

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE EL SALVADOR

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

**“Modificaciones en Analgesia Experimental por  
Fármacos Simpaticomiméticos, Simpaticolíticos,  
Vagomiméticos y Vagolíticos”**

Presentada en la Facultad de Odontología de la  
Universidad de El Salvador.

Por

OSCAR GONZALEZ RODRIGUEZ

Como acto previo para optar el Título de  
DOCTOR EN CIRUGIA DENTAL  
aceptado como trabajo de Tesis.

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, C. A.

1 9 6 1



# JURADOS

## PRIMER EXAMEN PRIVADO DE DOCTORAMIENTO

Presidente..... Dr. N. Juan Hasbún  
Primer Vocal ..... Dr. J. Salvador Hernández  
Segundo Vocal ..... Dr. Ricardo Valdés

## SEGUNDO EXAMEN PRIVADO DE DOCTORAMIENTO

Presidente..... Dr. Carlos Zepeda h.  
Primer Vocal..... Dr. Antonio Hasbún L.  
Segundo Vocal..... Dr. J. Salvador Hernández

## EXAMEN DE DOCTORAMIENTO PUBLICO

Presidente..... Dr. Benjamín Zavaleta  
Primer Vocal ..... Dr. Julio César Morales  
Segundo Vocal ..... Dr. José Sequeira Aplícano

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**  
**FACULTAD DE ODONTOLOGIA**

*San Salvador, 14 de Agosto de 1961.*

*Sr. Decano de la  
Facultad de Odontologia  
Dr. Adriano Vilanova h.,  
PRESENTE.*

*Señor Decano:*

*Los infrascritos Miembros del Jurado de Tesis presentada por el Bachiller Oscar González Rodríguez, constituidos a las once horas del día doce de Agosto de mil novecientos sesenta y uno en el Decanato de la Facultad de Odontologia de la Universidad de El Salvador, después de haber estudiado separadamente el trabajo presentado con el título de "MODIFICACIONES EN ANALGESIA EXPERIMENTAL POR FARMACOS SIMPATICOMIMETICOS, SIMPATI-COLITICOS, VAGOMIMETICOS Y VAGOLITICOS" y discutido conjuntamente, resuelven aprobarla por llenar todos los requisitos necesarios para ser aceptada.*

*J. BENJAMIN ZA VALETA,  
Presidente.*

*JULIO CESAR MORALES,  
Primer Vocal.*

*JOSE SEQUEIRA APLICANO,  
Segundo Vocal.*

# DEDICATORIAS

*A mis Padres:*

*Con gratitud y respeto.*

*A mi novia:*

*Con amor.*

*A mis hermanos:*

*Con fraternal cariño.*

*A mis buenos Profesores, Colaboradores, Compañeros y amigos:*

*Sinceramente.*

---

**DEPARTAMENTO DE FISILOGIA  
Y FARMACOLOGIA**

*Escuela de Medicina  
Universidad de El Salvador*

*SAN SALVADOR,  
EL SALVADOR, C. A.*

*Agosto 10, 1961.*

*Dr. Adriano Vilanova,  
Decano de la Facultad de Odontología.  
Presente.*

*Muy estimado doctor Vilanova:*

*De la manera más atenta me permito informar a Ud. que el Br. Oscar González ha desarrollado su trabajo de tesis sobre "MODIFICACIONES EN ANALGESIA EXPERIMENTAL POR FARMACOS SIMPATICOMIMETICOS, SIMPATICOLITICOS, VAGOMIMETICOS Y VAGOLITICOS" en este Departamento. Dicho trabajo se ha realizado bajo la dirección del profesor de Farmacología Dr. Pedro Sánchez García. El Br. González ha desarrollado un trabajo muy meritorio y el Departamento se siente muy satisfecho de haber prestado su colaboración para el desarrollo de la tesis presentada por el Br. González.*

*Cualquier información adicional en relación con este trabajo de tesis, tendremos el mayor gusto en ofrecerla.*

*Le saluda atentamente,*

*MARIA ISABEL RODRIGUEZ  
Jefe del Departamento de Fisiología.*

*MIR/md*

*cc: Dr. Benjamín Zavaleta  
Dr. José Sequeira  
Dr. Julio C. Morales.*

# INDICE

I	Introducción.
II	Método
III	Tonazolina
IV	Efedrina
V	Atropina
VI	Prostigmina
VII	Discusión
VIII	Conclusiones
IX	Bibliografía



## INTRODUCCION

Está admitido que el sistema neurovegetativo interviene en el mecanismo de producción de la analgesia; en este sentido existen amplios estudios, pudiéndonos servir como ejemplo los de Loewi 1921, Feldber y col. 1933—53 y otros más recientes.

Wright, Schweitzer 1937—39 y Miller 1940, explican al hablar de la Prostigmina que el efecto anticolinesterático de este fármaco media químicamente en los impulsos nerviosos desde el sistema nervioso autónomo periférico, al cerebral y medular, inhibiendo la transmisión central sináptica aunque la aplicación clínica no se haya podido establecer.»

Frommel 1941, Slaughter 1950, Christensen y Gross 1948 etc. aseguran haber encontrado sinergia Prostigmina—Morfina.

Los datos no son concluyentes por el contrario con relación a la Atropina, en donde encontramos notables contradicciones en los resultados de los distintos autores. Christensen por ejemplo, cree existe antagonismo entre el efecto de la Atropina y el efecto analgésico de la Morfina y en este mismo sentido hablan Bernheim, Munsell etc. Komlos, Knoll, Porszasz 1950 encontraron que después de administrar dosis mayores de 5, Mgr./Kl de peso la Atropina potencializa la acción de la Morfina.

En relación a la Efedrina Kiessig y Lrzechowski 1941 sostienen haber comprobado que ésta como todas las aminas simpaticomiméticas disminuyen la sensibilidad al dolor. En el mismo sentido hablan Nickerson y Goodman 1947, cuando aseguran que las aminas simpaticomiméticas tienen efecto analgésico.

