

# EFFECTOS CARDIOVASCULARES DEL BLOQUEO DE LOS RECEPTORES SIMPATICOS BETA

ENRIQUE RUBIO

## INTRODUCCION

El amplio campo de acción farmacológica y terapéutica que ofrecen las catecolaminas, tanto en sus acciones y reacciones, día a día es mucho mayor. Cada nuevo descubrimiento abre nuevos horizontes de investigación y aplicación práctica.

Los estudios para dilucidar los mecanismos por los cuales actúan, han originado multitud de hipótesis y teorías. Ahlquist (1), en 1948, expuso la Teoría de los Receptores Simpáticos "Adrenérgicos que explican muy bien este intrincado problema.

El presente trabajo contribuye al estudio de esta teoría, a propósito del descubrimiento del Alderlín (8), sustancia que bloquearía los receptores beta.

## ACCIONES CARDIOVASCULARES DE LAS CATECOLAMINAS

Nuestro trabajo ha sido realizado usando las tres catecolaminas principales: Adrenalina, Noradrenalina e Isoprenalina (isoproterenol, isopropilnoradrenalina, Isuprel).

La Adrenalina ha sido muy estudiada desde las comunicaciones originales de Dale (11) y de Barger y Dale (7). La Noradrenalina fue aislada y estudiada por von Euler (16). Ambas han sido encontradas

---

\* Tesis presentada por el autor para graduarse como Bachiller en Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Setiembre 1963.

en muchos tejidos y líquidos corporales. La isoprenalina, de marcadas acciones farmacológicas (6, 10), ha sido aislada de las glándulas suprarrenales de gato, mono y hombre (25) y de sangre venosa pulmonar de gato luego de estimular la cadena simpática (26).

Las principales acciones cardiovasculares de las catecolaminas, en el hombre, son las siguientes:

Por vía endovenosa la Adrenalina e isoprenalina son fuertes estimulantes de las propiedades cronotropa e inotropa del corazón (taquicardia y mayor energía de contracción). El efecto taquicardizante de la isoprenalina es más intenso y prolongado, produciendo inquietud del sujeto de experiencia. La Noradrenalina generalmente origina bradicardia de origen reflejo vagal. (16, 18).

La presión arterial es alterada por las tres drogas. Las presiones sistólica y diastólica son aumentadas por la noradrenalina, por vasoconstricción generalizada que no altera, o disminuye poco, el débito cardíaco (16, 18, 37).

La adrenalina produce vasoconstricción de unos territorios y vasodilatación de otros, por lo cual la presión sistólica sube y la presión diastólica disminuye un poco, incrementando el débito cardíaco (18, 37).

La isoprenalina, por producir vasodilatación difusa, origina considerable caída de la resistencia periférica, bajando grandemente la presión diastólica; la presión sistólica sube un poco o se mantiene (10, 18, 37).

Tratando en especial de los vasos que irrigan los músculos esqueléticos, la noradrenalina produce vasoconstricción al administrarla por vía intraarterial (acción directa), mientras que por vía endovenosa hay ligera vasodilatación inicial (5, 16, 19) (acción indirecta por actividad simpática). La isoprenalina produce vasodilatación manifiesta por ambas vías. (18). La adrenalina endovenosa produce vasodilatación marcada inicial, luego vasoconstricción y secundaria vasodilatación que persiste durante su administración. Con infusión intraarterial, la dilatación es sólo transitoria; luego, de acuerdo con la dosis administrativa, retorna a la normalidad o puede producirse vasoconstricción marcada (18, 19).

## TEORIA DE LOS RECEPTORES SIMPATICOS

Explicar los mecanismos de las acciones de las catecolaminas, en especial de la adrenalina, ocasionó muchas dificultades y hechos contradictorios.

Circunscribiéndonos a las acciones cardiovasculares enunciadas en el capítulo anterior, se sabe desde los experimentos de Dale (11) que el efecto presor (vasoconstrictor) es bloqueado por muchas sustancias. Entre estas tenemos los derivados del cornezuelo de centeno, Dibenamina (32), Dibenzilina (4,24), Clorpromazina (23), etc.

Así, la administración previa de Dibenzilina evita el efecto vasopresor de la adrenalina, produciendo marcada vasodilatación con caída de la presión sistémica; efecto comunmente denominado "inversión de la acción de la adrenalina" (4, 19, 24, 37). En consecuencia, el efecto dilatador de la adrenalina es aislado por infusión previa de Dibenzilina. El efecto estimulante sobre el corazón (taquicardia y energía de contracción aumentada) no es modificada por la Dibenzilina y aún al no existir hipertensión y no despertarse reflejos presorreceptores, la taquicardia se manifiesta libre (19).

Como la noradrenalina produce vasoconstricción pura por cualquier vía. La Dibenzilina disminuye o bloquea la respuesta, pero en ningún momento la "invierte" (18, 19, 37).

Después de la Dibenzilina, las acciones de la isoprenalina no son diferentes, aunque puede aumentar algo el efecto vasodilatador (18).

Por la Dibenzilina se determinó así que la noradrenalina sólo posee el efecto constrictor de la adrenalina y que la isoprenalina posee las acciones restantes (vasodilatación, taquicardia, aumento de la energía de contracción cardíaca) (3).

Para explicar las acciones cardiovasculares de la adrenalina, se han enunciado muchas hipótesis comenzando por Dale y Richard (12) que postulaban que arteriolas y capilares respondían en forma diferente; la liberación desde los tejidos por acción de la adrenalina de una sustancia dilatadora, como el ácido láctico (27, 28, 30); la existencia de reflejos nerviosos en la respuesta vasodilatadora (21), etc.

Las anteriores hipótesis explican algunas acciones vasculares de la adrenalina, pero no aclaran las otras en el sistema cardiovascular y en otros territorios del organismo (efectos respiratorios, metabólicos, etc.) Cualquier teoría debe dar explicación satisfactoria de los mecanismos de todas las acciones y además de los efectos después de los bloqueadores.

Una hipótesis que cumple los requisitos anteriores, fue propuesta en 1948 por Ahlquist (1) quien postula existencia de receptores "adrenérgicos" alfa  $\alpha$  y beta  $\beta$  en los sitios de acción de la adrenalina. Posteriormente el concepto de receptores ha sido ampliado para involucrar el sistema parasimpático (20).

De acuerdo a la teoría hay 3 tipos de receptores:

1.— RECEPTORES ALFA  $\alpha$  responsables de la vasoconstricción, son estimulados por la noradrenalina y adrenalina, fáciles de bloquear por dosis moderadas de agentes tipo Dibenamina, Dibenzilina, etc. anulando el efecto constrictor de la adrenalina y reduciendo casi todo el de la noradrenalina.

2.— RECEPTORES BETA  $\beta$  responsables de la vasodilatación a nivel muscular y de la taquicardia y mayor energía de contracción del corazón, muy difíciles de bloquear. Son estimulados por la isoprenalina y por la adrenalina.

3.— RECEPTORES GAMMA  $\gamma$  serían los responsables de la acción dilatadora de la acetilcolina; pueden ser bloqueados por la atropina.

La intervención de los receptores en las acciones de las catecolaminas en los diferentes territorios del organismo, son las siguientes:

RECEPTORES ALFA  $\alpha$ , vasoconstricción en las vísceras y en la piel, contracción de la membrana nictitante, contracción del útero, relajación del intestino, relajación del úreter y estimulación de la dilatación pupilar.

