

Instituto Español de Fisiología y Bioquímica
Sección de Fisiología Aplicada
Pamplona (España)

Acción central de la apomorfina y potenciación de su efecto emético

por

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

(Recibido para publicar el 4 de julio de 1967)

En nuestras primeras investigaciones experimentales sobre el vómito, analizamos su mecanismo y las contracciones de la prensa abdominal (11, 12). Los resultados sugerían completar el trabajo con nuevos datos sobre la respuesta y la acción emética central. Hemos estudiado diversos aspectos: coordinación de contracciones; cambios en la motilidad gástrica, la frecuencia cardíaca y la presión arterial; facilitación o inhibición central por acciones farmacológicas; influencia de la descerebración mediocolicular, y de la ablación de la parte rostral de la protuberancia; cambios producidos por la vagotomía; y efecto de las excitaciones viscerales, principalmente gástricas, sobre el movimiento respiratorio. Los resultados constituyen el objeto de esta publicación.

Material y métodos

Los ensayos de valoración farmacológica en perros intactos, en condiciones enteramente normales, sin anestesia. Todas las demás experiencias en perros con

descerebración mediocolicular, o con sección protuberancial que elimina el centro pneumotáxico.

Registros de presiones y electromiografía como en investigaciones anteriores (11, 12). Para los registros de presión intragástrica empleamos dos pequeños balones situados uno en el antro pilórico, y otro aproximadamente a nivel del fundus. Se mantienen bien separadas las dos zonas del estómago por medio de una pinza transversal colocada por fuera del estómago, y separando la pinza de la pared a los dos lados por medio de un tubo de caucho con aire, con lo que se consigue una presión muy suave que mantiene adaptadas las dos paredes del estómago sin que la compresión pueda producir efecto circulatorio importante

Resultados

RESPUESTA A LA APOMORFINA

Los registros obtenidos bajo la acción de la apomorfina son muy característicos. En la fase de excitación — inmedia-

ta a la inyección intravenosa — en el EMG se registra principalmente aumento de la actividad del diafragma, que corresponde a la mayor amplitud inspiratoria, con discreto aumento de la actividad abdominal (fig. 1). Se trata, pues, de hiperpnea, dependiente principalmente de la contracción de músculos inspiratorios, comparable, por ejemplo, a la hiperpnea por CO_2 . Cuando la inyección de apomorfinina se hace en animales con sección protuberancial media y después de vagotomía bilateral, desencadena apneusis, o si ya se registraba, prolonga la fase inspiratoria (fig. 2). Los cambios de presión gástrica e intestinal que se obser-

van en estos momentos indican un aumento de las contracciones.

La fase de expulsión del vómito, como comprobamos ya en el trabajo anterior, se caracteriza por la enérgica contracción sinérgica del diafragma y músculos espiratorios abdominales, con fuerte elevación de la presión gástrica, en apnea inspiratoria (figs. 4, 5, 6, 9, 10). Pero la respuesta muscular es más compleja, y este efecto suele ir precedido de una fase de transición con el ritmo respiratorio espontáneo. Poco después de la fase de excitación de la apomorfinina, a los pocos minutos, se suele registrar un incremento progresivo de la actividad eléctrica del diafragma y los músculos espiratorios abdominales, que a veces conservan la alternancia de contracciones inspiratorias y espiratorias, como en la aceleración respiratoria que precede a la serie de contracciones de la prensa abdominal; pero otras veces, y es lo más corriente, en esta fase de prevómito aparece ya la contracción simultánea de músculos antagonistas (figs. 3 y 4). Es el comienzo del sincronismo típico de la fase de expulsión, aunque estas contracciones sinérgicas que se registran sólo durante uno o pocos movimientos respiratorios — arcadadas — aún no alcanzan tensión muscular suficiente para lograr el vaciamiento gástrico. El comienzo del vómito propiamente dicho no es más que una acentuación marcada de una contracción de este tipo que se prolonga de una manera característica en apnea inspiratoria (figs. 3, 4, 5, 6, 9, 10) seguida de la descarga de contracciones bruscas de la prensa abdominal. En cada una de estas contracciones la presión interna que se alcanza basta para el efecto de expulsión. La contracción sinérgica de músculos antagonistas se produce, de una manera muy típica, en una posición torácica de inspiración mantenida por el efecto de la contracción muscular, y no por la constricción del esfínter laríngeo. Esto se aprecia con toda claridad cuando en la misma

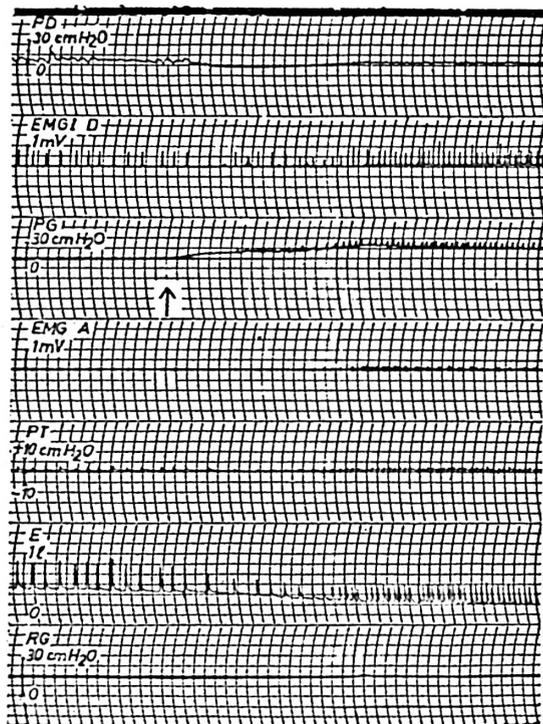


FIG. 1. Gráficas, de arriba abajo: presión en el duodeno, electromiograma integrado del diafragma, presión intragástrica, electromiograma abdominal, presión traqueal, espirograma, resistencia de la glotis.

Fase de hiperpnea inmediata a la inyección intravenosa de apomorfinina.

