

CATEDRA DE FARMACOGNOSIA Y FARMACODINAMIA

FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

"CONTRIBUCION AL ESTUDIO FARMACODINAMICO DE LA 5-BEN-
CILIDEN-2-TIOHIDANTOINA: ACTIVIDAD A NIVEL DEL S.N.C."

Trabajo para aspirar al grado
de Licenciatura que presenta

LEONOR CASTRO RUIZ



DEPARTAMENTO DE FARMACOGNOSIA - FARMACODINAMIA

FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FELIPE ALCUDIA GONZALEZ, catedrático-Director del Departamento de Química Orgánica-Farmacognosia y Farmacodinamia de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla

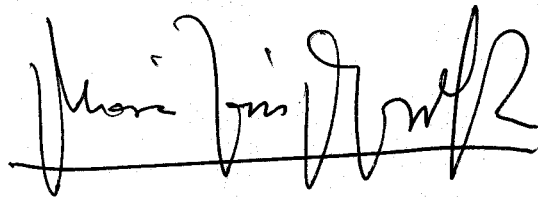
CERTIFICA: Que el presente trabajo, "contribución al estudio farmacodinámico de la 5-Benciliden-2-tiohidantoina: actividad a nivel del S.N.C." ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica-Farmacognosia y Farmacodinamia, bajo la dirección del Prof. Adjunto Dra. Maria Jesús Ayuso González, durante el tiempo exigido y reuniendo los requisitos necesarios para este tipo de trabajos.

Y para que conste, expido y firmo la presente certificación en Sevilla a cuatro de Julio de mil novecientos ochenta y tres.

Fdo. Felipe Alcudia González

El presente trabajo, ha sido rea-
lizado en la Cátedra de FARMACOGNOSIA
Y FARMACODINAMIA de la FACULTAD DE
FARMACIA de la Universidad de SEVILLA,
bajo la dirección de la Dra. Ma Jesús
Ayuso González

El director del trabajo:

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'María Jesús Ayuso González', written over a horizontal line.

Dra. Ma Jesús Ayuso González

Quiero expresar mi agradecimiento a la Dra. M^a Jesús Ayuso, por su dedicación en la dirección de este trabajo.

A M^a José Martín Calero, por su constante colaboración.

A M^a Carmen Martín García, por su continuo apoyo e inestimable ayuda.

A mis compañeras de Departamento y a todas aquellas personas que de una forma u otra han contribuido a la elaboración de este trabajo.

A mi madre

S U M A R I O

PAG.

I.- O B J E T O

II.- I N T R O D U C C I O N

II.1.- COMPORTAMIENTO	1
II.2.- ALTERACIONES DE LA CONDUCTA	8
II.3.- PSICOFARMACOS	12
II.3.1.- <u>Evolución</u>	13
II.3.2.- <u>Clasificación: Criterios</u>	15
II.3.3.- <u>Valoración experimental</u>	20
II.3.4.- <u>Valoración clínica</u>	26

III.- P A R T E E X P E R I M E N T A L

III.1.- MUESTRA	30
-----------------	----

	<u>pag.</u>
III.3.1.3.- <u>Estudio del S.N.V.</u>	46
III.1.3.a.- Desarrollo de la experiencia	46
III.3.1.3.b.- Resultados	47
III.3.1.4.- <u>Discusión general de resultados</u>	49
III.3.2.- <u>Estudio de la actividad motora espontánea</u>	50
III.3.2.1.- <u>Desarrollo de la experiencia</u>	50
III.3.2.2.- <u>Resultados</u>	51
III.3.2.3.- <u>Discusión de re- sultados</u>	62
III.3.3.- <u>Estudio de la actividad motora inducida</u>	63
III.3.3.1.- <u>Desarrollo de la experiencia</u>	63

	<u>pag.</u>
III.3.3.2.- <u>Resultados</u>	64
III.3.3.3.- <u>Discusión de re-</u> <u>sultados</u>	68
III.3.4.- <u>Actividad anticonvulsivante</u>	69
III.3.4.1.- <u>Desarrollo de la</u> <u>experiencia</u>	69
III.3.4.2.- <u>Resultados</u>	70
III.3.4.3.- <u>Discusión de re-</u> <u>sultados</u>	78
IV.- <u>C O N C L U S I O N E S</u>	79
V.- <u>B I B L I O G R A F I A</u>	80

I.- O B J E T O

En los últimos años se han logrado niveles de conocimiento suficientes para contemplar el apasionante campo de fármacos activos sobre el sistema nervioso central con perspectivas bien distintas a los de hace algún tiempo.

