

Cátedra de Farmacología  
Facultad de Medicina  
Santiago de Compostela (España)  
(Prof. Villarino Ulloa)

## Protección farmacológica frente a la anoxia anoxémica hipercápnica provocada por la sumersión experimental. Papel del dipiridamol y de la glucosa

por

**A. Belmonte y R. Monfort**

(Recibido para publicar el 16 de mayo de 1966)

La sumersión constituye una de las formas de asfixia mecánica de más violentas y explosivas respuestas de déficit energético. La supresión brusca del oxígeno, a que la sumersión da lugar, hace que su exteriorización patológica esté presidida por las deficitarias del sistema nervioso central, del aparato cardiovascular y del aparato respiratorio. Convulsiones, movimientos desordenados, angustia infinita, taquicardia-hipertensión seguida de depresión cardíaca, inspiración violenta con irrupción brusca de material extraño en el árbol respiratorio, son los jalones que marcan una marcha apresurada hacia la muerte, por imposibilidad de un correcto intercambio metabólico en todos los tejidos. En este «bloqueo» de las oxidaciones, los síntomas principales y primeros dependen del sufrimiento de esos órganos más nobles.

La sucesiva aparición de artículos reseñando una posible acción metabólica

de un fármaco (calificado inicialmente de vasodilatador coronario específico), facilitadora de las fosforilizaciones oxidativas, y ello en circunstancias tan incompatibles con la vida, como la interrupción de la circulación de retorno (27) o la oclusión aórtica total (24), la anoxia histotóxica por cianuro (2), la anoxémica por «mal de altura» (22), la intoxicación por CO (8), etc., nos ha movido a investigar experimentalmente un aspecto distinto de esa pretendida protección metabólica. Nos referimos, precisamente, a la anoxia hipercápnica, que provoca la asfixia por sumersión. No puede pretenderse un bloqueo más completo de las oxidaciones hísticas que el que realiza esta forma de sofocación. El cerebro, de tan elevada sensibilidad al déficit energético y el sistema cardiovascular, tan ligado a las respuestas centrales de los quimiorreceptores, son los órganos más directamente influenciados por la anoxia hipercápnica que produce

la asfixia por sumersión, antes de llegar a la fase de entrada del líquido en los pulmones.

Al ser estos órganos (cerebro, corazón) los de regulación metabólica más exquisita, el estudio de una posible protección frente a los fenómenos anóxicos, puede constituir un buen método de valoración para un fármaco energético.

### Material y métodos

Hemos empleado un total de 234 ratones, raza blanca, cepa de nuestro laboratorio, con los cuales se han formado cinco grupos distintos. Cada lote ha quedado constituido por un número de animales, totalmente elegidos al azar, todos del mismo peso aproximado y de la misma edad, siendo indiferente la distribución del sexo. En la Tabla I se indican los distintos lotes, así como el número de animales iniciales y los que sobrevivieron a la prueba.

El experimento consistió en anotar el tiempo de resistencia o defensa de los animales sumergidos en agua. La temperatura del agua fue mantenida constante, para todos los animales, en 37° C.

Los ratones se sumergían rápidamente

Tabla I  
Distribución de los animales empleados en la experiencia.

Lote	Tratamiento	N.º de animales	
		iniciales	supervivientes
A	Testigos	75	71
B	Glucosa (*)	30	23
C	Glucosa + Dipiridamol (**)	51	40
D	Dipiridamol (*)	31	27
E	Dipiridamol (***)	47	42

(\*) Administración aguda.

(\*\*) 2,6-bis (dictanolamino)-4,8-dipiperidino-pirimido (5,4 d) pirimidina (Persautin)

(\*\*\*) Administración crónica.

en el agua — siempre el mismo recipiente y la misma cantidad de líquido — cogidos con unas pinzas por el lomo. Siempre el mismo operador los mantenía en el fondo del recipiente hasta que apreciaba que el animal dejaba de defenderse. En este momento les excitaba con un rápido movimiento de las pinzas, volviendo el ratón a ejercer movimientos defensivos. Seguidamente, en el instante posterior en que el animal volvía a «rendirse», era extraído del agua.

