

Instituto Español de Fisiología y Bioquímica  
Sección de Fisiología Aplicada  
Pamplona

## Mecanismo del vómito por apomorfina

por

J. Jiménez-Vargas, M. Asirón y J. Voltas

(Recibido para publicar el 1 de agosto de 1966)

El cierre de la glotis se suele considerar todavía como condición necesaria para el aumento de presión abdominal en el vómito. Pero en la bibliografía no se encuentra demostración convincente (3, 9, 18, 8). Por otra parte, tal explicación era difícil de compaginar con nuestros resultados sobre reflejos del esfínter laríngeo (12, 13). Por eso iniciamos nuevas investigaciones sobre la respuesta de la laringe en relación con la contracción de la prensa abdominal, comunicadas en una nota previa (16), continuando después el trabajo orientado a un estudio más completo del mecanismo del vómito con los resultados que exponemos en esta publicación.

### Material y métodos

Todas las experiencias en perros sin anestesia, es decir, después de transcurrido un período de tiempo suficiente para la plena recuperación de la narcosis previa para las manipulaciones ope-

ratorias. En la narcosis con barbitúrico, más de 6 horas.

*Métodos de registro.* Resistencia de la glotis separada medida por medio de una corriente de aire registrando la presión, según el método empleado sistemáticamente en investigaciones anteriores (12); presión pleural; neumotacograma con el aparato de Fleisch; espirograma; presiones intraabdominal e intragástrica por medio de dispositivos adecuados de caucho. El balón de registro de la presión gástrica, de una capacidad de pocos centímetros cúbicos, queda situado al nivel del cuerpo del estómago, entre la pared gástrica y el balón utilizado para la repleción. Este último balón, independiente, por tanto, del registro, ocupa toda la cavidad del estómago, con una capacidad aproximadamente de un litro, que permite amplias variaciones de volumen del contenido gástrico. Todas las gráficas se obtienen con registro de tinta ininterrumpido, y, además, en los momentos adecuados de la experiencia, registro fotográfico a mayor velocidad de papel.

En experiencias con vías respiratorias intactas, registro con neumógrafo y presión traqueal.

*Descerebración mediocolicular.* Por medio de la técnica seguida en investigaciones anteriores (15). Sólo utilizamos los animales que se encuentren en adecuadas condiciones de normalidad, pasadas unas 20 horas de la sección y con calefacción suficiente, determinando la temperatura rectal a efectos de evitar errores por observación en condiciones de hipotermia.

*Vómito experimental.* Apomorfina intravenosa como técnica sistemática, y sulfato de cobre intragástrico en algunos casos.

## Resultados

*Determinación de la dosis de apomorfina.* Con objeto de obtener datos cuantitativos en nuestras condiciones experimentales, iniciamos el trabajo con estos ensayos de valoración por vía intravenosa. En perros sin anestesia determinamos la dosis media que produce vómito, DE 50, en un total de 60 animales en dos lotes: uno con el estómago vacío y el otro después de una comida normal.

DE 50, con estómago vacío: por el método gráfico obtenemos la dosis de 12,1 microgr/kg, y por el método de cálculo 12,15 microgr/kg.

DE 50, con estómago lleno, por ingestión de leche «ad libitum», después de la comida normal: por procedimiento gráfico, dosis media de 12,1 microgr/kg, y por el procedimiento de cálculo 12,16 microgr/kg.

La conclusión de estos datos es que la repleción gástrica, correspondiente a una comida normal, no influye significativamente la dosis media de apomorfina. Pero la interpretación no se puede hacer extensiva a casos en que la distensión gástrica alcanza valores superiores a este nivel.

*Vómito.* Comienza casi siempre por

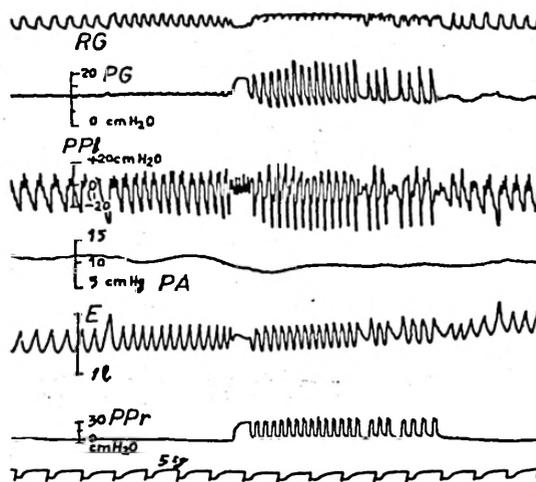


FIG. 1. Gráficas de resistencia de la glotis (RG); presión intragástrica (PG); presión pleural, inspiración hacia abajo (PPI); presión arterial en la femoral (PA); presión intraperitoneal (PPr); cada 5 segundos. Vómito típico a los 15 minutos de la inyección endovenosa de apomorfina, a la dosis de 100 microgramos por kilo con el estómago moderadamente lleno.

una serie de respiraciones rápidas, algo más amplias o iguales que en la respiración espontánea inmediatamente anterior (figura 1). Este efecto es aproximadamente el mismo que se produce por la simple distensión gástrica en todos los ensayos, incluso cuando no llega a presentarse el vómito.

