

FACTORES QUE MODIFICAN LA RESPUESTA DE LA ADRENALINA EN SISTEMAS VASCULARES AISLADOS

Dr. RUPERTO ESCALERAS

Departamento de Medicina Experimental, Laboratorios LIFE, Quito

La síntesis química de nuevas aminas simpaticomiméticas con propiedades vasoconstrictoras, así como también de drogas simpaticolíticas y antiadrenérgicas, se ha incrementado notablemente en estos últimos tiempos. Para la valoración cuantitativa del efecto de estas drogas, así como para los ensayos de potencia relativa y de antagonismo se han empleado varias técnicas farmacológicas; unas, que utilizan la perfusión de segmentos de animales con su sistema vascular intacto^{1,1} y otras, que emplean anillos o cortes en espiral de arterias aisladas en cámaras de perfusión^{3,4}.

Una de las técnicas que más se ha utilizado durante mucho tiempo es la de Loewen-Trendelenburg^{5,6}; esta preparación, que consiste en la perfusión del tren posterior de rana, aunque es muy sensible a la acción de drogas vasoconstrictoras, sin embargo tiene el inconveniente de que su estructura morfológico-bioquímica es muy diferente a la de los mamíferos, por tanto,

los resultados en ella obtenidos no constituyen índices reales del efecto de tales drogas sobre el sistema vascular de los mamíferos y, en particular, del hombre.

Otra de las técnicas frecuentemente empleadas es la de Piemsky⁷ que consiste en la perfusión de la oreja de conejo. Dada la limitación del espacio anatómico y fisiológico de esta preparación, se edematiza rápidamente y, por tanto, los resultados no son constantes y no permiten efectuar ensayos cuantitativos, con la exactitud que ellos requieren.

También se han utilizado con relativo éxito, los segmentos aislados de arterias en cámaras de perfusión^{3,4}. La objeción más seria que se ha planteado para estas técnicas es que el medio ambiente de la cámara de perfusión, no reproduce exactamente las condiciones fisiológicas que rodean al sistema vascular "in vivo" especialmente en lo relacionado con la integridad anatómico-funcional de los múscu-

los y del sistema nervioso autónomo periférico^{4, 8, 9}.

El presente trabajo tuvo por objeto determinar cuáles son las condiciones fisiológicas mínimas y necesarias para obtener una adecuada reactividad farmacológica del sistema vascular del tren posterior de conejo perfundido con una determinada solución nutritiva. Complementariamente se investigó si esta preparación ofrece alguna ventaja en la realización de ensayos cuantitativos con drogas que presentan efecto fármacodinámico vasoactivo.

sangrado el animal, la pared abdominal fue abierta; la aorta y la cava inferior fueron disecadas a nivel de la primera vértebra lumbar, según se observa en el esquema de la figura 1. Un tubo de polietileno N° 120 se introdujo en la aorta abdominal (A), iniciándose en ese momento el flujo del líquido nutritivo. La vena cava fue canulada con otro tubo de polietileno, cuyo extremo libre se acopló a un dispositivo electrónico (E) encargado de registrar gráficamente la caída de las gotas del líquido perfundido.

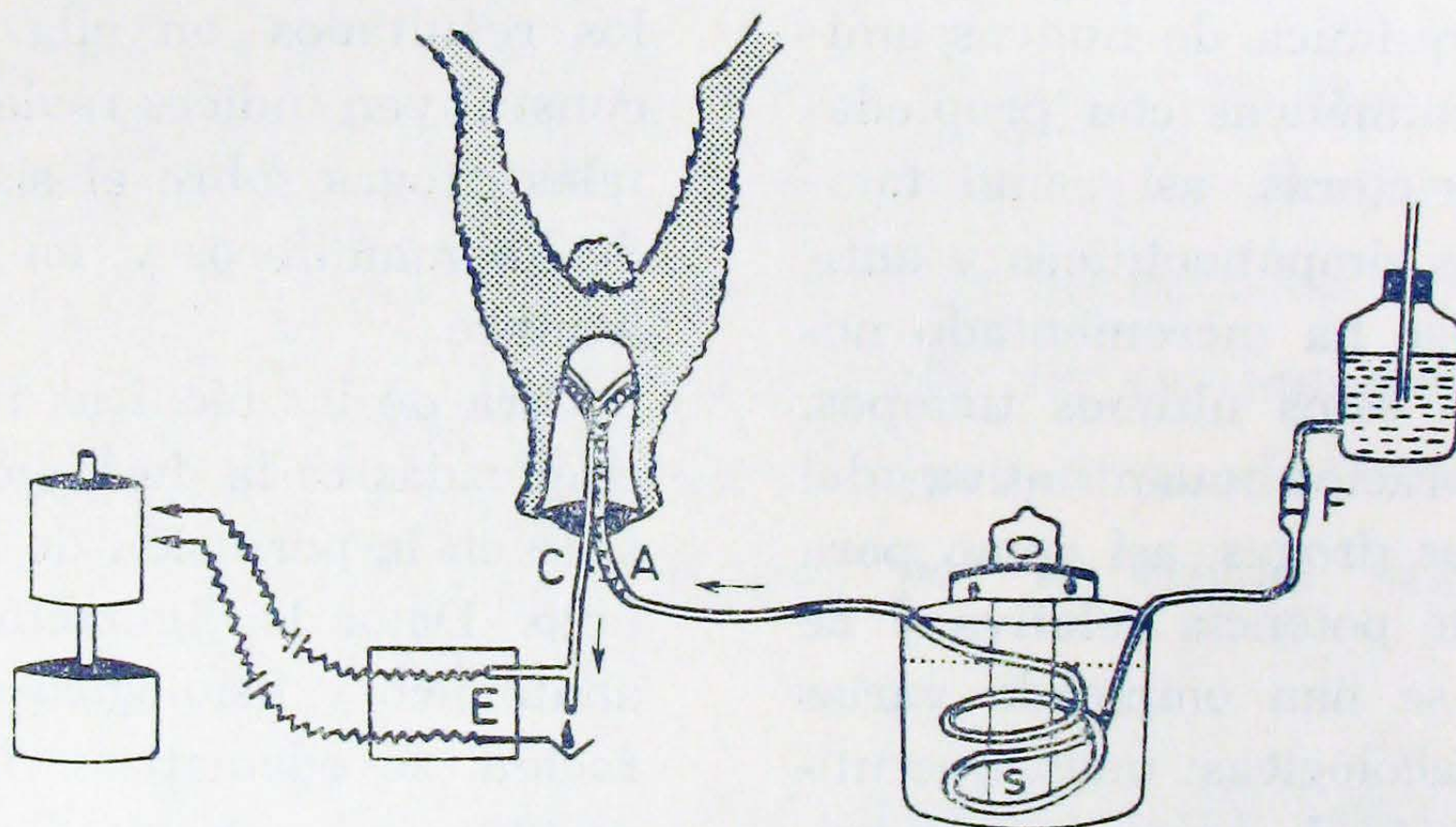


Fig. 1.—Esquema de la preparación vascular de las extremidades posteriores de conejo.