El amplio horizonte diseñado con tantos e importantes hallazgos promete cada día ser mayor y mejor pues si bien a menudo la medicación elegida es segura, rápida y agradable también en demasiados casos resulta peligrosa, ambigua e ineficaz.

Con nuestro trabajo de tesina, que es continuación de otros que se vienen realizando en nuestra cátedra, nos proponemos investigar la actividad a nivel central, de un compuesto de síntesis, 5-benciliden-2-tiohidantoina, dirigida fundamentalmente a su posible aplicación terapéutica como agente anticonvulsivante.

II.- I N T R O D U C C I O N

II.1.- COMPORTAMIENTO

Se suele entender como comportamiento(1)(2), el movimiento de un organismo o de sus partes dentro de un marco de referencia espacial y temporal tal como lo observan otros organismos .

En el hombre, se sabe que la primera etapa de la vida, niñez, se muestra ampliamente dependiente de la satisfacción de necesidades biológicas; pero muy pronto aparecen motivaciones de muy distinto género, aunque subsisten muchos comportamientos instructivos, lo adquirido por aprendizaje cobra importancia creciente y al desarrollarse la inteligencia abstracta y el ejercicio de la voluntad libre se consigue un progresivo control superior de la conducta.

En términos generales, para que se dé una respuesta de comportamiento se precisa que una información recibida por ciertos receptores alcance estructuras del S.N.C. (3). La información llega al cerebro anterior a través de las vías sensitivas. En éste y especialmente en la corteza, se realiza la valoración de esta información, comparandola con el pasado y prediciendo el futuro. La respuesta que se observa objetivamente se organiza en el cerebro anterior, especialmente en el hipotálamo y en las regiones incluidas en el sistema límbico. Finalmente se realiza la respuesta mediante la acti-

vidad de los músculos y glándulas.

Aunque es sabido que las actividades del comportamiento requieren la función global e integrada de la práctica totalidad del S.N.C., hay que señalar el relevante papel que poseen el hipotálamo y el sistema límbico en las actividades relacionadas con el comportamiento alimentario, el sexual, las actitudes emocionales, las de agrado y desagrado, de defensa, etc.

El sistema límbico(4) es un conjunto de centros, que se extiende en dos niveles fundamentales:

Una parte subcortical en la que se encuentran comprendidas estructuras como son: el área preóptica, el septo, área paraolfatoria, núcleos anteriores del tálamo, epitálamo, parte de los ganglios basales, el hipocampo, la amígdala y el hipotálamo.

Otra llamada corteza límbica que incluye el uncus, área piriforme, circunvalaciones del hipocampo y del cíngulo, área insular y área orbitofrontal, formando un anillo mediano y ventral del paleocortex que en cada hemisferio envuelve a las estructuras subcorticales y que en los mamíferos superiores y en el hombre queda recubierto a su vez por el neocortex.(fig. 1)

Circunvalación
del cíngulo

Area insular

Area orbi-
tofrontal

Porciones de
ganglios basales

Núcleos anterio-
res del tálamo

Septum y área
paraolfatoria

Hipocampo

Epitálamo

Area preóptica

Hipotálamo

Amigdala

Uncus

Circunvalación
del hipocampo

Area piriforme

Fig. 1

No hay duda de que en el hipotálamo y en diversas regiones existen agrupaciones neuronales responsables de variados tipos de comportamiento, que requieren una compleja coordinación de funciones somatomotoras, vegetativas y endocrinas. Desde esas agrupaciones pueden partir señales activadoras o inhibitoras hacia otros conjuntos neuronales del propio hipotálamo, del tronco del encéfalo o de la médula espinal, conforme a programa definido que se corresponde con los distintos comportamientos. Esta capacidad de programación debe ser en cierto grado independiente de la corteza cerebral, ya que en animales descorticados se manifiestan también por estimulaciones apropiadas, que cesan al interrumpir el estímulo; estas reacciones no aparecen si se destruye también el hipotálamo. Para hacer posible la integración funcional relativa al comportamiento, existen buen número de aferencias y eferencias entre el hipotálamo y las estructuras del sistema límbico. (5). La corteza límbica está comunicada en ambas direcciones con el hipotálamo pero también lo está con la región mesencefálica del tronco cerebral y con el neocórtex, en especial con la corteza sensorial.

El análisis de los mecanismos completos que hacen posible la integración del comportamiento aparece lleno de dificultades, probablemente porque al intentar su estudio se perturban y cambia la función de las estructuras participantes. (6)

El hipotálamo incluye áreas relacionadas con

la regulación del hambre, de la sed y otras implicadas en los comportamientos sexual, de agrado y desagrado, de defensa y agresividad. (7)(8) Ciertas regiones son capaces de activar el sistema de activación reticular ascendente (S.A.R.A.) y despierta o hace mayor la vigilia y la excitación general, mientras que otras lo inhiben y provocan somnolencia o sueño. (9).