El primer movimiento del vómito en general es una contracción prolongada de la prensa abdominal con una duración variable de 2 a 5 segundos. El cierre de la glotis se puede iniciar coincidiendo con esta contracción — figs. 3, 5, 6 —, pero con frecuencia durante estos momentos permanece abierta (fig. 1).

En el registro espirométrico esta primera fase se caracteriza en la mayoría de los casos por una inspiración poco amplia y prolongada con tendencia a la espiración, que por la gráfica podemos considerar apnea inspiratoria. Esta tendencia inicial a la contracción inspirato-

ria persistente va seguida de una contracción espiratoria, con una sacudida breve y rápida de la prensa abdominal, que se repite rítmicamente un número variable de veces a lo largo del acceso.

cide con el máximo de presión abdominal, y el cierre se produce al relajarse la prensa abdominal (fig. 2).

Cuando la experiencia se efectúa con glotis aislada y cánula traqueal, es obvio

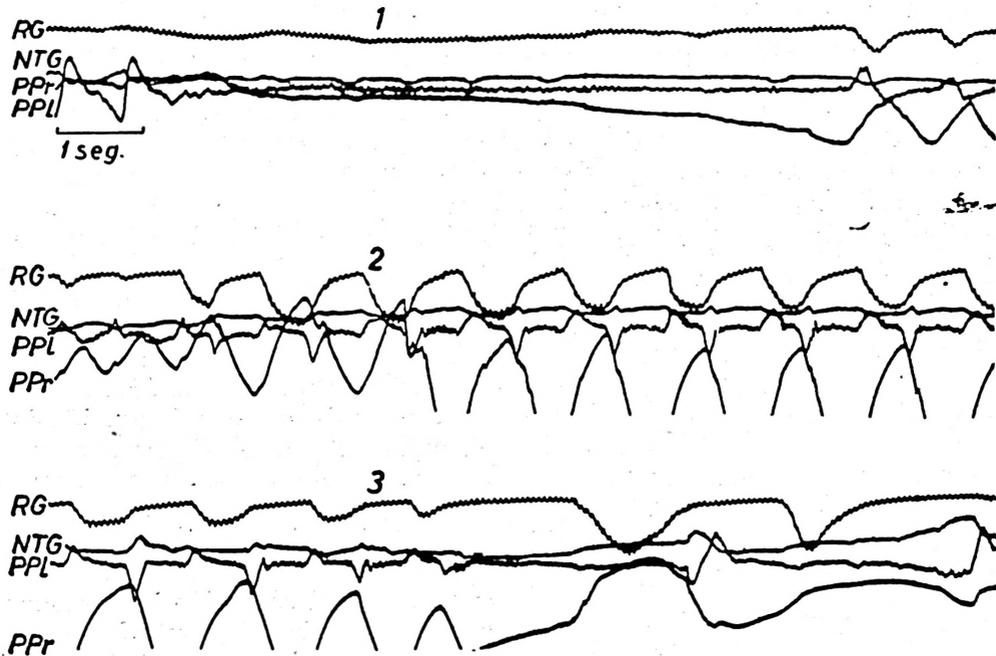


FIG. 2. Resistencia de la glotis (RG); neumotacograma, inspiración hacia abajo (NTG); presión intraperitoneal, positiva hacia abajo (PPr); presión pleural, inspiración hacia arriba (PPl). Gráficas con manómetro de membrana y registro óptico. Vómito a los 9 minutos de la inyección endovenosa de apomorfina a la dosis de 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ .

Los registros 1 y 2 se continúan sin interrupción. Entre 2 y 3 — que corresponden al final del vómito — faltan 14 contracciones.

Esta gráfica es demostrativa de la contracción sinérgica del diafragma y músculos espiratorios abdominales. El NTG permanece en la línea cero en los momentos en que la presión abdominal es máxima, al mismo tiempo que es mínima la resistencia de la glotis.

Al final las contracciones son más prolongadas.