Para el efecto y, mediante un dispositivo electrónico que permite el registro gráfico del drenaje del líquido de perfusión, se determinó cuantitativamente el efecto vasoconstrictor de la adrenalina.

MATERIALES Y METODOS

Se utilizaron conejos de ambos sexos, de 1.800 a 2.000 Gm. Sacrificado y

Las colaterales de la aorta abdominal y sus correspondientes ramas venosas fueron ligadas y seccionadas. La vejiga, el recto y los órganos genitales fueron ligados en masa, seccionados y retirados de la cavidad abdomino-pelviana. El animal fue seccionado transversalmente por encima de la primera vértebra lumbar y el segmento cefálico fue retirado. En el segmento distal se colocaron ligaduras al nivel de las

partes blandas seccionadas (músculos y piel), para impedir escapes no controlados del líquido de perfusión.

La solución nutritiva a perfundirse fue colocada en un frasco de Mariotte a cuyo orificio de salida se adaptó un filtro cuentagotas (F). La presión del líquido de perfusión estuvo determinada exclusivamente por la altura a la cual se colocó el frasco de Mariotte con su respectivo filtro reservorio. Regulando la altura de este dispositivo, se buscó en todos los casos, la presión necesaria para obtener a nivel de la cánula distal en la cava inferior, un flujo permanente de 60 gotas por minuto. El líquido fue siempre perfundido a una temperatura constante de 37°C.

Antes de administrar las drogas en ensayo, la preparación permaneció perfundida bajo control por 2 horas, aproximadamente, tiempo necesario para conseguir un lavado completo del sistema vascular y una relativa estabilidad del flujo de perfusión. La adrenalina fue siempre administrada en un volumen de 0,1 cc. y en un tiempo de 15 segundos, a través de un tubo de goma interpuesto entre la cánula arterial y el dispositivo de perfusión.

DISEÑO EXPERIMENTAL

Experimentos previos: En ensayos preliminares se utilizaron las siguientes soluciones nutritivas: de Tyrode, suero normal de caballo y solución coloidal de pectina añadida de los electrolitos que constituyen la solución de Tyrode.

En las pruebas individuales, se es-

tudiaron los aspectos fisiológicos relacionados con las variaciones de presión, temperatura y oxigenación de cada una de estas soluciones nutritivas.

Experimentos principales: De acuerdo con los resultados obtenidos en los ensayos previos y manteniendo constantes los factores de presión, temperatura, y oxigenación considerados como satisfactorios se efectuaron con cada una de las 3 soluciones nutritivas, ensayos individuales encaminados a investigar los siguientes aspectos: a) estabilidad del flujo de perfusión; b) grado de edema de la preparación; y c) efecto de la adrenalina.

a) *Estabilidad del flujo de perfusión.*—Iniciada la perfusión con un goteo constante de 60 por minuto, se observó el grado de reducción espontánea del número de gotas con el transcurso del tiempo. Se fijó el tiempo de 6 horas como límite máximo de control.

b) *Grado de edema de la preparación.*—Mediante observación macroscópica se determinó el grado de infiltración edematosa de la preparación luego de 12 horas de perfusión continua. Además se estableció la diferencia entre el peso tomado antes y el peso tomado después de finalizado el tiempo de control. Se consideró que el aumento de peso de la preparación debe corresponder en su mayor parte al líquido de perfusión retenido en los espacios perivasculares.

c) *Efecto de la adrenalina.*—Se cuantificó la respuesta vasoconstrictora de la adrenalina a través de la disminución del número de gotas del líquido de perfusión. Se administró en

cada ensayo 1 mcg. de adrenalina por 3 veces consecutivas y con intervalo de una hora entre cada dosis. Se observó la intensidad y duración del efecto así como la constancia de la respuesta de la preparación al efecto vasoactivo de esta droga.

Para el estudio y análisis de cada uno de estos aspectos se realizaron por lo menos 5 ensayos y los resultados

que se expresan más adelante constituyen el promedio del número de pruebas realizadas.

