia de medias.

Estudio bilateral

Alfa de 0.05

10.-CONSIDERACIONES ETICAS

El presente estudio se apegó a las normas éticas internacionales y ala Ley General de salud de la República Mexicana para la investigación en humanos y animales.

11.-RECURSOS

11.1.HUMANOS

Personal del servicio de Laboratorio de Análisis
clínicos del Hospital de Especialidades del Centro Medico La Raza

11.2.FISICOS

Area física del Laboratorio de Análisis Clínicos del
Hospital de Especialidades del Centro Medico La Raza

Potenciómetro marca Beckman

Acido Clorhídrico concentrado

Ester Amilo Acético

12.-RESULTADOS

En la presente investigación y al analizarse la población se observó un promedio de edad de 53 años para un rango de 21 a 93, en cuanto a cada subgrupo se determinó: Grupo 1 (Promedio de 50 y un rango de 31-72 años); Grupo 2 (Promedio 49 años y un rango de 21-73); Grupo 3 (Promedio de 60 años y un rango de 41-93).

La determinación de serotonina para el primer grupo promedio 10.015 ± 3.89 , para el grupo 2 de 17.93 ± 5.056 y para el grupo 3: 6.15 ± 2.13 (Gráfica 1)

El análisis estadístico mediante la t de student demostró significancia estadística entre el grupo 1 comparativamente con los grupos 2 y 3 ($P < 0.001$) y a su vez el grupo 2 demostró significación estadística ($P < 0.001$) comparativamente con el grupo 3 (Gráficas 2,3,4,5)

Al comparar los resultados obtenidos entre la PaO₂ y los niveles de serotonina, se encontró que en los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda existía una correlación inversamente proporcional a la concentración de oxígeno, cosa que no ocurrió con los demás grupos (Gráficas 6,7,8).

13.-DISCUSION

La Serotonina ó 5-hidroxitriptamina (5-HT) es una amina vasoactiva, producida por las células neuroendócrinas de los sistemas respiratorio y digestivo entre otros tejidos de la economía. Su síntesis se inicia con la captación del Triptofano por parte de las células neuroendócrinas una vez en su interior, éste es hidroxilado en la posición 5 por la enzima hidroxilasa del triptofano, enseguida la descarboxilasa L-aminoácido aromático, le extrae el grupo carboxilo y lo convierte en serotonina ó 5-hidroxitriptamina (5-HT).

La serotonina es almacenada en el interior de las células neuroendócrinas y posteriormente liberada bajo estímulos específicos. En un solo paso por el pulmón esta amina es captada en más del 98% por las células endoteliales, mediante un sistema de transporte activo saturable, el cual la introduce al citoplasma en donde se encuentra a las enzimas monoaminooxidasa y a la aldehído deshidrogenasa, quienes la convierten, mediante desaminación oxidativa en el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), en el hígado y el pulmón; producto final que es eliminado a través del riñón.

El endotelio vascular pulmonar, un tejido metabólicamente activo sirve como importante sitio de daño en muchos tipos de enfermedades pulmonares clínicas y experimentales. La eliminación de serotonina de la circulación, constituye una de las funciones metabólicas endoteliales y que es deprimida tempranamente en el transcurso del daño pulmonar; evidencias experimentales confirman que midiendo la captación de serotonina detecta alteraciones en la función de las células del endotelio del que precede a anomalías detectadas por pruebas diagnósticas convencionales como Radiografías, Pruebas de función respiratoria y gases arteriales. En suma la depresión de la captación de serotonina puede dirigir a un aumento en la concentración de serotonina en la vasculatura pulmonar donde mucho contribuye a la patogénesis de daño pulmonar.

El desarrollo de un método ideal para la medición de serotonina puede ser efectuado en enfermos críticos, sin embargo ante la imposibilidad de llevarlo a cabo con cuantificación sérica de la serotonina, nos propusimos efectuarlo con niveles urinarios con la premisa de que al incremento de la serotonina sérica, a la saturación de los transportadores moleculares de la misma y su metabolización a nivel pulmón se incrementaría su eliminación renal.