La resistencia de la glotis, independientemente de que lo inicial sea constricción o dilatación, se mantiene alta, acentuándose rítmicamente. Las gráficas de registro fotográfico permiten el análisis detallado del cierre de la glotis, por la velocidad de paso del papel y por la exacta correspondencia de las gráficas. Así puede apreciarse que el momento de máxima resistencia de la glotis no coin-

que el cierre de la glotis no puede influir mecánicamente en el aumento de presión abdominal. Pero el análisis de las gráficas permite generalizar el resultado al fenómeno en condiciones normales con vías respiratorias intactas. Como no registramos aumento de resistencia de la glotis al comienzo de la contracción de la prensa abdominal, sino más bien en la inspiración, no cabe duda que el cierre de la laringe no podría influir en el aumento de presión abdominal en el caso

en que la corriente de aire pasara normalmente por el esfínter laríngeo.

La comparación de experiencias con vías respiratorias intactas y con glotis separada, efectuadas en el mismo animal (fig. 3), demuestra que la constricción de la glotis no influye apreciablemente en la eficacia de la contracción, puesto que el aumento de presión intragástrica, que es lo esencial del vómito, alcanza valores muy aproximadamente iguales en los dos casos. En experiencias de este tipo se comprueba que el cambio de resistencia en la glotis, según las gráficas a gran velocidad de papel, sigue un curso prácticamente igual en las dos condiciones, es decir, el aumento más fuerte corresponde a un momento de la

fase inspiratoria, entre dos sacudidas de la prensa abdominal, lo contrario precisamente de lo característico de la respiración normal. Por lo tanto, podemos asegurar que la coordinación motora de la prensa abdominal en el vómito es el factor fundamental del aumento de presión gástrica. Nuestras gráficas permiten sugerir que con toda probabilidad se produce una contracción sinérgica del diafragma y los músculos abdominales espiratorios.

Esta interpretación se confirma por el análisis comparativo de las gráficas de tos y las del vómito, en el mismo animal (figs. 4 y 5). En la tos se registra una fuerte elevación de la presión intrapleural espiratoria con un cierto aumento de presión intraabdominal. En el vómito, para este mismo valor de presión intraabdominal o mucho más elevado, la presión intrapleural apenas aumenta, registrándose sólo un valor ligeramente positivo, dato significativo de que la presión intraabdominal no se transmite suficientemente al contenido intrapulmonar, porque el diafragma contraído frena el efecto espiratorio. La misma contracción del diafragma y, lógicamente, la contracción sinérgica de los intercostales externos, tienden a mantener la posición inspiratoria de la caja torácica, lo que se manifiesta en la tendencia del trazado a la horizontal, y no un vértice en el final de la inspiración en el espirograma. Esta actividad inspiratoria mantenida neutraliza la fuerza espiratoria de la contracción de los músculos abdominales, aunque siempre puede ejercer un cierto efecto en la expulsión de aire. Así la respiración durante el acceso de vómito — como claramente se ve en el espirograma —, se caracteriza por la posición final espiratoria más baja, con inspiración de menos volumen. Como si hubiese una alternancia de fuerzas: en la espiración inicial del vómito desciende la posición media del pulmón, con el ligero aumento indicado en la presión

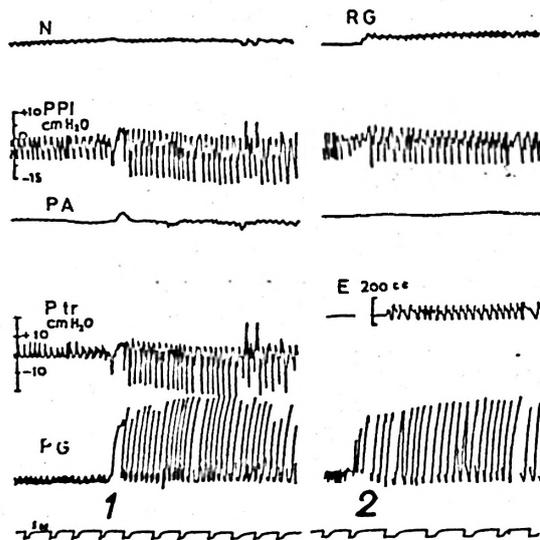


FIG. 3. 1) Registro de un vómito con vías respiratorias intactas. Neumograma, inspiración hacia abajo (N); presión pleural (PPI); presión arterial (PA); presión traqueal (P tr); presión gástrica (PG).

2) Vómito con las mismas características que el anterior, registrado con glotis separada. Resistencia de la glotis (RG); presión pleural (PPI); presión arterial (PA); espirograma (E); presión gástrica (PG).

Las dos experiencias se han realizado en el mismo animal, bajo el efecto de la misma dosis de apomorfina.