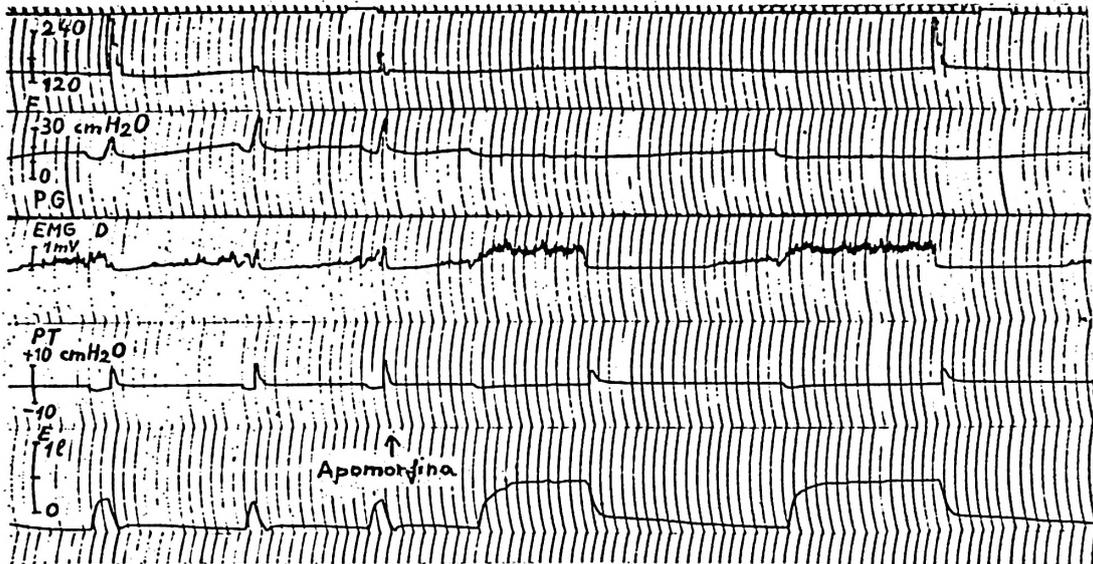


FIG. 2. Gráficas, de arriba abajo : frecuencia cardíaca, presión en el estómago, electromiograma integrado del diafragma, presión traqueal, y espirograma. Respiración lenta después de vagotonía, en un perro con sección protuberancial media. La inyección de apomorfina produce apneusis típica.

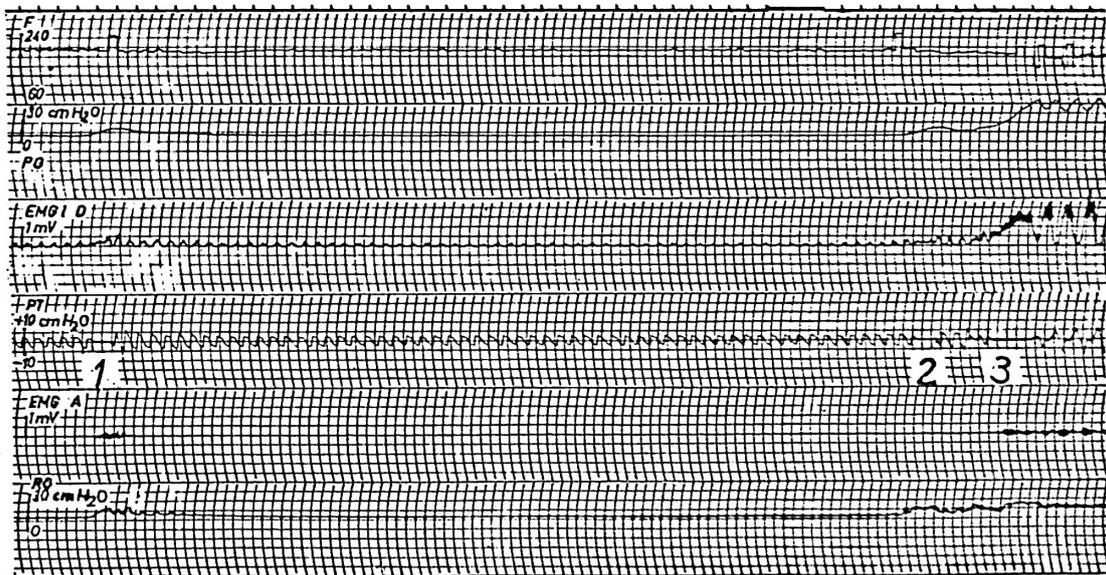


FIG. 3. Gráficas, de arriba abajo : frecuencia cardíaca, presión gástrica, electromiograma integrado del diafragma, presión traqueal, electromiograma abdominal, resistencia de la glotis. 1 y 2. Contracciones típicas de la fase de prevómito —arcadas— con sincronismo de diafragma y músculo abdominal, sin aumento de presión suficiente para producir el vaciamiento gástrico. 3. Fase de sincronismo, con enérgicas contracciones en apnea inspiratoria que marca el comienzo de la fase de expulsión.

experiencia lo comparamos con otro tipo de contracción de la prensa abdominal, cualitativamente muy parecida, pero en apnea espiratoria, como es, por ejemplo, el reflejo de la defecación (fig. 5).