Nosotros demostramos que existe alteración en los niveles urinarios de serotonina en los pacientes con insuficiencia respiratoria y que es en los agudos en quienes se presentan los mayores niveles. Estos resultados indican que el incremento de la hipoxia aumenta la producción de serotonina por las células endoteliales arteriales pulmonares, quizá por efecto directo en la alteración de la relación entre el endotelio y el músculo liso vascular, por la vasoconstricción pulmonar a nivel precapilar, al aumento en el tono del músculo liso y a la disminución del potencial transmembranal inducido por la hipoxia aguda aunado al efecto de la serotonina a nivel precapilar que aumenta su producción en un círculo vicioso o tal vez al efecto en membrana plasmática, condicionando un incremento en el número efectivo de transportadores moleculares sin alteración en la afinidad a la serotonina y posiblemente por efecto indirecto en un sistema nuevo de síntesis de proteínas (11)

Nuestro reporte apoya que la hipoxia crónica no estimula la producción de serotonina por las células endoteliales y que se deba a que no existe alteración a nivel precapilar ó capilar y que la hipoxia crónica afecta la circulación pulmonar y sistémica de forma opuesta produciendo relajación del músculo liso vascular

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

sistémico y vasoconstricción pulmonar, así como engrosamiento y extensión de las capas musculares de los vasos de resistencias (artérias y arteriolas) e hipertensión arterial pulmonar; ó tal vez a que dicha disminución de los niveles de serotonina sean producto del uso crónico de oxígeno suplementario, ya que en modelos experimentales de conejos con daño pulmonar y con exposición a altas concentraciones de oxígeno de 90 a 100% en periodos cortos de 2 a 3 días y que bajo microscopía electrónica y de luz se demostró alteraciones en las células del endotelio capilar pulmonar y que si la exposición continúa los cambios en el tejido celular son similares a los del síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto (26) y que sea la causa de mortalidad en los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica con uso de oxígeno suplementario, al igual que en el evento súbito de insuficiencia respiratoria aguda por la elevación de la presión parcial de oxígeno que causa incremento intracelular de especies de oxígeno formadas a partir de radicales libres y de mecanismos de defensa intracelular antioxidantes resultando en modificaciones químicas y estructurales que afectan la viabilidad y función de las células y con el consiguiente desarrollo de SIRPA.

En suma consideramos que las diferencias en los niveles urinarios de serotonina por los diferentes tipos de insuficiencia respiratoria sea por alteración en el músculo liso vascular sistémico, la vasoconstricción pulmonar y la afección ó no de los vasos precapilares sitio donde se efectua la captación de la serotonina. En la insuficiencia respiratoria aguda la afección es a nivel precapilar, por lo tanto no existe captación de la serotonina lo que aumenta su concentración a nivel pulmonar y por lo tanto incremento en su eliminación renal; en cuanto a la insuficiencia respiratoria crónica no existe afección precapilar por lo tanto no hay alteraciones en la captación de la serotonina pero por daño a musculatura vascular sistémica existe disminución en la concentración de la serotonina circulante, por lo tanto captación disminuida de la serotonina y por ende menor serotonina metabolizada eliminada por vía renal.

La alteración de los niveles de serotonina fue independiente de la patología del aparato respiratorio, pudiendo ser parenquimatosa, de vías aéreas o vascular demostrando que no solo la vasoconstricción es uno de sus mecanismos implicados

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Nuestros niveles de serotonina mas altos fueron en los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda, quienes presentaron mayor depresión respiratoria, apnea y por ende mayor índice de mortalidad en comparación con los reportes experimentales en animales cuyo cuadro fue similar posterior a la administración de serotonina, por afección del sistema aferente vagal y del nervio vago cervical aferente (14), sin embargo nuestros pacientes con insuficiencia respiratoria crónica con niveles mas bajos de serotonina que los normales, tambien presentaron mayor indice de mortalidad, lo que nosotros consideramos que existe un punto de no retorno en los niveles de serotonina tanto en el incremento como en su disminución y que contribuye a incrementar el índice de mortalidad aunado a los efectos vasculares sistemicos y pulmonares que en si producen los diferentes tipos de insuficiencia respiratoria con ó sin hipertensión arterial pulmonar y el uso de oxígeno suplementario principalmente por la afección endotelial

En resumen concluimos que los niveles de serotonina urinaria son alterados durante la insuficiencia respiratoria principalmente aguda y que en estos la PaO₂ mas alta corresponde a los niveles mas altos y de mayor mortalidad clinica, en tanto la hipoxia cronica curso con los niveles mas bajos y tambien de mayor mortalidad. La alteración de los niveles urinarios de serotonina fue independiente de la patologia respiratoria.