RECEPTORES BETA  $\beta$ , vasodilatación de los vasos musculares, dilatación de los vasos viscerales y coronarios, relajación del útero, relajación de los bronquios, estimulación del miocardio, movilización de los ácidos grasos no esterificados (29, 34, 36), aumento colesterol sanguíneo (33) hiperglicemia (9, 38). Se discute mucho sobre el tipo de receptores presentes en la pared intestinal que producen la relajación. Furchgott (17) ha propuesto un receptor denominado Delta  $\delta$ ; pero tiempo después Ahlquist y Levy (2) negaron lo anterior, por haber encontrado respuestas a receptores alfa y beta en el intestino de perro. Este tópico se encuentra en estudio.

Como podemos ver, los receptores Alfa  $\alpha$  son bloqueados específicamente por la Dibenamina, Dibenzilina etc.

Hasta 1959 no existía sustancia capaz de bloquear los receptores beta  $\beta$ , Powell y Slater (35) describen el D C I (dicloroisopropilnoradrenalina), estudiada después por Morán y Perkins (31). Esta sustancia bloquea bien los receptores beta (9, 31, 34, 35, 37), pero posee acción simpaticomimética propia que limita su aplicación (9, 15, 17, 37, 38).

En Agosto de 1962 Black y Stephenson (8) describen una sustancia que sería bloqueadora específica de los receptores beta  $\beta$  sin acción simpaticomimética propia. Comercialmente se conoce como Alderlin.

Nuestro estudio tiende a demostrar la efectividad del poder bloqueante de esta sustancia, que de ser cierto abre un gran campo de acción experimental y clínico.

El trabajo es de índole experimental, usando perros con registros de presión arterial y frecuencia cardíaca.

### MATERIAL Y METODOS

Se han usado perros corrientes, de diferente sexo y de peso entre 5.3 y 19 Kg.

Previo anestesia con Nembutal endovenoso (30 mg/kg.), se canuló una arteria femoral para registro de la presión arterial con un manómetro de mercurio en quimógrafo. El pulso fue registrado por un cardiotacógrafo constituido en el Laboratorio de Electrónica de la Facultad de Medicina de Trujillo, cuyo circuito era cerrado por la onda R del electrocardiograma en un electrocardiógrafo marca Schwarzer.

Se canuló la vena safena externa para la inyección de las sustancias. Las dosis usadas fueron: Adrenalina, Noradrenalina e Isoprenalina: 3  $\mu$ g/Kg/min., disueltas en solución salina e inyectadas por una bomba de inyección continua (Slow Injection Apparatus, PALMER). El Alderlin se usó en dosis única de 5 mg/Kg. endovenoso. Dibenzilina, 4 mg/Kg., dosis única endovenosa.

Los registros se realizaron cuando la presión y el pulso se estabilizaban durante la inyección de las catecolaminas y después de 30 minutos de la inyección del Alderlin o de Dibenzilina.

El primer grupo tenía los vagos intactos. El segundo grupo fue vagotomizado y el tercero vagotomizado e inyectado con Dibenzilina previamente.

Luego de estabilizada la presión y la frecuencia cardíaca, se procedía a un registro basal y después la inyección de isoprenalina. Cuando el efecto se estabilizaba, se registraban presión y frecuencia cardíaca. Se esperaba a que pasara el efecto de esta droga y cuando se mostraban constantes la presión y el pulso y luego de un registro basal, se inyectaba noradrenalina. En igual forma se procedió para la adrenalina. Después de esta se inyectaba el Alderlin a la dosis citada, en inyección endovenosa rápida y después de esperar 30 minutos se repite

CUADRO Nº 1

Animales con vagos intactos

Peso Kg.	Sexo	Controles antes del Alderlin												Controles después del Alderlin 5 mg/Kg.													
		Isoprenalina				Noradrenalina				Adrenalina				Isoprenalina				Noradrenalina				Adrenalina					
		Latidos car. - Presión arte- diales / min. rial mm. Hg.				Latidos car. - Presión arte- diales / min. rial mm. Hg.				Latidos car. - Presión arte- diales / min. rial mm. Hg.				Latidos car. - Presión arte- diales / min. rial mm. Hg.				Latidos car. - Presión arte- diales / min. rial mm. Hg.				Latidos car. - Presión arte- diales / min. rial mm. Hg.					
B	E	E	E	B	E	E	E	B	E	E	E	B	E	E	E	B	E	E	E	B	E	E	E	B	E	E	E
5.3	♀	150	214	140	90	150	150	122	186	150	160	128	180	78	90	74	70	78	78	70	162	78	50	74	200		
11.6	♀	168	213	130	70	162	148	130	210	160	144	128	214	118	156	108	100	120	78	110	224	122	50	106	230		
13	♂	180	248	140	50	180	144	130	200	180	152	128	180	116	128	130	120	120	108	136	200	120	80	136	230		
7.1	♀	142	204	103	72	150	130	114	188	148	144	100	196	116	118	90	90	122	110	92	186	116	102	88	210		
• 13.5	♂	180	250	123	64	174	162	126	170	180	126	130	188	132	144	100	102	132	114	98	168	132	66	102	188		
13.2	♂	186	254	108	36	188	150	112	148	188	106	110	182	144	154	80	84	150	144	82	148	144	93	94	180		
8.3	♂	156	194	110	60	142	112	98	146	150	102	100	102	120	134	78	70	122	104	78	150	124	84	82	184		
** 10.8	♀	134	208	160	54	138	130	156	190	140	134	148	180	94	112	98	90	90	90	114	192	96	76	98	220		
** 7.1	♂	136	178	112	34	134	92	110	186	132	102	104	202	86	106	96	78	92	64	98	192	84	60	90	224		
9.1	♀	152	204	108	42	140	100	112	154	148	94	110	166	116	132	80	66	120	102	82	156	124	82	84	192		
Promedio		158.4	216.7	124.2	57.2	155.8	131.8	121	177.8	157.6	126.4	118.6	185	112	127.4	93.4	86.4	114.6	99.2	95	177.6	114	75.5	95.4	207		
D. S.		19.1	28.6	13.4	17.6	19.1	23.5	15.9	22.2	18.8	23.3	16	15.7	20.3	21.3	17	17	21.6	22.8	19.8	25.2	21.2	16.2	17.2	20.9		
E. S.		0.03	8.1	5.3	5.7	6.04	7.4	5.02	7.02	5.9	7.3	5.09	4.9	6.4	6.7	5.3	5.3	6.8	7.2	6.3	7.9	6.7	5.1	5.4	2.1		
P.		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001		

B = Controles basales antes de la inyección de las catecolaminas

E = Controles durante la inyección de las catecolaminas

Dosis de las catecolaminas = 3 ug/Kg/min.