Esta misma discusión se ha planteado en relación a los adrenalíticos, no llegando aún a ponerse de acuerdo en los resultados finales, la Tolazolina por ejemplo, para unos es un potencializador del efecto analgésico de la Morfina. David, Semler 1952, etc. y para Zander (H. L.) 1951.—Los alcaloides deshidrogenados del ergoto a fuertes dosis disminuyen al contrario la analgesia morfínica.

Como facilmente puede observarse existe entre los datos anteriores bastante contradicción. Esto impide de una manera general responsabilizar a uno u otro sistema una más amplia participación.

Frommel, 1951 desde un amplio estudio que titula “La relación de los alcaloides del Opio con la analgesia morfínica” concluye en la importancia del sector vagal. Sin embargo si se observa lo que ocurre con drogas simpaticomiméticas, no se encuentra como sería de esperar un antagonismo total en sus efectos; más aún, en muchas circunstancias los efectos son similares.

Teniendo en cuenta estos hechos, hemos pretendido en este trabajo hacer un estudio comparativo de la analgesia morfínica y las modificaciones que a ella fueran capaces de imponer algunos fármacos de eminente acción neurovegetativa.

Para ello hemos elegido de entre estos últimos, algunos que por sus características concretas y definidas pudieran darnos resultados seguros y hemos utilizado la Pulpa Dental del conejo, para nuestras experiencias por el hecho de ser nuestra profesión la Odontología, y el Dolor a ese nivel una de las más hondas preocupaciones del Odontólogo.

Para la preparación de estos electrodos se utilizó alambre de plata No. 20 y a él se conectaba el cable del estimulador a través del cual el diente recibía los estímulos adecuados.

Con esta técnica obtuvimos resultados más satisfactorios y las respuestas fueron de cierta constancia, dentro de los límites de variabilidad habitual en estas pruebas. Debemos hacer constar que antes de utilizar cada animal, era sometido a pruebas de sensibilidad y solo se aceptó si no daba mucha variabilidad, los que no respondieron a estas características fueron eliminados.

3o. Los estímulos procedían de un estimulador marca Grass Serial S4D. con las siguientes características. Frecuencia 3 ciclos/Seg. Duración 0,01. Mlseg. y voltaje variable según la sensibilidad propia de cada animal. Los estímulos se hicieron cada quince minutos exactamente. Antes de comenzar la administración de drogas, cada día se hacían pruebas de sensibilidad en condiciones normales, seguidamente inyectamos el fármaco y antes de inyectar cualquiera de estos se tuvo en cuenta que el efecto de las dosis administradas con anterioridad ya hubiese desaparecido.

Los resultados fueron calculados en tantos por ciento de las respuestas originales en condiciones básicas, considerando a ellas cualquiera que fuera, como igual a cien, con el fin de disminuir las diferencias notables, que a veces unos animales presentaban en relación a otros.

Como respuestas positivas se consideró la aparición de los primeros movimientos del labio inferior y la lengua. Según indicamos antes el voltaje al que estas respuestas aparecieron, se consideró igual a cien. Finalmente los resultados se tabularon en ejes de coordenadas, colocando en abscisas de tiempo de 15 en 15 minutos exactamente y en un eje de ordenadas, los tantos por ciento de las respuestas con respecto a los valores iniciales.

La inyección de fármacos se practicó utilizando siempre la vena marginal de la oreja con una aguja calibre No. 26 y el volumen de la inyección que no pasara de 2 cc.

Los fármacos utilizados para nuestras pruebas fueron:

Morfina Clorhidrato (Merck)  
Tolazolina Clorhidrato (Ciba)  
Atropina Sulfato (Merck)  
Prostigmina Monometilsulfato (Roche)  
Efedrina Sulfato (Merck).

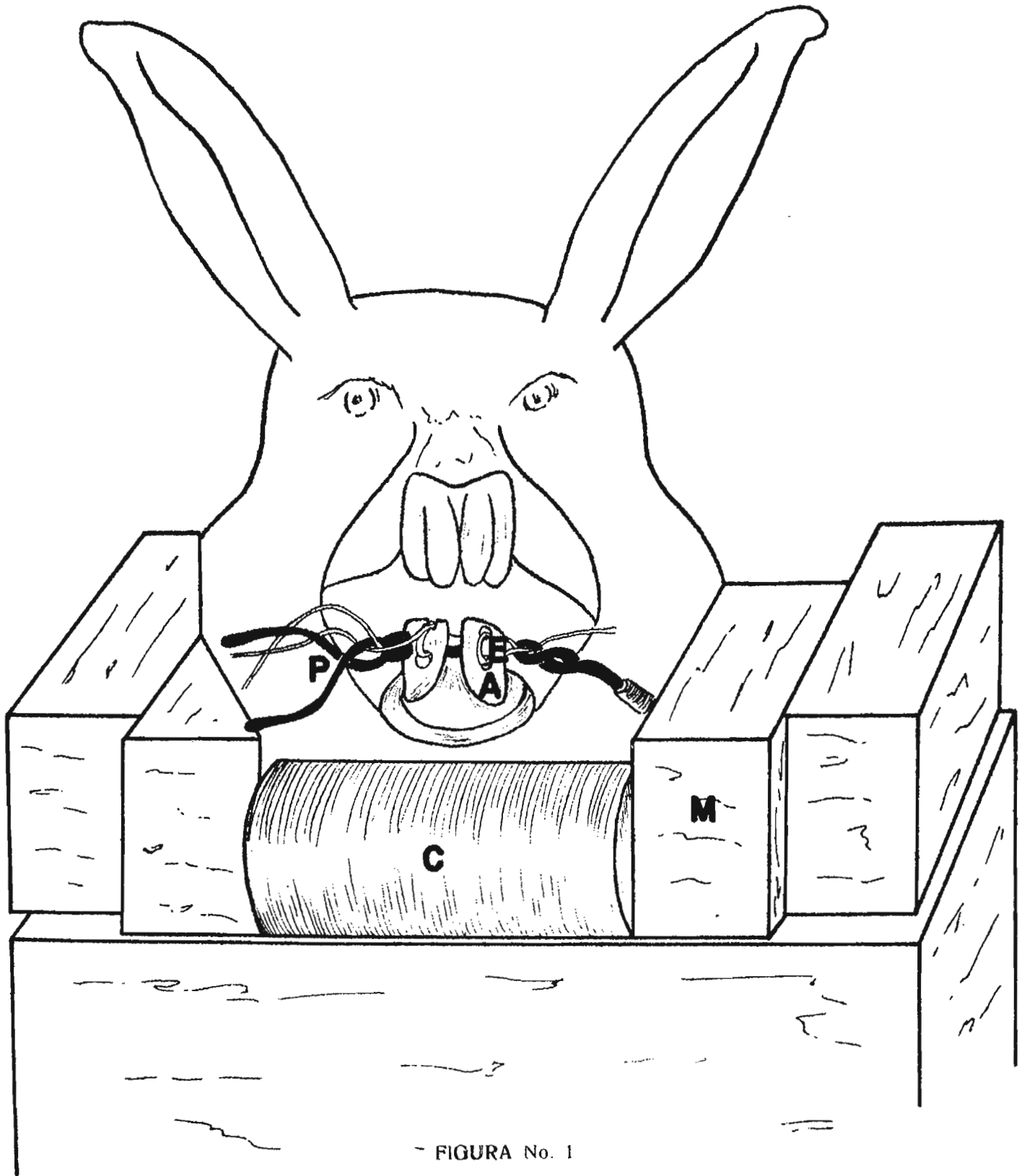
Nos planteamos en este estudio el problema de analizar la influencia que estos fármacos de predominante acción neurovegetativa tiene sobre el desarrollo y curso de la analgesia dental, obtenida por analgésicos tan eficaces como el clorhidrato de Morfina, dada la gran inconstancia de los resultados Goetzl 1943, Kiessig 1944, Leimdorfer 1949, Frommel, Christensen, Gross, Slaughter, Munsell, etc. que estos autores han encontrado. La acción de estos fármacos es señalada por ellos pero se desconoce cual es el mecanismo y efecto real.