Algunos efectos psicossomáticos están mediados por el hipotálamo y el S.A.R.A. En situaciones de tensión, ansiedad, atención, etc.; aumenta el tono muscular esquelético y el tono simpático, lo que determina mayores aferencias desde los propioceptivos musculares, que a su vez activan más al S.A.R.A., mecanismo de retroalimentación positivo que contribuye al desarrollo y mantenimiento de la situación de alerta y explica algunos insomnios psicógenos. El proceso contrario será en la somnolencia..

No se ha logrado hasta el presente asignar a cada una de las estructuras límbicas un preciso papel funcional en la elaboración de la conducta emocional. (10).

La amígdala participa en el control de diferentes comportamientos en cooperación con el hipotálamo. De forma que la función normal de los núcleos amigdaloides es ayudar a controlar el tipo de conducta necesaria para cada ocasión. De manera muy general, las lesiones bilaterales de la amígdala traen consigo una disminución de la reactividad emocional tanto en el hombre (11), como en diversas especies

animales(12)(13)(14)(15).

El hipocampo parece intervenir en la regulación de diversos procesos emocionales y de la vigilia, así como, en la asociación de cualidades afectivas a ciertas aferencias sensoriales.

El septo ejerce influencias moderadoras en las reacciones emocionales.

A la corteza límbica se le atribuyen funciones de asociación y coordinación respecto de los centros subcorticales implicados en el comportamiento.

Hoy día se sabe que la mayoría de las alteraciones y defectos que aparecen en la infancia se deben al mal funcionamiento de algún órgano o sistema, como el endocrino o de algún sistema enzimático que repercute en el cerebro apareciendo alteraciones tales como agresividad, pereza, mal humor, etc.

Todas estas ideas, nos dan un panorama de la gran complejidad de todo lo que está ligado a la conducta, y la gran dificultad que se encuentra en todo lo relacionado con ella.

