

Facultad de Medicina del Estudio General de Navarra
Departamento de Neurobiología
Pamplona

Antagonismo entre piridoxina y disulfuro de piridoxina y alcohol etílico

por

J. Teixeira y J. M. Martínez-Lage

(Recibido para publicar el 17 de febrero de 1961)

La piridoxina se admite que actúa como antagonista de los efectos tóxicos del alcohol, aunque los resultados obtenidos en la intoxicación alcohólica aguda en general son discutibles. Para unos el efecto favorable es patente [DUCHESNAY (4) y WORDSWORTH (22)]. Otras observaciones son muy dudosas [ABELE (1), BERG (2), GOULD (5) y GRÜBER (6)]. Y hasta se ha rechazado como inútil [NEWMAN y EDMONDS (13)]. En el aspecto bioquímico, aunque la degradación del alcohol etílico se relaciona con numerosas reacciones metabólicas, y entre éstas algunas que dependen de enzimas en los que entra la piridoxina [HAKKINEN y KULONEM (7) y ROSENFELD (14)], los datos que se encuentran en la bibliografía son insuficientes para fundamentar una posible influencia antagonista de la piridoxina sobre el efecto tóxico del alcohol. Ante la inseguridad de estos estudios, y teniendo en cuenta que el porcentaje de datos positivos publicados junto con la experiencia clínica corriente viene justificando su empleo en el tratamiento del alcoholismo agudo, nos hemos planteado investigaciones experimentales sobre el problema. Además ensayamos el disulfuro de piridoxina cuyos efectos no han sido investigados experimentalmente en relación con la intoxicación alcohólica. Este compuesto nuevo, según resultados nuestros en investigaciones de otro tipo, puede sustituir con ventaja a la piridoxina [TEIJEIRA y col. (17, 20)]. Farmacológicamente presenta claras diferencias con la

piridoxina, según HOROVY (comunicación personal). Pero como también tiene indudables analogías, era lógico realizar un estudio comparativo. En ensayos iniciales encontramos que la mortalidad de los ratones en la intoxicación alcohólica aguda se reduce en un porcentaje considerable por la piridoxina, y más aún por el disulfuro de piridoxina [TEIJEIRA (19)]. En las investigaciones que exponemos en este trabajo tratamos de ampliar nuestros primeros resultados.

Con el objeto de valorar los efectos neurológicos estudiamos el registro electroencefalográfico, y para objetivar aproximadamente el estado general del animal registramos también el ECG. El EEG y el ritmo cardíaco se alteran en la intoxicación alcohólica aguda, y la modificación favorable bajo el efecto de la piridoxina y disulfuro de piridoxina puede tomarse como criterio de su eficacia antialcohólica.

Material y métodos

Todas las experiencias en animales sin anestesia: cobayas y ratas principalmente, una serie de ensayos en un grupo de gatos, y algunos perros. Después de la anestesia imprescindible para las manipulaciones operatorias, esperamos lo suficiente para tener seguridad de que el animal está recuperado de la narcosis, comprobándolo así con el control electroencefalográfico previo a la administración de alcohol. Y mantenemos los animales en las condiciones adecuadas que aseguran la normalidad de la temperatura en las condiciones de control.

En un grupo de cobayas hemos empleado uretano a la dosis de 10 cc./kg. de peso, pero como la recuperación es muy lenta no nos ha parecido práctico y en la mayoría de los casos utilizamos tiobarbital a la dosis de 10 mg./kg.

Administramos el alcohol en la mayoría de los casos por vía intraperitoneal en dosis única, determinada de acuerdo con nuestros anteriores resultados. En cobayas 20 cc. al 20 % por kilo de peso en un lote de animales, y 30 cc. por kilo en otro grupo. En ratas esta última dosis. En gatos 40, 20 y 10 cc. a la misma concentración por kilo de peso. En algunas experiencias administramos el alcohol en inyección intravenosa lenta.

Resultados

EFFECTOS DE LA PIRIDOXINA Y DISULFURO DE PIRIDOXINA SOBRE LA DISRITMIA ALCOHÓLICA.

Experiencias con uretano. — En 15 animales, previamente anestesiados con uretano, se administra el alcohol cuando en

el EEG la actividad de amplitud normal y regularidad aceptable predomina sobre los brotes lentos, ordinariamente a las tres horas de la anestesia. La anestesia con uretano origina disritmia lenta hipersincrónica que alterna con segmentos de características próximas a las de vigilia, durante tres horas o más (fig. 1). A medida que transcurre el tiempo después de la anestesia, la actividad de bajo voltaje domina el trazado, pero conservando un carácter lento y relativamente isorrítmico en la mayoría de los casos.