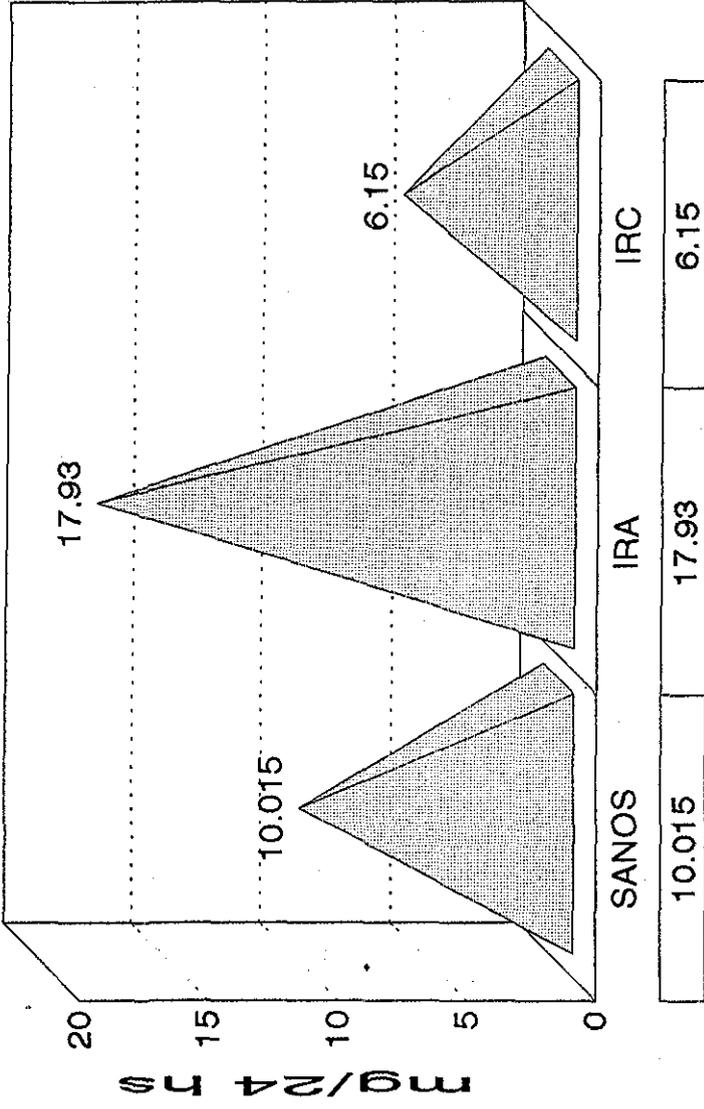
Ante los datos obtenidos en nuestra investigacion deberan efectuarse estudios masivos de cuantificacion serica y urinaria de serotonina y poder establecer a la serotonina como un indice pronostico de dano pulmonar precoz y de mortalidad, antes de que se haga presente en las demas pruebas convencionales.

14.-CONCLUSIONES

- 1.-Los niveles urinarios de serotonina son afectados durante la insuficiencia respiratoria, tanto aguda como crónica, siendo los mas elevados hasta de un 200% en la fase aguda.
- 2.-Los niveles urinarios de serotonina durante la insuficiencia respiratoria crónica son menores que los parámetros normales.
- 3.-Los niveles urinarios de serotonina se alteraron en los pacientes de cada grupo, independientemente de la patología del aparato respiratorio (parenquimatosa, de vías aéreas o vascular)
- 4.-Los niveles urinarios de serotonina son afectados por la baja de la PaO₂ en los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda, al igual que la disminución crónica de la PaO₂ en los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica
- 5.-Los niveles urinarios de serotonina mas altos que se presentaron en los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda y los mas bajos niveles de los crónicos fueron los pacientes con mayor índice de mortalidad.
- 6.-Los niveles urinarios de serotonina pueden ser utilizados como índice pronostico de mortalidad en los pacientes con insuficiencia respiratoria.