Durante el vómito por apomorfina se

suele registrar un cambio en la motilidad gástrica, que se define por la contracción preferente del antro pilórico con relajación del resto del estómago. Este efecto, como fácilmente se comprende, puede contribuir al bloqueo del paso del conte-

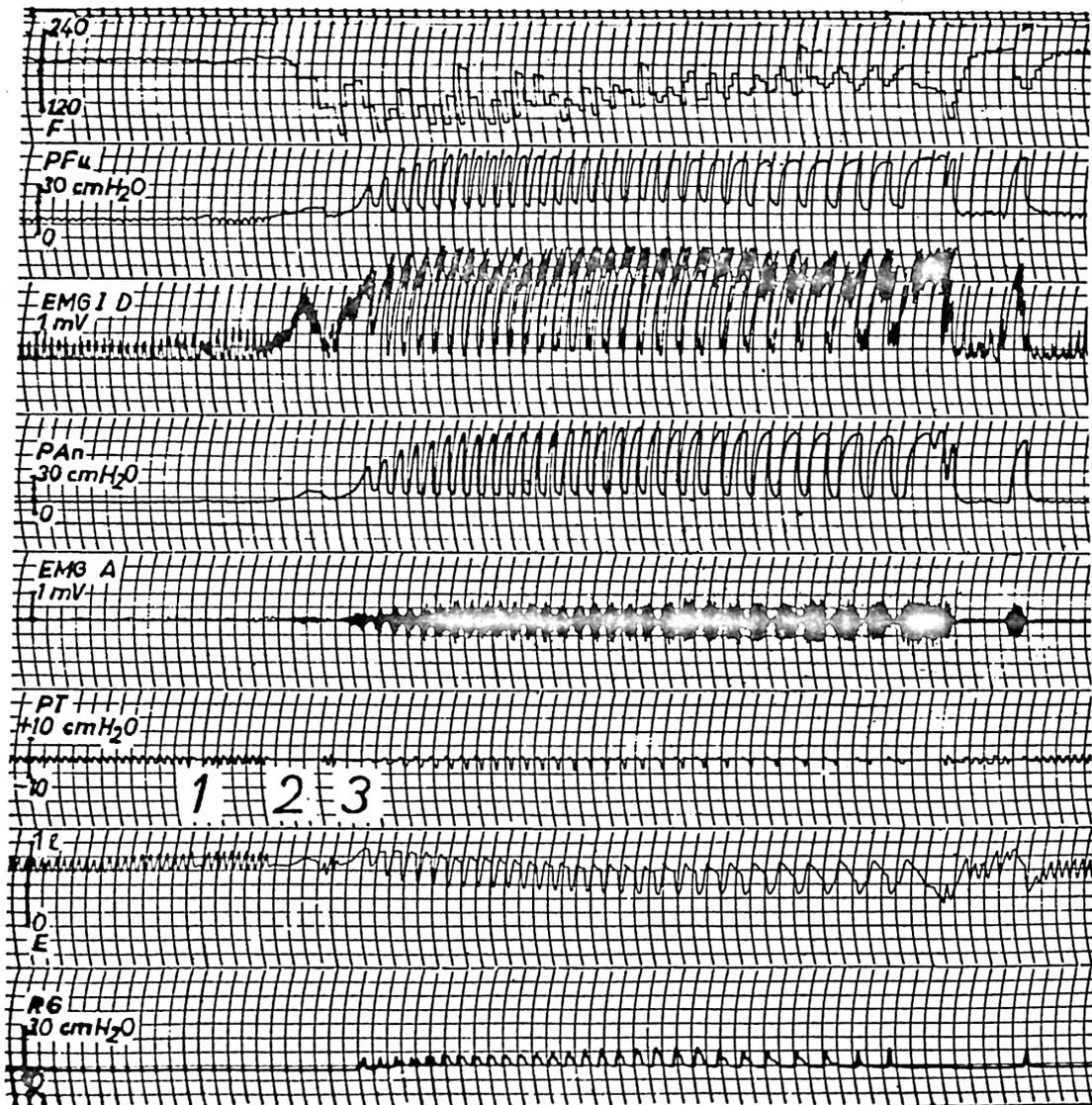


FIG. 4. Gráficas, de arriba abajo: frecuencia cardíaca, presión en el fundus, electromiograma integrado del diafragma, presión en el antro, electromiograma abdominal, presión traqueal, espirograma, resistencia de la glotis. 1 y 2. Arcadas. 3. Contracción sinérgica en apnea inspiratoria al comienzo del período de expulsión.

nido gástrico a través del píloro, con lo que resulta una facilitación de la salida por el cardias bajo el efecto de la contracción de la prensa abdominal. Sin embargo, este tipo de cambio en la motilidad gástrica no es esencial, puesto que en una misma experiencia, en vómitos distintos, puede observarse un efecto expulsivo de las mismas proporciones, pero con grandes diferencias en la motilidad gástrica, que mientras en unos presenta el aspecto típico, en otros la serie de contracciones de la prensa abdominal se inicia en fase de relajación del antro, cuya contracción aparece al cabo de varios movimientos de la prensa abdominal. En el primer caso — cuando el efecto puede considerarse, por decirlo así, más eficaz para el vaciamiento gástrico — en el mo-

mento inicial del vómito, o algunos segundos antes, se registra un aumento de presión en el antro de 5 a 10 cm H₂O sobre la presión registrada en el mismo momento a nivel del fundus, y los mínimos de presión intragástrica — los valores más bajos en los momentos de relajación de la prensa abdominal — son más bajos en el fundus que en el antro (figura 6).

Esta respuesta gástrica, lógicamente, se tiene que considerar resultado de la acción central sobre las neuronas origen de las fibras colinérgicas. Y también puede atribuirse a esta misma acción el cambio en la frecuencia cardíaca y en la presión arterial que sigue un curso característico. Cuando se inicia la respuesta de la prensa abdominal, al mismo tiempo se registra retardo de frecuencia cardíaca, a veces muy marcado, y caída de presión arterial. Y después, tanto la frecuencia cardíaca como la presión arterial van volviendo a su nivel, hasta normalizarse cuando termina la serie de contracciones de la prensa abdominal. En el vómito en el animal vagotomizado, el cambio de presión arterial se conserva, aun sin modificación de la frecuencia cardíaca, lo que hace suponer que depende del efecto mecánico de las contracciones.