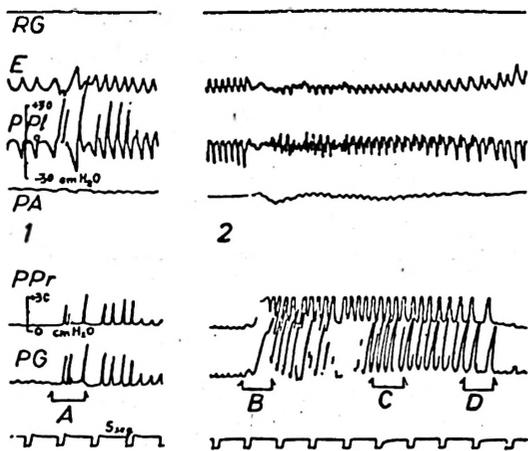


FIG. 4. 1) Tos por excitación traqueal. 2) Vómito por apomorfina.

Las letras A, B y C marcan los momentos que corresponden a los registros ópticos reproducidos en la figura siguiente.

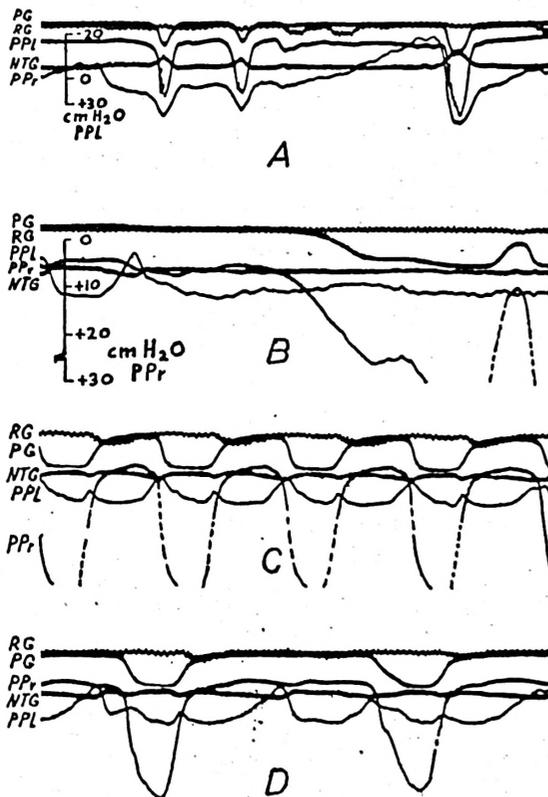


FIG. 4b. Registro óptico obtenido en la misma experiencia anterior correspondiente a los puntos marcados con las letras A, B, C y D.

pleural espiratoria; y en la inspiración, al relajarse esta contracción espiratoria, predomina el tono inspiratorio, y la presión pleural se hace más negativa, aunque con frecuencia no tanto como en la respiración de control.

**Motilidad gástrica.** Para valorar la situación contráctil del estómago durante el vómito tomamos como referencia fundamental la línea que se traza por los puntos más bajos, en la gráfica de presión intragástrica. Este valor corresponde sólo a la presión gástrica en sentido estricto, porque en estos momentos no hay contracción de la prensa abdominal.

La presión gástrica en el curso de la respuesta a la apomorfina, tanto en los vómitos como en las pausas, experimenta una serie de cambios que son separables de las contracciones de la prensa abdominal, y se registran con independencia de las gráficas de presión intraperitoneal. Ejemplo típico de este fenómeno es el que se representa en la figura 5.

El valor de la presión basal se eleva durante el vómito, en contraste con la gráfica de presión intraperitoneal, en la que no se observa cambio paralelo. Este dato significa contracción de músculo del estómago, pero es insuficiente para precisar las características del fenómeno. Es posible que se produzca contracción enérgica del antro con aumento de tono simultáneo del cuerpo del estómago. Pero puede no ser así, porque como el estómago está lleno de líquido en la amplia cavidad del balón intragástrico, la contracción del antro posiblemente basta para aumentar la presión en el resto del estómago sin aumento de tono contráctil, puesto que el balón es una cavidad cerrada que no permite paso de líquidos por el píloro.

Después de la serie de contracciones que constituyen cada respuesta, la presión gástrica puede mantenerse al mismo nivel que antes del vómito, o también descender por debajo.

Esto se puede atribuir a relajación gástrica cuando el descenso de presión se observa sin vaciar el estómago. También llega a relajarse el píloro, como lo prueba el reflujo duodenal que se observa a veces, cuando después de una serie

otras condiciones la distensión gástrica puede constituir un estímulo emético de consideración. En otras experiencias observamos que, aumentando la presión intragástrica hasta 20 ó 30 cm de agua, baja la dosis de apomorfina necesaria