Con el alcohol en inyección intravenosa continua lenta — menos de 0'3 cc. por minuto — reaparece la actividad lenta

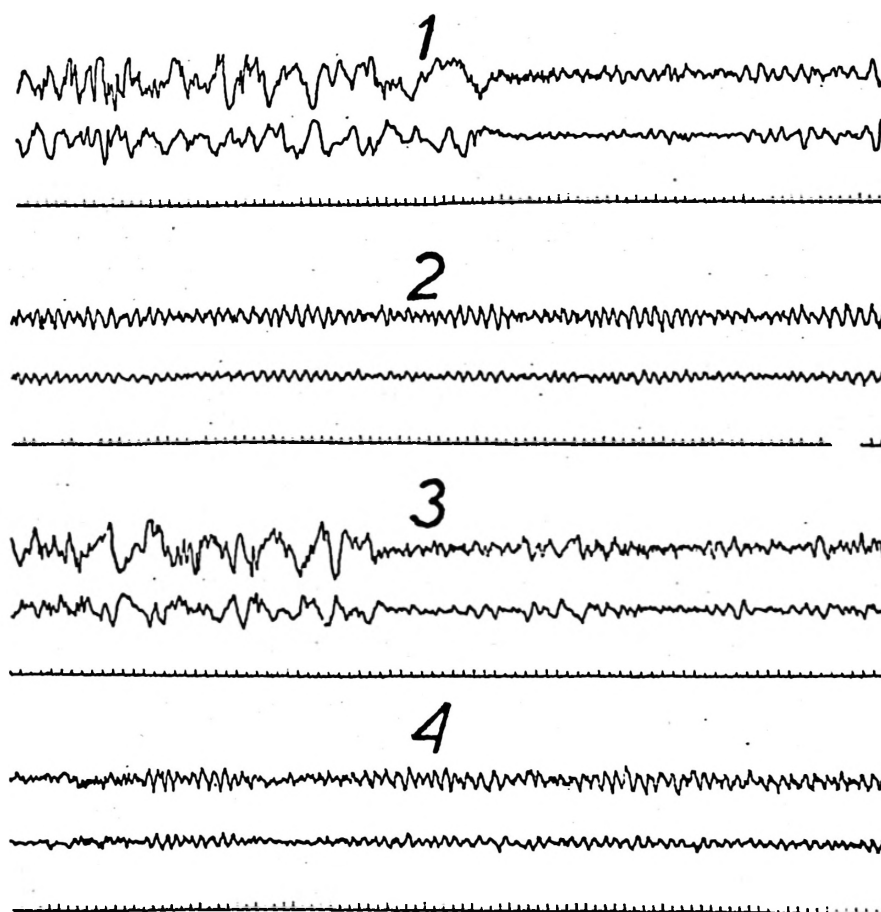


Figura 1.—Cobayo anestesiado con uretano. 1, actividad paroxística intermitente, a las 2 horas 30 minutos de la anestesia. 2, monoritmia a las 3 horas de la anestesia. 3, disritmia intermitente por el alcohol al 20 %, en inyección intravenosa continua, 0,3 cc/min. 4, efecto de la piridoxina intravenosa.

intermitente en el EEG, de morfología y cadencia similar a la desencadenada por el uretano (fig. 1, 3). Dosis mayores originan disritmia lenta hipersincrónica continua. Si se sostiene la inyección de alcohol llega a producirse progresiva disminución de la amplitud y frecuencia hasta la extinción de la actividad eléctrica cerebral, coincidiendo con retardo progresivo de la frecuencia cardíaca y signos EEG de anoxia. En ocasiones se registra actividad paroxística de tipo irritativo. Cuando se administra el alcohol por vía intraperitoneal a la dosis de 20 cc. por kilo de peso se instaura rápidamente disritmia lenta hipersincrónica continua.

Las modificaciones que produce la inyección de piridoxina a la dosis de 5 mg/kg no son significativas, porque la desincronización inmediata del trazado por la inyección (fig. 1, 4) no difiere esencialmente de la ocasionada por otros estímulos. Por eso los datos obtenidos en estas experiencias son poco aprovechables y valoramos nuestros resultados por los registros obtenidos con otro tipo de anestesia.