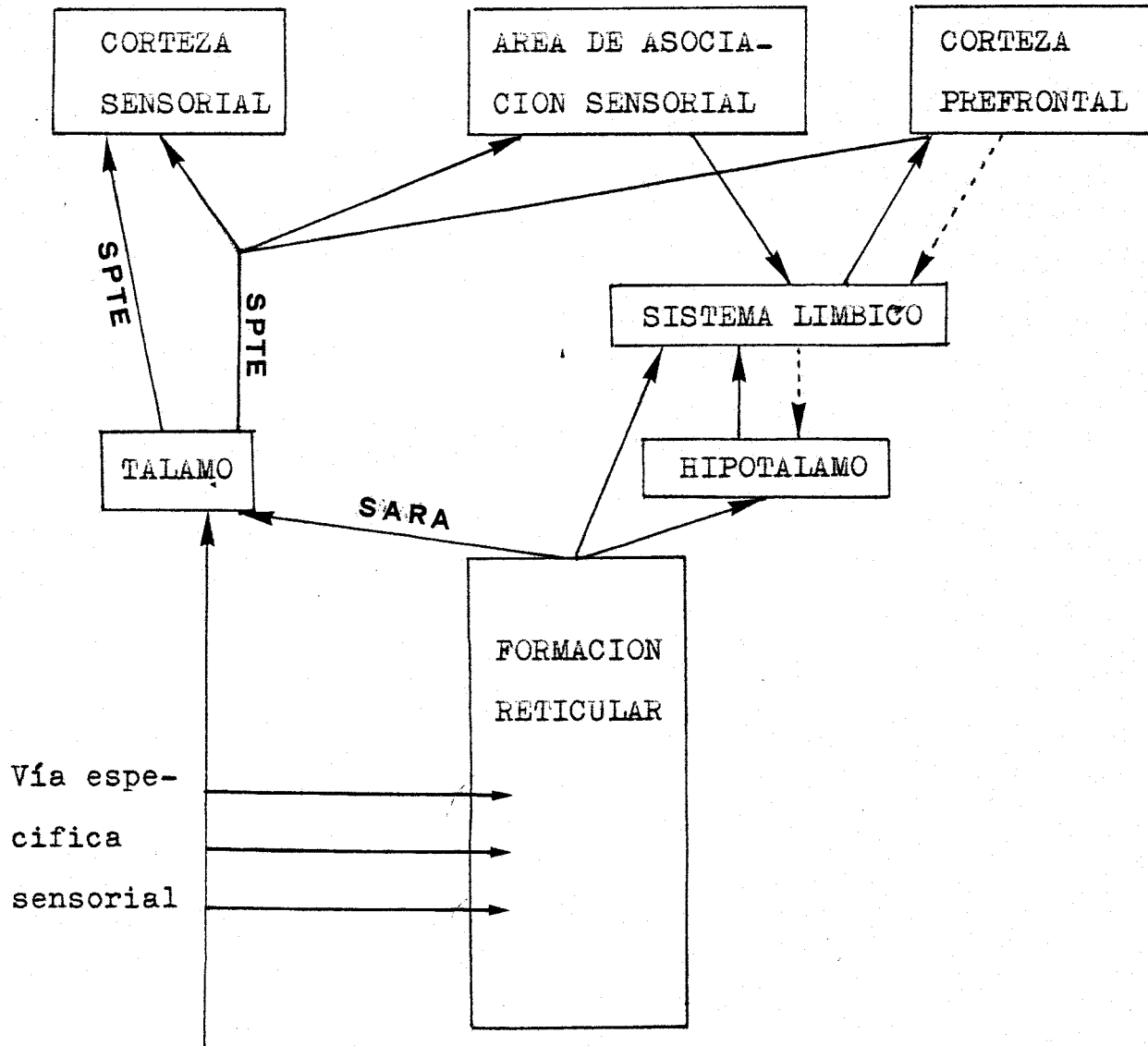


Fig. 2

Esquema de las principales conexiones en relación con el sistema límbico y circuito mesencéfalo-límbico, sistema de activación reticular ascendente (S.A.R.A.), sistema de proyección tálamo-cortical difusa (S.P.T.D.), sistema de proyección tálamo-cortical específica (S.P.T.E.).

II.2.- ALTERACIONES DE LA CONDUCTA

"La enfermedad o trastorno mental es una condición cuyas manifestaciones son principalmente psicológicas, con alteraciones en el comportamiento, ideación o afectividad. Se incluyen condiciones con alteraciones somáticas, tales como reacciones psicofisiológicas, en el caso de que la comprensión de la causa y evolución de la enfermedad, dependa en gran manera del uso de conceptos psicológicos tales como la personalidad, motivación o conflicto". (16)

Vamos a realizar un breve estudio sobre la clasificación de las principales alteraciones mentales.

1º.- Retraso mental u oligofrenias. Son insuficiencias congénitas (o en todo caso de comienzo muy precoz) del desarrollo de la inteligencia. (17). La incapacidad que manifiestan estos sujetos es consecuencia de la conjugación de diversos factores así como, las infecciones, intoxicaciones, enfermedades graves del cerebro, determinantes ambientales, etc. En el retraso mental se pueden distinguir:

-débil ligero, son individuos educables, aptos, tras una pedagogía especial, para una vida autónoma y una adaptación satisfactoria.

-débil medio, son individuos semieducables, pueden conseguir una autonomía parcial.

-débil profundo, son parcialmente educables y pueden llegar a una determinada productividad.

-retrasados profundo, pueden adquirir determinados gestos elementales de la vida cotidiana y adaptarse a una determinada vida colectiva, pero con una actividad improductiva. (18)

2º.- Síndromes orgánicos cerebrales. Implican una alteración en el funcionamiento intelectual o emocional o en ambas simultáneamente, consecuencia de determinadas alteraciones y lesiones de los tejidos nerviosos.

Estos síndromes incluyen:

-Psicosis, se trata de un trastorno cualitativo de la personalidad, cuya aparición supone una ruptura en la continuidad biográfica del individuo. Existe una pérdida del contacto con la realidad, que se manifiesta por ideas delirantes, autismo, etc. (19)

-Desórdenes no psicóticos, son lesiones estructurales que no son lo suficientemente graves para producir cuadros psicóticos.

3º.- Psicosis no atribuidas a las condiciones físicas anteriores. Básicamente los cuadros que presentan estos individuos no se diferencian mucho de los que presentan los psicóticos con lesiones estructurales, pero son diferentes ya que en las exploraciones anatómicas, neurológicas, etc., no se detectan las condiciones desencadenantes y específicas de las psicosis con lesiones estructurales.

Dentro de este apartado tenemos:

-Esquizofrenia o grupo de desórdenes caracte-

rizados por trastornos en la integración del pensamiento y de la conducta; así mismo se caracteriza por un retraimiento en la conducta personal y social.

-Desórdenes afectivos mayores. Estos cursan con grandes oscilaciones en el estado de ánimo y en los sentimientos del sujeto.

-Estados paranoicos(20)son aquellos cuadros psicopatológicos caracterizados por la existencia de un delirio de autoreferencia-persecución, celos, grandeza-, sin alucinaciones, que coexiste con una personalidad intacta.