RESULTADOS

EXPERIMENTOS PRELIMINARES

a) *Presión del líquido de perfusión.*—En general, se observó que el

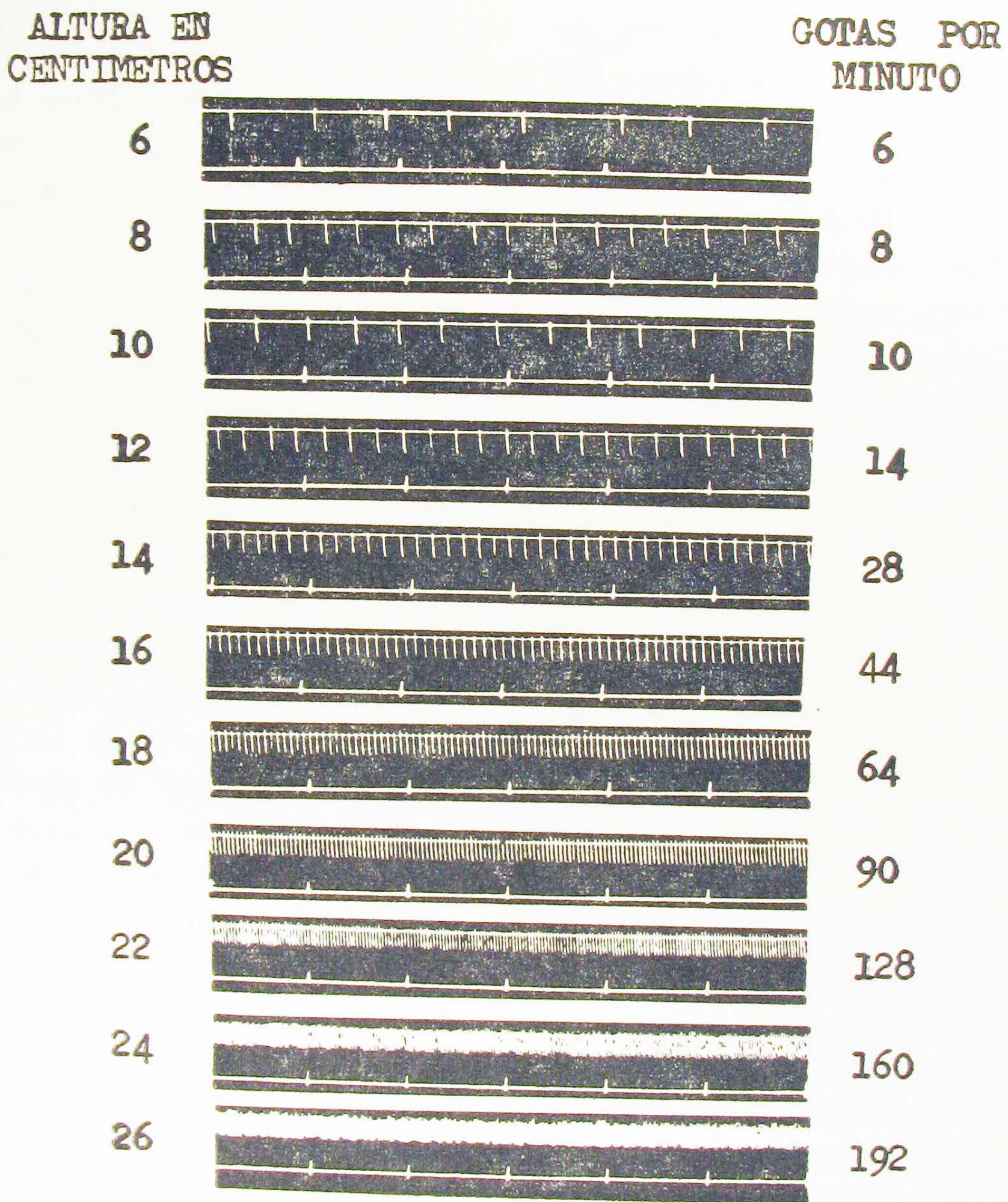


Fig. 2.—Quimogramas, en los cuales cada línea vertical, registrada hacia abajo, con relación a línea horizontal, representa una gota. Las líneas hacia arriba de la horizontal inferior, representan unidad de tiempo.
(Para detalles leer el texto).

número de gotas que se obtiene en la cánula distal, depende exclusivamente de la presión dada al líquido de perfusión. Esta presión, a su vez, varía en forma directamente proporcional con la altura a la que se coloca el frasco de Mariotte con respecto al plano en que se encuentra el segmento del animal perfundido. La presión necesaria para obtener un goteo inicial de 60 por minuto varió para las 3 soluciones nutritivas empleadas. Cuando se utilizó la solución Tyrode, tal presión, expresada en términos de altura del frasco de Mariotte varió entre 16 y 20 cm.; en promedio fue de 19,4 cm. \pm 3,2 cm. Las variaciones de esta presión influyeron en forma directamente proporcional al número de gotas del flujo de drenaje. (Fig. 2).

Cuando se utilizó suero de caballo o solución coloidal de pectina, los resultados fueron más o menos similares; la presión en promedio para obtener un goteo de 60 por minuto con estas dos soluciones fue de 15,4 gm. \pm 2,9 gm. para la primera y de 17,3 gm. \pm 2,6 gm. para la segunda.

En todos los casos se observó además que, a medida que transcurre el tiempo de trabajo de la preparación, hay que seguir aumentado ligeramente la presión del líquido de perfusión si se desea mantener en forma constante durante el período de ensayo, el goteo de 60 por minuto.

a) *Temperatura.*—La temperatura óptima para todos los líquidos nutritivos fue de 37°C. Temperaturas inferiores presentaron en promedio una disminución considerable del flujo de

perfusión, siendo necesario en estos casos aumentar la presión de perfusión para obtener las 60 gotas por minuto. Con la solución Tyrode a 17°C. fue necesaria una altura de 28,3 cm. en promedio. A la temperatura de 27°C. esta altura de presión fue de 23,7 cm. y a la temperatura de 37°C. de 19,4 cm. Valores proporcionalmente iguales fueron encontrados en los casos que se utilizó suero de caballo o solución coloidal de pectina.

En cambio, temperaturas mayores a 37°C. especialmente en el caso de la solución Tyrode, permitieron observar fases alternadas de aumento y de disminución del número de gotas con respecto a las 60 por minuto tomadas como valor de comparación. Esta actividad espontánea del sistema vascular de la preparación, cuando se utilizaron soluciones nutritivas a temperaturas mayores de 37°C. imposibilitaron el control preciso del flujo de perfusión y también la cuantificación exacta del efecto de la adrenalina en los ensayos respectivos.

c) *Oxigenación.*—Previamente a la realización de la prueba fue necesario mantener a las soluciones nutritivas a ser empleadas bajo burbujeamiento constante de oxígeno por un tiempo no menor de 30 minutos. En condiciones de reposo, es decir sin administrar droga alguna, no se observó variación alguna con respecto al flujo de perfusión. En cambio, este factor tuvo marcada influencia sobre la intensidad y duración del efecto vasoactivo de la adrenalina como se verá más adelante.

EXPERIMENTOS PRINCIPALES

a) *Estabilidad del flujo de perfusión.*—El flujo de perfusión presentó, en todos los casos, una disminución espontánea con el transcurso del tiempo. Esta disminución tuvo características diferentes según el líquido nutritivo empleado.

Con la solución de Tyrode se observó que después de la primera hora hubo, en promedio, una disminución de 25% con respecto al flujo de 60 gotas por minuto; luego de la segunda hora, 15% y, finalmente, luego de las 4 horas restantes 5%. En total, durante las 6 horas de control hay una disminución de 47%. (Fig. 3).

Con la solución coloidal de pectina se observó una curva de disminución similar a la anterior con un descenso rápido durante la primera hora: 33%; después de la segunda hora, 5% y, al

finalizar las 4 horas restantes, 4%. La disminución total durante las 6 horas fue de 41,5%. (Fig. 3).

Cuando se utilizó suero de caballo, los resultados en cuanto a estabilidad del flujo de perfusión fueron mejores que los anteriores. Después de los primeros 30 minutos hay una disminución de 15% y, de ahí en adelante, hasta finalizar las 6 horas de control, 5%. En total, durante las 6 horas: 20%. (Fig. 3).

b) *Edema de la preparación.*—En todas las preparaciones se observó macroscópicamente cierto grado de infiltración edematosa y concomitantemente una aumento significativo de peso. Este aumento de peso estuvo en relación con el tipo de solución nutritiva empleada y con el tiempo de perfusión o de trabajo de la preparación. Los resultados obtenidos se encuentran resumizados en la Tabla I.