\* = Gráfica Nº 1

\*\* = Gráfica Nº 2

\*\*\* = Gráfica Nº 3

CUADRO Nº 2

Animales Vagotomizados

Peso Kg.	Sexo	Controles antes del Alderlin						Controles después del Alderlin 5 mg/Kg.																	
		Isoprenalina			Noradrenalina			Adrenalina			Isoprenalina			Noradrenalina			Adrenalina								
		B	E	E	B	E	E	B	E	E	B	E	E	B	E	E	B	E	E						
8.5	♀	150	192	106	86	156	156	108	188	148	168	106	222	120	138	103	100	128	130	98	204	126	144	104	232
10.2	♀	130	220	120	76	128	132	136	228	130	180	120	244	106	120	92	90	102	98	100	230	102	108	92	250
6.7	♂	166	270	138	64	186	192	140	236	176	210	140	258	138	150	122	120	132	138	120	234	136	136	116	266
13.4	♂	144	206	126	70	138	142	128	210	138	202	128	250	98	128	102	100	98	96	100	212	98	110	100	254
13.7	♂	176	216	142	94	170	172	138	152	174	206	138	188	126	134	120	130	128	146	120	178	130	146	120	232
7.2	♀	124	190	138	84	124	116	140	220	122	120	140	240	78	90	120	106	74	76	128	222	74	88	124	280
• 7	♀	132	200	128	50	134	142	118	173	132	176	122	192	96	124	112	104	98	96	110	198	98	106	102	215
• 9	♂	156	244	132	66	158	155	130	178	150	188	138	208	124	150	100	108	130	128	108	190	124	148	98	240
•• 6.2	♂	168	230	138	72	168	164	142	200	168	180	138	214	120	140	98	90	122	120	98	202	124	126	88	240
17	♂	166	230	100	38	164	158	106	180	162	180	108	206	122	146	80	68	126	122	80	170	134	132	84	214
Promedio		153.2	220	126.8	70	152.6	153	126.6	186.5	150	181	127.4	222.2	113	132	105.2	101.6	114.4	114.4	106	204	113.6	124.2	103.8	242.3
D. S.		20.87	24.85	14.23	16.8	22.19	21.34	13.46	26.91	16.55	25.1	13.4	24.62	17.82	18.06	13.6	17.08	20.23	21.54	13.69	21.17	19.26	20.14	12.62	20.95
E. S.		6.6	7.86	4.5	5.31	7.02	6.75	4.26	8.51	5.23	7.94	4.24	7.79	5.63	5.71	4.3	5.39	6.4	6.81	4.33	6.69	6.09	6.37	3.99	6.82
E. P.		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.8-0.9	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.2-0.3	< 0.001	< 0.9	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

B = Controles basales antes de la inyección de las catecolaminas

E = Controles durante la inyección de las catecolaminas

Dosis de las catecolaminas = 3 µg/Kg/min.

\* = Gráfica Nº 4

•• = Gráfica Nº 5

••• = Gráfica Nº 6

CUADRO Nº 3

Animales Vagotomizados más Dibeuzilina 4 mg/Kg.

Peso Kg.	Sexo	Controles antes del Alderlin						Controles después del Alderlin 5 mg/Kg.																									
		Isoprenalina			Noradrenalina			Adrenalina			Isoprenalina			Noradrenalina			Adrenalina																
		Latidos car. Presión arte- dialcos / min. rial mm.Hg.						Latidos car. Presión arte- dialcos / min. rial mm.Hg.						Latidos car. Presión arte- dialcos / min. rial mm.Hg.						Latidos car. Presión arte- dialcos / min. rial mm.Hg.													
B	E	B	E	B	E	B	E	B	E	B	E	B	E	B	E	B	E	B	E	B	E	B	E	B	E	B	E	B	E	B	E		
* 11	♂	136	200	108	54	136	130	108	160	138	150	108	86	88	102	110	100	88	88	104	170	86	88	110	186	86	88	110	186	86	88	110	186
* 10	♂	166	228	112	58	156	154	103	128	156	182	104	88	120	148	86	78	118	116	88	144	116	118	88	184	116	118	88	184	116	118	88	184
8.3	♂	132	222	124	50	132	132	114	134	132	156	124	56	68	80	158	112	78	78	130	160	74	78	128	196	74	78	128	196	74	78	128	196
10.5	♂	122	202	114	72	124	120	124	156	126	148	118	96	70	78	106	116	70	72	110	162	72	72	120	178	72	72	120	178	72	72	120	178
	Promedio	139	213	114.5	58.5	137	134	112.5	145	138	159	113.2	81.5	86.5	102	109.5	101.5	88.5	88.5	108	159	87	89	111.5	186	87	89	111.5	186	87	89	111.5	186
	D. S.	18.93	14.02	6.81	9.57	13.46	14.32	8.88	16.37	12.96	15.71	91.14	17.54	24.07	19.8	20.55	17.07	18.91	17.06	17.35	15.07	20.29	20.41	17.31	7.48	20.29	20.41	17.31	7.48	20.29	20.41	17.31	7.48
	E. S.	9.477	7.01	3.4	4.78	6.73	7.16	4.44	8.19	6.48	7.85	4.57	8.77	12.04	9.89	10.28	8.53	9.45	8.53	8.68	7.53	10.19	10.2	8.66	3.74	10.19	10.2	8.66	3.74	10.19	10.2	8.66	3.74
	P.	< 0.01	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.1-0.2	< 0.02	< 0.02	< 0.02	0.01	0.05-0.1	0.05-0.1	0.05-0.1	0.05-0.1	0.3-0.4	0.3-0.4	0.3-0.4	< 0.9	< 0.9	0.01	0.01	0.1-0.2	0.1-0.2	0.01	0.01	0.1-0.2	0.1-0.2	0.01	0.01				

B = Controles basales antes de la inyección de las catecolaminas

E = Controles durante la inyección de las catecolaminas

Dosis de las catecolaminas = 3 µg/Kg/min.

\* = Gráfica Nº 7

\* = Gráfica Nº 8

la serie de inyecciones teniendo siempre registros basales previos.

El Alderlin fue obsequiado por Imperial Chemical Industries, Ltd. de Londres, Inglaterra. La Dibenzilina por los Laboratorios Smith Kline & French de Filadelfia U. S. A., la isoprenalina por los Laboratorios Winthrop, de New York, U. S. A.

Se usó noradrenalina cristalizada (bitartrato de l-arterenol fabricada por Nutritional Biochemicals Corporation, Ohio, U. S. A.) y adrenalina cristalizada (Laboratorios Merck, Alemania).

El trabajo se realizó en el Laboratorio del Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina de Trujillo.

## RESULTADOS

Todos los resultados han sido agrupados y realizados los cálculos estadísticos correspondientes (13, 22).

*Animales con vagos intactos.* Este grupo comprendió 10 animales. Los resultados se resumen en las Gráficas N° 1, 2, 3 y cuadros N° 1, 4 y 1° columna del 7.

*Antes de usar Alderlin.* La presión basal en promedio fue de  $121 \pm 2.96$  mmHg. y los látidos cardíacos basales fueron de  $157 \pm 3.37$ /min.

*Isoprenalina:* en todos los perros ocasionó caída de la presión arterial hasta  $57.2 \pm 5.7$  mmHg. Los látidos cardíacos aumentaron hasta  $216.7 \pm 8.1$ /min. que representa una taquicardia de 36.09%.

*Noradrenalina:* la presión arterial aumentó en todos hasta  $177.8 \pm 7.02$  mmHg. y los látidos cardíacos disminuyeron hasta  $131.8 \pm 7.4$ /min. que representa bradicardia de 15. 71%.

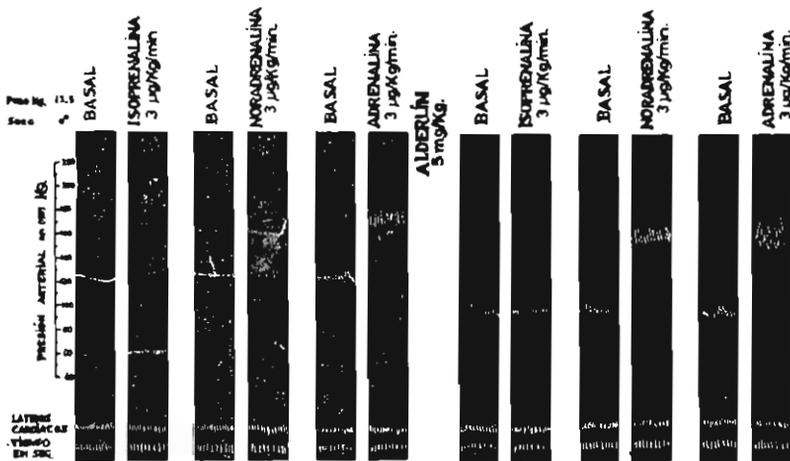
*Adrenalina:* la presión arterial aumentó hasta  $185 \pm 4.9$  mmHg. y la frecuencia cardíaca disminuyó hasta  $126.4 \pm 7.3$ /min. que representa bradicardia de 17.94%.