En estos experimentos hemos seguido la siguiente pauta:

- a) Morfina como patrón.
- b) Uso de estimulantes e inhibidores del sistema neurovegetativo en su aspecto adrenérgico y colinérgico, con el fin de analizar hasta donde ellos participan inhibiendo o estimulando el desarrollo normal de la analgesia morfínica.

A continuación se exponen los resultados con arreglos a las técnicas utilizadas por nosotros.





- FIGURA No. 1

## TOLAZOLINA

Los primeros datos sobre la influencia de algunos adrenolíticos (dioxano) en la analgesia morfinica fueron señalados por Bovet, Simón, y Defierre 1934. Señalando una acción debilmente analgésica para los bensodioxanos, Yohimbina, ergotamina en el conejo. Según David y Semler 1952 la Tolazolina en dosis bajas tendría el mismo efecto.

En la serie de trabajos llevados a cabo por nosotros, con arreglo a la técnica detallada anteriormente, hemos usado la Tolazolina en dosis grande 10 Mgr./Kl. de peso.

Hemos obtenido sistemáticamente una disminución para la sensibilidad dolorosa de la Pulpa Dental, con respecto a los datos observados cuando hemos administrado Morfina sola. A este respecto puede verse la gráfica N<sup>o</sup> 2 hecha después de administrar Morfina y la gráfica N<sup>o</sup> 3 hecha después de la administración de Morfina y Tolazolina en una sola inyección.

Es evidente la disminución de los umbrales y con ello del poder analgésico de las dosis de Clorhidrato de Morfina. El acme de la analgesia se mantuvo menos tiempo y es más corta también la duración total de la analgesia.

Cuando los valores se acercaron a lo normal, se repitió la dosis de Morfina sola y en estas circunstancias aún es menor el efecto analgésico.

Parece deducirse de estos experimentos que el efecto de la Tolazolina es tardío en aparecer, pues dosis sucesivas de Morfina van siendo cada vez menos efectivas; este hecho por otra parte no tiene relación con el acostumbramiento del animal, pues este sucede con más efectividad en días sucesivos. Nuestros experimentos no duraron más de cinco días en el mismo animal, tiempo que no es suficiente para grado tan alto de acostumbramiento a la droga.

La aparente discrepancia en nuestros datos y los de David y Semler 1952, podrían ser atribuidas a las diferencias de las dosis, pues nosotros usamos cantidades de fármacos mucho mayores. Este mismo hecho es señalado por otra parte por Zander, cuando afirma que existe efecto analgésico de la Morfina, reforzada por pequeñas dosis de Ergotoxina y disminución para las dosis elevadas.