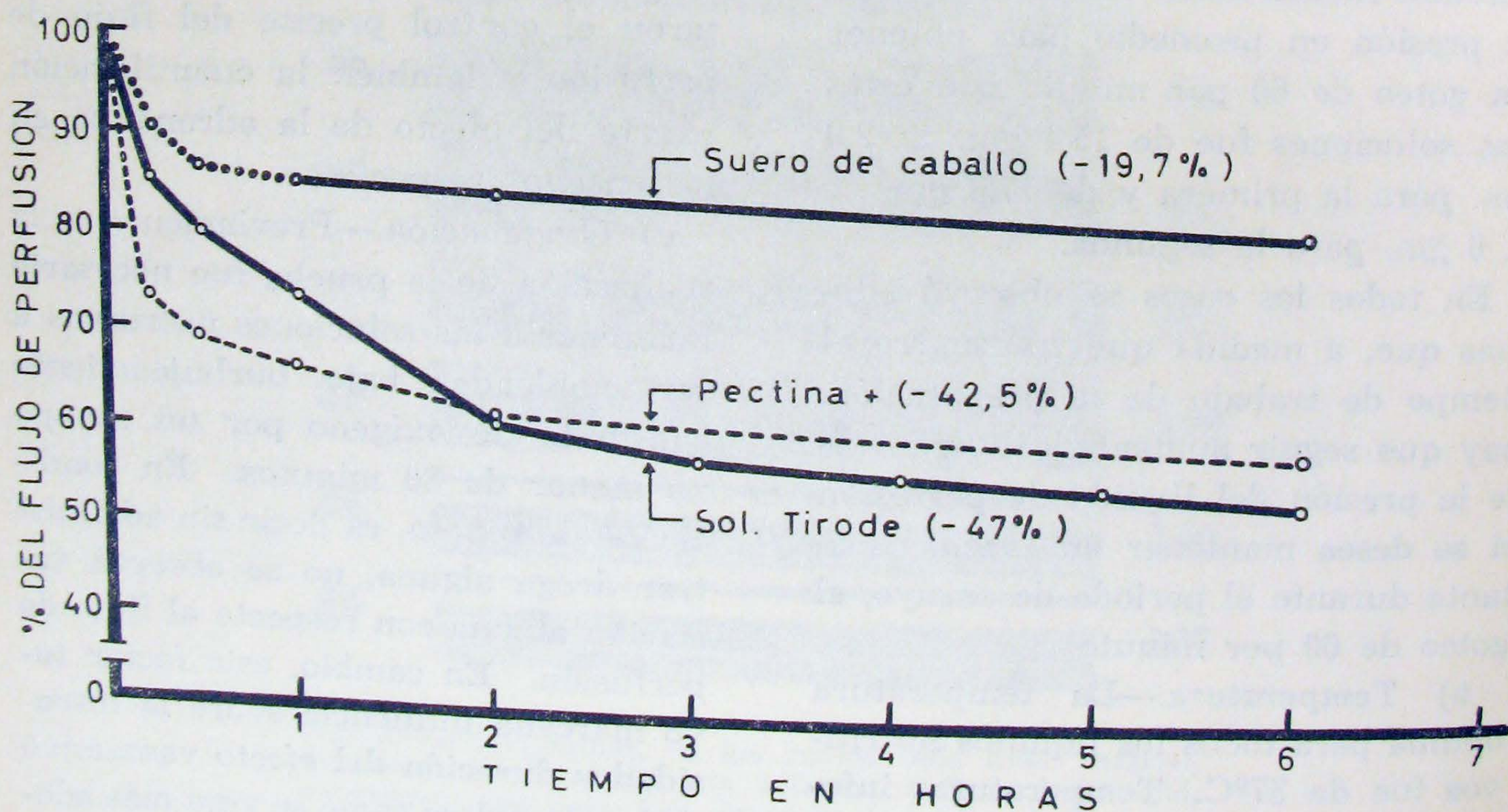


Fig. 3.—Disminución del flujo de perfusión, según el líquido utilizado. Parcialmente, el efecto se debe a edema.

TABLA I

Aumento de peso de las preparaciones perfundidas con diferentes soluciones nutritivas, y luego de 12 horas de observación

Los datos expresados son promedios de por lo menos 5 observaciones

Líquido de perfusión	Volumen empleado en 12 horas	Diferencia de peso en la prueba
Suero de caballo	2.075 cc.	25,6 ± 4,6 gm.
Pectina E.	2.300 cc.	153 ± 20,6 "
Tyrode oxigenado	2.540 cc.	185,5 ± 31,2 " *

* Promedio de 10 observaciones.

Las preparaciones perfundidas con suero de caballo, luego de 12 horas de control, presentaron un aumento de peso de 25,6 gm. ± 4,6 gm. Se utilizó, en promedio, un volumen total de 2.075 cc. de esta solución nutritiva para cada preparación y por el tiempo indicado.

Para las preparaciones perfundidas

con solución coloidal de pectina el aumento de peso fue de 153 ± 20,6 gm., luego de 12 horas, necesitándose para cada preparación 2.300 cc. de líquido nutritivo.

Para la solución de Tyrode el aumento fue de 185,5 ± 31,2 gm. La cantidad requerida en promedio para 12 horas de perfusión fue de 2.540 cc.

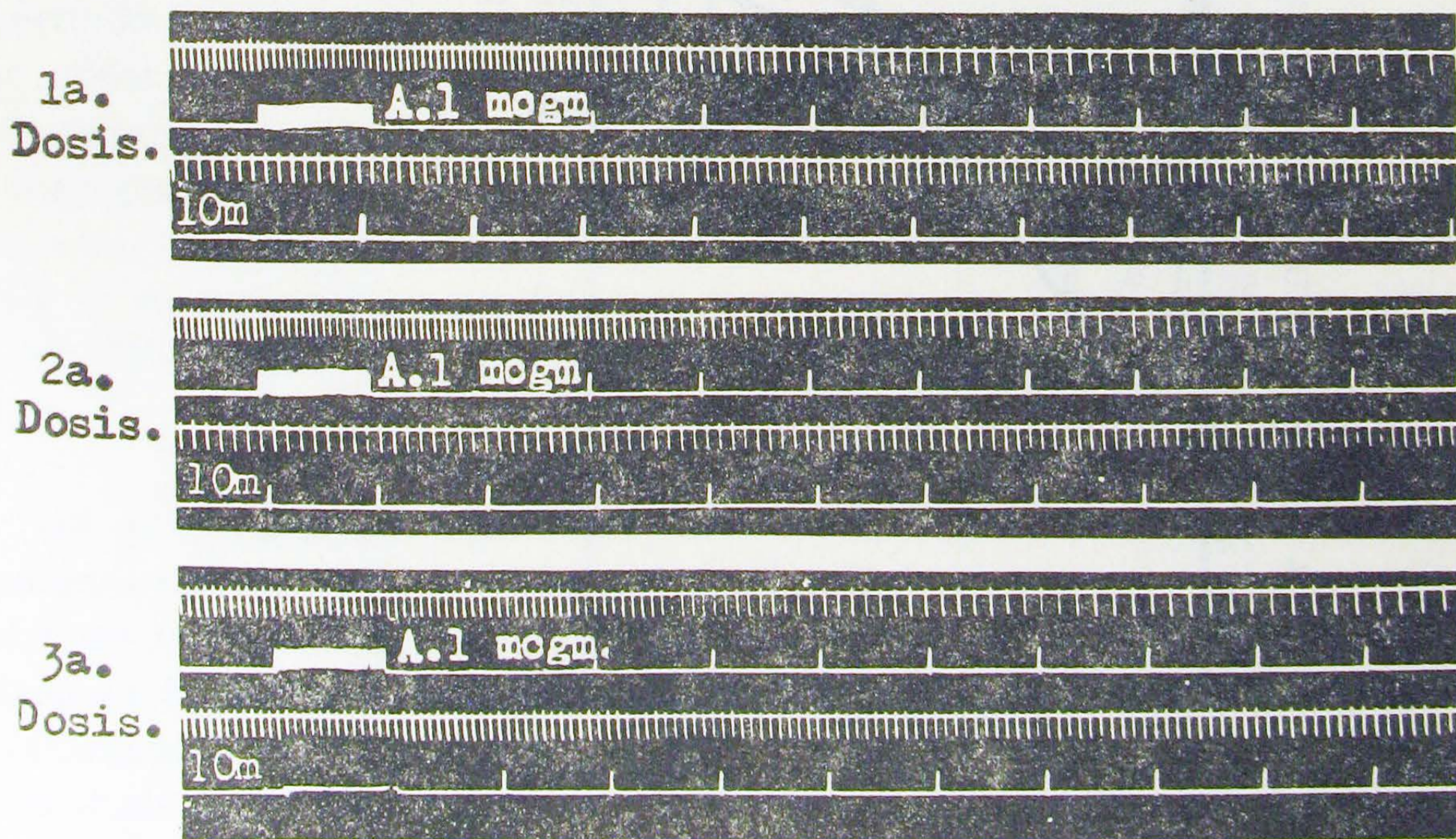


Fig. 4.—Quimograma del efecto de la adrenalina cuando se utilizó solución Tyrode como líquido de perfusión.

c) *Respuesta a la adrenalina.*—En general, todas las preparaciones respondieron con disminución del flujo de perfusión a la dosis de 1 mcg. de adrenalina.