*Después del Alderlin.* En general la presión basal disminuyó hasta  $94.9 \pm 3.19$  mmHg. Los latidos cardíacos disminuyeron hasta  $113.5 \pm 3.71$ /min.

*Isoprenalina:* La presión arterial disminuyó hasta  $86.4 \pm 5.3$  mmHg. y la frecuencia cardíaca aumentó hasta  $127.4 \pm 6.7$ /min. que representa taquicardia de 13.25%.

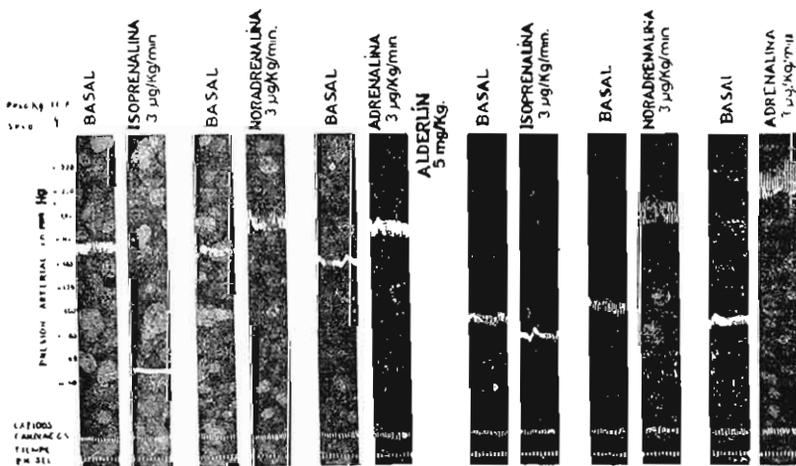
## Gráfica N° 1

## ANIMAL CON VAGOS INTACTOS



## Gráfica N° 2

## ANIMAL CON VAGOS INTACTOS



*Noradrenalina:* la presión arterial subió hasta  $177.6 \pm 7.9$  mmHg., siendo igual a la obtenida antes del Alderlin. La frecuencia cardíaca disminuyó hasta  $99.2 \pm 7.2$ /min. que representa bradicardia de 14.59%.

*Adrenalina:* la presión arterial subió hasta  $207 \pm 2$  mmHg. siendo  $22 \pm 3.8$  mmHg. mayor que la obtenida antes del Alderlin. La frecuencia cardíaca disminuyó hasta  $75.5 \pm 5.1$ /min. que representa bradicardia de 33.5%.

*Animales vagotomizados.* Este grupo comprende 10 animales. Los resultados se exponen en los cuadros N° 2, 5 y 2° columna del 7; y en las Gráficas N° 4, 5 y 6.

*Antes de usar Alderlin.* La presión basal fue de  $127.6 \pm 2.42$  mmHg. La frecuencia cardíaca basal fue de  $151.9 \pm 4.02$  latidos por minuto.

*Isoprenalina:* la presión arterial bajó hasta  $70 \pm 5.31$  mmHg. los latidos cardíacos aumentaron hasta  $220 \pm 7.86$ /min., que representa taquicardia de 44.59%.

*Noradrenalina:* la presión arterial aumentó hasta  $196.5 \pm 8.51$  mmHg. la frecuencia cardíaca fue de  $153 \pm 6.75$ /min.

*Adrenalina:* la presión arterial aumentó hasta  $222.2 \pm 7.79$  mmHg. la frecuencia cardíaca aumentó hasta  $181 \pm 7.94$  que representa taquicardia de 21.13%.

*Después del Alderlin.* La presión arterial basal disminuyó hasta  $105 \pm 2.35$  mmHg. Los latidos cardíacos disminuyeron hasta  $113.6 \pm 4.19$ /min.

*Isoprenalina:* la presión arterial disminuyó hasta  $101.6 \pm 5.39$  mmHg. y la frecuencia cardíaca aumentó hasta  $132 \pm 5.71$ /min. que representa taquicardia de 17.36%.

*Noradrenalina:* la presión arterial aumentó hasta  $204 \pm 6.69$  mmHg., lo cual es 7.5 mmHg. mayor que antes del Alderlin, aumento sin valor estadístico. La frecuencia cardíaca fue de  $114.4 \pm 6.81$ /min.; sin variación con lo basal.

*Adrenalina:* la presión arterial subió hasta  $242.3 \pm 6.62$  mmHg. que representa 20 mmHg. mayor que lo obtenido antes del Alderlin. La

CUADRO N° 4: datos tomados del cuadro N°1

Animales con vagos intactos

Acción del Alderlín 5 mg/Kg.

Peso Kg.	Sexo	Isoprenalina				Noradrenalina				Adrenalina			
		% de variación latidos card.		Pres. arter. mm. Hg.		% de variación latidos card.		Pres. arter. mm. Hg.		% de variación latidos card.		Pres. arter. mm. Hg.	
		A	D	A	D	A	D	A	D	A	D	A	D
5.3	♀	42.66	14.35	90	70	0.00	0.00	186	162	-6.60	28.20	180	200
11.6	♀	26.78	22.20	70	100	9.87	35.00	210	224	10.00	59.01	214	230
13	♂	37.77	10.34	50	120	20.00	10.00	200	200	15.55	33.33	180	236
7.1	♀	43.66	1.72	72	90	13.33	9.83	188	186	1.70	12.06	196	210
13.5	♂	38.88	9.09	64	102	6.89	13.68	170	168	20.20	50.00	188	188
13.2	♂	36.55	6.94	36	84	20.21	4.00	148	146	43.61	35.41	182	180
8.3	♂	24.35	11.65	60	70	21.12	14.74	146	150	32.00	35.48	162	184
10.8	♀	55.22	19.14	54	84	5.79	0.00	190	192	4.28	20.83	180	226
7.1	♂	20.88	23.25	34	78	31.34	43.75	186	192	22.72	27.27	202	224
9.1	♀	34.21	19.79	42	66	28.57	15.00	154	156	26.48	33.87	166	192
Promedio		36.09	13.25	57.2	86.4	15.71	14.59	177.8	177.8	17.97	33.55	185	207
D. S.		9.64	5.07	17.0	17	10.21	14.31	22.2	22.8	16.15	13.4	15.7	20.9
E. S.		3.05	1.6	5.7	5.3	3.23	4.53	7.02	7.2	5.11	4.25	4.9	2.1
P.		< 0.001	< 0.01	< 0.01	< 0.01	0.7-0.8	0.5-0.6	0.5-0.6	0.5-0.6	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01

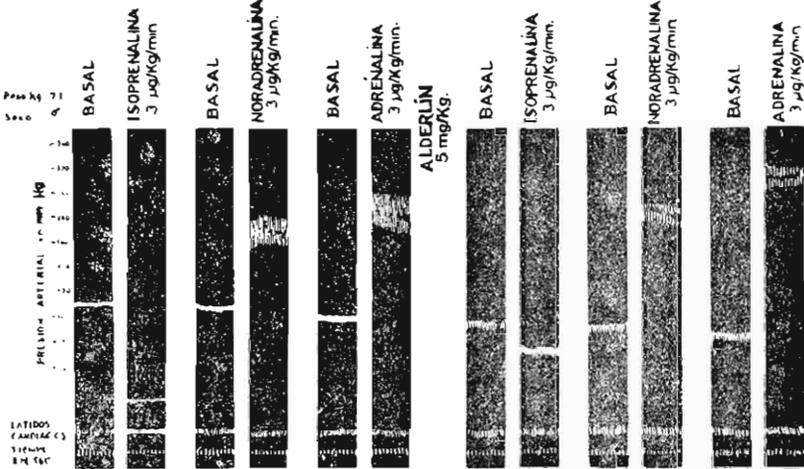
A = Resultados obtenidos antes de inyectar Alderlín.