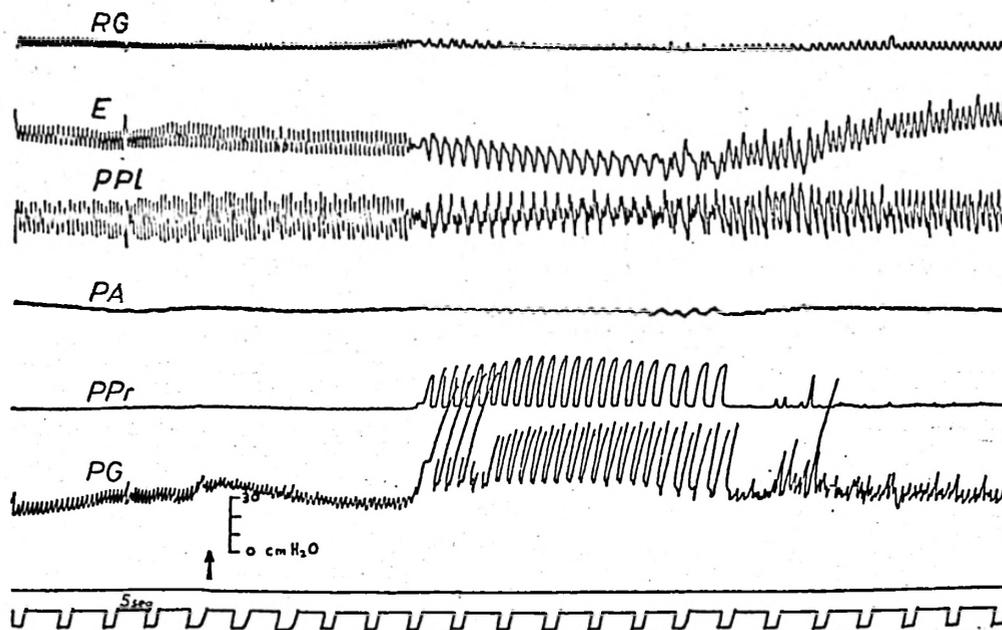


FIG. 5. Vómito por distensión gástrica con 100 cc de agua por kg de peso del animal a los 45 minutos de la inyección endovenosa de apomorfina. La flecha marca el final de la distensión, y puede observarse una disminución ligera y gradual de presión precediendo al vómito.

de contracciones — comprobada previamente la falta de contenido gástrico al empezar — hay expulsión de bilis en cantidades muy apreciables. En todo caso la contracción gástrica por sí sola no tiene efecto expulsivo, porque el valor de la presión medido es insuficiente para la brusca expulsión del contenido gástrico, y no tendría efecto si no se le sumase la fuerza de la prensa abdominal.

*Excitación aferente.* Los ensayos de valoración de apomorfina, expuestos al principio, demuestran que una repleción gástrica moderada no influye significativamente la acción emética central. Pero esta conclusión no se opone a que en

para provocar el vómito, aunque este aumento de presión por sí sólo no tiene efecto emético. En las mismas experiencias hemos logrado provocar el vómito por la simple distensión gástrica, pero en estos casos no podía descartarse del todo la existencia del estímulo químico, debido a que había residuos de alimentos en el estómago en cantidad importante.

Después de la inyección de apomorfina a dosis mínimas o submínimas, con el estómago previamente vacío, se puede considerar que no hay efecto emético cuando, transcurridos unos 10 minutos, no hay vómito. Distendiendo entonces el balón gástrico — con un volumen varia-

ble en relación con el peso del animal — basta un aumento de presión de unos 20 a 30 cm de agua para que casi sin excepción aparezca el vómito inmediatamente después de la repleción.

La distensión del estómago, cuando se llega a cierto valor de presión intragástrica, probablemente superior al que se alcanza en la comida espontánea del animal, actúa facilitando la respuesta cuando previamente se ha inyectado apomorfina, es decir, cuando existe una acción emética central, la cual podría por sí sola desencadenar el vómito, o por lo menos facilitar el efecto de otros estímulos (fig. 6).

El efecto de la distensión gástrica sobre la respuesta emética se manifiesta en otros hechos experimentales de fácil comprobación. En nuestras condiciones experimentales se puede mantener indefinidamente la distensión gástrica, con lo que el vómito es ineficaz para el vaciamiento del estómago. Pero también se puede, por el mismo dispositivo, dejar salir el contenido líquido del balón en el momento que convenga; por ejemplo, al iniciarse las contracciones de la prensa abdominal. Comparando en el mismo animal vómitos en estas dos situaciones, se observa que el número de sacudidas de la prensa abdominal es menor cuando se permite el vaciamiento inmediato (figura 7). En cambio, el número de sacudidas de la prensa abdominal aumenta considerablemente cuando no se permite el vaciamiento gástrico. Es como si las contracciones bruscas, cuando no tienen efecto expulsivo, contribuyesen a la excitación por el aumento de presión intragástrica.