Se observó que la respuesta varía mucho, tanto en intensidad como en tiempo de duración y constancia de la respuesta, según el líquido nutritivo utilizado en la perfusión de la preparación.

En las preparaciones perfundidas con solución Tyrode, las 3 dosis de adrenalina, administradas cada una de ellas con intervalo de una hora, presentaron una respuesta semejante. (Figs. 4 y 5). En promedio, la primera dosis presentó a los dos minutos de su administración, una inhibición del 67% en el flujo de perfusión.

Inmediatamente se inició la fase de recuperación que alcanzó su máximo nivel luego de 30 minutos, con 93%. En ningún caso la recuperación fue completa, es decir de 100% equivalente a 60 gotas por minuto.

La segunda y tercera dosis de adrenalina presentaron prácticamente igual efecto: una disminución del 57% a los 3 minutos de administración de la droga y un nivel máximo de recuperación a los 30 minutos equivalente al 93%.

En cuanto a las preparaciones perfundidas con suero de caballo, los resultados fueron diferentes para las 3 dosis. (Figs. 6 y 7). La primera dosis presentó a los 2 minutos una disminución promedio de 50%. Inmediatamente se inició la recuperación que alcanzó un nivel máximo de 98%

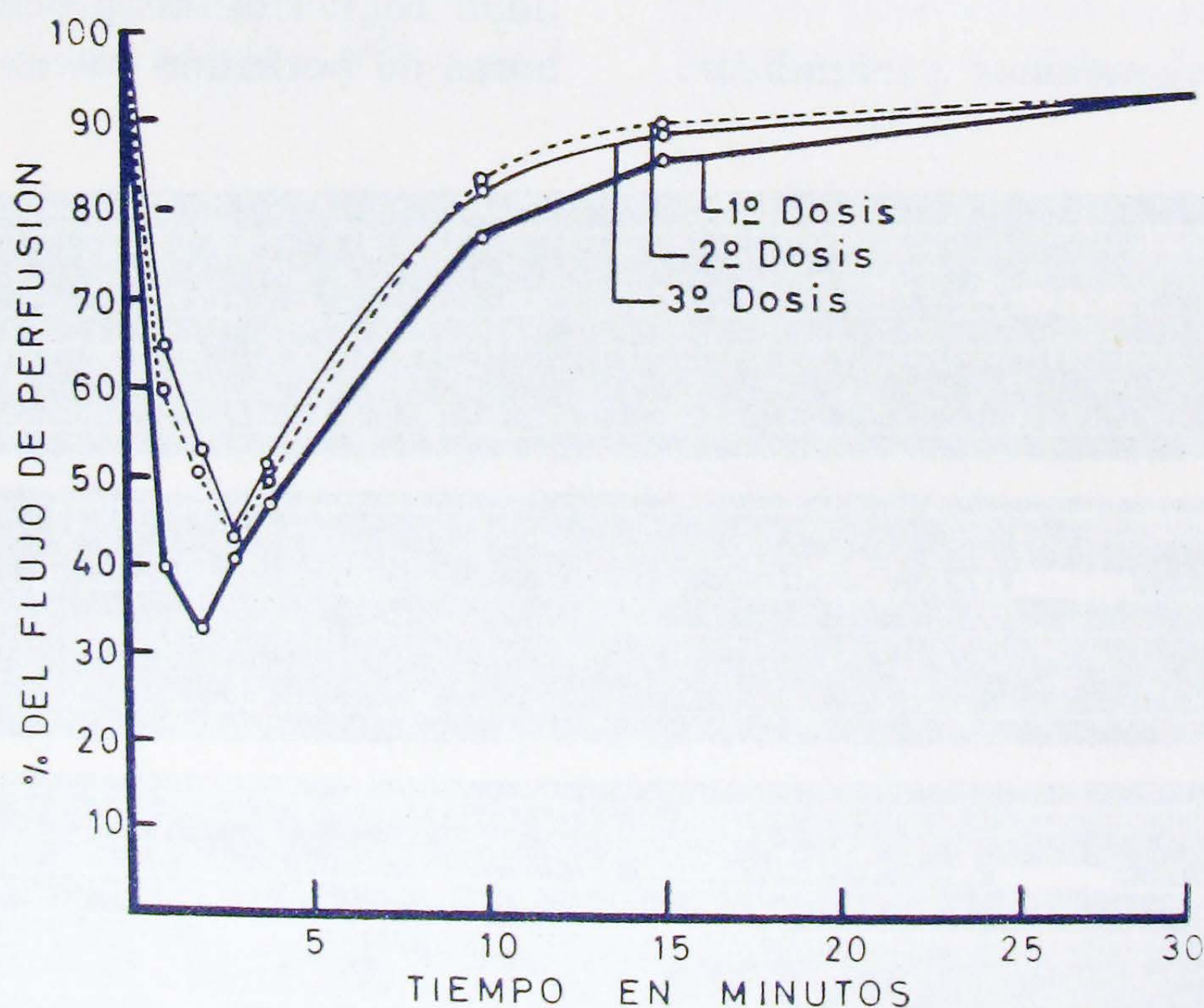


Fig. 5.—Diagrama del efecto de dosis sucesivas de adrenalina, cuando se utilizó solución Tyrode, como líquido de perfusión. Puede observarse que el efecto es bastante constante.