Efectos del alcohol. — En cobayas previamente anestesiados con tiopental sódico seleccionamos la muestra, teniendo en cuenta además de la edad, peso, etc., las características del EEG y el ritmo cardíaco. Encontramos una correlación lineal entre el grado de regularidad del EEG y la frecuencia cardíaca. Con frecuencia cardíaca inferior a 225 por minuto, el trazado EEG se hace progresivamente disrítmico. Una y otra alteración permiten fijar el grado de deterioro sufrido por el animal, y rechazarlo o utilizarlo para el ensayo. Por debajo de esta frecuencia cardíaca, en efecto, observamos mayor sensibilidad al alcohol que se pone de manifiesto, con carácter constante, por la precocidad en la lentificación que aparece antes de dos minutos de la inyección de alcohol y por la disminución de la capacidad de recuperación del EEG. Con frecuencia cardíaca superior a 225, la distribución del fenómeno se normaliza sensiblemente, y a partir de 275 influyen por igual en la morfología de la curva de distribución registrando un valor medio de 3 minutos con dispersión de 1 a 4 minutos. Se han eliminado para el estudio comparativo todos los animales de frecuencia cardíaca inferior a 225, utilizando un total de 49 animales.

En estos cobayas iniciamos las experiencias a las 2 horas de la anestesia con tiobarbital, cuando los registros de EEG y ECG son normales y podemos tomarlos como controles. A todos estos animales se les administró alcohol intraperitoneal al 20 %, 20 cc./kg. de peso. Fueron distribuidos en los siguientes grupos: 10, como testigo; 10, con piridoxina intravenosa, cinco minutos antes del alcohol a la dosis de 50 mg./kg.; 9, con

piridoxina intravenosa a la dosis de 5 mg./kg. cinco minutos antes del alcohol ; 6, con piridoxina intravenosa cinco minutos después del alcohol a la dosis de 5 mg./kg. ; 14, con disulfuro de piridoxina a la dosis de 5 mg./kg., cinco minutos antes del alcohol.

Para describir los efectos del alcohol sobre el EEG tomamos los trazados del grupo testigo. Observamos que la lentificación se origina con mayor frecuencia a los tres minutos de

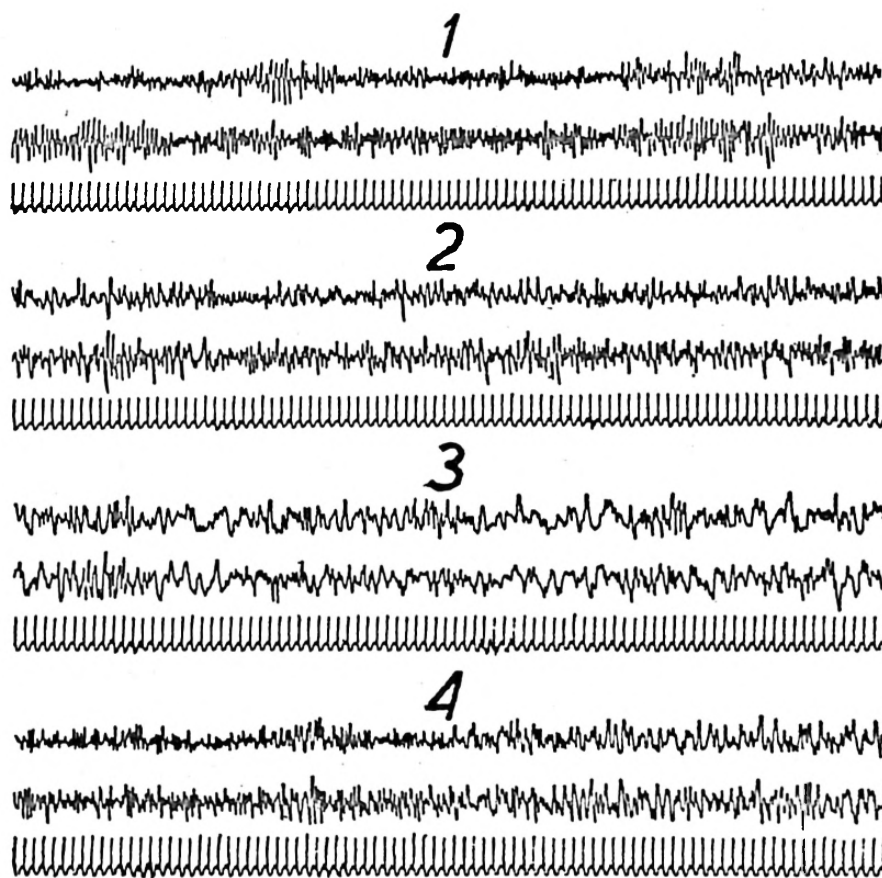


Figura 2.—Cobayo anestesiado con tiobarbital, y tratado con 5 mg/kg de disulfuro de piridoxina. 1, registro basal: EEG normal; frecuencia cardíaca 276/min. 2, cinco minutos después del alcohol: moderada irregularidad EEG, con reducción de grafoelementos en un 20 %, frecuencia cardíaca 273/min. 3, diez minutos después del alcohol: EEG con disritmia lenta intensa y actividad paroxística media; frecuencia cardíaca 267/min. 4, cuarenta minutos después del alcohol: EEG sensiblemente recuperado (grado 2); frecuencia cardíaca 267/min.