D = Resultados obtenidos después de inyectar Alderlín.

Dosis de las catecolaminas = 3 ug./Kg./min.

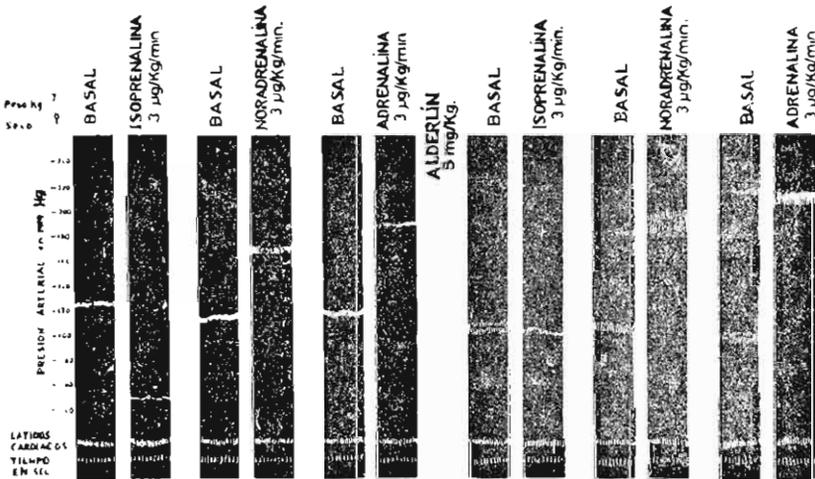
### Gráfica N° 3

#### ANIMAL CON VAGÓS INTACTOS



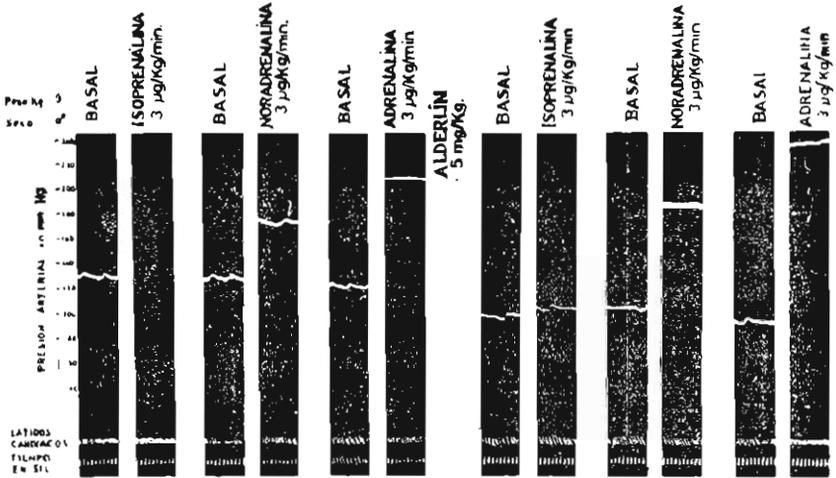
### Gráfica N° 4

#### ANIMAL VAGOTOMIZADO



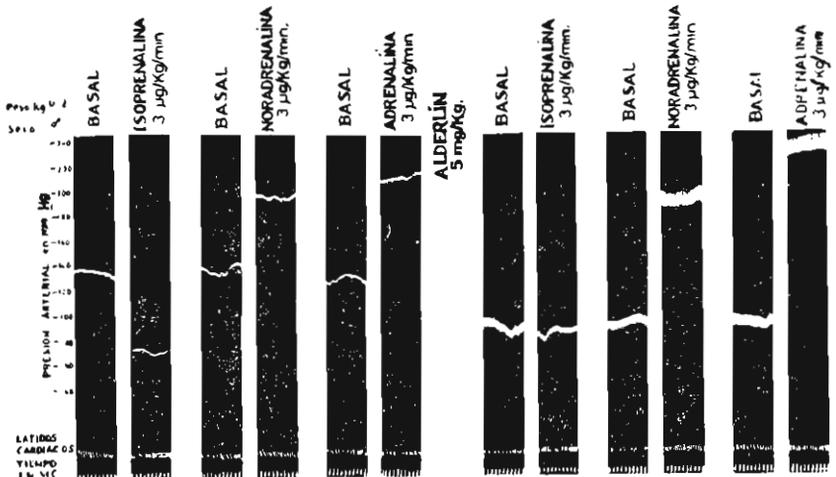
### Gráfica N° 5

#### ANIMAL VAGOTOMIZADO



### Gráfica N° 6

#### ANIMAL VAGOTOMIZADO



**CUADRO N° 5: datos tomados del cuadro N°2**

**Animales Vagotomizados**

Acción del Alderlin 5 mg./Kg.

Peso Kg.	Sexo	Isoprenalina			Noradrenalina			Adrenalina					
		% de variación latidos card.			% de variación latidos card.			% de variación latidos card.					
		A	D	Pres. arter. mm. Hg.	A	D	Pres. arter. mm. Hg.	A	D	Pres. arter. mm. Hg.			
8.5	♀	28.00	15.00	86	100	0.00	-1.56	188	204	13.51	14.28	222	232
10.5	♀	69.23	11.11	76	90	-3.12	3.92	228	230	38.46	5.88	244	250
6.7	♂	45.16	8.69	64	120	-3.22	0.00	236	234	19.31	0.00	258	266
13.4	♂	43.05	30.61	70	100	-2.89	2.04	210	212	46.37	12.24	250	254
13.7	♂	23.86	6.34	94	130	-1.16	-9.37	152	178	18.39	10.00	188	232
7.2	♂	53.22	15.38	84	106	6.45	-2.63	220	222	1.66	18.91	240	280
7	♀	51.51	29.16	50	104	-5.03	2.04	173	198	33.33	8.16	192	215
9	♂	55.41	20.95	66	108	1.28	1.53	178	190	25.33	17.74	208	240
6.2	♂	33.90	16.56	72	90	2.38	1.66	200	202	7.14	1.61	214	240
17	♂	38.55	19.67	38	68	6.65	3.17	180	170	11.11	6.45	206	214
Promedio		44.59	17.36	70	101.6	0.33	0.1	196.5	204	21.13	9.53	222.2	242.3
D. S.		13.73	6.07	16.8	17.03	3.59	1.22	26.91	21.71	14.85	6.36	24.62	20.95
E. S.		4.34	1.92	5.31	5.39	1.14	0.37	8.51	6.69	4.7	2.01	7.79	6.62
P.		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.1-0.2	0.5-0.6	< 0.05	< 0.01	< 0.05	< 0.01	< 0.01	< 0.01

A = Resultados obtenidos antes de inyectar Alderlin.

D = Resultados obtenidos después de inyectar Alderlin.

Dosis de las catecolaminas = 3 ug./Kg./min.

CUADRO N° 6: datos tomados del cuadro N° 3

Animales Vagotomizados más Dibenzilina 4 mg/Kg.

Acción del Alderlin 5 mg/Kg.