42.- Neurosis. La OMS define la neurosis como "trastornos mentales sin base orgánica demostrable en los que el paciente puede tener considerable introspección y tiene indemne el sentido de la realidad, de forma que habitualmente no confunde sus experiencias subjetivas y fantasía mórbidas con la realidad externa. La conducta puede estar seriamente afectada, pero la personalidad no está desorganizada".

Según Vallejo Nájera(21)se caracteriza por "reacciones vivenciales anormales que se hacen crónicas y cuyo tratamiento único es la ansiedad".

Según el modelo comportamental "son hábitos desadaptativos persistentes, adquiridos por vías de aprendizaje en organismos filogenéticamente normales".

Existen diversos tipos de neurosis(22):

-Neurosis de ansiedad, caracterizada por una ansiedad penetrante, difusa, sin que exista ningún determinate

aparente hacia la misma.

-Neurosis histérica, implica la pérdida involuntaria del funcionamiento de una parte del cuerpo, o alteraciones de la conciencia que pueden dar lugar a cuadros de amnesia, sonambulismo, etc.

-Neurosis fóbicas, estas implican un miedo injustificado e irracional hacia un determinado objeto o situación. Aunque el paciente acepta inicialmente esta irracionalidad, no puede eliminar y sustraerse de esta situación fóbica.

-Neurosis obsesivo-compulsivo, estas implican una preocupación persistente debido a pensamientos injustificados, sobre los que el sujeto no puede ejercer control. Cuando estos trastornos se hacen seguir de la obligatoriedad de dar una respuesta aparece el fenómeno compulsivo.

5º.- Desórdenes de personalidad y otros trastornos no psicóticos. Son trastornos cualitativamente iguales a los de psicosis y neurosis. En este apartado se incluyen: alteraciones de la conducta sexual, alcoholismo, farmacodependencias(23).

6º.- Desórdenes psicofisiológicos. Se caracterizan por síntomas físicos producidos por factores de tipo emocional que pueden extenderse a varios sistemas orgánicos, tal es el caso de la anorexia nerviosa, úlcera con componente nervioso, etc.

II.3.- PSICOFARMACOS

Los psicofármacos son medicamentos que actúan sobre la función, la conducta o la experiencia psíquica(24). Comprenden agentes farmacológicos muy diversos, entre ellos los que pueden modificar el comportamiento por acción directa o indirecta sobre el S.N.C. o bien por acción periférica.

El término psicofarmacología fue acuñado por el farmacólogo estadounidense David I. Macht(25) en 1.920, y es Thorner(26) quien la emplea por primera vez en psiquiatría en 1.935.

En la actualidad hay diversos autores que hablan de la farmacología del comportamiento como término que se ajusta más al verdadero significado de esta ciencia. Así J. Bayés(27) la define: "ciencia interdisciplinaria que estudia las relaciones funcionales entre una variable independiente-un fármaco-y una variable dependiente-el comportamiento de un organismo vivo-".

Este mismo autor propone como principales objetivos de la farmacología del comportamiento los siguientes:

- Localización de nuevos fármacos para determinar su potencial utilidad a nivel humano.
- Estudio de los efectos de un fármaco desconocido o poco conocido, a través de los cambios observados en un proceso de comportamiento bien conocido.
- Estudio de un proceso de comportamiento com-

plejo o poco conocido, mediante un fármaco cuyos efectos son bien conocidos.

II.3.1.- Evolución

La modificación de la conducta, de los estados de ánimo y de la emoción por medio de fármacos ha sido siempre una ocupación apreciada por el hombre. El uso de sustancias psicoactivas evolucionó a lo largo de dos vías relacionadas entre sí(28): la primera fue el uso de sustancias para modificar el comportamiento normal y producir estados de alteración de los sentimientos con fines religiosos, ceremoniales, o recreativos. La segunda fue el alivio de las enfermedades mentales.

En 1.924 Levine(29) publicó un fascinante relato de la historia y las características de muchos compuestos psicoactivos. Reseñas más modernas son las de Efron y col.(30), Caldwell(31) y Schultes(32).

En 1.845 Moreau propuso que la intoxicación con hashish sirviera como psicosis model útil en el estudio de la insania. Tres décadas después Freud presentó su estudio de la cocaína y sugirió sus usos potenciales en la farmacoterapia. Poco después Kraepelin fundó el primer laboratorio de psicofarmacología donde se evaluó, los efectos psicológicos de los fármacos en el hombre.