inyectado el alcohol, oscilando los tiempos de lentificación entre uno y cuatro minutos. En todos los animales se ha registrado, además de lentificación, actividad paroxística irritativa consistente en descargas de puntas hipersincrónicas, que dominan en general más del 50 % del trazado, y en moderado porcentaje la totalidad del mismo. No se ha registrado en ningún caso recuperación de la actividad eléctrica hasta la normalidad. En el 30 % de los casos, después que la lentificación y actividad paroxística alcanzan un máximo, la actividad paroxística disminuye de modo más sensible. En los casos en que se registra una evolución rápida hacia la muerte, ésta va precedida de depresión progresiva y aun desincronización de la actividad electroencefalográfica, simulando un trazado de anoxia.

Para estudiar el efecto de la piridoxina y del disulfuro de piridoxina sobre el EEG (fig. 2) atendemos a su influencia en la lentificación del trazado, la actividad irritativa paroxística y el grado de recuperación.

Determinamos la lentificación midiendo el tiempo transcurrido entre la administración de alcohol y la pérdida de un 20 % de grafoelementos por minuto con respecto al trazado de base, sin analizar las características individuales de los grafoelementos. En el grupo de la piridoxina a dosis fuerte la lentificación tarda en presentarse comparativamente al grupo control. Las dosis débiles no ejercen efecto sensible con respecto a la distribución del fenómeno en el grupo control.

Calificamos la actividad paroxística irritativa en función del porcentaje de puntas hipersincrónicas que interfieren el trazado lentificado por el alcohol. El valor 4 corresponde a trazados totalmente dominados por las descargas de puntas hipersincrónicas. El 0 a la ausencia de los mismas. No registramos actividad irritativa en el 52 % de los animales tratados con disulfuro de piridoxina y en el 20 % de los tratados con piridoxina a dosis fuerte. En cambio todos los componentes del grupo control presentan actividad paroxística.

La recuperación electroencefalográfica la valoramos por el porcentaje de ganancia máxima en frecuencia y en amplitud a partir de la máxima disritmia sin tener en cuenta el tiempo. El grado de recuperación se hace más sensible en el grupo tratado con piridoxina fuerte y con disulfuro de piridoxina. Se registra recuperación total en el 6 % del grupo de piridoxina fuerte.

El conjunto de estos resultados se expone en los cuadros I, II y III y en la figura 3.