Los animales, tras su extracción del agua, se recuperan, por lo general, rápidamente. De la valoración se desecharon aquellos que no se recuperaban de forma espontánea o que morían poco después, ya que, en ellos, existía una auténtica asfixia por sumersión, revelable, en ocasiones, por el desprendimiento de burbujas dentro del agua. Es por esto, que los grupos, para la valoración final, quedaron reducidos a 203 animales en total.

El control de tiempo de defensa del ratón fue cronometrado por un segundo experimentador, que ponía en marcha el reloj al introducir los animales en el agua y lo detenía al extraerlo. En cambio, el experimentador que los sumergía ignoraba, en el instante de la prueba, el lote a que correspondía el animal. Se trata, pues, de una auténtica prueba «doble-ciego» necesaria para evitar todo prejuicio en cuanto al tiempo de «defensa» del animal según la característica de testigo o problema que poseyera. Era indispensable establecer, así, rigurosamente la metódica porque los «tiempos de defensa» oscilan dentro de límites relativamente cortos, nunca superiores a 43 segundos.

Los animales testigos no sufrieron manipulación alguna. Tal como eran sacados del criadero se sumergían en el agua.

Los ratones integrantes del resto de los lotes recibían la medicación que se reseña en la tabla II.

Tabla II

Lote	Medicación usada	Dosis/vía	Tiempo antes inmersión	Observaciones
A (testigos)				
B (glucosa)	Glucosa	0,5 cc/i.p.	30 minutos	Solución al 33 %
C (glucosa + dipiridamol)	Glucosa Dipiridamol	0,5 cc + 5 mg/kg i.p.	30 minutos	Soluc. de dipiridamol en glucosa al 33 %
D (dipiridamol)	Dipiridamol	5 mg/kg i.p. (0,5 cc)	30 minutos	Solución en agua destilada
E (dipiridamol)	Dipiridamol	15 mg/kg/oral	30 días	Solución en agua destilada

Finalmente, una vez realizadas todas las pruebas y anotados los tiempos — con recuperación definitiva de los animales — se procedió a la valoración estadística de los tiempos conseguidos por cada lote.

En primer lugar se examinó la diferencia entre todos los promedios utilizando el método y tablas de *F*, puesto que las leyes de la probabilidad son semejantes y normales en todos los individuos de las muestras (requisito necesario para una correcta utilización de estas tablas). Posteriormente, se analizó la significación de las diferencias entre cada lote (valores *t*).

### Resultados

Todos los tiempos se ajustan a la curva de distribución normal. Los promedios de los mismos se expresan en la tabla III, junto con la desviación standard correspondiente a cada promedio.

Por simple comparación se aprecia una

cierta diferencia en el tiempo de resistencia de los lotes problemas respecto al lote testigo. ¿Posee significación esta diferencia?

Para averiguarlo, se han sometido los datos al análisis estadístico, comparando, como primer paso, los diversos promedios, mediante el análisis de la varianza general (tablas de *F*). Sólo el cálculo estadístico — de encontrar una clara significación entre las diferencias de los distintos promedios — nos permitiría afirmar que los lotes problema se apartan sensiblemente de la media general de resistencia a la inmersión. Dados los estrechos límites en que se acumulan todos los resultados, es la única forma de afirmar un hecho concreto.

Para facilitar el cálculo hemos efectuado un cambio de variable, restando de todos los valores la cifra 30. Según esto, el resultado final, para el planteamiento del análisis de la varianza, se refiere en la tabla IV.