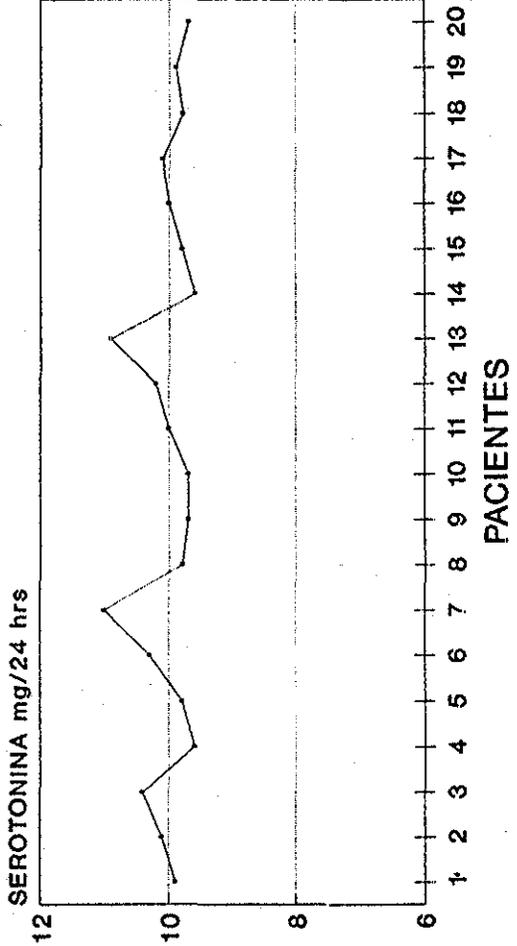
SEROTONINA URINARIA E INSUFICIENCIA RESPIRATORIA

MEDIA ENTRE GRUPOS



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

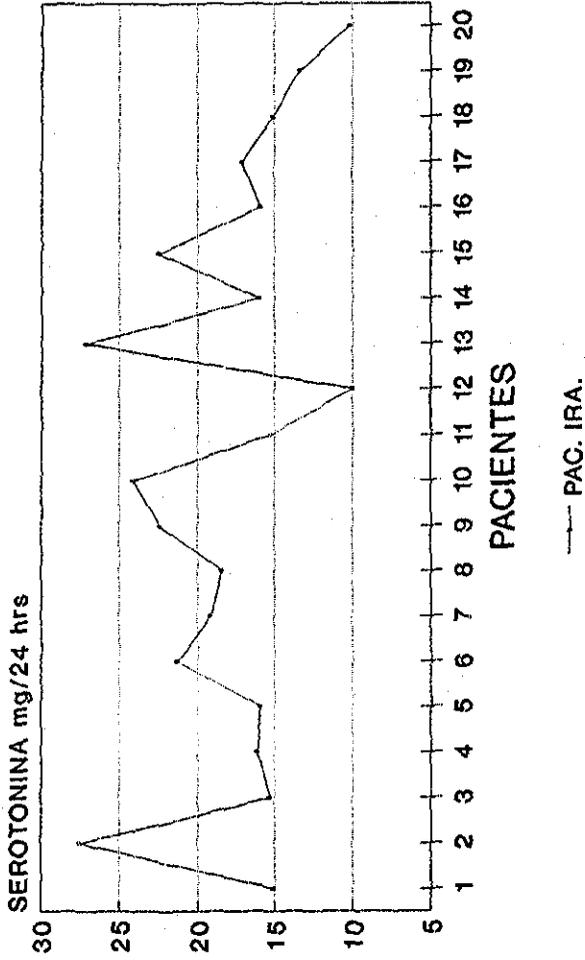
SEROTONINA SUJETOS SANOS



GRAFICA 2

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

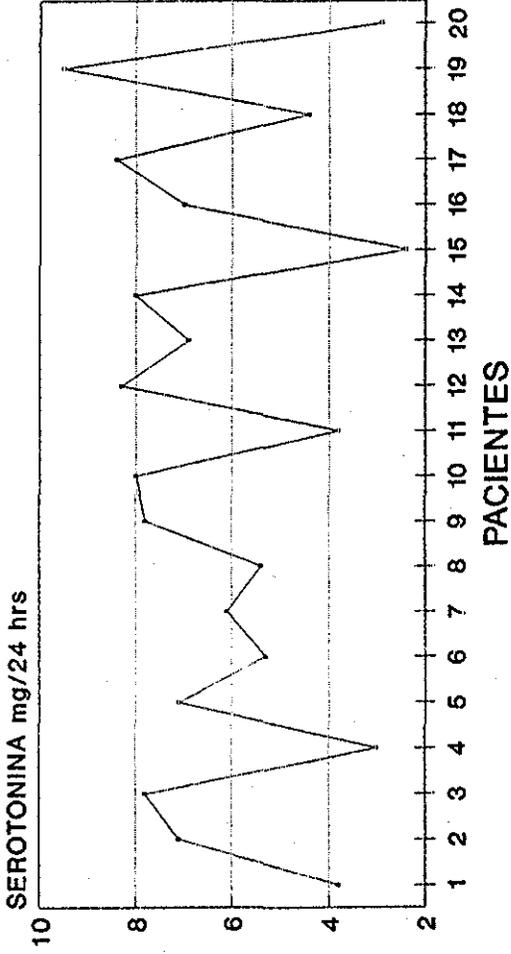
SEROTONINA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA