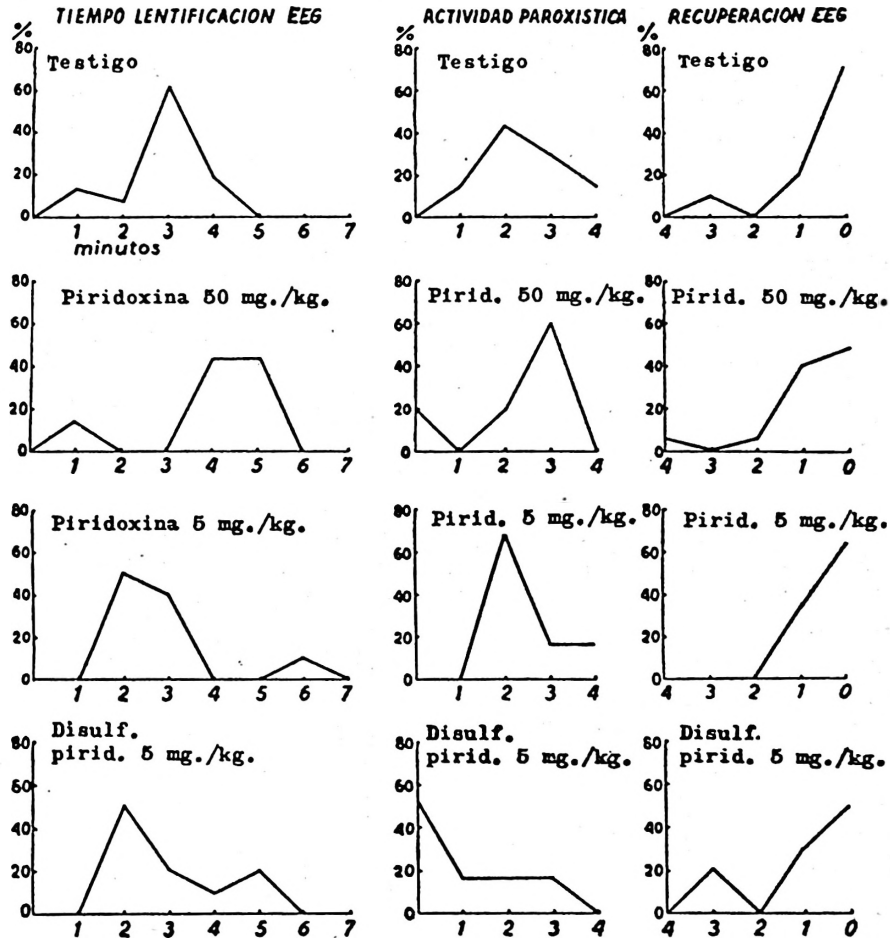


Figura 3.—Efectos del alcohol en cobayas y modificaciones que origina el tratamiento previo con piridoxina y disulfuro de piridoxina. La lentificación EEG, se presenta más tarde en los animales tratados con piridoxina fuerte y disulfuro de piridoxina. La actividad paroxística ocasionada por el alcohol no se registra en el 52 % de los casos tratados con disulfuro de piridoxina, y en el 20 % de los tratados con piridoxina a dosis fuerte. Se registra en todos los animales testigos. El efecto protector también es claro en cuanto al grado de recuperación de la disritmia cerebral ocasionada por el alcohol. No se registra recuperación eléctrica en el 70 % de los animales testigos, mientras que la falta de recuperación afecta solamente al 48 % de los tratados con piridoxina a dosis fuertes y al 50 % de los tratados con disulfuro de piridoxina.

CUADRO I
Lentificación del EEG

Grupo	N.º	Minutos					
		1	2	3	4	5	6
Testigo	16	13	7	61	19		
Piridoxina 50 mg/kg.	10	14		43	43		
Piridoxina 5 mg/kg.	9		50	40			10
Disulfuro de piridoxina 5 mg/kg.	14		50	20	10	20	

Para este cálculo se han sumado a los 10 cobayas del grupo testigo los 6 cobayas inyectados con piridoxina, cinco minutos después del alcohol. Los valores contenidos en el cuadro expresan el porcentaje de animales que lentifican a los minutos señalados.

CUADRO II
Grado de actividad paroxística

Grupo	N.º	0	1	2	3	4
Testigo	10		14	43	29	14
Piridoxina 50 mg/kg.	10	20		20	60	
Piridoxina 5 mg/kg.	9			68	16	16
Disulfuro de piridoxina 5 mg/kg.	14	52	16	16	16	

0: no se registra.

1-2-3: disritmia paroxística intermedia.

4: domina totalmente el trazado.

Los resultados en gatos son más discutibles. Con dosis de alcohol que sólo producen moderada lentificación — 20 cc./kg. a la misma concentración que en las experiencias anteriores — observamos recuperación espontánea, y por este motivo es du-

dosa la diferencia entre los controles y los animales tratados. Pero tampoco apreciamos efecto claro de la piridoxina en animales inyectados con dosis de alcohol progresivamente más tóxicas.

CUADRO III

Grado de recuperación del EEG

Grupo	N.º	4	3	2	1	0
Testigo	10		10		20	70
Piridoxina 50 mg/kg.	10	6		6	40	48
Piridoxina 5 mg/kg.	9				33	67
Disulfuro de piridoxina 5 mg/kg.	14		20		30	50

Tiempo de observación máxima: 6 horas.

4.— Recuperación próxima a la total.

3-2-1.— Grados intermedios.

0.— No recuperan en ningún momento del registro.

EFECTO DE LA PIRIDOXINA Y DISULFURO DE PIRIDOXINA SOBRE LAS ALTERACIONES CIRCULATORIAS OCASIONADAS POR EL ALCOHOL.

El registro electrocardiográfico demuestra que la caída progresiva de frecuencia cardíaca es una manifestación constante de la intoxicación alcohólica, aunque de curso muy variable de unos a otros animales. Más fuerte en aquéllos que inicialmente tienen frecuencia cardíaca baja, sintomática de su mal estado. El conjunto de los datos que exponemos en el cuadro IV y figura 4 corresponde a los mismos grupos de cobayas utilizados para el estudio del EEG. Se aprecia que la frecuencia cardíaca de los tratados con piridoxina y disulfuro de piridoxina es más estable que la de los controles, es decir, resisten mejor la acción tóxica del alcohol, y el resultado es más favorable con dosis fuertes de piridoxina, a pesar de haber utilizado para esta prueba los de frecuencia cardíaca basal más baja.

En la figura 5 representamos la curva de frecuencia cardíaca en una experiencia con cuatro cobayas en los que efectuamos el registro simultáneo: dos como control, dos con piridoxina

CUADRO IV

Frecuencia cardíaca media

Grupo	N.º	b	d(5-b)	5m	d(10-5)	10m	d(10-b)
Testigo	10	316	28	288	36	252	64
Piridoxina 50 mg/kg.	10	255	1	254	6	248	7
Piridoxina 5 mg/kg.	9	301	26	275	8	267	34
Disulfuro de piridoxina 5 mg/kg.	14	273	2	271	22	249	24

b: basal.