# CONEJO # 1. 2 K/L.PESO

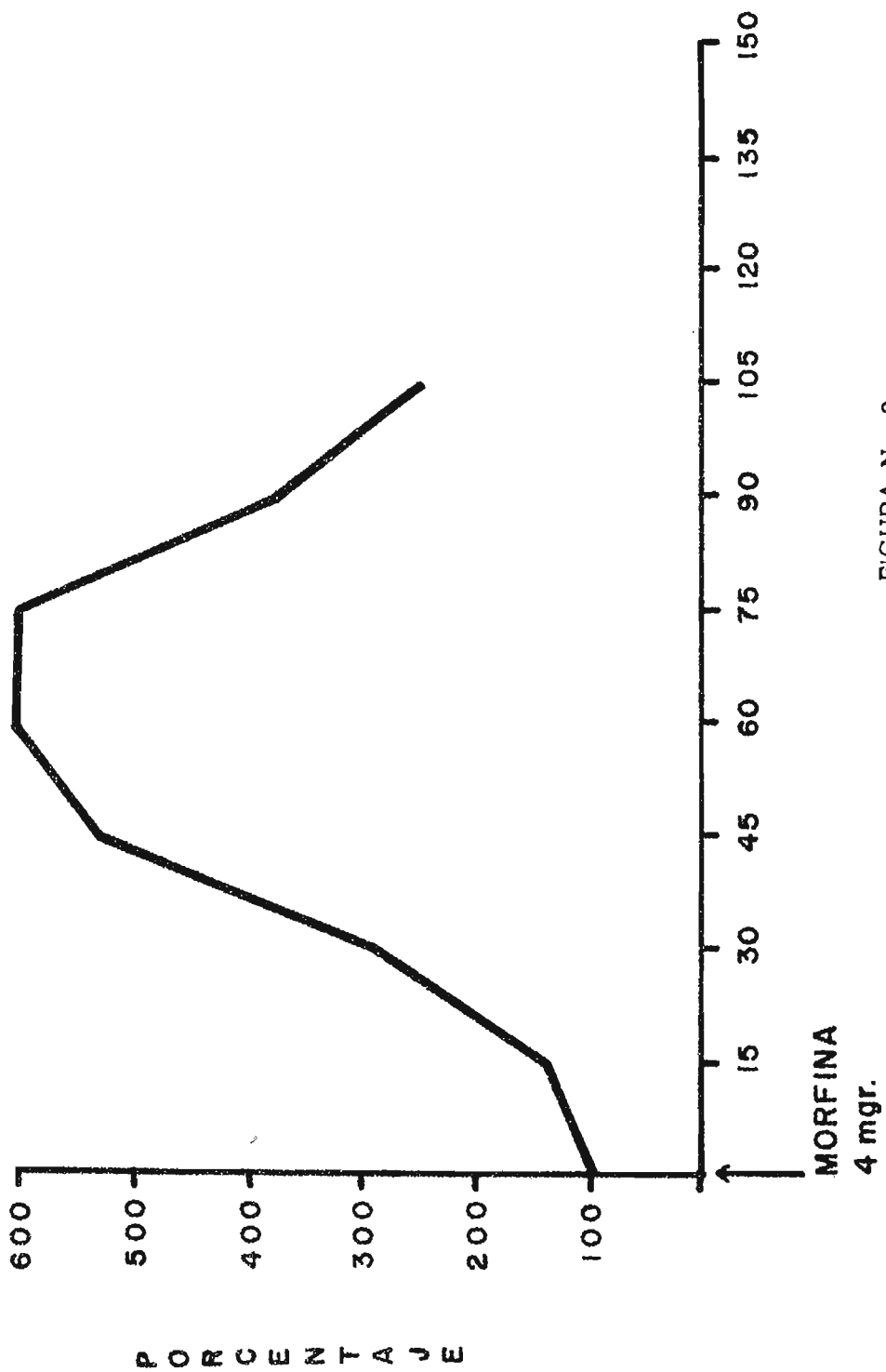


FIGURA No. 2

# CONEJO # 1. 2 K/L. PESO

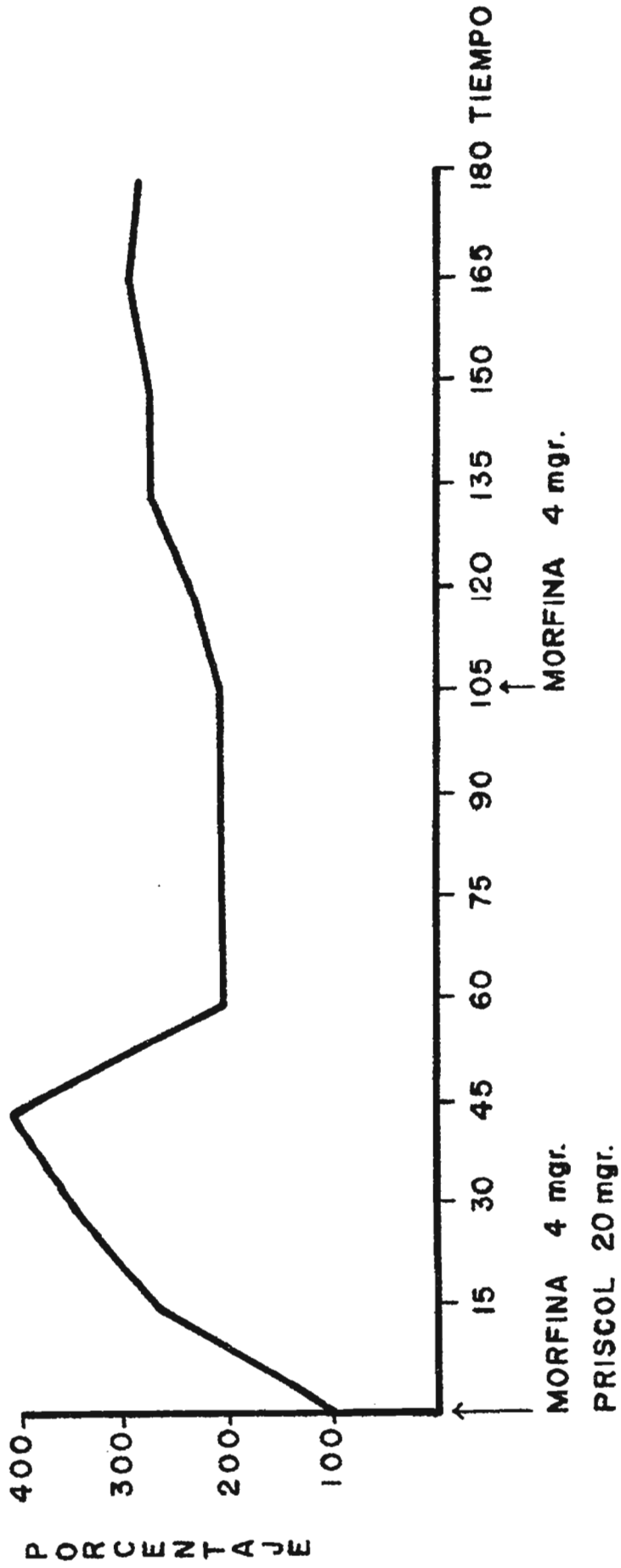


FIGURA No. 3

## EFEDRINA

Los resultados obtenidos por investigadores como, Kiessig 1944, Leimdorfer 1949 y Goetzl 1943 comprueban la intervención de la efedrina en los efectos analgésicos de la Morfina. Estos investigadores están de acuerdo en afirmar que las aminas simpaticomiméticas disminuyen la actividad nociceptiva, permitiendo hasta la intervención quirúrgica cuando se ha administrado aminas simpaticomiméticas y narcóticos a los pacientes, este hecho hace afirmar a dichos investigadores que estas aminas tienen acción analgésica.