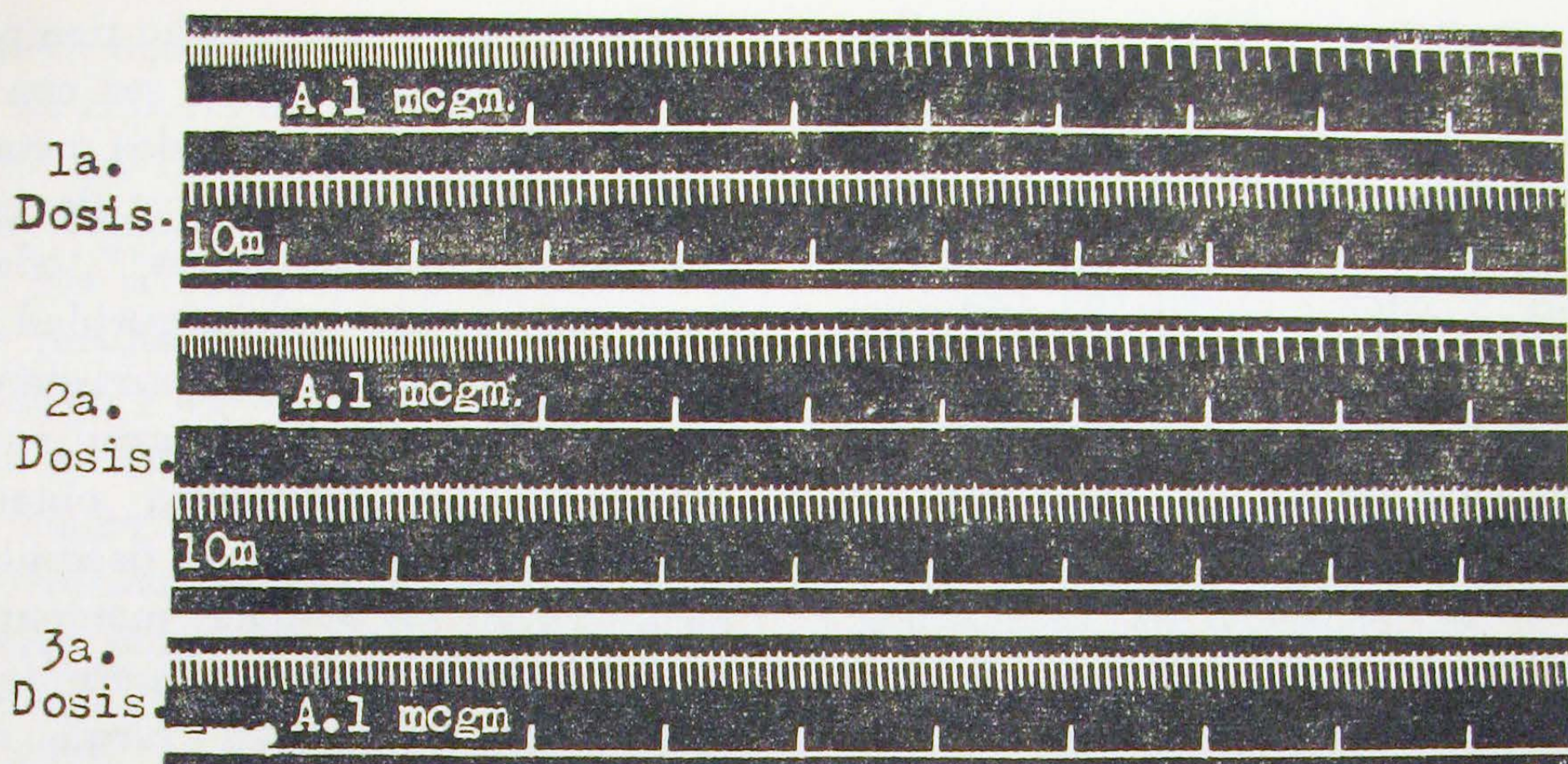


Fig. 6.—Quimograma del efecto de la adrenalina, cuando se utilizó suero normal de caballo, como líquido de perfusión.

transcurridos 25 minutos de la administración de la droga. La segunda dosis de adrenalina presentó solamente un 27% de disminución a los 2 minutos, iniciándose la recuperación que llega al mismo nivel de 98% a los 25 minutos. La tercera dosis presentó solamente una disminución de 13% y de recuperación del 98% a los 25 minutos.

En las preparaciones perfundidas con solución coloidal de un sustituto del plasma a base de pectina (Graplasmoid) la primera dosis de adrenalina presentó un efecto muy inferior al de las

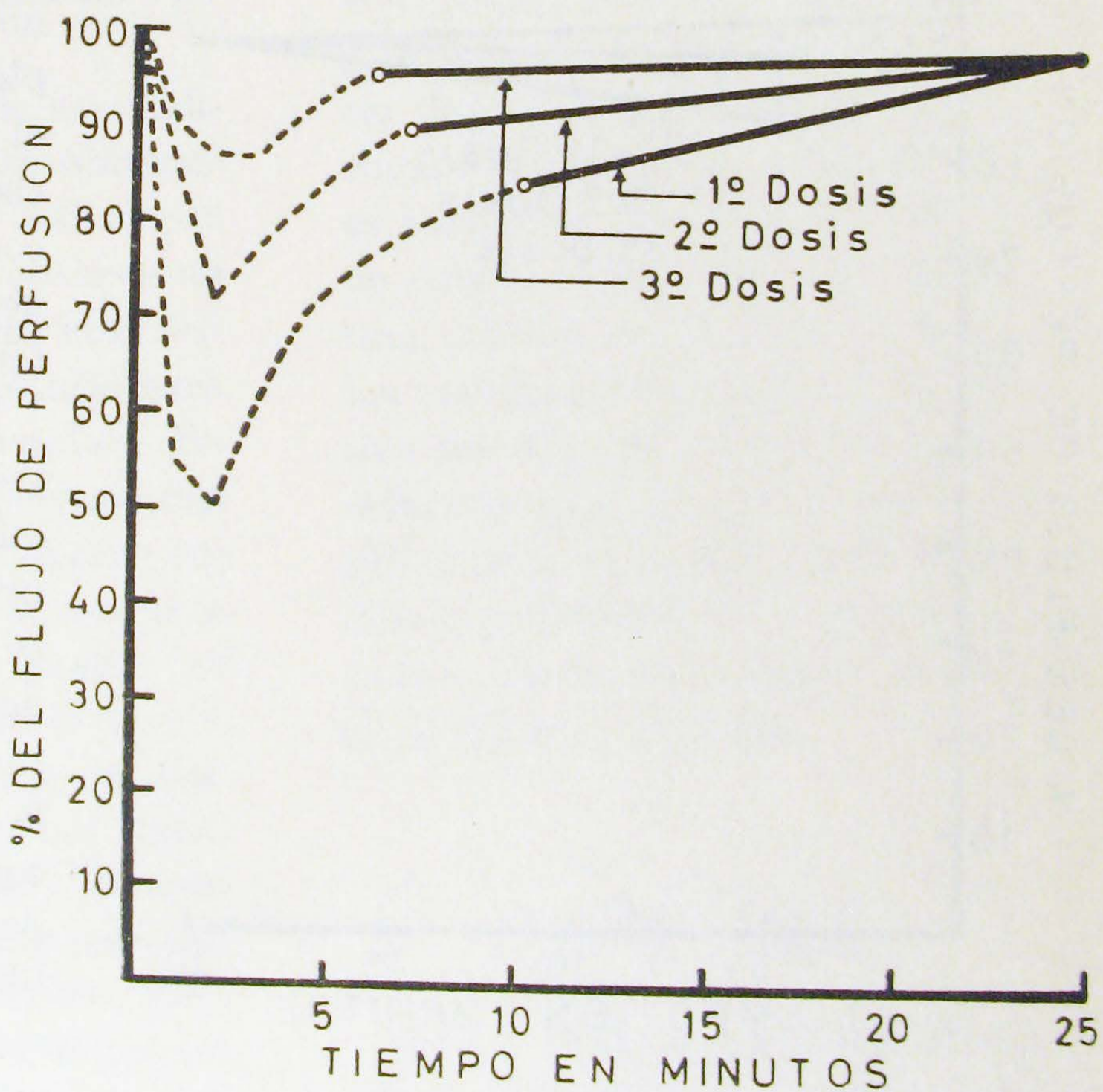


Fig. 7.—Diagrama del efecto de dosis sucesivas de adrenalina, cuando se utilizó suero de caballo como líquido de perfusión. Puede observarse que se produce taquifilaxis.