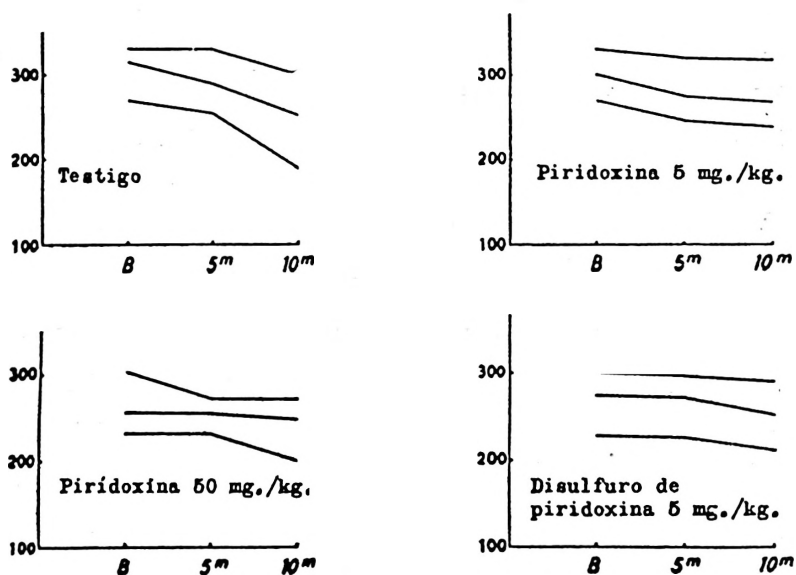
5^m y 10^m: a los 5 y 10 minutos de administrar el alcohol.

Figura 4.—Curvas medias y extremas de la frecuencia cardíaca. Ordenadas, frecuencia cardíaca. Abscisas: B, basal; 5^m y 10^m a los cinco y diez minutos de la administración de alcohol. La pendiente de la curva de la frecuencia cardíaca disminuye considerablemente en los animales protegidos con piridoxina y disulfuro de piridoxina.

intramuscular a la dosis de 5 y 10 mg./kg., respectivamente. Todos inyectados con alcohol, 30 cc./kg. al 20 %, intraperitoneal. En los animales tratados con piridoxina la curva de retardo de frecuencia cardíaca se disocia a partir de los 10 minutos de la inyección de alcohol destacándose por encima de la banda de pendiente de los testigos, con un margen superior a la dispersión de ésta. Al cabo de una hora la frecuencia cardíaca de los animales testigos ha perdido más de 120 pulsaciones, mientras que la de los animales sometidos a dosis moderadas y fuertes de B_6 ha perdido sólo 84 y 69 respectivamente.

En la figura 6 se representan las curvas de frecuencia cardíaca en 10 ratas en las que se efectuó el registro simultáneo del ECG: 5 como testigo y 5 con piridoxina a la dosis de 75 mg./kg. Todos los animales inyectados con alcohol, 30 c.c. al 20 % por kg. de peso, por vía intraperitoneal. Las curvas muestran un grado considerable de dispersión. Las correspondientes a los animales tratados con piridoxina se mantienen por encima de los controles incluso recuperando la normalidad alguno de ellos.

En gatos (fig. 7) el alcohol produce también retardo progresivo de la frecuencia cardíaca, que disminuye aproximadamente un 15 a 20 % por hora en relación a la basal en pendiente constante, y ondulante en ocasiones. En los animales tratados con piridoxina se observa, con carácter variable pero constante, una ligera recuperación de la frecuencia cardíaca que en uno de los casos se mantiene durante más de media hora. La piri-

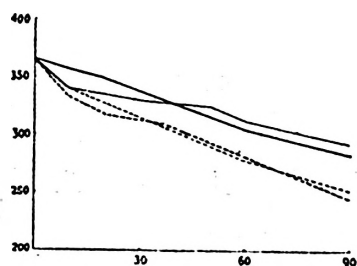


Figura 5. — Cobayas sin trauma quirúrgico, bajo el efecto del alcohol por vía intraperitoneal, 30 cc. al 20 %. Ordenadas, frecuencia cardíaca. Abscisas, tiempo en minutos. Línea de trazos, grupo testigo. Línea continua, animales tratados con piridoxina. La pérdida de frecuencia es mucho más acusada en los animales testigo.