Como dato curioso dejamos anotado que Frommel 1951, señala antagonismo entre la acción de la Efedrina y el efecto analgésico de la Morfina según datos registrados en la Pulpa Dental.

Nuestros experimentos nos han permitido comprobar que existe una potencialización del efecto analgésico de la Morfina, pudiendo observar en la gráfica adjunta No. 3 hecha después de inyectar intravenosamente dosis de Morfina de 2 mgr/K1 a un conejo (1a. parte de la gráfica) Obsérvese que en el momento de iniciar la gráfica mencionada, el umbral para la sensibilidad dolorosa será considerado como igual a cien; comparando con los demás datos registrados en este experimento queda comprobada la elevación de los valores iniciales en un quinientos por cien aproximadamente.

Cuando inyectamos una nueva dosis de Clorhidrato de Morfina en combinación de una dosis igual de sulfato de Efedrina 2 mgr./K1, habiendo dejado pasar el tiempo necesario para que se restableciera el animal (después de la primera dosis de Morfina administrada.) Encontramos una elevación de los umbrales muy superior a la elevación obtenida sólo con Morfina. (Véase segunda parte de la Gráfica No. 4) dato que fué comprobado en varias pruebas y distintos animales.

Estos datos apuntados nos hacen pensar que la Efedrina refuerza el efecto analgésico de la Morfina, cuando son administradas conjuntamente ambos fármacos en una sola dosis. Consideramos estos datos de cierto valor para el Odontólogo, porque desde 1944 Yvi y col. demostraron efecto analgésico para la Epinefrina, habiendo anteriormente en 1941 asegurado lo mismo para la Efedrina, habiendo anteriormente en 1941, asegurado lo mismo para la Efedrina Kiessig y Orzechwski. Como la Epinefrina y Norepinefrina corrientemente forman parte de los anestésicos locales usados en odontología creemos será de mucho interés el dato anotado, ya que lo confirmado por nosotros en relación a la Efedrina también puede decirse de la Epinefrina.

En cuanto a los efectos secundarios de la Efedrina podemos asegurar que los animales tuvieron mayor insalivación, que con la Prostigmina, pero sin tener inseguridad en los movimientos, ni defecación y mucho mayor insalivación que con la Atropina con la cual fué casi nula.

# CONEJO # 5. 2 K/L. PESO

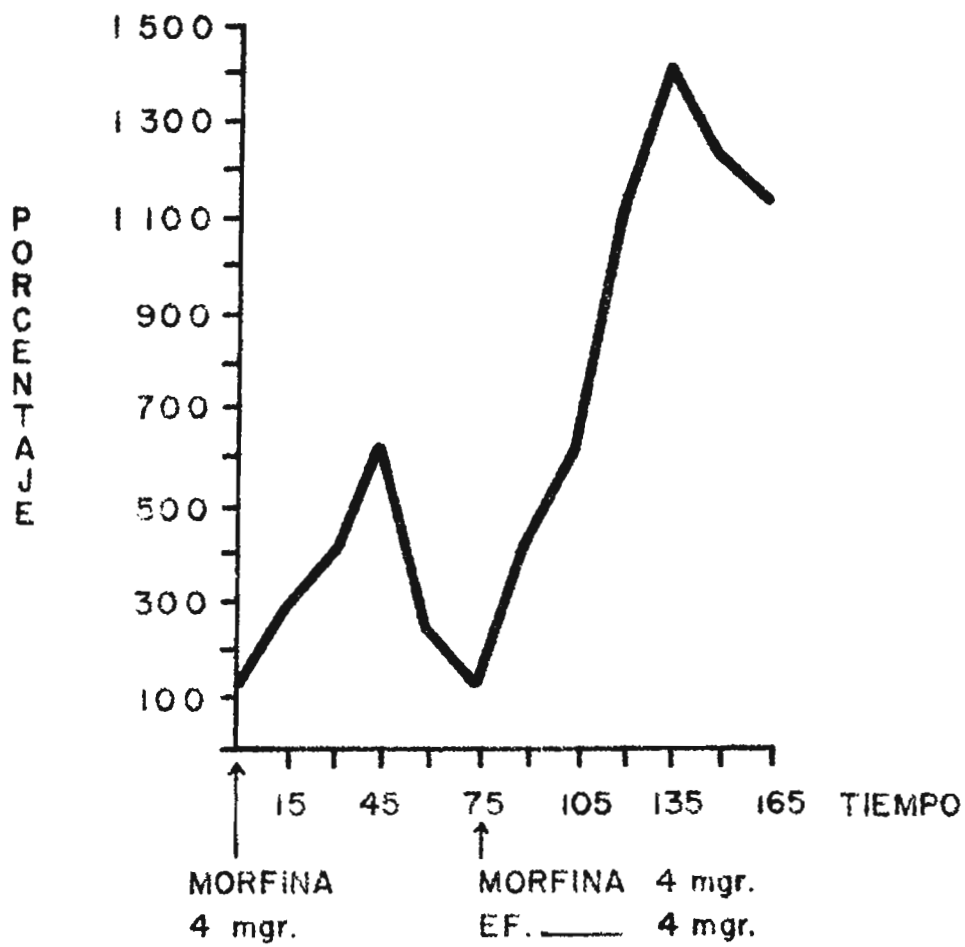


FIGURA No. 4

## ATROPINA

No está comprobado exactamente el mecanismo de acción por medio del cual la Atropina interviene en la analgesia morfínica, pero sí, se sabe que ella la influencia en un sentido u otro según las dosis administradas.