GRAFICA 3

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SEROTONINA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA CRONICA

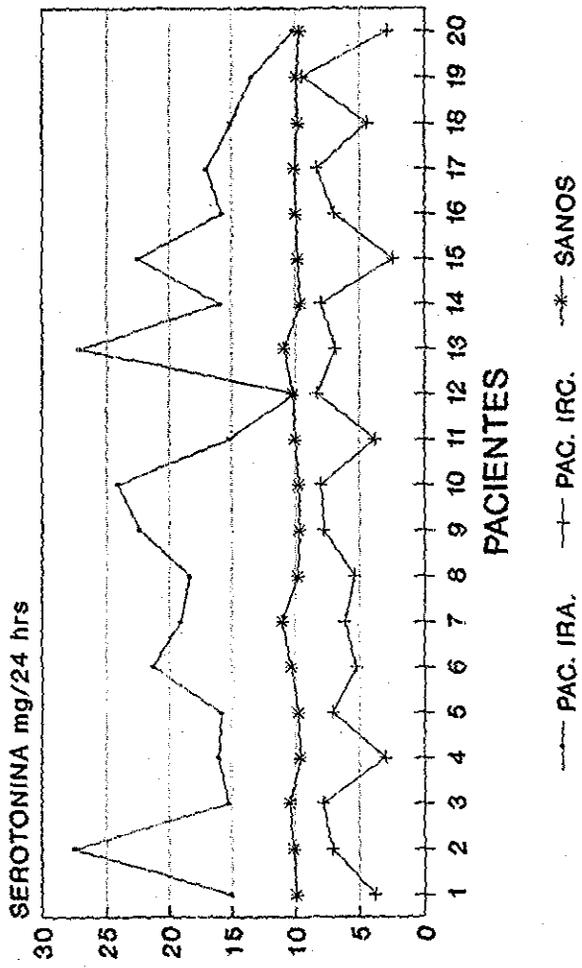


GRAFICA 4

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SEROTONINA

Correlacion entre grupos

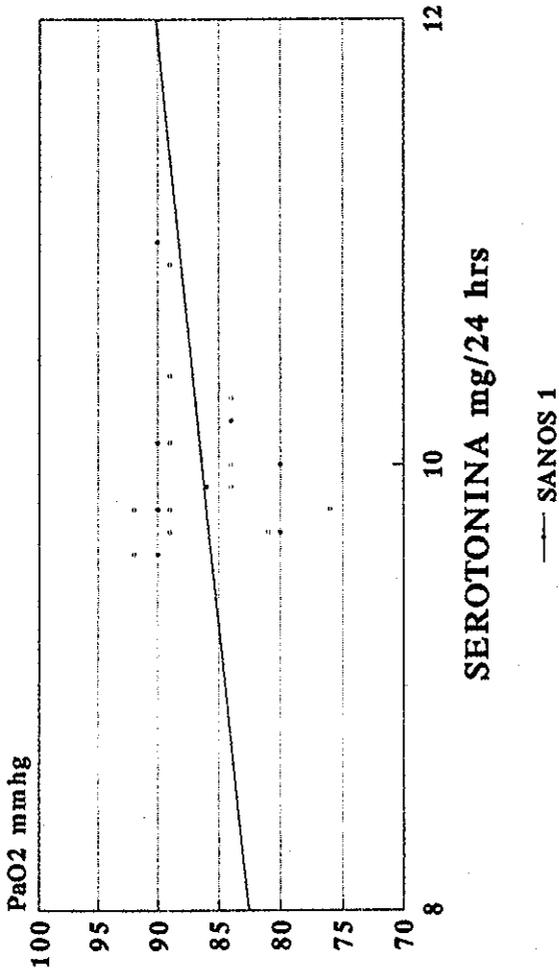


Grafica 5

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

SEROTONINA

Correlacion entre PaO2 y Serotonina

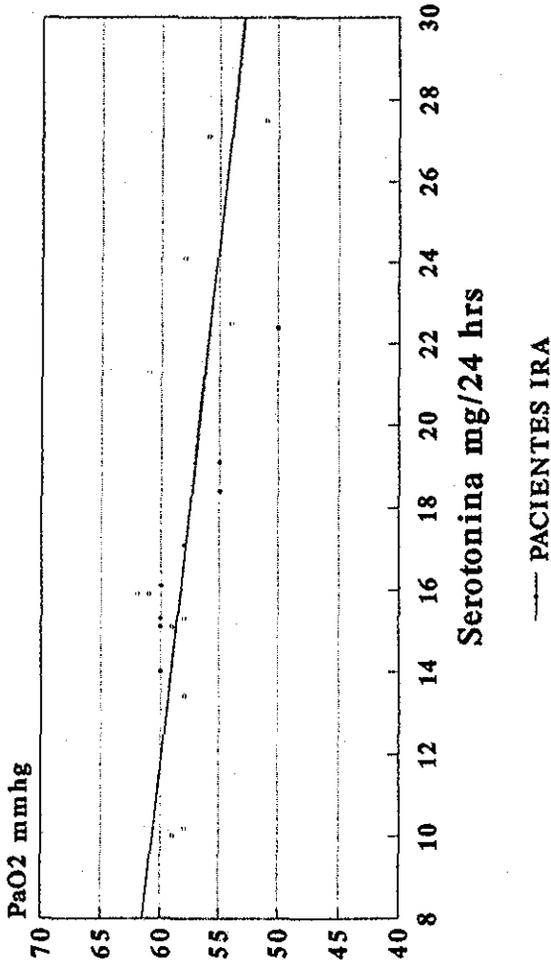


GRAFICA 6

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SEROTONINA

Correlacion entre PaO2 y Serotonina

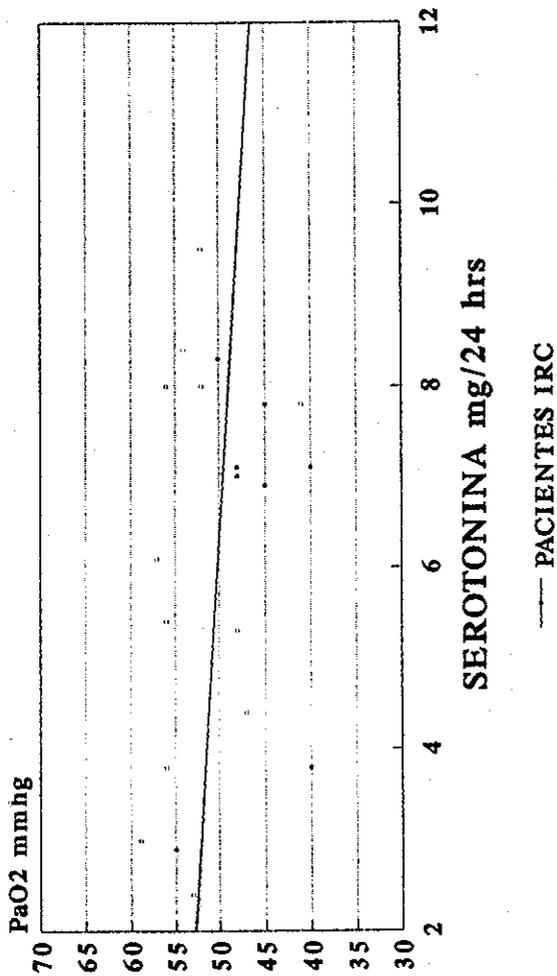


GRAFICA 7

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SEROTONINA

Correlacion entre PaO2 y Serotonina



GRAFICA 8

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA

1. Fishman AP. Funciones no respiratorias de los pulmones. En: Fishman AP. ed. Tratado de Neumología 2d. Ed. McGRAW HILL. E.U. 1991;1:190-202.
2. Fishman AP. Circulación pulmonar normal. En: Fishman AP. ed. Tratado de Neumología 2d. Ed. McGRAW HILL. E.U. 1991;2:909-930.
3. Fraser RG. Funciones no respiratorias del pulmón. En: Fraser RG. ed. Diagnostico de las Enfermedades del Torax 3a. Ed. Editorial Panamericana E.U. 1992;1:138-140.
4. Shapiro Barry A. Harrison RA. Manejo clinico de los gases sanguíneos 3a Ed. Editorial Panamericana E.U. 1988
5. Ryan JW. Y Ryan US.: Pulmonary Endothelial Cells. Federation Proceedings 1977;36:2683-91
6. Starling EH., Verney EB.: The secretion of urine as studied on the isolated kidney. Proc Roy Soc B. 1925;97:321-363