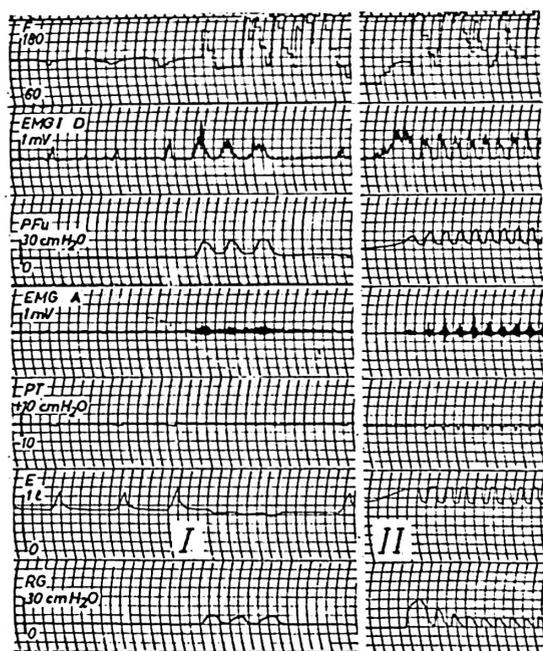


FIG. 5. Gráficas, de arriba abajo: frecuencia cardíaca, EMG integrado del diafragma, presión en el fundus, EMG abdominal, presión traqueal, espirograma, y resistencia de la glotis. I. Defecación, en respuesta a la distensión ileocecal. II. Vómito.

EFFECTO RESPIRATORIO DE LAS EXCITACIONES VISCERALES

El aumento de presión gástrica, pasivo, por repleción del estómago, produce en todos los animales aceleración de frecuencia respiratoria y disminución de volumen corriente, efecto que es muy marcado en la mayoría y en algunos muy discreto, aunque indudable. El trazado EMG, en el diafragma registra un cambio paralelo, en general, al cambio de amplitud, aunque a veces se encuentra una cierta discrepancia difícil de explicar; y en el abdominal, o no hay cambio, o sólo hay un ligero aumento (fig. 7). El

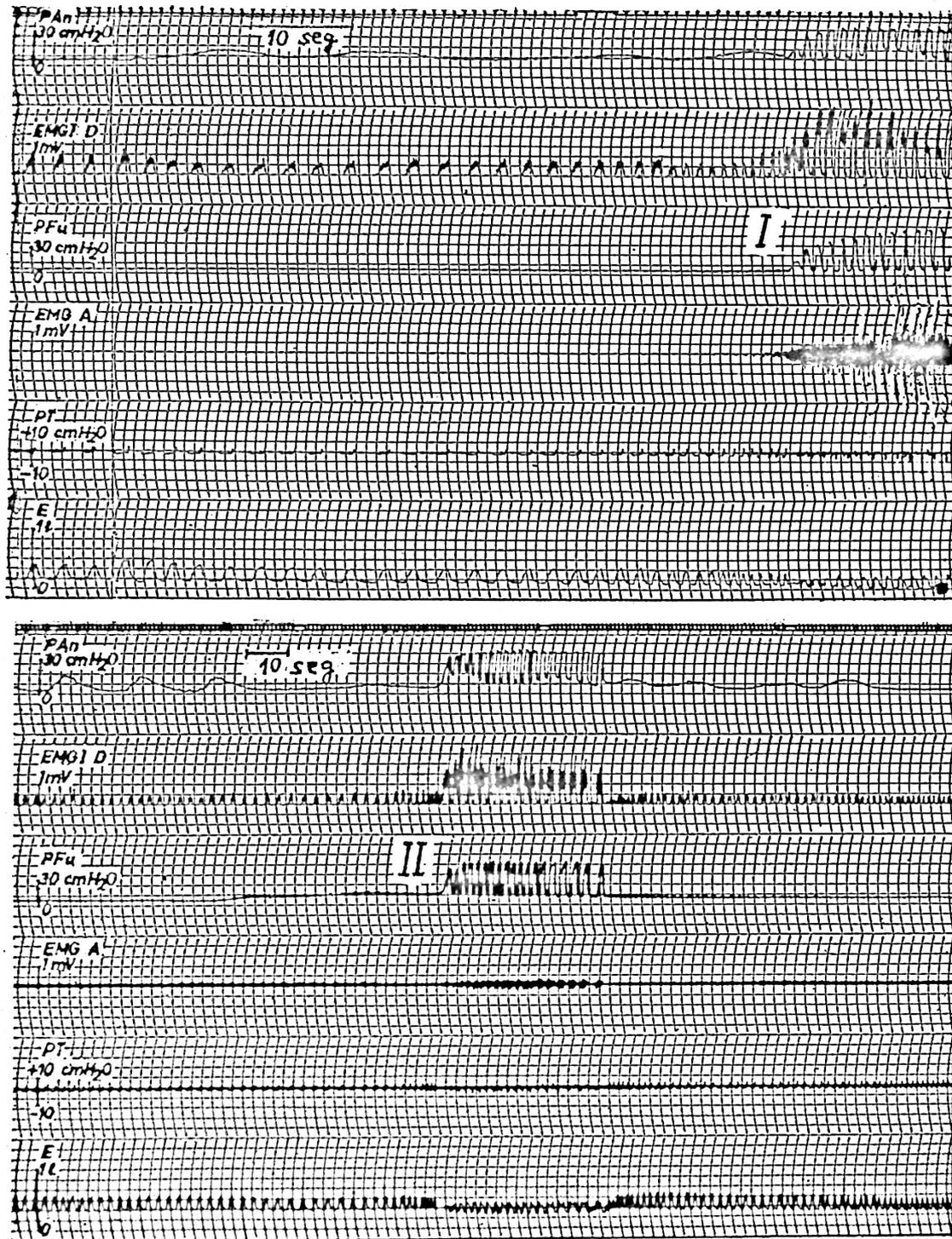


FIG. 6. Gráficas, de arriba abajo: presión en el antro, electromiograma integrado del diafragma, presión en el fundus, electromiograma abdominal, presión traqueal, espirograma. I. Vómito que comienza en fase de relajación del antro. II. Vómito con contracción inicial del antro y relajación del fundus.