preparaciones anteriores. (Fig. 8). Solamente disminuyó el flujo de perfusión en 25% a los 2 minutos de administrada la droga; la recuperación se inició inmediatamente para alcanzar el nivel de 93% luego de 20 minutos. La segunda dosis apenas dio una disminución del 10% a los 2 minutos con recuperación inmediata. La tercera dosis, prácticamente no presentó efecto alguno.

DISCUSION

Para la valoración cuantitativa del efecto vasoactivo de las drogas, se han

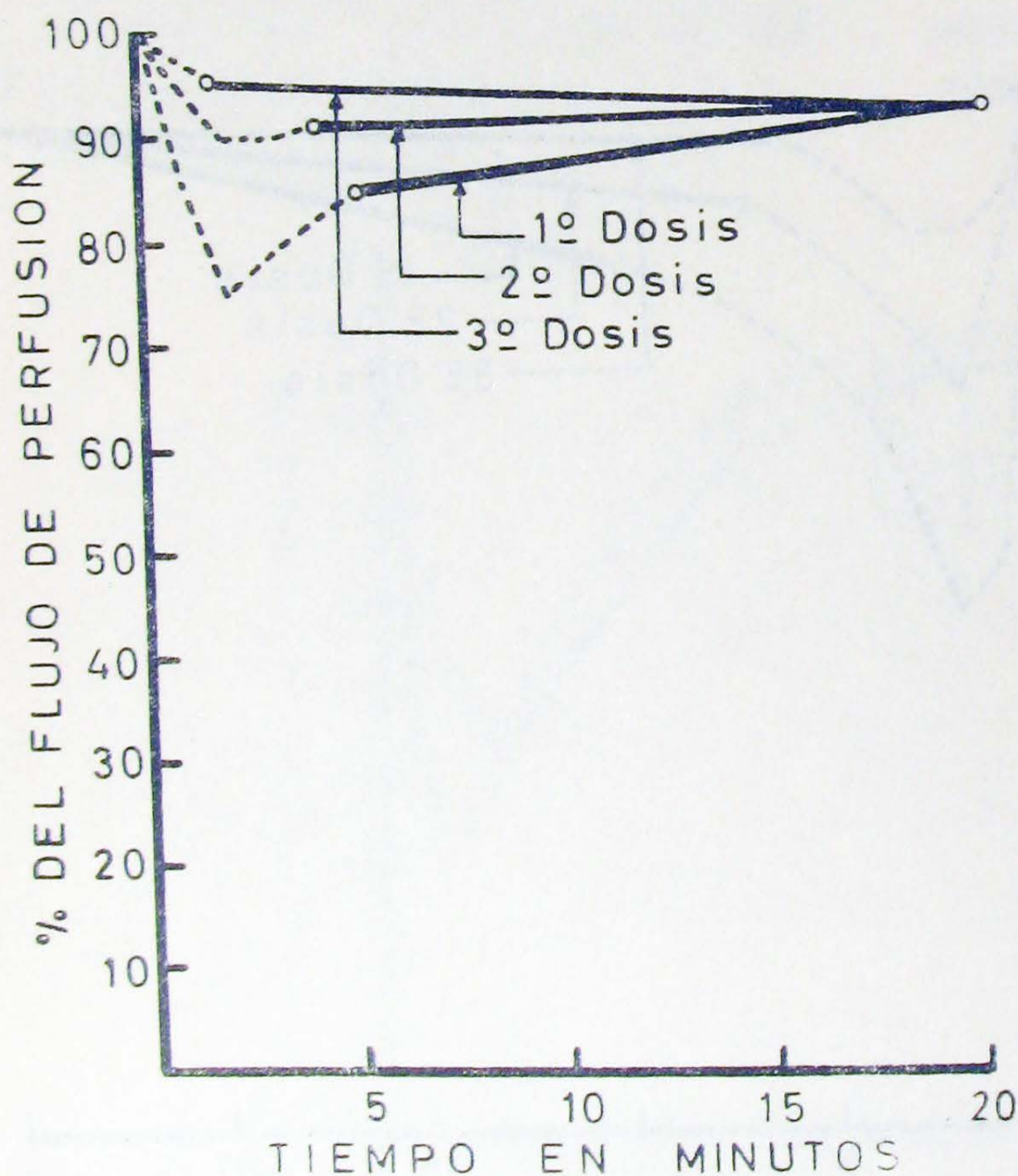


Fig. 8.—Diagrama del efecto de dosis sucesivas de adrenalina, cuando se utilizó un sustituto del plasma, (Graplasmoid), como líquido de perfusión. Puede observarse el poco efecto vasopresor y la taquifilaxis.

utilizado desde hace mucho tiempo diversas preparaciones, ya sea con segmentos íntegros de animales o con arterias aisladas en cámaras de perfusión. Según varios autores^{8,9} todas estas técnicas no ofrecen seguridad absoluta, especialmente en casos de ensayos cuantitativos, por la gran variabilidad de los resultados obtenidos. Friedman¹⁰ enfatiza en la necesidad de disponer en los actuales momentos de una técnica simple que permita a la vez, una reactividad farmacológica adecuada y constante.

Aunque desde el punto de vista fisiológico son más útiles las preparaciones con segmentos de animales perfundidos con soluciones nutritivas, sin embargo no se ha generalizado su empleo porque no se ha tenido el cuidado de establecer, para cada técnica, el mínimo de condiciones fisiológicas que permita obtener datos cuantitativos más o menos exactos.

Uno de los aspectos fisiológicos más importantes, del cual depende en gran parte la precisión de los resultados que se obtengan, es la estabilidad del flujo de la solución nutritiva que, a su vez, depende de la precisión empleada en cada caso. Esta precisión no debe determinarse regulando el calibre de las mangueras del dispositivo de perfusión, sino exclusivamente, graduando la altura del frasco de Mariotte con su filtro reservorio. Según

los datos obtenidos en el presente trabajo es importante considerar que todos los ensayos deben realizarse partiendo siempre de un igual número de gotas por minuto, lo cual permite obtener resultados más constantes, cuya tabulación y análisis estadístico se simplifica en grado máximo.