En 1.931, Sen y Bose(33) publicaron el primer

trabajo acerca del uso de la Rauwolfia serpentina en el tratamiento de la insania. El shock insulínico, las convulsiones inducidas con pentilenotetrazol y la terapia electroconvulsiva siguieron en 1.933, 1.934, y 1.937, respectivamente, y así pudo tratarse la depresión y la esquizofrenia.

La anfetamina fue el primer compuesto sintético que ofreció un modelo de psicosis. En 1.943, Hofmann () ingirió deliberadamente una cantidad muy pequeña de LSD para experimentar sus efectos psíquicos. Su descripción de la gran potencia de esta sustancia contribuyó a popularizar más el concepto de que un producto metabólico tóxico podía ser la causa de las enfermedades mentales.

El primer trabajo sobre el tratamiento de la manía con Litio fue el de Cade (34) en 1.949. Este descubrimiento tardó en ganar la aceptación general de la comunidad médica. En 1.950 la clorpromazina se sintetizó en Francia. El reconocimiento de los efectos exclusivos de la clorpromazina por Laborit (35) en 1.952 y su uso en pacientes psiquiátricos por Delay y Deniker (36) en este mismo año, marcaron, los comienzos de la moderna psicofarmacología. El término "tranquilizante" fue introducido a principios de la década de 1.950 por Yonkman para caracterizar el efecto psíquico de la reserpina.

El trabajo sobre el meprobamato de Berger (37) en 1.954 marcó el comienzo de las investigaciones sobre los modernos sedantes de útiles propiedades ansiolíticas.

Un fármaco antituberculoso, la iproniazida, fue

introducido a comienzos de la década de 1.950 y pronto se aceptó como inhibidor de la monoaminoxidasa y antidepresivo. En 1.958, Kuhn(38) reconoció el efecto antidepresivo de la imipramina. El clordiazepóxido, la primera de las benzodiazepinas ansiolíticas, fue creada por Sternbach(39) en 1.957. Al año siguiente Janssen descubrió las propiedades antipsicóticas del haloperidol, una butirofenona, y así se dispuso de otra clase de agentes antipsicóticos.

Durante la década de 1.960 se produjo una rápida expansión de las investigaciones psicofarmacológicas, y se introdujeron numerosas teorías sobre el efecto de los fármacos psicoactivos.

En los últimos años la atención se ha centrado en las aminas biogénicas en el S.N.C., su probable mediación de muchos efectos de la sustancia psicotrópicas y su posible participación causal en la enfermedad mental.

II.3.2.- Criterios de clasificación

Los psicotropos se pueden clasificar, desde diferentes puntos de vista, aunque es sabido que no es fácil sistematizar estos fármacos de una manera satisfactoria, al ser los criterios rectores de la clasificación bastante diferentes de acuerdo con la pertenencia disciplinaria.

A continuación vamos a realizar una breve revisión de algunos de los diferentes criterios de clasificación

de los psicotropos.

1º.- Criterio químico.

Una sistematización desde el punto de vista químico sería muy interesante, ya que ésta podría ser la base para la localización de nuevas sustancias. No obstante, lo cierto es que con los conocimientos existentes acerca de dichos fármacos es muy difícil este enfoque.

Las palabras de Buscarons(40) en 1.962 han sido corroboradas más recientemente por Deniker(41), 1.969 y Goti(42), 1.974, todos coinciden en que por el momento es forzoso renunciar a una clasificación completamente satisfactoria basada en el carácter químico, pues aunque una analogía química debería comportar una analogía en la acción farmacodinámica, esto no siempre ocurre y nos encontramos muy a menudo como efectos similares pueden ser inducidos por fármacos que poseen estructuras distintas.

2º.- Criterio farmacológico.

Este enfoque se encuentra así mismo con grandes dificultades de vencer, ya que:

- La acción psíquica está en muchos casos mal definida.
- El desconocimiento de los mecanismos bioquímicos y fisiológicos es considerable, lo que hace que en ocasiones la clasificación farmacológica sea algo difusa.

3º.- Criterio clínico.

Este criterio posee gran importancia y es usado

con mucha frecuencia en el caso de los fármacos que nos ocupan. Para distintos autores, criterio clínico y farmacológico van unidos.

La base del enfoque clínico son las reacciones psíquicas humanas que se producen tras la administración de los psicofármacos. Dado que en muchas ocasiones una misma sustancia produce en el organismo diversas reacciones el criterio para la clasificación se reducirá al principal efecto psíquico o psicofisiológico del producto utilizado(43)(44).

5º.- Criterio toxicológico.

Según el grado y tipo de dependencia(45) que pueden engendrar los psicotropos.

a) Fármacos que engendran dependencia física y psíquica así como fenómenos de tolerancia.