*Efectos respiratorios de la distensión gástrica.* La repleción gástrica siempre acelera momentáneamente la frecuencia respiratoria. Podemos asegurar que es respuesta al estímulo mecánico, porque hemos conseguido evitar toda interferencia de la temperatura del líquido, previamente calentado a la temperatura rectal

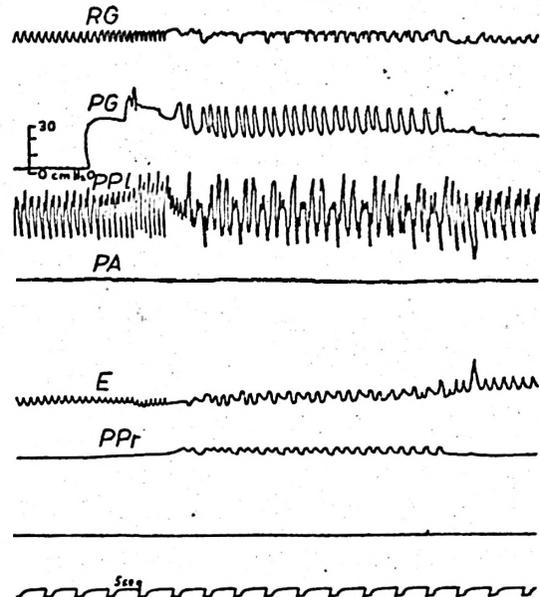


FIG. 6. Vómito por distensión gástrica, como claramente se aprecia en la gráfica de presión gástrica (PG), a los 45 minutos de la inyección de apomorfina cuando no había vómitos espontáneos. Al comienzo puede apreciarse la aceleración respiratoria producida por la distensión gástrica que dura unos cinco segundos, y los movimientos rápidos que marcan el comienzo del vómito. El vómito comienza con cierre de la laringe.

del animal. Estímulos poco intensos que apenas producen cambios en la presión intragástrica, tienen poco efecto respiratorio. Pero con un volumen de aproximadamente un litro por 10 kg del animal, el efecto es muy manifiesto. La presión intragástrica en estas condiciones fácilmente se eleva a los 30 cm de agua. El aumento de frecuencia respiratoria oscila entre el 5 y el 100 % para estos valores de presión intragástrica.

*Efectos circulatorios.* La distensión gástrica, tanto como la acción emética central, pueden producir bradicardia con hipotensión, formando parte de la respuesta emética.

*Influencia de la excitabilidad central sobre la respuesta.* La descerebración produce una cierta disminución de la

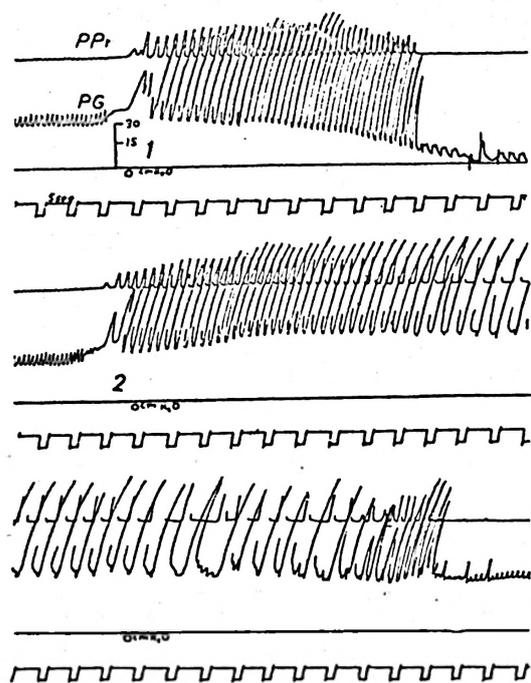


FIG. 7. Gráficas de presión peritoneal (PPr) y presión gástrica (PG). 1) Vómito en el que se permite el vaciamiento gástrico en cuanto comienzan las contracciones. 2) Vómito sin vaciamiento gástrico. En este último caso puede apreciarse que se prolonga tres veces más que en el anterior. En los dos registros se aprecian también los cambios del nivel basal en la gráfica del estómago correspondientes, a oscilaciones de presión que no aparecen en la gráfica de presión peritoneal.

respuesta. Es característica la disminución o desaparición de la constricción de la glotis durante las contracciones de la prensa abdominal, obteniéndose gráficas del tipo de la que se reproduce en la figura 4, que traduce la falta de excitaciones aferentes o de impulsos de otros niveles del cerebro facilitadores de la excitabilidad central. Seguramente por la misma causa la dosis media de apomorfina aumenta por la descerebración hasta más de 30 microgr/kg. Pero, aunque este hecho podemos considerarlo demostrativo, los datos numéricos son dudosamente significativos, porque algunos

de los animales utilizados para el cálculo posiblemente introducían alguna causa de error.

La acción analéptica, dentro de ciertos límites, es potenciadora de la acción emética central. Esto se aprecia con toda claridad en todas aquellas experiencias en las que después de una dosis de apomorfina insuficiente para provocar el vómito en aquel animal, y transcurridos por lo menos de 10 a 15 minutos — el tiempo suficiente para poder asegurar la falta de respuesta —, la inyección del analéptico prectamida provoca una respuesta típica de vómito. También este hecho, aunque aceptable, no se apoya en datos significativos.