Tabla III

Lote	Promedio del tiempo de resistencia	Desviación estandard
A (testigos)	27,55 segundos	0,47
B (glucosa aguda)	30,82 "	0,97
C (glucosa + dipiridamol)	29,77 "	0,67
D (dipiridamol agudo)	31,42 "	1,14
E (dipiridamol crónico)	31,14 "	0,73

Tabla IV  
Planteamiento de las operaciones para el análisis de la varianza.

Lote	A	B	C	D	E	Total
$n_i$	71	23	40	27	42	203
Total suma de columnas disminuidos los valores en 30	-176	19	-19	38	48	-90
Cuadrados de éstos	30 976	361	361	1444	2304	—
Valores anteriores/ $n_i$	436,28	15,7	9,02	53,48	54,85	569,33
Suma de los cuadrados de todos los valores de columnas	1551	499	760	979	988	4777
Promedios	27,55	30,82	29,77	31,42	31,14	—

## Análisis de la varianza

Origen	Suma de los cuadrados de las desviaciones	Grado de libertad	Varianza	F
Entre lotes	$4777 - \frac{(-90)^2}{203} = 4737,10$	4	132,35	6,2
Residual	$4777 - 569,33 = 4207,67$	198	21,25	
TOTAL	$569,33 - \frac{(-90)^2}{203} = 529,43$	202		

Como el valor F encontrado en nuestro análisis es de 6,2 (valor  $F_{198}^4$  en las tablas es 4,62) que rebasa con creces este valor límite, puede concluirse que el conjunto de las medias de los distintos lotes difiere muy significativamente ( $<0,001$ ).

El análisis por parejas de los distintos lotes entre sí, se da en la tabla V.

*En resumen*, las diferencias son significativas, siempre en relación al lote testigo, pero no entre los distintos lotes problema entre sí.

Analizadas estadísticamente las muertes por lotes (ver tabla I; test de distribución de tanteos de Pearson), resultan significativas las diferencias entre testigos y animales de los lotes B+C y D+E ( $P < 0,01$ ).

Tabla V  
Significación estadística de las diferencias entre los distintos lotes.

Grupos	P	Significación
B — A	< 0,01	significativa
C — A	< 0,02	"
D — A	< 0,001	muy significativa
E — A	< 0,001	" "
C — B	> 0,3	no significativa
D — B	> 0,7	" "
E — B	> 0,8	" "
D — C	> 0,1	" "
E — C	> 0,1	" "
E — D	> 0,8	" "

En cambio, entre los lotes B + C y D + E, entre sí, no existe diferencia, válida significativamente ( $P > 0,05$ ). Quiere ello decir que los fallecimientos de los animales deben ser atribuibles al traumatismo de la inyección y no al producto administrado.

### Discusión

La fosforilización oxidativa determina, para todos los tejidos sin excepción, la fuente energética, imprescindible para el correcto funcionamiento de todas sus células. Sin sustrato es imposible la fosforilización oxidativa. Sin oxígeno, en cambio, sí. Los metabolismos aerobio y anaerobio lo demuestran. El sustrato energético, por excelencia, es la glucosa. Su etapa final, hasta agua y  $\text{CO}_2$ , es conocida. Su escalón intermedio del ácido láctico y pirúvico, cuando hay déficit de oxígeno, también. Muchísimos factores de la cadena respiratoria celular lo son igualmente, como lo son, asimismo, el ATP — simultáneamente órgano rector y elemento resultante de las fosforilizaciones — y muchos de sus metabolitos intermedios o degradados.

De todos los órganos de la economía, el sistema nervioso central es el que po-

see un metabolismo casi exclusivamente sustentado sobre el consumo de glucosa. Su cociente respiratorio es, precisamente, 0,1. Por esta razón, se sabe que el cerebro es el órgano de mayor sensibilidad a la anoxia. Ya se ha demostrado que las neuronas cerebrales no pueden soportar más de 3 minutos de anoxia, sin daño irreparable, en condiciones basales.