- Dependencia de tipo morfínico.
- Dependencia de tipo barbitúrico-alcohol.

b) Fármacos que engendran únicamente una dependencia psíquica así como fenómenos de tolerancia.

- Dependencia de tipo anfetamínico.
- Dependencia de tipo LSD.

c) Fármacos que engendran dependencia psíquica sin fenómenos de tolerancia.

- Dependencia de tipo cocaínico.
- Dependencia de tipo cannábico.

Trás esta breve exposición de los diferentes criterios de clasificación, concluimos que el enfoque más extendido es la clasificación preconizada por Delay y Deniker (46) que atiende a un criterio clínico.

Delay y Deniker clasifican a los psicofármacos en tres grupos:

1º.- Psicolépticos: sustancias naturales o sintéticas que tienen actividad depresora del sistema nervioso central.

2º.- Psicoanalépticos: sustancias de origen natural o sintético que tienen acción estimulante sobre el sistema nervioso central.

3º.- Psicodisléptico: sustancias naturales o de síntesis que determinan la aparición de fenómenos psíquicos anormales, en particular alucinatorios o delirantes.

(esquema 1)

1º.- PSICOLEPTICOS

-Hipnóticos	{	Barbitúricos
		No barbitúricos
-Neurolépticos	{	Fenotiacinas
		Butirofenonas
		Alcaloides de la Rauwolfia
		Tioxanteno
-Tranquilizantes menores	{	Derivados del difenil metano
		Hidrocarburos
		Benzodiacepinas

2º.- PSICOANALEPTICOS

-Agrípnicos	{	Estimulantes de la vigilia
-Antidepresivos	{	I.M.A.O.
		Imipramínicos

3º.- PSICODISLEPTICOS

{	Alucinógenos
---	--------------

II.3.3.- Valoración experimental

En psicofarmacología, la experimentación animal resulta indispensable como preliminar y complemento de los ensayos clínicos. Ahora bien, el carácter limitado de las observaciones hechas en los estudios con fármacos psicotrópicos en animales es evidente. Es difícil hacer una correlación válida y significativa entre los efectos de un fármaco en los animales y en el hombre, y más difícil aún es predecir el efecto total de un fármaco en el hombre basándose tan solo en estudios en animales, ya que se sabe que el nivel de integración del comportamiento es relativamente bajo, lo que hace difícil la comparación con el hombre.

Los estudios en animales tienen la ventaja de que pueden ser controlados en forma rigurosa y objetiva; el trabajo clínico, en cambio ofrece la ventaja de mostrar los efectos raros o sutiles de los fármacos que no pueden ser previstos en los experimentos con los animales. Cuando encontramos un nuevo tipo de efecto en la clínica, el investigador puede entonces desarrollar un nuevo procedimiento para medir algún efecto peculiar de esa sustancia en los animales. También, la experimentación animal puede ser usada para esclarecer el modo y el sitio de acción de los fármacos y para encontrar entre nuevos compuestos sintetizados los que sean útiles en la práctica médica. Simultáneamente pueden ser desarrollados otros procedimientos en animales para probar

fármacos ya conocido por ser clínicamente útiles, resultando nuevas indicaciones para los mismos. En esta forma el clínico y el experimentador de laboratorio hacen su propio trabajo por separado, pero se proveen entre sí de información, lo cual es ventajoso y permite el progreso de todas las fases en el campo de la psicofarmacología. (47)

Más concretamente el estudio experimental de los efectos de los fármacos psicotropos sirven a algunos de estos fines (48):

- Mejor comprensión de los procesos de la memoria y del aprendizaje.

- Estímulo de la imaginación de los investigadores para la obtención de nuevos medicamentos.

- Esclarecimiento de la acción de los fármacos que facilitan o inhiben el comportamiento "de refuerzo". Esto puede ser importante para los estudios de delincuencia, toxicomanía y trastorno de la personalidad.

- Obtención de técnicas que permitan provocar en el animal comportamientos específicamente relacionados con enfermedades psiquiátricas en el hombre.

Las investigaciones actuales abarcan:

- a) Comportamiento innato.
- b) Comportamiento adquirido que responde a un condicionamiento o a un aprendizaje previos.
- c) Reacciones emotivas o de ansiedad.
- d) Estudios combinados.

a) Comportamiento innato.

Se han estudiado muchos tipos diferentes de comportamiento innato. Uno de los parámetros más usuales para llevar a cabo este estudio es la simple determinación de la "actividad motora espontánea" por medio de jaulas móviles, por interrupción de haces luminosos o dispositivos semejantes(49).