Algunos investigadores han encontrado antagonismo de la Atropina y el efecto analgésico de la Morfina. Según Slaughter y Munsell, 1940, esto fué comprobado por ellos en el gato, Christensen y Gross 1948, lo comprobaron en el hombre, Frommel, 1951, en el cobayo y la rata, Knoll y Komlos, 1950, han considerado este antagonismo como dudoso y a la vez estos mismos investigadores consideran que dosis de Atropina de 5 Mgr./Kl. de peso y mayores de esta, administrada sola tiene acción analgésica. A partir de estas dosis reforzaría la acción analgésica de la Morfina, la Atropina inyectada en combinación de Morfina.

Según nuestros resultados, cuando hemos administrado por vía intravenosa una dosis de Morfina de 2 Mgr./Kl. de peso a un conejo se obtuvo una considerable elevación de los umbrales para la sensibilidad dolorosa (véase primera parte de la gráfica No. 5). Esta elevación fue brusca en los primeros treinta minutos y poco menos en los siguientes quince, para iniciar su descenso a los cuarenta y cinco. El tiempo que tardó para volver a los valores iniciales una vez que principia a descender, fué de setenta y cinco minutos aproximadamente, es decir que ocupó más tiempo para desaparecer el efecto después de haber llegado a la cima, que para llegar a ella. La segunda parte de esta misma gráfica muestra la evolución de la sensibilidad dolorosa en el mismo animal, después de administrar una dosis de Morfina igual a la anterior, pero esta vez en combinación de Atropina, en dosis también de 2 Mgr./Kl. de Peso. Nótese la diferencia de ésta curva con relación a la anteriormente descrita (segunda parte).

a) En esta ocasión los umbrales sólo han subido ligeramente en los primeros treinta minutos, luego se produce una elevación brusca para llegar a sobrepasar los valores obtenidos.

CONEJO # 4. 2 K/L. PESO

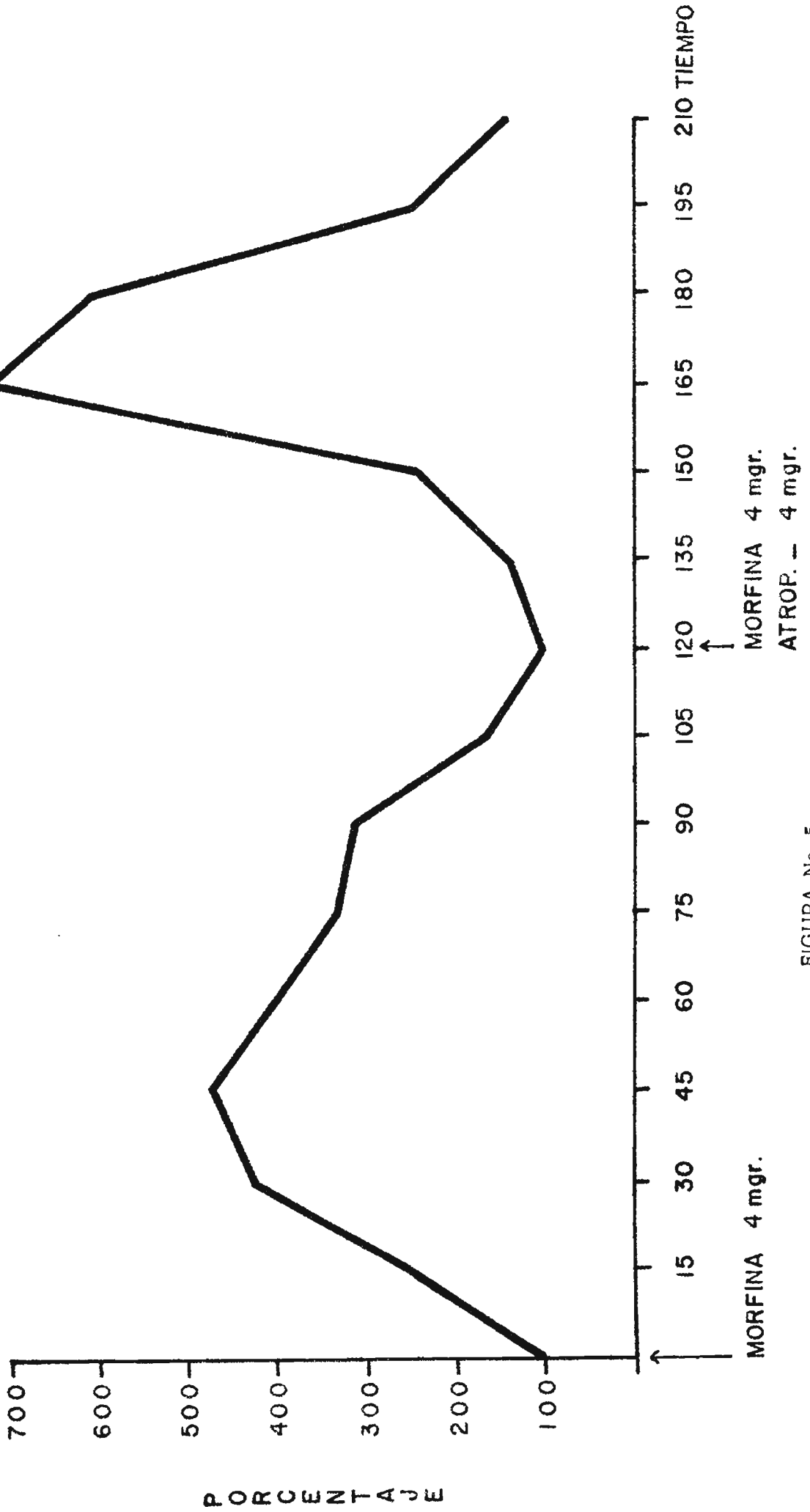


FIGURA No. 5



## PROSTIGMINA

De acuerdo con los datos clínicos habituales, la Prostigmina en nuestros experimentos elevó el umbral para la sensibilidad dolorosa cuando se administró conjuntamente con dosis de efecto analgésico conocido de Clorhidrato de Morfina.

En la Gráfica adjunta N<sup>o</sup> 6 se muestra una curva de evolución de la sensibilidad dolorosa en el conejo N<sup>o</sup> 16. Según puede observarse una inyección de 2 Mgr./Kl. de peso de Morfina, logra un efecto analgésico de aproximadamente una hora de duración.