La sumersión constituye una causa de anoxia de características muy peculiares, porque se unen, por una parte la anulación total y absoluta del aprovisionamiento de oxígeno (anoxia anóxica) y, por otra, el acúmulo de  $\text{CO}_2$ , que no tiene posibilidad de intercambiarse en los alveolos pulmonares. Esta hipercapnia va creando una acidosis progresivamente creciente y produciendo una estimulación de quimiorreceptores centrales para el centro respiratorio y el cardioacelerador. La hiperestimulación del centro respiratorio es la responsable, precisamente, de la forzosa inspiración dentro del agua (shock alveolar) etapa pre-final del ahogado.

Antes de llegar a este momento el ahogado, hombre o animal, pasa por una serie de fases que son expresión de la angustia respiratoria de todos los tejidos orgánicos, cuyas combustiones se van manteniendo a expensas de una reducción progresiva, rápida y constante de la presión parcial del oxígeno sanguíneo, que va haciendo cada vez más difícil el paso de este elemento, desde la sangre a los tejidos.

Anoxia anóxica, por un lado, e hipercapnia, por otro constituyen factores especialmente deletéreos para el cerebro, en primer término; para el corazón y los demás órganos, después.

El incremento del depósito, de las reservas de glucosa, puede permitir un ligero aumento en el tiempo de resistencia a la sumersión, en ausencia de entrenamiento previo. Un acaparamiento de sustrato permitiría al cerebro agenciarse

la energía necesaria para sus oxidaciones, a expensas de disminuir el consumo de oxígeno, y recurrir a la vía anaerobia. Eso, en el caso general de la anoxia, podrá mantener hasta un máximo de tres minutos, como hemos dicho. En el particular de la sumersión, muchísimo menos, porque en seguida van a entrar en la fenomenología secuencial patológica los trastornos causados por la hipercapnia.

En un plano un poco inferior, pero similar en todo su comportamiento, hallaremos el del corazón.

Experimentalmente pues, los ratones de nuestros lotes B y C han incrementado su tiempo de resistencia a la sumersión, porque la glucosa administrada ha permitido, por breve plazo de tiempo, seguir el metabolismo por una vía anaerobia.

La diferencia de los tiempos de estos ratones, en comparación con el lote testigo es, como se ha visto, significativa. En este aspecto, las células de estos órganos han recurrido a un mecanismo semejante al que se emplea en otro tipo de anoxia: la anoxia histotóxica (intoxicación por cianuro). En este otro tipo de asfixia hística, el aporte de gas es normal, pero su aprovechamiento por las células está impedido. La glucosa — capaz de aumentar la DL<sub>50</sub> del cianuro sustituye breve y provisionalmente, también, al oxígeno.

Pero nos hallamos ante otro fármaco, el dipiridamol. Los promedios de tiempo de los lotes D y E difieren muy significativamente del de los testigos. Es decir, tanto en administración aguda, previa, como en su aplicación crónica, el fármaco «protege», hasta donde es posible, la supresión del intercambio gaseoso alveolar. El dipiridamol, por una parte, no es un sustrato energético. Por lo menos no hay bases en la bibliografía internacional para considerarlo como tal.

Lo que sí es evidente, en cambio, es

su intervención en la cadena respiratoria orgánica, es decir, en el metabolismo celular íntimo. Numerosos articulistas lo afirman así.

Las etapas experimentales que van jalando esta intervención del dipiridamol en los metabolismos oxidativos de todos los órganos nobles, son en síntesis, algunas de las que enumeramos:

Empezó por observarse, coincidiendo con los estudios preliminares del fármaco, una disminución de la diferencia arteriovenosa de oxígeno y del ATP, glucosa y ácidos grasos, en la sangre del seno venoso coronario, junto con una disminución del ácido pirúvico en la sangre arterial, en los animales con o sin déficit de oxígeno tratados con dipiridamol sin que aumentara tampoco, el consumo de O<sub>2</sub> en el Warburg (4, 15, 16, 12). Ello hizo pensar que su mecanismo farmacodinámico no sería exclusivamente la vasodilatación coronaria, sino que habría una intervención directa en el metabolismo cardíaco.