Peso Kg.	Sexo	Isoprenalina				Noradrenalina				Adrenalina			
		% de variación latidos card.		Pres. arter. mm. Hg.		% de variación latidos card.		Pres. arter. mm. Hg.		% de variación latidos card.		Pres. arter. mm. Hg.	
		A	D	A	D	A	D	A	D	A	D	A	D
11	♂	47.05	15.90	54	100	4.41	0.00	160	170	8.69	2.43	86	186
19	♂	37.34	23.33	58	78	1.28	1.68	128	144	16.66	1.72	88	188
8.3	♂	68.16	17.64	50	112	0.00	0.00	134	160	18.18	5.41	56	196
10.5	♂	65.67	11.42	72	116	3.22	2.85	158	162	17.46	0.00	96	174
Promedio		54.56	17.07	58.5	101.5	2.23	0.24	145	159	15.25	2.39	81.5	186
D. S.		14.81	4.92	9.57	17.07	1.95	1.88	16.37	15.07	4.41	2.25	17.54	7.43
E. S.		7.4	2.46	4.78	8.53	0.97	0.97	8.19	7.53	2.22	1.14	8.77	3.74
P.		< 0.02		< 0.02		0.2-0.3		0.05-0.1		< 0.02		< 0.01	

A = Resultados obtenidos antes de la inyección de Alderlin.

D = Resultados obtenidos después de la inyección de Alderlin.

Dosis de las catecolaminas = 3 vg/kg/min.

frecuencia cardíaca aumentó hasta  $124.2 \pm 6.37/\text{min.}$  que representa taquicardia de 9.53%.

*Animales Vagotomizados + Dibenzilina 4mg/Kg.* Este grupo comprende 4 animales. Los resultados se resumen en los cuadros N° 5, 6 y 3° columna del 7; y en las Gráficas N° 7 y 8.

*Antes de usar Alderlin.* La presión arterial basal fue de  $113.5 \pm 3.76$  mmHg. La frecuencia cardíaca basal fue de  $138 \pm 3.93/\text{min.}$

*Isoprenalina:* la presión arterial bajó hasta  $58.5 \pm 4.78$  mmHg. y la frecuencia cardíaca aumentó hasta  $213 \pm 7.08/\text{min.}$  que representa taquicardia de 54.56%.

*Noradrenalina:* la presión arterial subió hasta  $145 \pm 8.19$  mmHg. y la frecuencia cardíaca fue de  $134 \pm 7.4/\text{min.}$

*Adrenalina:* la presión arterial bajó hasta  $81.5 \pm 8.77$  mmHg. y la frecuencia cardíaca aumentó hasta  $159 \pm 7.85/\text{min.}$ , que representa taquicardia de 15.21%.

*Después del Alderlin.* La presión arterial basal disminuyó hasta  $109.66 \pm 6.34$  mmHg. y la frecuencia cardíaca basal disminuyó hasta  $87.33 \pm 5.71/\text{min.}$

*Isoprenalina:* la presión arterial disminuyó hasta  $101.5 \pm 8.59$  mmHg. La frecuencia cardíaca aumentó hasta  $102 \pm 9.08/\text{min.}$ , que representa taquicardia de 17.07%.

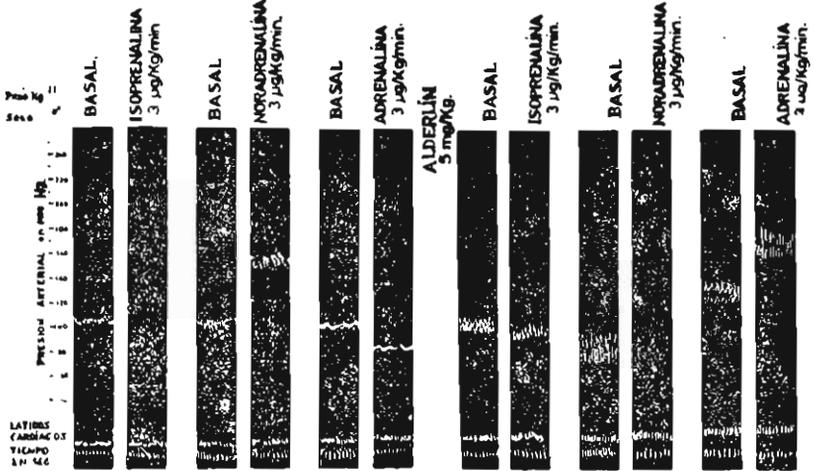
*Noradrenalina:* la presión arterial aumentó hasta  $159 \pm 7.53$  mmHg. que representa 14 mmHg. mayor que antes del Alderlin, pero sin valor estadístico. La frecuencia cardíaca fue de  $88.5 \pm 5.59/\text{min.}$ , semejante al resultado antes del Alderlin.

*Adrenalina:* la presión arterial aumentó hasta  $186 \pm 3.44$  mmHg. la frecuencia cardíaca aumentó hasta  $89 \pm 10.2/\text{min.}$  que representa taquicardia de 2.39%.

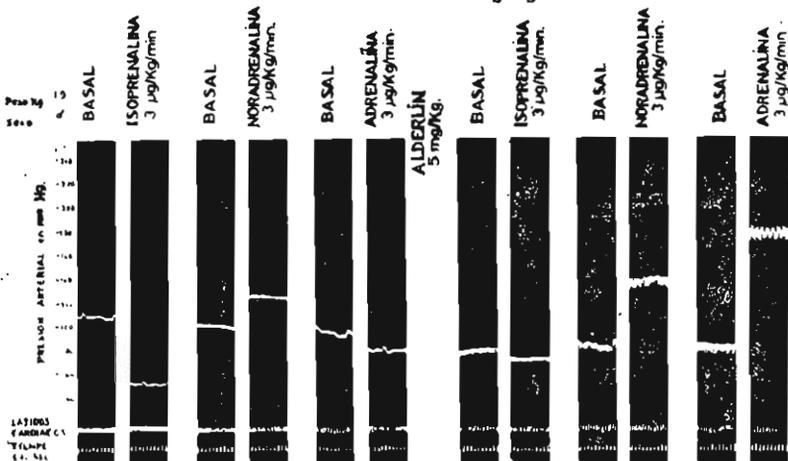
## DISCUSION Y COMENTARIOS

Los receptores beta son responsables de la vasodilatación vascular y de la taquicardia (1, 3, 17, 18), en consecuencia, su bloqueo debe

**Gráfica N° 7**  
**ANIMAL VAGOTOMIZADO**  
**MAS DIBENZILINA 4mg/Kg.**



**Gráfica N° 8**  
**ANIMAL VAGOTOMIZADO**  
**MAS DIBENZILINA 4mg/Kg.**



tener repercusiones sobre estas acciones, sin interferir con la vasoconstricción.

La frecuencia cardíaca basal de nuestras experiencias fue afectada por el Alderlín, originando bradicardia marcada. Así, en los animales con vagos intactos bajó de  $1572 \pm 3.3$  a  $113.5 \pm 3.7$  (28 %); en los animales vagotomizados bajó de  $151.9 \pm 4.02$  a  $113.6 \pm 4.19$  (25 %), y en los animales vagotomizados más Dibenzilina bajó de  $138 \pm 3.9$  a  $87.3 \pm 5.71$  (37 %). Esta bradicardia se debería a bloqueo de los receptores beta del corazón (8).

La presión arterial basal también fue disminuida en nuestras experiencias. En los animales con vagos intactos bajó de  $121.2 \pm 2.96$  a  $94.9 \pm 3.19$  mm. Hg. (22 %); en los animales vagotomizados bajó de  $127.6 \pm 2.4$  a  $105 \pm 2.35$  mm. Hg. (18%), y en los animales vagotomizados más Dibenzilina bajó de  $113.5 \pm 3.76$  a  $109.66 \pm 6.35$  mm. Hg., (7%). Esta caída de la presión sistémica se debería a vasodilatación periférica y quizá a disminución del débito cardíaco (8).