### Discusión

Demostrado en nuestras experiencias que el cierre de la laringe no ejerce influencia mecánica directa en la fuerza determinante de la expulsión de contenido gástrico, no queda otra posibilidad que atribuir el incremento de presión abdominal a la coordinación de contracciones musculares de la prensa abdominal. El análisis de nuestras gráficas sugiere, como hemos dicho, la existencia de una contracción sinérgica de la prensa abdominal y diafragma, lo cual significa una inversión de la coordinación motora propia del ritmo respiratorio normal. Pero una confirmación definitiva y un estudio más completo sólo será posible por el registro de los potenciales musculares. Con este objeto hemos iniciado nuevas experiencias para el registro electromiográfico simultáneo de los diversos componentes, pero no podemos todavía adelantar conclusiones.

La dosis media de apomorfina obtenida por nosotros no coincide con las de otros autores. Para algunos la dosis es más baja (21), y para otros notablemente más alta (11). Esta diferencia, explicable teniendo en cuenta lo que la técnica ex-

perimental puede influir en el resultado, confirma la conveniencia de esta valoración previa, para disponer de una base segura en la interpretación de nuestras experiencias sobre respuesta emética a la acción central.

La integración central del vómito y las acciones farmacológicas centrales han sido objeto de estudio en una serie de trabajos modernos (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 19, 20, 21, 22). La explicación actual siguiendo fundamentalmente a BORISON y WANG (4, 21), se puede resumir del siguiente modo. El centro del vómito, localizado en la formación reticular lateral del bulbo, es un verdadero mecanismo de coordinación, en el que se diferencian dos componentes separables anatómica y funcionalmente: el centro emético propiamente dicho en la región del fascículo solitario y la formación reticular subyacente, al cual se supone que alcanzan directamente descargas aferentes de origen visceral, y una zona de quimiorreceptores de localización superficial en el cuarto ventrículo.

En las primeras investigaciones la acción de la apomorfina parecía afectar sólo a la zona de quimiorreceptores del área postrema (21), pero posteriormente nuevas observaciones sugieren la existencia de otras zonas receptoras (4, 5). La disminución de la respuesta a consecuencia de la descerebración — en condiciones en las cuales se puede descartar el efecto de la hipotermia —, de acuerdo con esto, posiblemente depende de que el centro del vómito en estas condiciones queda separado de zonas de quimiorreceptores de otras localizaciones. Pero seguramente depende también de la disminución de excitabilidad central por la falta de descargas aferentes al centro, de modo parecido a lo que observamos nosotros en el caso de la tos (15).

La facilitación de la respuesta por los analépticos también pone de relieve la influencia de los mecanismos nerviosos facilitadores de la excitabilidad central,

y además establece una cierta relación entre centro emético y mecanismo central de la regulación respiratoria.

Otro aspecto de la relación entre respiración y vómito es que la distensión gástrica siempre produce respuesta respiratoria, que todas las excitaciones que producen vómito tienen un efecto precoz sobre los movimientos respiratorios, y que el vómito comienza por un efecto respiratorio. Además, las contracciones propias del vómito tienen un carácter rítmico en relación con el ritmo respiratorio. Todo esto sugiere diversos planteamientos experimentales y entre otros el estudio detenido de acciones farmacológicas que tenemos en curso, como continuación de nuestro trabajo.

También hemos visto cambios de frecuencia cardíaca y presión arterial en relación con las excitaciones periféricas que producen vómito. No indicamos nada al exponer los resultados porque requiere estudio más minucioso, pero creemos que basta para considerar la respuesta como un típico efecto de excitaciones de carácter nociceptivo.

### Resumen

Investigaciones realizadas en perros sin anestesia, normales o después de descerebración mediocolicular, con los siguientes resultados.

El vómito comienza con frecuencia por dilatación de la glotis coincidiendo con una contracción prolongada de la prensa abdominal. Otras veces simultáneamente a esta primera contracción se produce cierre de la glotis. Pero la contracción de los músculos de la laringe, es decir, el cierre de la glotis, no influye mecánicamente en el aumento de presión abdominal. Este resultado es evidente en experiencias con glotis aislada y cánula traqueal. El máximo aumento de resistencia de la glotis suele coincidir con un momento de la fase inspiratoria.

El factor fundamental del aumento de presión abdominal, determinante de la expulsión del contenido gástrico, es la contracción brus-

ca sinérgica del diafragma y músculos abdominales.

Los ensayos de valoración de apomorfina, demuestran que una repleción gástrica moderada no influye significativamente la acción emética central. Con presión intragástrica más alta, hasta 30 ó 40 cm H<sub>2</sub>O, disminuye la dosis de apomorfina necesaria para provocar el vómito.