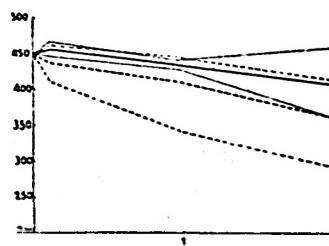


Figura 6. — Grupo de ratas bajo el efecto del alcohol por vía intraperitoneal, 30 cc. al 20 %. Animal intacto. Ordenadas, frecuencia cardíaca. Abscisas, tiempo en minutos. Línea de trazos, grupo testigo. Línea continua, animales tratados con piridoxina. La pérdida de frecuencia es mucho más acusada en los animales testigo.

doxina, sin embargo, es insuficiente en estas condiciones para recuperar la frecuencia cardíaca normal, no pudiendo impedir la caída y el paro cardíaco que en general se produce hacia las 4 ó 5 horas de iniciar la experiencia.

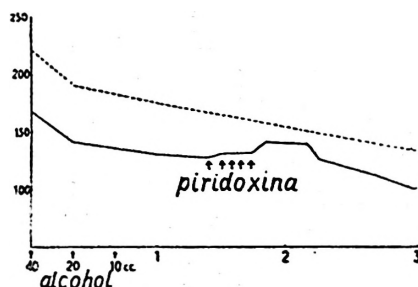


Figura 7.—Gatos bajo el efecto del alcohol. 40, 20 y 10 cc./kg. al 20 %, con intervalo de 20 minutos. Ordenadas, frecuencia cardíaca. Abscisas, tiempo en horas. Línea de trazos, grupo testigo. Línea continua, gato al que se le inyectan por vía i.v.: 200, 50, 50, 50 y 300 mg./kg. de piridoxina en los momentos señalados con una flecha sobre la curva de frecuencia cardíaca. Se registra una evidente modificación de la curva hacia la recuperación a partir de la inyección de piridoxina, efecto que persiste durante más de 30 minutos a partir de la última dosis.

Discusion

Los resultados expuestos, aunque en algunos casos son discutibles y poco demostrativos, si se consideran en conjunto revelan un efecto protector de la piridoxina y el disulfuro de piridoxina frente a los efectos de la intoxicación alcohólica aguda. Y en apoyo de esta conclusión se ha de tener en cuenta que los datos positivos son tanto más valorables cuanto que se han utilizado como testigos los que ofrecían mejores condiciones basales en los parámetros a estudiar. Y a pesar de utilizar los peores para el tratamiento con piridoxina y disulfuro de piridoxina, éstos evolucionan mejor que los controles.

La alteración del EEG en la intoxicación alcohólica ha sido estudiada por varios autores. En perros con dosis bajas se ha encontrado aumento de la frecuencia de base [MALMEJAC y col. (11)]. En gatos sin anestesia se ha descrito una acción bifásica del alcohol, comenzando por aumento de frecuencia y amplitud con lentificación progresiva al aumentar la concentración de alcohol en sangre [HORSEY (9), HORSEY y AKERT (10)]. En el EEG humano también se observa principalmente lentificación [HOLMBERG y MARTENS (8), NEWMAN (12), SUTHERLAND

(18) y UNGERLEIDER (21)]. Los resultados que hemos descrito no difieren esencialmente de los publicados por estos autores, en el sentido de considerar la lentificación del EEG como el dato más expresivo del efecto tóxico, y constituyen una comprobación de la utilidad del registro EEG en el estudio de acciones farmacológicas, de acuerdo con estudios recientes [BICKFORD (3)]. En cuanto al efecto electroencefalográfico de la piridoxina y el disulfuro de piridoxina es comparable al que acompaña a su influencia en otras situaciones patológicas estudiadas por nosotros [SORIA y TEIJEIRA (17), TEIJEIRA, MARTÍNEZ-LAGE, ANAYA y DE LA HERRÁN (20)], pero no tiene un carácter específico. En algunas de nuestras observaciones anteriores los indicados compuestos, sobre todo el disulfuro de piridoxina pudieron considerarse en cierto modo como estimulantes centrales, y en este caso cabría interpretar su efecto antialcohólico como el de otros estimulantes [RUTENFRANZ y JANSEN (15)]. Sin embargo, si esta acción existe nos parece secundaria, y creemos que se trata más bien de una influencia sobre el metabolismo cerebral que favorece la recuperación del efecto tóxico del alcohol. En la bibliografía no se encuentran suficientes datos para interpretar este posible mecanismo metabólico, pero se podrían formular muchas explicaciones hipotéticas porque las relaciones de estructura y función de la piridoxina y derivados son más amplias que en ninguna otra vitamina [SNELL (16)].

Summary

Pyridoxine and pyridoxine disulphide antagonism against ethyl alcohol

An experimental investigation was planned in order to base a possible antagonistic influence of pyridoxine and pyridoxine disulphide upon the toxic effect of alcohol.