7. Strum JM. y Junod J.: Radioautographic demonstration of 5-hydroxytryptamine-3H uptake by pulmonary endothelial cells. J. Cell. Biol. 1972;54:456-467
8. Small RE. Macarack y Fisher.: Production of 5-hydroxyindolacetic acid from serotonin by cultures endothelial cells. J. Cell. Physiol; 1977;90:225-231
9. Sami IS.: Metabolic and Endocrine Functions of the Lung. Curren Concepts in the Upjohn Company 1979

10. Hill NS, Lee SL, Jederlinic P.: Effect of chronic in vivo exposure to hypoxia on serotonin uptake by isolated rats lungs. Gen-Pharmacol 1990;21:943-947.
11. Bhat GB, Block ER.: Hypoxia directly increases serotonin transport by porcine pulmonary artery endothelial cell plasma membrane vesicles. Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 1990;3:363-364
12. Ficziol ZH.: Microvascular Reactivity and transcapillary fluid exchange in the lung. SSSR. 1991;77:28-33
13. Hasebe N, Onodera S, Yamashita H, Kawamura Y.: Site of hypoxic pulmonary vasoconstriction in pulsatile perfused canine lung lobes. Jpn Circ J. 1992;56:837-846
14. Yoshioka M, Goda Y, Togashi H, Matsumoto M.: Pharmacological characterization of 5-hydroxytryptamine induced apnea in the rat. J. Pharmacol Exp Ther 1992;260:917-924
15. Goda Y.: Ventilatory Mechanical analysis of respiratory depression induced by serotonin. Hokkaido Igaku Zasshi 1993 ;68:29-41
16. Lin PJ, Pearson PJ, Cartier R, Schaff HU.: Superoxide anion mediates the endothelium dependent contractions to serotonin by regenerated endothelium. J. Thorac Cardiovasc Surg 1991;102:378-85
17. Hinterberger H, Batholomew RJ, Robertson M.: 5-Hydroxytryptamine in platelets and 5-hydroxyindole acetic acid in urine in asthma and other diseases of the respiratory tract. Am. Rev. Respir. Dis. 1968 ;98:707-710