La distensión gástrica siempre acelera momentáneamente la frecuencia respiratoria.

La influencia de la excitabilidad central en la respuesta se manifiesta en varios hechos experimentales, principalmente en el aumento de la dosis media de apomorfina en animales descerebrados.

### Summary

#### Mechanism of vomiting by apomorphine

Investigations done on normal or mediocolicular decerebrized dogs without anesthesia gave the following result.

Vomiting was frequently begun by dilation of the glottis along with prolonged contractions the abdominal press. At other times the first contraction resulted in closing of the glottis. However, the contraction of the muscles of the larynx, that is the closing of the glottis, did not mechanically influence the increase of abdominal pressure. This result is evident in experiments with isolated glottis and tracheal cannula. The maximum increase in the resistance of the glottis usually coincides with the expiratory phase.

The fundamental factor in the increase of abdominal pressure affecting the expulsion of the gastric contents is the short synergic contraction of the diafragn and abdominal muscles.

Tests evaluating apomorphine show that a moderate gastric repletion does not influence significantly the central emetic action.

With higher intragastric pressure (up to 30 or 40 cm H<sub>2</sub>O) there is a decrease

in the dose of apomorphine necessary to provoke vomiting.

Gastric distention always accelerates momentarily the respiratory frequency.

The influence of central excitability in the response has been demonstrated in various experiments, principally by the increase in the average dose of apomorphine in decerebrized animal.

### Bibliografía

- (1) BHARGAVA, K. P., GUPTA, P. C., y CHANDRA, O. M. : *J. Pharmacol.*, **134**, 329, 1961.
- (2) BORISON, H. L., y WANG, S. C. : *J. Neurophysiol.*, **12**, 305, 1949.
- (3) BORISON, H. L., y WANG, S. C. : *Pharmacol. Rev.*, **5**, 193, 1953.
- (4) BORISON, H. L. : *J. Physiol.*, **147**, 172, 1959.
- (5) BORISON, H. L., ROSENSTEIN, R. y CLARK, W. G. : *J. Pharmacol.*, **130**, 427, 1960.
- (6) BRIZZEE, K. R., NEAL, L. M., y WILLIAMS, P. M. : *Am. J. Physiol.*, **180**, 659, 1955.
- (7) BRIZZEE, K. R. : *Am. J. Physiol.*, **187**, 567, 1956.
- (8) BROWN, H. G. : *Brit. J. Anaesth.*, **35**, 136, 1963.
- (9) DAVENPORT, H. W. : *Physiology of the digestive tract.*, 2.<sup>a</sup> ed. Year Book Medical Publis., Chicago, 1966.
- (10) GAITONDÉ, B. B., MCCARTHY, L. E., y BORISON, H. L. : *J. Pharmacol.*, **147**, 409, 1965.
- (11) HAYAMA, T. y OGURA, Y. : *J. Pharmacol.*, **139**, 94, 1963.
- (12) JIMÉNEZ-VARGAS, J., MOURIZ, A., y MIRANDA, J. : *R. esp. Fisiol.*, **15**, 123, 1959.
- (13) JIMÉNEZ-VARGAS, J., MOURIZ, A., y MIRANDA, J. : *R. esp. Fisiol.*, **18**, 7, 1962.
- (14) JIMÉNEZ-VARGAS, J., FLÓREZ, J., y GÓMEZ-LAVÍN, C. : *R. esp. Fisiol.*, **18**, 139, 1962.
- (15) JIMÉNEZ-VARGAS, J., FLÓREZ, J., y VOLTAS, J. : *R. esp. Fisiol.*, **20**, 89, 1964.
- (16) JIMÉNEZ-VARGAS, J., FLÓREZ, J., y VOLTAS, J. : IX Reunión Nacional de la Soc. Esp. Ciencias Fisiológicas (en prensa).

- (17) PRESSMANN, J. J., y KELEMAN, G. : *Physiol. Rev.*, **35**, 506, 1955.
- (18) PROCTOR, D. F. : Handboock of Physiology, vol. I, Respiration. VIII, Physiology of the upper airway., pág. 309. Editores W. O. Fenn y H. Rhan. American Physiological Society, Washington, 1964.
- (19) SHARE, N. N., CHAI, C. Y., y WANG, S. C. : *J. Pharmacol.*, **147**, 416, 1965.
- (20) WANG, S. C., y BORISON, H. L. : *Am. J. Physiol.*, **164**, 520, 1951.
- (21) WANG, S. G., y BORISON, H. L. : *Gastroenterology*, **22**, 1, 1952.
- (22) WANG, S. C., y GLAVIANO, V. V. : *J. Pharmacol.*, **111**, 329, 1954.