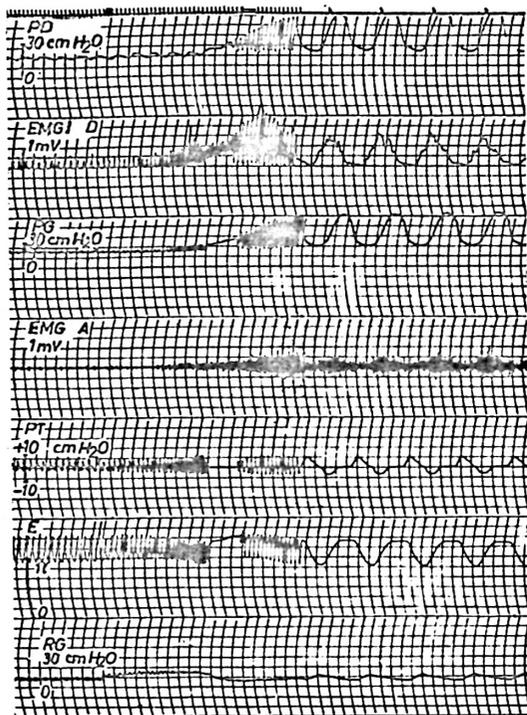


FIG. 7. Gráficas, de arriba abajo: presión en el duodeno, electromiograma integrado del diafragma, presión gástrica, electromiograma abdominal, presión traqueal, espirograma, resistencia de la glotis.

Efecto de la distensión del estómago: aumento de la presión gástrica con relajación duodenal. Aceleración de frecuencia respiratoria con aumento de actividad en el EMG.

dato más llamativo es la persistencia de la actividad del diafragma en la espiración, como un aumento de tono mantenido, y también puede registrarse en el abdominal la persistencia tónica de la contracción en fase inspiratoria.

El aumento de presión gástrica por contracción del estómago — como se observa cuando aparecen marcadas ondas espontáneas — siempre se acompaña de disminución de actividad en el EMG diafragmático y abdominal, con disminución de volumen corriente sin cambio apreciable en la frecuencia (fig. 8).

El aumento de presión en el duodeno, y el aumento de presión en el antro separado del resto del estómago, produce retardo de frecuencia como único efecto claramente apreciable; y la amplitud unas veces aumenta y otras disminuye ligeramente, aunque sólo en una o dos respiraciones en el momento del cambio de presión.

El aumento de presión en la vesícula biliar, pasivamente, por repleción, produce en todos los casos retardo de frecuencia más o menos marcado, con disminución del volumen en general, aunque este cambio en muchos casos es poco marcado. En el trazado EMG se registra disminución de la actividad del diafragma en todos los casos, y tendencia a la contracción abdominal superpuesta al ritmo respiratorio que dura todo el tiempo de la distensión como una elevación de la línea de base.

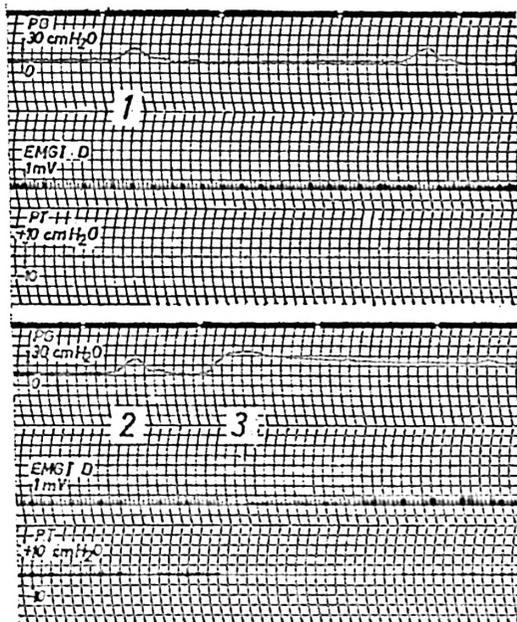


FIG. 8. Gráficas, de arriba abajo: presión gástrica, EMG integrado del diafragma, presión traqueal.

1 y 2. Efecto de la contracción del estómago.
3. Efecto de la distensión gástrica,

EXCITABILIDAD CENTRAL Y RESPUESTA EMÉTICA

Para valorar los factores de facilitación o inhibición, tomamos como referencia la dosis media de apomorfina de control, dando por supuesto que toda influencia que facilite o disminuya la respuesta central tiene que traducirse en un cambio en la dosis emética.

Estudiamos los siguientes tipos de efectos: acciones farmacológicas sobre el nivel troncoencefálico por analépticos conocidos, excitaciones aferentes viscerales, suprimidas por la vagotomía y además supresión de la influencia de otros niveles centrales, por medio de descerebración mediocolicular o protuberancial media.

Determinamos primero la dosis de control, DE_{50} de apomorfina, obteniendo el siguiente valor: 12,1 mcrg/kg.

Después de sección mediocolicular, la DE_{50} resulta 31,4 mcrg/kg, sensiblemente más elevada que en el lote anterior. Obtenemos este dato a partir de los ensayos que detallamos en la tabla siguiente.

TABLE I
Efecto de la apomorfina en perros descerebrados.

N.º de perros	Dosis mcrg/kg	Positivo	Negativo
4	10	0	4
4	20	1	3
4	30	1	3
4	40	4	0

Una vez determinada la dosis en esta valoración, hemos trabajado sistemáticamente con una dosis algo más elevada, de 50 mcrg/kg, porque nos interesaba sobre todo garantizar la seguridad en la respuesta en esta serie de experiencias, cuyo objeto era obtener los resultados descritos anteriormente. En un total de 110 perros, un 6% dejaron de responder a esta dosis, sin diferencia entre sección

mediocolicular y sección protuberancial media.

Para la valoración de la influencia de la acción analéptica sobre la respuesta a la apomorfina, empleamos tres lotes de 18 perros intactos, procediendo del siguiente modo. Administramos primero el analéptico prectamida intramuscular, y en cuanto se observa su efecto sobre los movimientos respiratorios administramos la DE_{50} de apomorfina. Los resultados que exponemos en la siguiente tabla confirman que, como habíamos sugerido anteriormente, con esta dosis se puede provocar el vómito en mayor número de perros cuando están bajo el efecto de una dosis óptima de analéptico. Es decir, hay una dosis óptima potenciadora del efecto de la apomorfina.