A partir del año 1960, se aportaron, experimentalmente, los siguientes elementos a esta hipótesis de actuación del fármaco:

Normalización de las cifras de transaminasas, de ácido láctico y de ácido pirúvico en los enfermos descompensados cardíacos, tratados con el dipiridamol (1, 12).

Descenso de las catecolaminas aumentadas en sujetos anginosos tras la prueba de esfuerzo, si éstos son tratados con el derivado pirimidínico (12).

Efecto inotropo positivo del fármaco, tanto en corazones aislados de animales de sangre fría o caliente, con provisión de O<sub>2</sub> suficiente o anóxicos como en corazones «in situ» y en el hombre cardiopata (3, 9, 10, 14, 25, 30, 31).

Demostración de una mejor utilización de oxígeno en cultivos de mitocondrias lesionadas, aumentando los cocientes

P/O, sin alteración del numerador (20, 28).

Intervención en los recambios electro-líticos a través de las membranas celulares disminuyendo la permeabilidad para el sodio, en el músculo papilar del gato (25) o, en el corazón hipóxico, impidiendo además la salida de potasio (13).

Tendencia a la normalización de las actividades enzimáticas del miocardio insuficiente, consiguiéndose una recompensación metabólica — pese al déficit de oxígeno a expensas de aumentar la hexoquinasa, la aldolasa y algunas dehidrogenasas (isocitrato y malato) y de disminuir la glucosa-6-fosfato y la dehidrogenasa de lactato (13), lo que nos habla en pro de una mejoría de la desintegración aerobia de la glucosa o de los hidratos de carbono. Es decir, aumento de la glucólisis aerobia, a pesar del déficit de oxígeno.

En otro orden de cosas, son dignas de destacar también las publicaciones que hacen referencia a una actuación del fármaco sobre la permeabilidad de la membrana de los hematíes disminuyéndola para diversos metabolitos y sustancias: la adenosina (6, 7, 11, 18, 22) y los *monosacáridos* (5).

Más recientes investigaciones — muchas con ultramicroscopia — obligan a pensar en una actuación del dipiridamol sobre el metabolismo energético, basada en una actuación sobre el metabolismo de los sustratos (19), acelerando la velocidad de las reacciones químicas oxidativas, por una acción catalítica, o comportándose como un fármaco reductor (aceptor de H) (17, 19, 29). Según han demostrado KUNZ y cols. las aurículas aisladas incubadas en el Warburg con dipiridamol y mantenidas en situación de hipoxia, conservaron su capacidad oxidativa, no observándose ni glucólisis aerobia ni glucólisis anaerobia, pero aumentando el consumo de glucosa, tanto en una como en otra situación. Estudios realiza-

dos con glucosa marcada en C 14 demostraron un incremento del contenido hidrocarbonado, tanto de las aurículas, como de los homogeneizados o de los cortes de miocardio, en un elevado porcentaje (19). En un sentido semejante apuntan las investigaciones de SISS (29), ya que pudo demostrar, también experimentalmente sobre preparados de aurículas aisladas, que el dipiridamol impide el agotamiento de éstas, en anerobiosis, de forma semejante aunque con efectos mucho más potentes, que determinados cuerpos catalogados como aceptores de hidrógeno (azul de metileno, sulfato de azul Nilo, nicotinamida, glicerofosfato, DPN y flavinmononucleótido).

Los estudios de ultramicroscopia han demostrado también una influencia del fármaco sobre el más íntimo metabolismo celular, sobre las mismas «centrales» energéticas de los órganos, las mitocondrias. LOZADA y cols. (22) han comprobado una inmodificación estructural de las mitocondrias de animales anóxicos por mal de altura, si previamente han recibido dipiridamol. MÖLBERT (23) ha comprobado que el enzima desdoblador de la glucosa-1-fosfato, que se localiza en el interior de las mitocondrias, no se desplaza de su lugar habitual — como sucede en los animales anóxicos — si, 30 minutos antes de hacerles respirar la atmósfera rica en CO<sub>2</sub>, reciben dipiridamol.