El máximo de analgesia se logra aproximadamente a los quince minutos; este máximo es de treinta minutos y el descenso a los valores normales se hace en unos quince minutos.

Una vez recuperado el animal y dejando un intervalo para que repose entre las dos pruebas, se le sometió a una nueva inyección de Morfina y Prostigmina (Segunda parte del experimento.) En estas condiciones el efecto analgésico es más notorio, tanto en intensidad como en duración.

La elevación de los umbrales sobrepasa en un setenta y cinco por ciento a los valores registrados, cuando inyectamos Morfina solamente. Este dato está de acuerdo con numerosos autores que han comprobado sinergia Prostigmina Morfina. Slaughter y Munsell 1940, Holmstedt 1951, Komlos, Porzasz, y Knol 1950.

El efecto máximo, según nuestros datos, es también más sostenido cuando se usan las drogas combinadas, dato éste de mucho interés y que también está de acuerdo con Slaughter 1940. Sin embargo nos parece que la desaparición del efecto analgésico, una vez que comienza el descenso, es más rápido, en comparación de los datos registrados con Morfina solamente.

Hemos utilizado dosis de Prostigmina relativamente pequeñas, 25 gammas por kilo de peso, debido a la fuerte toxicidad que para el conejo presentaron las dosis más altas; incluso con leve aumento en las dosis se notó que algunos animales mostraron cuadros desagradables: náuseas, vómitos, defecación, inseguridad en los movimientos y algunos murieron.

Nos sorprende este hecho sobremanera, pues es corrientemente conocido que estos animales toleran en estado de anestesia, dosis considerablemente mayores sin trastornos apreciables o sólo salivación abundante e hiperperistaltismo.

Dos posibilidades pueden ser traídas para explicar este hecho, o bien la Morfina y Prostigmina se sensibilizan reciprocamente o bien el hecho de estar el animal despierto le hace más sensible a los efectos tóxicos de la Prostigmina.

Nos hemos administrado a animales convenientemente tratados con Morfina Prostigmina bajo anestesia, dato que tendría cierto valor para aclarar esta cuestión.

# CONEJO # 16. 2 K/L. PESO

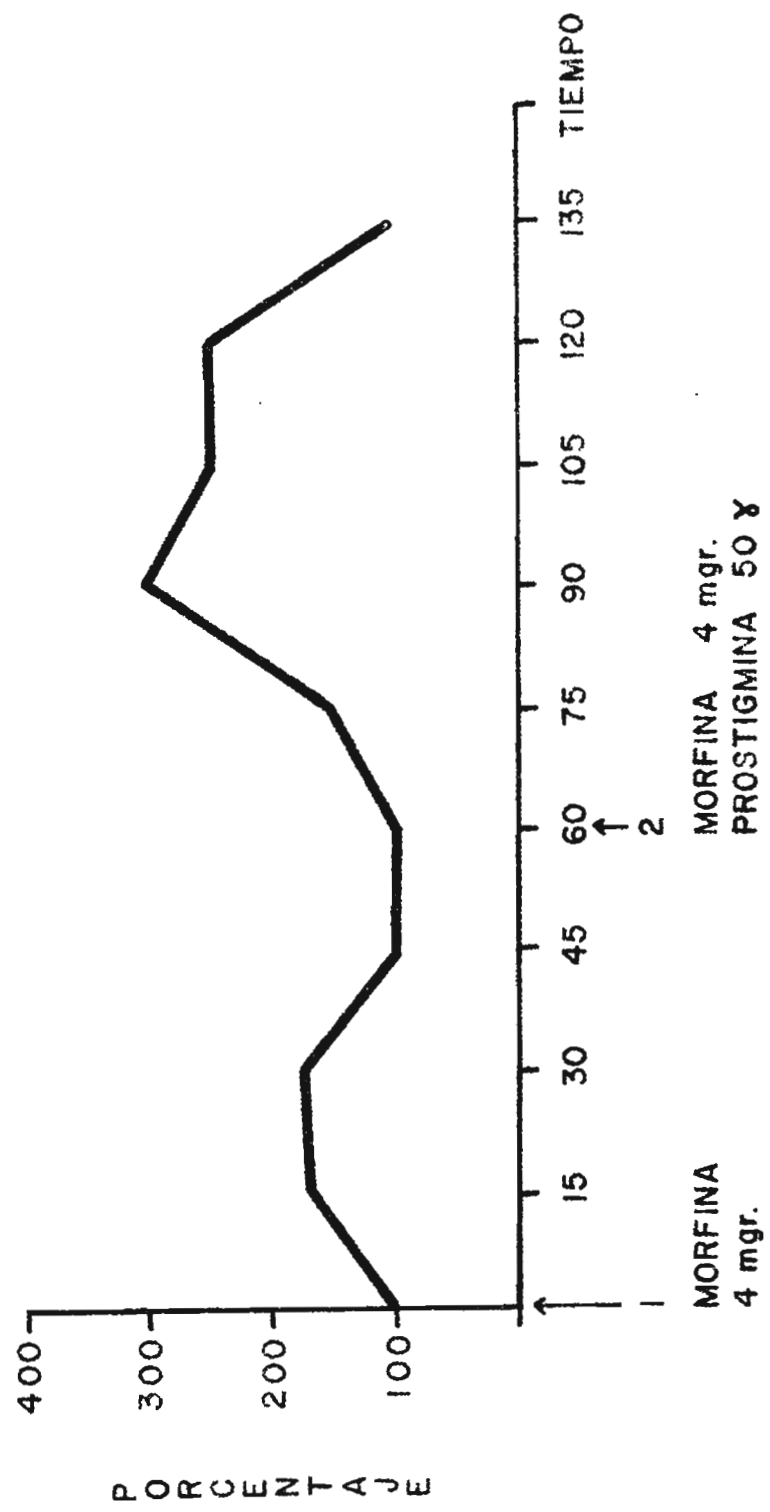


FIGURA No. 6

## DISCUSION

Apesar de los muchos datos existentes sobre la analgesia morfínica, no se ha llegado hasta el momento a obtener datos concluyentes sobre su mecanismo neurofisiológico y la relación que ella puede tener, con los mecanismos simpaticomiméticos o para-simpaticomiméticos.