TABLE II
Modificación de la respuesta a la DE_{50} de apomorfina por la administración simultánea de distintas dosis de analépticos.

Prectamida mg/kg	% positivo	P
10	77	0,20 a 0,10
30	94	0,02 a 0,01
50	66,6	0,40 a 0,30

Un hecho frecuente, que representa el mismo resultado, es que cuando no hay respuesta a la apomorfina, la inyección de prectamida provoca vómito inmediato sin efecto previo de excitación respiratoria (fig. 9).

Las descargas aferentes originadas en el territorio abdominal, según suponíamos, deben de tener algún efecto sobre la excitabilidad del centro del vómito. Con objeto de estudiar esta posible influencia de las excitaciones de origen gástrico, practicamos la vagotomía en animales normales, en animales previamente preparados con descerebración mediocolicular y en otros, además, con descerebración más caudal, que elimina el centro pneumotáxico.

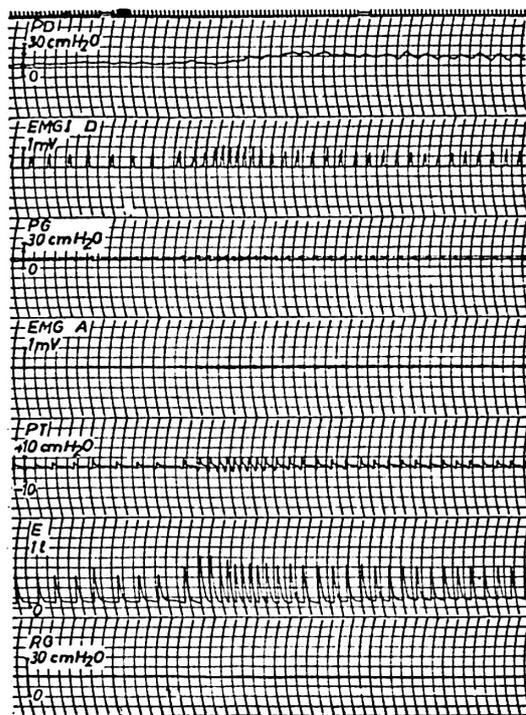


FIG. 9. Gráficas, de arriba abajo : presión en el duodeno, electromiograma integrado del diafragma, presión gástrica, electromiograma abdominal, presión traqueal, espirograma, resistencia de la glotis.

Vómito inmediato a la inyección de analéptico, a los diez minutos de una dosis de apomorfina que no determina vómito.

En todos estos casos, sólo en 3 de 21 hemos conseguido provocar el vómito, y es lógico, por lo tanto, la conclusión de que la vagotomía eleva fuertemente el umbral a la acción emética central. Por otra parte, en uno de estos animales en que se registra vómito después de vagotomía, la respuesta no aparece hasta que se produce la distensión del estómago, y esto hace pensar que participa alguna vía aferente no suprimida por la vagotomía (fig. 10, I y II).

De los 3 perros que responden con vómito después de vagotomía, 2 estaban en respiración apnéusica típica. Este hecho

es sugestivo para interpretar la relación entre centro respiratorio y centro del vómito, porque las contracciones del vómito se producen a un ritmo más rápido, como si se activara en este momento un mecanismo de ritmicidad independiente de la vía aferente pulmonar y del centro pneumotáxico. Por otra parte, en algunos de los perros vagotomizados que no llegaron a vomitar, la apomorfina producía un cambio en la coordinación, de tal manera que durante la fase de apneusis se registraba actividad en el EMG abdominal, mientras que antes de la apomorfina esta actividad, o no se registraba o aparecía sólo en la fase de pausa espiratoria.

Del conjunto de estos resultados podemos formular las conclusiones siguientes. El nivel de integración central del vómito, lo que podríamos considerar como centro emético, responde específicamente a la acción de la apomorfina sobre los quimiorreceptores. Pero el umbral del centro depende de las descargas aferentes vagales.

Discusión

El vómito se puede caracterizar por el tipo de contracción de la prensa abdominal. En este sentido, las experiencias que acabamos de exponer confirman nuestros anteriores resultados: lo esencial del vómito es la contracción sinérgica de músculos antagonistas — principalmente diafragma y músculos espiratorios abdominales —, que origina el aumento de presión abdominal eficaz. Esta respuesta implica una coordinación de contracciones netamente definida, diferente por completo del movimiento respiratorio, y traduce la existencia de un arco reflejo propio. Según nuestros registros, el sincronismo en las contracciones corresponde al efecto obtenido por otros autores con estímulos del nervio pélvico (20), aunque en nuestras experiencias el efecto más importante de este