Pyridoxine disulphide is a new compound that can substitute the pyridoxine advantageously. Initially we have found that pyridoxine and pyridoxine disulphide considerably reduces the percentage in mortality rate in rats with acute alcoholic intoxication. The present work was carry out using guinea-pigs principally and rats, and a series of cats and some dogs, narcotized previously with thiopental and some cases with urethane, even though we waited sufficient time for the recuperation from narcosis, does proving with the EEG control previous to the administration of alcohol. It was administered in most cases by intraperitoneal injection (one dose only), and some cases by slow intravenous injection. Simultaneously EEG and ECG was registered, studying its alterations during the

alcoholic intoxication and the favourable modification of the same below the effect of the pyridoxine and the pyridoxine disulphide which can be taken as criteria of the antialcoholic effectiveness.

A lineal correlation was found between the grade of regularity of the EEG and the cardiac frequency; at the same time that this diminished the EEG became progressively disrhythmic. Both characteristics were considered to discard the animals not apt for the experiment.

In guinea-pigs, the intraperitoneal injection of the 20 cc/kg of alcohol to the 20 % arise lentification of the EEG on the average within 3 minutes after injection. There also appear in the EEG, after the injection of alcohol an irritating paroxistic activity with hypersynchronic spikes.

In no case were these alterations spontaneously reversible towards normality, being observed in some cases a rapid evolution towards death, preceded by a progressive depression in the electroencephalographic activity stimulating a record of anoxia.

The administration of pyridoxine in high level doses and of pyridoxine disulphide slows down the appearance of the EEG lentification following the injection of alcohol, prevents the irritative paroxistic activity caused by it, and improves the degree of recuperation in relation to the group control.

The acute alcoholic intoxication causes a progressive diminishing of the cardiac frequency, an effect which neither progressive nor is stablished in animals treated with pyridoxine and pyridoxine disulphide.

These exposed results, considered as a whole, reveal a so called protector effect of pyridoxine and pyridoxine disulphide against the effects of acute alcoholic intoxication.

Bibliografía

- (1) ABELE, G.: *Dtsch. Z. Ges. Gerichtl. Med.*, **44**, 717, 1956.
- (2) BERG, St.: *Med. Klin.*, **49**, 1037, 1954.
- (3) BICKFORD, R. G.: *Fed. Proc.*, **19**, 619, 1960.
- (4) DUCHESNAY, G.: *Rev. Alcoolique*, **4**, 398, 1958.
- (5) GOULD, J.: *Lancet.*, **6760**, 570, 1953.
- (6) GRÜBER, H. L. E.: *Münch. Med. Wschr.*, **96**, 1445, 1954.
- (7) HAKKINEN, H. M. y KULONEM, E.: *Nature*, **184**, Supl. 10, 726, 1959.
- (8) HOLMBERG, G., y MARTENS, S.: *Quart. J. Studies on Alcohol.*, **16**, 411, 1955.

- (9) HORSEY, W. J.: *J. Neuropath.*, **12**, 368, 1953.
- (10) HORHEY, W. J., y AKERT, K.: *Quart. J. Studies on Alcohol*, **14**, 363, 1953.
- (11) MALMEJAC, J., CHARDON, G., PLANE, P., y BOGAERT, E.: *J. Physiol.*, **48**, 635, 1956.
- (12) NEWMAN, H. W.: *Stanford Med. Bull.*, **17**, 55, 1959.
- (13) NEWMAN, H. W., y EDMONDS, S. M.: *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, **100**, 258, 1959.
- (14) ROSENFELD, G.: *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, **103**, 144, 1960.
- (15) RUTENFRANZ, J., y JANSEN, G.: *Int. Z. angew. Physiol. einschl. Arbeitsphysiol.*, **18**, 62, 1959.
- (16) SNELL, E. E.: *Chemical structure in Relation to Biological Activities of Vit. B. Vitamines and Hormones*. Academic Press., New-York, vol. XVI, 1958.
- (17) SORIA, J., y TEIJEIRA, J.: *Rev. de Med. E. G. Navarra*, **4**, 91, 1960.
- (18) SUTHERLAND, V. C., BURBRIDGE, T. W., ADAMS, J. E., y SIMON, A.: *J. Appl. Physiol.*, **15**, 189, 1960.
- (19) TEIJEIRA, J.: *Rev. de Med. E. G. Navarra*, vol. IV, 1960. En prensa.
- (20) TEIJEIRA, J., MARTÍNEZ-LAGE, J. M., ANAYA, G., y DE LA HERRÁN, J. L.: *Rev. de Med. E. G. Navarra*, **4**, 109, 1960.
- (21) UNGERLEIDER, J. T.: *J. Nerv. Ment. Dis.*, **127**, 518, 1958.
- (22) WORDSWORTH, V. P.: *Brit. M. J.*, **4817**, 935, 1953.