A la vista de todas estas consideraciones, ¿qué interpretación dar al hecho del aumento significativo del tiempo de resistencia a la anoxia por sumersión de nuestras series experimentales tratadas con dipiridamol?

A nuestro juicio, en estas situaciones de *extrema urgencia*, no hay tiempo material para una intervención metabólica inmediata, a través de mecanismos complejos de finura exquisita. El hecho de que los animales sean absolutamente *normales* al realizar su sumersión aboga

contra una «preparación metabólica defensiva», no prevista por su organismo.

Dada la similitud de respuesta en comparación con los lotes que recibieron glucosa, y a la vista de los hechos demostrados por otros investigadores de una intervención del fármaco sobre el «ahorro» de sustratos, no sería aventurado suponer que lo que se ha conseguido en estos lotes «agudos», no hipóxicos de antenano, es una aceleración de las reacciones químicas orgánicas en el sentido de ofrecer con mayor rapidez a los diversos órganos y tejidos un mayor balance de glucosa para quemar. En el caso de los animales crónicamente tratados por el fármaco este ofrecimiento se ha ido manteniendo constante y aumentado por dos razones:

a) impermeabilidad de la membrana de los eritrocitos a la glucosa (5).

b) acción catalítica del dipiridamol para la obtención de una mayor cantidad de energía química (19).

Para ampliar estas interpretaciones y confirmarlas o modificarlas seguimos nuestra investigación, empleando, ahora, lotes de animales en situación de hipoxia crónica, tanto por disminución de oferta (anemia, intoxicación por metahemoglobinizantes, etc.) como por excesivo gasto (agotamiento previo en cilindro rotatorio, administración de tiroxina, etc.). Estas experiencias, en curso, serán objeto de una posterior comunicación.

### Resumen

Se exponen experiencias encaminadas a demostrar determinadas acciones «protectoras» del fármaco 2,6 bis (dietanolamino)-4,8-dipiperidino-pirimido(5,4-d)pirimidina, calificado inicialmente de vasodilatador coronario específico, frente a un tipo especial de anoxia masiva: la anoxia anóxica hipercápnica que produce la sumersión. Se demuestra que, estadísticamente, resultan significativas las diferencias entre los promedios de tiempo de

resistencia de los ratones integrantes de los lotes problema (glucosa, dipiridamol) con respecto al lote testigo. Las diferencias son de mayor significación para los lotes dipiridamol ( $P < 0,001$ ) que para los lotes glucosa ( $P < 0,02$ ).

### Summary

**Pharmacological protection against hypercapnic anoxic anoxia provoked by experimental submersion. The role of dipyramidol and that of glucose**

An account is given of experiments designed to demonstrate certain «protective» actions of the drug 2.6 bis (diethanolamine) -4.8-dipiperidine - pyrimidine (5.4-d)pyrimidine, initially classified as a specific coronary vasodilator, when confronted with a special type of massive anoxia: the hypercapnic anoxic anoxia which is produced by submersion. It is shown that, statistically, there are significant differences between the average resistance times of the mice which make up the problem lots (glucose, dipyramidol), and those of the control lot. The differences are of greater significance for the dipyramidol lots ( $P < 0.001$ ) than for the glucose lots ( $P < 0.02$ ).