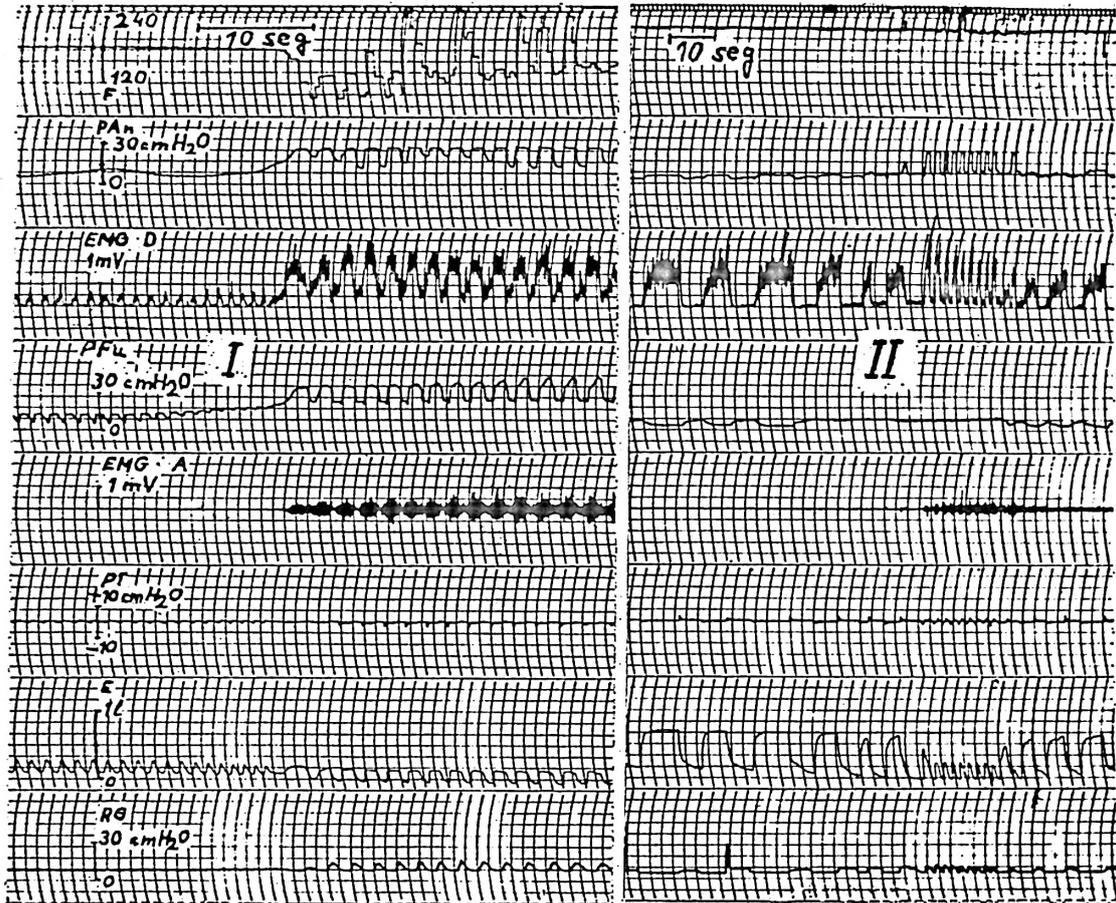


FIG. 10. Gráficas, de arriba abajo : frecuencia cardíaca, presión en el antro, electromiograma integrado de diafragma, presión en el fundus, electromiograma abdominal, presión traqueal, espirograma, resistencia de la glotis. I. Vómito antes de vagotomía. II. Tres horas después de la vagotomía una nueva dosis de apomorfina provoca un nuevo vómito estando el animal en respiración apnéusica. La presión de fundus en (II) no se registró por un defecto momentáneo en el dispositivo mecánico.

tipo se tiene que relacionar con la excitación de receptores gástricos y la vía aferente del vago. La significación de los receptores del estómago en la producción del vómito se ha estudiado sobre todo en relación con estímulos químicos (17), y nuestros resultados anteriores indican que es posible la producción de vómito, o la facilitación del efecto central, por estímulo de otros receptores del estómago, por efecto de la distensión gástri-

ca (11). La disminución de la respuesta por la vagotomía indica además que los receptores viscerales son el origen de descargas que mantienen el nivel de excitabilidad del centro. En cuanto a esta influencia facilitadora, nuestros resultados sugieren que es más importante de lo que se desprende de otras investigaciones (2, 3, 15).

El centro para la integración de estas respuestas ha de identificarse con el cen-

tro del vómito, cuya localización, según BORISON y WANG (2), está en la región correspondiente al núcleo y fascículo solitario y el límite dorsolateral de la formación reticular. El centro recibe excitaciones por fibras, que en un amplio sentido podemos considerar aferentes, originadas en los receptores sensibles a la acción emética central (17, 18, 3, 19, 6, 7, 4, 5, 1, 10, 9, 16, 14). En nuestras experiencias no hemos producido lesiones delimitadas a estas localizaciones, y, sin embargo, hemos observado considerable disminución de la respuesta, lo cual podría significar que la sección practicada ha suprimido la influencia de otros niveles que contribuiría a mantener la excitabilidad de la localización central del vómito. No parece haber diferencia entre sección mediocolicular y sección protuberancial media, pero creemos necesario un estudio de la zona más oral de la protuberancia para valorar su significación en el mecanismo central del vómito.

Uno de los componentes del vómito es la fijación de la posición final inspiratoria, y corresponde a lo observado por excitación directa a nivel del centro emético, con lo que se obtienen respuestas como de apneusis, aunque muy breve (2). Esto sugiere una relación con el centro respiratorio, y también sugiere la importancia del componente apnéusico en la respuesta el hecho de que la apomorfina produzca apneusis con mucha frecuencia, cuando se inyecta en animales con supresión del centro pneumotáxico y vagotomizados. Nuestros registros EMG en respiración apnéusica están de acuerdo con los obtenidos por otros autores (8), y creemos que por su probable utilidad para la interpretación de este fenómeno es conveniente continuar las investigaciones con un estudio más detallado del EMG del diafragma y músculos espiratorios. La importancia que actualmente se concede al centro pneumotáxico (13), junto con la relación que hemos sugerido con el vómito, y teniendo en cuenta

la posibilidad de conexiones en el núcleo reticular oral en relación con reflejos troncoencefálicos que tenemos en estudio, nos ha sugerido continuar las investigaciones para precisar la significación de esta zona protuberancial en el mecanismo central del vómito.

Resumen

En investigaciones experimentales en perros se estudian diversos aspectos del vómito. El efecto de la apomorfina durante la fase de excitación, en el EMG del diafragma, se caracteriza por un aumento de actividad que corresponde a la mayor amplitud inspiratoria, con discreto aumento de la actividad en el EMG abdominal (fig. 1).

Cuando la inyección de apomorfina se hace en animales con sección protuberancial media y después de vagotomía bilateral, desencadena o prolonga la apneusis (fig. 2).

La fase de expulsión del vómito se caracteriza por la enérgica contracción sinérgica del diafragma y músculos espiratorios abdominales (figs. 4, 5, 6, 9, 10). En la fase de prevómito aparece ya la contracción simultánea de músculos antagonistas (figs. 3 y 4), aunque todavía sin tensión muscular suficiente para lograr el vaciamiento gástrico. Durante el vómito por apomorfina se suele registrar un cambio en la motilidad gástrica que se define por la contracción preferente del antro pilórico, con relajación del resto del estómago.