Viejos trabajos citados por Goetzl y colaboradores (1943) señalan la influencia que fármacos de estos tipos tienen en la analgesia, habiéndolo comprobado mediante estimulación eléctrica en la Pulpa Dental. Otras aminas simpaticomiméticas al igual que la Adrenalina, presentan según Goy (1944) propiedades analgésicas, Nikerson y Goodman (1944) sostienen haber comprobado, la ingerencia del factor simpaticomimético en la sensibilidad al dolor, disminuyendo la actividad nociceptiva, mediante la administración de aminas simpaticomiméticas.

Otros autores desde el descubrimiento de Lowi acerca del papel de la Acetilcolina en la mediación química del impulso nervioso a los efectores viserales, al que siguió la teoría de la función trasmisora del ester en las sinapsis ganglionares, en las uniones neuromusculares, implorando la importancia del factor para - simpaticomimético. Tenemos por ejemplo Writh, Schwitzer 1937-39 y Miller 1940 sosteniendo que el efecto anticolinesteráxico de la Prostigmina media en el impulso nervioso, dato de acuerdo también con Feldberh y Vartianen, 1934 que son citados por Goodman y Gilman, pág. 450 de su segunda edición. Nuestros datos también parecen confirmar esta teoría, encontrando que existe un refuerzo de la Analgesia Morfínica mediante la administración de Prostigmina.

El refuerzo obtenido por el uso de la Efedrina comprueba la mediación del factor simpático, pues según Marrazzi, 1953 éste fármaco puede inhibir la transmisión simpática y para-simpática sucediendo lo mismo en los ganglios autónomos. Estos datos anteriores estarían confirmados si se considera que al administrar a los animales morfinizados dosis elevadas de un adrenolítico (TOLAZOLINA) disminuyó considerablemente la acción analgésica.

Por otra parte el hecho del refuerzo logrado con Prostigmina en dicha analgesia, en principio podría ser relacionado con la influencia que ella tiene en la liberación de Adrenalina, dato apoyado en las experiencias de Flodmark (S) y Wramner (TH) 1954 Holmstedt (B) 1951; Slaughter (D) 1950, que señalan que éste efecto potencializador no aparece en animales adrenalectomizados,

La Atropina en nuestras pruebas reforzó la analgesia y si de hecho se considera un potente vagolítico, podría suponerse que éste refuerzo es indirectamente de tipo adrenolítico, por parálisis del sistema vagal.

Aún cuando nuestros datos no nos presentan el punto donde tendríamos que señalar estos hechos, creemos que existe la clara participación simpática en los mecanismos de producción de la analgesia morfínica.

## BIBLIOGRAFIA

- Bovet (D) Simón (A) y Depierre (F).  
C. R. Soc. Biol.-1934.-17 (citado por J. Jacob).
- Christensen (E. M.) y Gross (F. G.) Analgesic Effects in Human Subjects of Morphine and Methadon.-J. A. M. A. 1948, 137, 594-8.
- David (N. A.) y Semler (H. J.)  
Fed. Proc, 1952, 11. 335.- (citado por J. Jacob).
- Feldberg, (W) Mins (B) Taudzimura (H).  
The mechanism of the nervous discharge of adrenaline J. Physiol, 1934, 81, 286—304. (y otros trabajos).
- Frommel (E.) y col.  
Les Relations des Alcaloides de L'Opium Avec la Cholinergie.-Actualités Phrm.—Trisieme serie.-1931, 3 157-81,
- Goetzl (F. R.) Burrill (D. Y.)  
War Med. 1943, 6, 67-71 (citado por J. Jacob).
- Cross (E. G.) Holladn (H.) Carter (H. R.) et Christensen (E. M.)—Anesthesial, 1948, 9, 459—71. (citado por J. Jacob).
- Goodman (L.) Gilman (A.)  
Bases Farm. de la Ter. Seg. Ed.-Tomo 19.- Editada en México en 1957.
- Homstedt (B.)  
Acta Physiol. Scand. 1951. 24, (Sup. 90) 12-120, 9 (citado por J. Jacob).
- Hazard (R) Savinis (E.) et Anminick (R.)  
Aumentation par des doses minimas de Atropine de la sensibilité de L'intestin isole a L'acetylcoline. Archi. Int. Pharm. 1959 CXX.-Nº 3-4 pág. 369.
- Ivy, (A. C.) y (F. R.) Goetzl d- Desoxyephedrine A. revien. War Med., 1943, 3, 60-77.
- Jacob (J.)  
L'Action Analgésique de la Morphine sa Determination Experimentale et son Analyse Pharmacologique.- Actualités Pharm. 1954. Septiem Serie, pág. 127.
- Kiessig (H. J.) et Orzecowski (G.)  
Arch. Exp. Path. , harm. 1941.-197, 391-404. (citado por J. Jacob).
- Knoll (J.) y Komlos (E.) Porszasz (J.)  
Acta Physiol Acad. Sc. Hunh. 1950, 1, 77-90 (citado por J. Jacob).
- Lowi (80)  
Uber Humorale Uberträhbarkeit der Herznervenwirkung. Arch. f. d. ges. Physiol, 1921, 189, 239-242.
- Marrazzi (A. S.) Y Rose (N. M.)  
Further Localization of adrenergic synaptic inhibition. J. Neurophysill., 1947, 10, 167-178.
- Park (W. W.) and Cedric (M. S.)  
Responses in Dental Nerves of Dogs to Tooth Estimulation and the effects of sistematically Administred Procaine, Lidocaine and Morphine.-The Journal of Pharm And Exp. Therp. Vol. 130 N9 1 Sep. 1960.
- Slaughter (D.) y Munsell (D. W.)  
J. Pharm. exp. Ther. 1940, 68, 104-12. (citado por J. Jacob).
- Zauder (H. L.)  
J. Pharm. exp Ther., 1951, 101, 40-46.