### Bibliografía

- (1) ALBACH, E.: *Die Med. Welt*, 18, 993, 1960.
- (2) BRDATE ALVAREZ, H., SAINZ BAS, C., BRUGGER, A. y ESPLUGUES, J.: *R. esp. Fisiol*, 22, 25, 1966.
- (3) BELMONTE, A., RODRÍGUEZ BUJÁN, L., PINTOS, G., VILLANUEVA, A. (En prensa).
- (4) CASELLAS, A., TRILLA, E., DE-VOS, M. y GAUSÍ, C.: *Rev. Esp. Cardiol.*, XVI, 17, 1963.
- (5) DEUTICKE, B., DUHM, B. und GERLACH, E.: *Pflügers Arch.*, 280, 275, 1964.
- (6) EMMONS, P. R.: *Lancet*, 603, 1965.

- (7) EMMONS, P. R., and HARRISON, M. J. G.: *Nature*, **208**, 255, 1965.
- (8) FRIMMER, M., und HEGNER, D.: *Klin. Wschr.*, **23**, 1165, 1963.
- (9) GEBHARDT, W.: *Arzneim.-Forsch.*, **11**, 957, 1961.
- (10) GEBHARDT, W., DRESSEL, J., STEIM, H. und REINDELL, H.: *Arzneim.-Forsch.*, **10**, 962, 1961.
- (11) GERLACH, E. und DEUTICKE, B.: *Arzneim.-Forsch.*, **13**, 48, 1963.
- (12) GREIF, St.: *Wien, med. Wschr.*, **110**, 463, 1960.
- (13) HOCHREIN, H.: *Die Med. Welt*, **20**, 1112, 1964.
- (14) HOCHREIN, H., SCHNIDER, K. W. und SELL, R.: *Naunyn. Schmiedeberg's Arch.*, **243**, 119, 1962.
- (15) HOCKERTS, Th., BÜGELMANN, G.: *Arzneim.-Forsch.*, **1**, 47, 1959.
- (16) KADATZ, R.: *Arzneim.-Forsch.*, **9**, 39, 1959.
- (17) KADATZ, R. et SCHRÖTER, W.: *Méd. et Hyg.*, **20**, 233, 1962.
- (18) KOSS, F. W., BEISENHERZ, G. und MAERKISCH, R.: *Arzneim.-Forsch.*, **12**, 1130, 1962.
- (19) KUNZ, W., SCHMID, W., und SIESS, M.: *Arzneim.-Forsch.*, **12**, 1098, 1962.
- (20) LAUDAHN, G.: *Experientia*, **17**, 415, 1961.
- (21) LOCHNER, W. und NASSERI, M.: *Arzneim.-Forsch.*, **8**, 636, 1960.
- (22) LOZADA, B. B., LAGUENS, R. P. y RUIZ BERAMENDI, A.: *Rev. Argent. Cardiol.*, **32**, 5, 1965.
- (23) MÖLBERT, G.: *Rev. Can. Biol.*, **22**, 173, 1963.
- (24) NEUHAUS, G., NASSERI M., FIEDLER, E. und SEKI, I.: *Zschr. ges. exp. Med.*, **137**, 574, 1963.
- (25) PENN, R. G.: *Brit. J. Pharmacol.*, **24**, 253, 1965.
- (26) PILLAT, G. B.: *Naunyn. Schmiedeberg's Arch.*, **241**, 467, 1961.
- (27) RIVERA, R., PEDROTE, J. A., LÁZARO, P., LÓPEZ-CAMPOS, J. L. y GUTIÉRREZ-GOICOECHEA, J. M.: *Rev. Clín. Esp.*, **98**, 404, 1965.
- (28) SCHLEPPER, M. und WITZLEB, E.: *Zschr. f. Kreislaufforsch.*, **50**, 42, 1961.
- (29) SIESS, M.: *Verh. Dtsch. Ges. f. Kreislauff.*, **27**, 259, 1961.
- (30) SIMÓN-LAMUELA, J., MIRÓ-GUITART, C., BALLESTA, F. y GREGORICH, A.: *Rev. Clín. Esp.*, **97**, 190, 1965.
- (31) WEZLER, K.: *Arzneim.-Forsch.*, **10**, 943, 1961.