18. Sparrow D, O'Connor GI, Young JB.: Relationship of urinary serotonin excretion to cigarette smoking and respiratory symptoms. The normative ageing study. CHEST 1992;101:976-980.

19. Streck ME, White SR, Ndukwa M, Manoz NM.: Physiologic significance of epithelial removal on Guinea pig tracheal smooth muscle response to acetylcholine and serotonin.
Am. Rev. Respir. Dis 1993;147:1477-1482
20. Kema IP, Schellings AM, Meiburg G.: Influence of a serotonin and dopamine rich diet on platelet serotonin content and urinary excretion of biogenic amines and their metabolites.
Clin. Chem. 1992;38:1730-1736
21. Kema IP.: Improved diagnosis of carcinoid tumors by measurement of platelet serotonin. Clin Chem 1992;38:534-540
22. Racke K, Schworer H, Simson G.: Effects of cigarette smoking or ingestion of nicotine on platelet 5-hydroxytryptamine (5-HT) levels in smokers and non smokers.
Clin Investig. 1992;70:201-204.
23. Osim EE, Wyllie JH.: Removal of 5-hydroxytryptamine by rat lungs.
Acta physiol hung 1991;78:181-189
24. Stone RA., Yuh-Miin W., Richard WF, y Peter JB.: Effects of 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxytryptophan infusion on the human cough reflex. J. Appl. Physiol. 1993;74:396-401.
25. Bradley JD, Zanaboni PB, y Dahms TE.: Species differences in pulmonary vasoactive responses to histamine, 5-hydroxytryptamine and KCL. J. Appl. Physiol. 1993;74:139-146
26. Michael Hart y Block Edward. Lung Serotonin Metabolism. En: Saunders WB., Rubin JM. Eds. Clinics in CHEST MEDICINE: Metabolic Functions of the Lungs.
Philadelphia: WB. Saunders company. 1989;10:59-70