La isoprenalina en todas las condiciones produce taquicardia y disminución de la presión arterial. Este último efecto se debería a la vasodilatación general que produce con disminución de la resistencia periférica (10). Este resultado es constante, siendo diferente al encontrado en el hombre en el cual la presión sistólica no cae o aun aumenta ligeramente, si disminuye, la presión diastólica (10). Quizá la taquicardia extrema contribuya a disminuir el volumen sistólico. De acuerdo con la literatura (1, 3, 8, 10, 14, 18, 20, 34, 35) y con nuestros resultados, la isoprenalina es estimulante exclusivo de los receptores beta efecto muy importante para dilucidar la acción del Alderlín y sustancias afines. Su administración previa casi hace desaparecer la caída de la presión arterial y el aumento de la frecuencia cardíaca. Como la taquicardia es mediada por los receptores beta  $\beta$ , al producirse en menor grado podemos decir que han sido bloqueados casi totalmente por los 5 mg. de Alderlín/Kg de peso. De manera semejante la presión arterial cae menos si hay menor vasodilatación y como la vasodilatación (disminución de la resistencia periférica) es mediada por los receptores beta, podemos decir que el Alderlín actúa bloqueándolos. En consecuencia, 5 mg. de Alderlín/ Kg. casi bloquean los receptores beta, impidiendo así el total efecto de las 3 ug. de isoprenalina/Kg/min. Estos resultados están de acuerdo con los encontrados por Black y Stephenson en 1962 (8) que la inyección de 2.5 mg. de Alderlín/Kg. reduce en 57% la taquicardia ocasionada por la isoprenalina y que 5 mg. de Alderlín/Kg. la reducen en 90%.

La noradrenalina en los animales con vagos intactos produjo bradicardia de orden de 15.71% y subida de la presión arterial hasta  $177.8 \pm 7.02$  mm. Hg. En los animales vagotomizados en ningún momento se manifestó bradicardia, subiendo la presión arterial hasta  $196.5 \pm 8.5$ . Tenemos así la confirmación que la noradrenalina no es taquicardizante, produciendo bradicardia por reflejo vagal. En los animales que recibieron Dibenzilina, la noradrenalina siempre manifestó efecto vasoconstrictor, demostrado por el aumento de la presión arterial hasta  $145. \pm 8.19$  mm. Hg., menor que el obtenido en los animales con vagos intactos o vagotomizados simples. De esta manera vemos que la Dibenzilina a la dosis usada, 4 mg/Kg., sólo bloquea parcialmente los receptores alfa, efecto observado aún con 10 mg/Kg. (37). La frecuencia cardíaca no se modificó significativamente.

Luego de la inyección de Alderlín, en los animales con vagos intactos la noradrenalina continúa produciendo bradicardia, pero de porcentaje semejante a la observada antes. En los vagotomizados y vagotomizados más Dibenzilina, no hay variación significativa de la frecuencia cardíaca por la noradrenalina después de inyectar Alderlín. La elevación de la presión arterial es semejante antes y después del Alderlín en los tres grupos. En consecuencia, la administración de 5 mg. de Alderlín/Kg. no altera los efectos cardiovasculares de 3 ug. de noradrenalina/Kg. de peso/min. Estos resultados confirman que la noradrenalina estimula únicamente los receptores alfa (1, 3, 17, 18, 20, 37) y que el Alderlín no tiene acción sobre dichos receptores.

La adrenalina merece estudio muy detenido en sus acciones. La frecuencia cardíaca en los animales con vagos intactos disminuyó en 17.94%, pero en los animales vagotomizados y vagotomizados más Dibenzilina se obtiene taquicardia de 21.13% y 15.25% respectivamente. Vemos así que la bradicardia es por reflejo vagal; la verdadera acción es taquicardizante o sea, estímulo de los receptores beta cardíacos. Después de Alderlín, en los animales con vagos intactos se observa mayor bradicardia, del orden de 33.5%, mientras en los vagotomizados y vagotomizados más Dibenzilina continúa produciendo ligera taquicardia de 9.5% y 2.3% respectivamente. Los reflejos vagales, por tanto, actúan con mayor intensidad después del Alderlín, por disminución del efecto taquicardizante de la adrenalina que normalmente frena los reflejos citados, observable en los animales vagotomizados en general. En consecuencia, la adrenalina es taquicardizante (estimulante de los receptores beta intracardíacos) (1, 3, 17, 18, 20), y el Alderlín bloquea la mayor parte de ese efecto. La bradicardia del animal con vagos intactos antes y después del Alderlín es de origen reflejo vagal.

CUADRO Nº 7

Controles Basales

Acción del Alderlin 5 mg./Kg.

Animales con vagos intactos				Animales vagotomizados			
Latidos cardiacos/min.		Presión arterial mm. Hg.		Latidos cardiacos/min.		Presión arterial mm. Hg.	
A	D	A	D	A	D	A	D
150	78	140	74	150	120	106	106
168	118	130	108	130	108	120	92
780	116	140	130	186	138	138	122
142	116	106	90	144	98	126	102
180	132	128	100	176	126	142	120
186	144	108	80	124	78	138	120
156	120	110	78	132	96	128	112
134	94	160	98	156	124	132	100
136	86	112	96	168	120	138	98
152	116	108	80	166	122	100	80
150	78	122	70	156	128	108	98
162	120	130	110	128	102	136	100
180	120	130	136	186	138	140	120
150	122	114	92	138	98	128	100
174	132	126	98	170	128	138	120
188	150	112	82	124	74	140	126
142	122	98	78	134	98	118	110
138	90	156	114	158	130	130	108
134	92	110	78	168	122	142	98
140	120	112	82	164	126	106	80
150	78	128	74	148	126	106	104
160	122	128	106	130	102	120	92
180	120	128	136	176	136	140	116
148	116	100	88	138	98	128	100
180	132	130	102	174	130	138	120
188	144	110	94	122	74	140	124
150	124	100	82	132	132	122	102
140	96	148	98	150	124	136	98
132	84	104	90	168	124	138	98
148	124	110	84	162	124	108	84
157.26	113.53	121.26	94.93	151.9	113.66	127.6	105
18.37	20.36	16.38	17.46	19.58	18.78	13.25	12.88
3.37	3.71	2.96	3.19	4.02	4.19	2.42	2.35
< 0.001		< 0.001		< 0.001		< 0.001	

x  
D. S.  
E. S.  
P.

Datos sacados del Cuadro Nº 1

Datos sacados del Cuadro Nº 2

A = Controles realizados antes de la inyección del Alderlin.  
D = Controles realizados después de la inyección del Alderlin.

Animales vagotomizados más Dibensilina 4 mg./Kg.			
Latidos cardiacos/min.		Presión arterial mm. Hg.	
A	D	A	D
136	88	108	110
166	120	112	86
132	68	124	136
122	70	114	106
136	88	108	104
156	118	104	88
132	78	114	130
124	70	124	110
138	88	108	110
156	116	104	88
132	74	124	128
126	72	118	120
136	87.33	113.5	109.66
13.63	19.78	7.53	19.04
3.93	5.71	3.76	6.34
	0.001		0.5-0.16

x  
D. S.  
E. S.  
P.

Datos sacados del Cuadro Nº 3

Muy interesantes son los efectos obtenidos con la adrenalina sobre la presión arterial. En los animales con vagos intactos y vagotomizados, la presión arterial aumenta hasta  $185 \pm 4.9$  y  $222 \pm 7.79$  mm. Hg. respectivamente. Después de la administración de Alderlín, la presión arterial aumenta por encima de los valores anteriores,  $207 \pm 2.1$  y  $242.3 \pm 6.62$  mm. Hg., respectivamente, aumentos estadísticamente significativos. Esto podría deberse a mayor efecto vasoconstrictor de la adrenalina después del Alderlín o a otra causa que será discutida posteriormente.