En cuanto a la estabilidad del flujo de perfusión se observó que las dos primeras horas de trabajo de la preparación constituyen un período crítico durante el cual no es aconsejable investigar el efecto de droga alguna.

Luego de este período se presenta una fase de estabilidad fisiológica durante la cual los ensayos realizados están sujetos, en mínima parte, a las variaciones espontáneas del sistema vascular perfundido.

Con relación al efecto de la adrenalina, los mejores resultados se obtuvieron cuando la perfusión se realizó con solución Tyrode. Según se observa en el diagrama de la figura 4, las respuestas fueron más o menos idénticas para las 3 dosis sucesivas de adrenalina. En cambio, las preparaciones perfundidas con suero de caballo o con solución coloidal de pectina, cuya oxigenación a pesar del burbujeamiento previo, es mínima, tienen el inconveniente de que las dosis sucesivas de adrenalina producen efectos progresivamente inferiores en cuanto a intensidad y tiempo de duración. La razón de este fenómeno es difícil de ser interpretada, aunque en algunos casos no incluidos en el presente estudio, se observó que si a estas preparaciones no reactivas a la adrenalina se las cambia el líquido nu-

tritativo con una solución ricamente oxigenada de Tyrode, están en condiciones de responder a una nueva dosis de esta droga, aunque con menor intensidad que las dosis iniciales. Este hecho sugiere la posibilidad de que el oxígeno debe desempeñar un papel muy importante en el mecanismo de acción de la adrenalina y que la disminución de su concentración determina en el sistema vascular de la preparación una incapacidad funcional de tipo reversible.

En consecuencia, a pesar de que las preparaciones perfundidas con solución Tyrode, tienen el inconveniente de presentar una disminución espontánea apreciable del flujo de perfusión, especialmente dentro de las dos primeras horas de la prueba y, a pesar de que el edema y el aumento concomitante de peso de la preparación es mayor que cuando se utiliza suero de caballo o solución coloidal de pectina, sin embargo por la constancia de los resultados obtenidos y por la relativa sencillez de la técnica, puede considerarse que esta preparación es muy útil y adecuada para realizar en ella ensayos cuantitativos con drogas que tienen efecto vasoconstrictor semejante al de la adrenalina.

RESUMEN

Para la valoración cuantitativa del efecto vasoactivo de las drogas se han utilizado varias técnicas consistentes en la perfusión de sistemas vasculares

o de segmentos aislados de una sola arteria.

Utilizando la perfusión del sistema vascular del tren posterior de conejo y 3 diferentes soluciones nutritivas: solución de Tyrode, solución coloidal de pectina y suero normal de caballo, se precisaron los factores relacionados con presión, temperatura y grado de oxigenación de cada uno de estos líquidos nutritivos, a fin de obtener en cada preparación una reactividad farmacológica adecuada y constante.

El flujo de perfusión fue controlado en forma minuciosa mediante un dispositivo electrónico que registró la caída de las gotas del líquido nutritivo a través de la cánula distal en la vena cava inferior.

La intensidad y la duración del efecto vasoconstrictor de la adrenalina, dependió de la solución nutritiva empleada en la preparación. Con la solución Tyrode, 3 dosis sucesivas de adrenalina presentaron una respuesta semejante con 53 a 67% de inhibición máxima del flujo de drenaje, luego de dos minutos y una recuperación que llega solamente al 93% después de 30 minutos.

Con suero de caballo, las respuestas fueron progresivamente menores: 50, 27 y 13% de inhibición máxima, para las 3 dosis, en el orden respectivo y 98% de recuperación luego de 25 minutos. Con la solución coloidal de pectina se observaron efectos más reducidos todavía: 25% y 10% para la primera y segunda dosis. La tercera dosis no presentó efecto alguno.

SUMMARY

For the quantitative assessment of the vasoactive effect of the drugs there have been used different techniques consisting in the perfusion of vascular systems or isolated segment of an artery.

Using the perfusion of the vascular system of the posterior part of the rabbit and 3 different nutritive solutions: solution of Tyrode, a colloidal solution of pectin and normal horse serum, it was possible to define the factors related to pressure, temperature and degree of oxygenation of every one of these nutritive liquid to ensure in each preparation an adequate and constant pharmacologic reactivity.

The perfusion flow, was controlled in a carefull manner by means of an electronic device which registered the falling of the drops of the nutritive liquid through the distal canule in the inferior vena cava.

The intensity and the duration of the vaso constrictory effect of the adrenaline depended of the nutritive solution used in the preparation. With the Tyrode solution, 3 successive dosis of adrenalin presented a similar reaction with a maximun of 53 to 67% of inhibition of the drainage flow after 2 minutes, and a recuperation reaching only 93% after 30 minutes. With horse serum, the reactions were lowered progressively: 50,27% and 13% of maximun inhibition for the 3 dosis in the order indicated and 98% of recuperation after 25 minutes. Witth the

colloidal solution of pectin even more reduced effects were observed: 25% and 10% for the and the second dosis. The third did not present any effect.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.—GUERRA, F.: *Farmacología Experimental*. Ed. UTEHA: México, D. C., 159, 1946.
- 2.—VALLE, J. R.: *Farmacología teórico-práctica*. Ed. Escola Paulista de Medicina, Sao Paulo, pág. 168, 1955.
- 3.—FURCHGOTT, R. F., BHADRAKOM, S.: Reactions of strips of rabbit aorta to epinephrine, isopropylarterenol, sodium nitrate and other drugs. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* **108**: 129, 1953.
- 4.—JELLIFEE, R. W.: Dilator and constrictor effects of acetylcholine on isolated rabbit aortic chains. *J. Pharmacol. Y Exper. Therap.* **135**: 349, 1962.
- 5.—LOEWEN, A.: Quantitative Untersuchungen über die Gefaesswirkung von Suprarrenin. *Arch, f. exper. Parth. u Pharmacol* **51**: 415, 1904.
- 6.—TRENDELENBURG, P.: Bestimmung des Adrenalingehaltes im normalen Blutsowie beim Abklingen der Wirkung einer einmaligen intravenoesen Adrenalininjektion mittels physiologischer Messmethode. *Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol.* **63**: 161, 1910.
- 7.—PISSEMSKY, C. A.: Ueber den Einfluss der Temperatur auf die peripherischen Gefaese. *Arch. f. d. ges. Physiol.* **156**: 426, 1914.
- 8.—BOHR, D. F.; GOULET, P. L. y TAQUINI, A. C.: Direct tension recording from smooth muscle of resistance vessels from various organs. *Angiology* **12**: 478, 1961.
- 9.—HINKE, J. A. M., y WILSON, M. L.: Effects of electrolytes on contractility of artery segments in vitro. *Am. J. Physiol.* **203**: 1161, 1962.
- 10.—FRIEDMAN, S. M., y FRIEDMAN C. L.: En "Handbook of Physiology". Washington, D. C., Am. Physiol. Soc. Sect. 2, Vol. 2.
- 11.—GRIESEMER, E. C., y CORET, C. A.: Recovery responses of hipoxic arterial smooth muscle. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* **130**: 294, 1960.