El aumento de presión gástrica, por distensión del estómago, produce en todos los animales aceleración de la frecuencia respiratoria y disminución del volumen corriente (fig. 7). Cuando el aumento de presión gástrica es debido a contracción del estómago, siempre se acompaña de disminución de actividad en el EMG diafragmático y abdominal, con disminución del volumen corriente, sin cambio apreciable en la frecuencia (fig. 8).

El aumento de presión en duodeno y antro separado del resto del estómago determinan un retardo en la frecuencia respiratoria. El aumento de presión en vesícula biliar, además, produce una disminución del volumen corriente (fig. 8).

La descerebración mediocolicular o medio protuberancial determina un aumento de la DI_{50} de apomorfina, que pasa de 12,1 mcrg/kg

en animal intacto, a 31,4 mcrg/kg en animal descerebrado. La administración de prectamida a dosis de 30 mg/kg determina un aumento significativo del número de respuestas a la ED_{50} de apomorfina. Cuando en un animal determinado no se obtiene respuesta con una dosis habitualmente emética de apomorfina, siempre hemos conseguido vómito mediante la administración de prectamida a los 10 minutos de la apomorfina.

La vagotomía bilateral aumenta extraordinariamente el umbral para la apomorfina, habiendo conseguido solamente tres vómitos en una serie de perros vagotomizados (fig. 10), lo que indica que el umbral del centro a los eméticos centrales depende de las descargas aferentes por fibras del vago.

Summary

Central action of apomorphine and potentiation of its emetic effects

The different aspects of the vomit have been studied in experimental investigations on dogs.

The effect of apomorphine during the phase of excitation in the EMG of the diaphragm is characterized by an increase in the activity which corresponds to the greater inspiratory depth, with a discreet increase in the activity in the abdominal EMG (fig. 1).

When apomorphine is injected in animals with a midprotuberantial section and after the bilateral vagotomy, provokes of prolongs apneustic breathing (figure 2).

The phase of the expulsion of the vomit is characterized by violent synergic contraction of both the diaphragm and abdominal expiratory muscles (figs. 4, 5, 6, 9, 10). In the prevomitive phase the simultaneous contraction of antagonist muscles already appears (figs. 3 and 4) although not yet with the sufficient muscular tension to obtain a gastric emptying. During the vomit by apomorphine a change is registered in the gastric motility which is defined by the preferential contraction of the pyloric antrum,

with relaxation of the rest of the stomach.

The increase of gastric pression, caused by the distension of the stomach, produces in all animals the acceleration of the respiratory frequency and the diminution of the tidal volume (fig. 7). When the increase in the gastric pression is due to the contraction of the stomach, it is always accompanied by the diminution of activity in the diaphragmatic and abdominal EMG, with the diminution of the tidal volume, without an appreciable change in the frequency (fig. 8).

The increase of pression in the duodenum and antrum separated from the rest of the stomach, slows down the respiratory frequency. The increase of pression in the gallbladder produces a diminution in the tidal volume (fig. 8).

The midcollicular or midprotuberantial decerebration determines an increase in the ED_{50} of apomorphine which passes from 12.1 mcrg/Kg in an intact animal to 31.4 mcrg/Kg in the decerebrated animal. The administration of dosis of prectamide of 30 mg/Kg determines a significative increase in the number of responses to the ED_{50} of apomorphine. When in animal the response is not obtained with a dosis habitually emetic of apomorphine, we have always obtained the vomit by the administration of prectamide 10 minutes after that of apomorphine.

The bilateral vagotomy increase the threshold for the apomorphine, having obtained only three vomits in the serie of vaguetomized dogs (fig. 10), which shows that the threshold of the emetic center to the central emetics is dependent on the vagale afferent discharges.

Bibliografía

1. BHARGAVA, K. P., P. C. GUPTA y O. M. CHANDRA: *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **134**, 329, 1961.

2. BORISON, H. L., y S. C. WANG : *J. Neurophysiol.*, **12**, 305, 1949.
3. BORISON, H. L., y S. C. WANG : *Pharmacol. Rev.*, **5**, 193, 1953.
4. BORISON, H. L. : *J. Physiol.*, **147**, 172, 1959.
5. BORISON, H. L., R. ROSENSTEIN y W. G. CLARK : *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **180**, 427, 1960.
6. BRIZZEE, K. R., L. M. NEAL y P. M. WILLIAMS : *Am. J. Physiol.*, **180**, 659, 1955.
7. BRIZZEE, K. R. : *Am. J. Physiol.*, **187**, 567, 1956.
8. DESOLE, C., M. L. SOTGIU y O. CASSIANO : *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, **41**, 1133, 1965.
9. GAITONDÉ, B. B., L. E. MCCARTY y H. L. BORISON : *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **147**, 409, 1965.
10. HAYAMA, T., y Y. OGURA : *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **139**, 94, 1963.
11. JIMÉNEZ-VARGAS, J., M. ASIRÓN y J. VOLTAS : *R. esp. Fisiol.*, **22**, 173, 1966.
12. JIMÉNEZ-VARGAS, J., M. ASIRÓN, J. VOLTAS y J. ONAINDÍA : *R. esp. Fisiol.*, **23**, 65, 1967.
13. KAHN, N., y S. C. WANG : *Am. J. Physiol.*, **211**, 520, 1966.
14. PAPP, R. H., H. B. HAWKINS, N. N. SHARE y S. C. WANG : *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **154**, 333, 1966.
15. PENG, M. T., y W. P. PI : *Am. J. Physiol.*, **212**, 131, 1967.
16. SHARE, N. N., C. Y. CHAI y S. C. WANG : *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **147**, 416, 1965.
17. WANG, S. C., y H. L. BORISON : *Am. J. Physiol.*, **164**, 520, 1951.
18. WANG, S. C., y H. L. BORISON : *Gastroenterology*, **22**, 1, 1952.
19. WANG, S. C., y V. V. GLAVIANO : *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **111**, 329, 1954.
20. YAMAMOTO, S. : *Exptl. Neurol.*, **13**, 402, 1966.