En los animales vagotomizados con Dibenzilina, la respuesta presora está "invertida", demostrando que la adrenalina tiene efecto dilatador normalmente enmascarado por vasoconstricción más potente (1, 3, 4, 19, 34, 37). Hemos encontrado previamente que la noradrenalina es hipertensora débil en estos animales, y observamos que la adrenalina se comporta nuevamente como hipertensora después del Alderlín, como si adquiriera ese efecto o se manifestara libremente la vasoconstricción débil que existía durante el efecto "invertido", pero enmascarado en este caso por la vasodilatación. El Alderlín bloquearía esa vasodilatación y así tenemos una condición semejante a la noradrenalina: después de bloquear los receptores beta, la Dibenzilina a la dosis usada sólo bloquea parcialmente los receptores alfa. Lo anterior explica satisfactoriamente la mayor hipertensión presente en los animales con vagos intactos y vagotomizados: disminución o abolición del efecto vasodilatador de la adrenalina, efecto que, en condiciones normales, anularía parte de la hipertensión que produce la respuesta constrictora y no se debería a mayor vasoconstricción como podría deducirse de las observaciones anteriores.

De lo expuesto y de acuerdo con los resultados obtenidos, podemos concluir que:

— El Alderlín es un buen bloqueador de la vasodilatación y de la taquicardia originadas por la adrenalina e isoprenalina. Como esas acciones, de acuerdo con la Teoría de Ahlquist, son mediadas por los receptores beta, la sustancia estudiada es bloqueadora específica de dichos receptores.

— La bradicardia que originan la adrenalina y la noradrenalina en los animales normales es debida a reflejo vagal. Luego de bloquear los receptores beta, la bradicardia por la adrenalina se incrementa al estar en libertad los reflejos vagales por disminución de la acción taquicardizante de la adrenalina. La bradicardia por la noradrenalina no se modifica porcentualmente, debido a no tener esta sustancia efecto sobre los receptores beta.

— Las acciones de la isoprenalina son muy disminuidas por administración de Alderlín, por ser esa sustancia estimulante de los receptores beta que son afectados por la sustancia materia del presente trabajo.

Debido a que el Alderlín deprime la presión arterial y frecuencia cardíaca basales, podemos inferir su posible aplicación en clínica en casos de taquicardias de diversa etiología, en hipertensiones leves, en angina de pecho, etc. Dorahort y Robinson (14) han realizado un ensayo clínico de esta sustancia encontrando efectos prometedores, estudio que necesita ser ampliado para llegar a conclusiones definitivas.

### CONCLUSIONES

1. Se estudia la Teoría de los Receptores Simpáticos en relación con las acciones cardiovasculares de la adrenalina, noradrenalina e isoprenalina.
2. Se estudia el bloqueo de los Receptores beta por el Alderlín.
3. Luego del bloqueo de los receptores beta, la acción vasodilatadora de la adrenalina e isoprenalina es mucho menor.
4. En el animal con vagos intactos la noradrenalina y la adrenalina ocasionan bradicardia, que no se presenta en los vagotomizados (bradicardia es de origen vagal).
5. Luego de bloquear los receptores beta, en los animales con vagos intactos la bradicardia por noradrenalina permanece semejante, mientras que la originada por la adrenalina se incrementa.
6. En los animales vagotomizados la adrenalina produce taquicardia, lo que refuerza más el origen vagal de la bradicardia.
7. Después del Alderlín, la taquicardia adrenalínica de los animales vagotomizados es menor indicando que ésta es producida por acción sobre receptores beta.
8. La adrenalina, después de la Dibenzilina, produce caída de la presión arterial, pero se restablece su efecto hipertensor (en grado menor que en los grupos sin Dibenzilina), después del bloqueo de los receptores.
9. El bloqueo de los receptores beta no altera el efecto hipertensor de la noradrenalina, aumentando sí el de la adrenalina.
10. El Alderlín demuestra ser un buen bloqueador de los receptores beta, sin acciones simpaticomiméticas propias.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ahlquist, R. P.: *Am. J. Physiol.* 153, 586.
2. Ahlquist, R. P. y Levy, B.: *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 127, 146, 1959.
3. Ariëns, E. J.: *Symposia en Drug Action on Adrenergic Mechanisms.* pág. 264-270 Londres J. & A. Churchill Ltd., 1960.
4. Alwood, M. J., y Ginsburg, J. J. *Physiol.* 147, 57 P, 1959.
5. Barcroft, H., Gaskell, P., Shepherd. J. T. y Whelan, R. F. J. *Physiol.* 123, 443, 1954.
6. Barcroft, H. y Konzett, H. J. *Physiol.* 110, 194, 1949.
7. Barger, G., y Dale, H. H. J. *Physiol.* 41, 19, 1910.
8. Black, J. W., Stephenson, J. S. *Lancet* II, 311, 1962.
9. Claassen, V. y Noach, E. L.: *Arch. Intern. Pharmacol. Ther.* 332, 1960.
10. Cobbold, A. F., Ginsburg, J., y Paton.: *J. Physiol.*, 151, 539, 1960.
11. Dale, H. H.: *J. Physiol.* 32, I viii, 1905.
12. Dale, H. H., y Richards, A. N.: *J. Physiol.* 52, 110, 1918.
13. *Documenta Geigy. Tablas Científicas. Laboratorios Geigy Quinta Edición.* París, 1955.
14. Dornhorst, A. C., Robinson, B. F., *Lancet*, II, 314, 1962.
15. Dresel, P. E. *Canad.: J. Biochem.* 38, 375, 1960.
16. Euler, U. S. von. *Noradrenaline*, Springfield; Thomas, 1956.
17. Furchgott, R. F. *Pharmacol. Rev.*, 11, 429, 1959.
18. Ginsburg, J. y Cobbold, A. F., *Symposia on Drug Action on Adrenergic Mechanisms.* pág. 173-189; Londres, J. & A. Churchill, Ltd., 1960.
19. Goodman, L. S. y Gilman, A. *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* pág. New York. The MacMillan Comp., 1956.
20. Green, H. D. y Kepcher, J. H. *Physiol. Rev.*, 39, 617, 1959.
21. Gruhzit, C. G., Freyburger, W. A. y Moe, G. K. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 112, 138, 1954.
22. Hill, B. *Principios de Estadística Médica.* 2º Edición. Buenos Aires. El Ateneo. 1958.
23. Huidobro, F. *Arch. int. Pharmacodyn.* 98, 308, 1954. ,
24. Lande, I. de la, y Wlelan, R. F. J. *Physiol.*, 148, 548, 1959
25. Lockett, M. F. *J. Physiol.* 124, 67P, 1954.
26. Lockett, M. F. *Brit. J. Pharmacol.* 12, 86, 1957.
27. Lundholm, L. *Acta physiol. scand.*, 19, suppl. 67, 1949.
28. Lundholm, L. *Acta Physiol. scand.*, 39, suppl. 133, 1956.
29. McElroy, W. T. Jr. y Spitzer, J. J. *Am. J. Physiol.*, 200 (2), 318, 1961.
30. Mohme-Lundholm, E. *Acta Physiol. scand.* 29. suppl. 108, 1953.
31. Moran, N. C. y Perkins, M. E. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 124, 223, 1958.
32. Nickerson, M., Henry, J. W. y Nomaguchi, G. M., *J. Pharmacol. exp. Ther.* 107, 300, 1953.
33. Olaya, G. Comunicación personal.
34. Pilkington, T. R. E., Lowe, R. D., Robinson, B. F. y Titterington, E., *Lancet.* II. 316, 1962.

35. Powell, C. E. y Slater, I. H., *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 122, 480, 1948.
36. Spitzer, J. J. y McElroy, W. T. Jr., *Am. J. Physiol.*, 201 (5), 815, 1961.
37. Van Citter, R. L., Baker, D y Rushmer, R. F. *Am. J. Physiol.*, 200 (5), 990, 1961.
38. Vassale, M. *Am. J. Physiol.*, 200 (3), 530, 1961.