Son numerosos los métodos utilizados para estudiar los efectos generales producidos por los psicofarmacos en los animales de experimentación. Entre los numerosos test descritos podemos señalar: test de la chimenea(50), de la tracción(51), de la curiosidad(52), de la inmovilidad(53)(54), prueba del cilindro rotatorio(55), rotarod(56), etc.

b) Condicionamiento y aprendizaje.

Se distinguen generalmente dos tipos de comportamiento adquirido elemental:

1º.- Condicionamiento pauloviano(reflejo condicionado).

En este tipo de condicionamiento(57)(58)(59) a un sujeto se le presenta un estímulo neutro que no tiene significado o propiedades de motivación por sí mismo. Este estímulo neutro es apareado con otro no condicionado, que por sí solo puede provocar una reacción en el sujeto, así el estímulo neutro, por combinación repetida con un estímulo no condicionado adquiere la habilidad de provocar una respuesta que normalmente sería provocada solo por el estímulo no condicionado. En otras palabras, el animal es condicionado para

dar una respuesta específica ante un estímulo que antes no tenía importancia ni significado. La respuesta del animal al estímulo condicionado se llama respuesta condicionada.

2º.- Condicionamiento skinneriano (comportamiento operativo).

Uno de los principales fundamentos del condicionamiento operante es que el "reforzamiento" controla el comportamiento (60)(61)(62). Esto significa, que un animal lleva a cabo una acción porque es reforzado para hacerla. Hay básicamente dos tipos de reforzamiento:

- Reforzamiento positivo, es el procedimiento mediante el cual hacemos aumentar la frecuencia de una respuesta en base a la presentación de un estímulo llamado reforzador positivo.

- Reforzamiento negativo, es un procedimiento en el cual es utilizado el reforzador negativo, lo cual aumenta la frecuencia de dos tipos de conductas: la fuga y la evitación, de manera que las respuestas motoras condicionadas que permiten a un animal evitar un suceso desagradable, se llaman reflejos condicionados de evitación (63).

De todo esto se deduce que el reforzamiento positivo es una recompensa para el animal mientras que el negativo es un castigo para éste.

Recientemente se han empleado modelos más complejos de comportamiento operativo como el modelo de evitación de Sidman (64) y los complejos modelos de discrimi-

nación en función del tiempo.

c) Reacciones emotivas y de ansiedad.

Gracias a las observaciones realizadas sobre los animales de laboratorio ha sido posible descubrir una gran variedad de comportamientos "anormales", que van desde la reacción elemental de inhibición del animal colocado en un "campo abierto" hasta el animal que se niega a alimentarse en ciertas circunstancias.

Paulov es el autor de la expresión "neurosis experimental" (65) así como la primera descripción de las técnicas que permite provocarla. Algunos de los test que ilustran este apartado son: test de las ratas asesinas (66), de la batalla eléctrica (67), de la ansiedad (68), de la reacción al miedo (69), de las ratas bebedoras (70), etc.

d) Estudios combinados.

Los estudios de comportamiento se ha combinado además con métodos neurofisiológicos como los que utilizan el electroencefalograma y el potencial evocado, así como el estímulo y el autoestímulo intracerebrales por medio de estimulantes eléctricos y químicos (71) (72) (73).

Una de las técnicas que mejor permite comparar las respuestas animales con las humanas es la que se basa en el condicionamiento animal (74). No obstante, es importante advertir que casi todos los datos sobre el comportamiento, incluidos los efectos de los fármacos psicotropos, se ha obtenido en animales aislados, es decir, en animales que presentan

un comportamiento particular por estar aislado en una jaula, en un laberinto, o en una mesa de observación. Las mismas consideraciones se aplican a los experimentos a base de estimulación, excitación de estructuras cerebrales particulares, observaciones electroencefálicas, etc.

Teniendo en cuenta que la mayoría de los comportamientos humanos se manifiestan en un contexto social, la generalización a partir de estudios hechos sobre animales aislados es discutible. Nada permite aún extrapolar de los animales al hombre los datos relativos a psicofarmacología de grupo.

En algunos estudios se ha intentado establecer una correlación entre los efectos de los neurolépticos en los animales y en el hombre. En particular, la correspondencia entre ciertos síndromes neurológicos humanos y determinados tipos de comportamiento animal (ejemplo, la catalepsia) ha permitido preveer el efecto de nuevos neurolépticos. Las series de pruebas que permiten distinguir los neurolépticos de sedantes e hipnóticos han facilitado la separación farmacológica de esas categorías de fármacos.

Existen así mismo series de pruebas para los psicoestimulantes y los antidepresivos (75)(76), pero con frecuencia es difícil preveer experimentalmente las propiedades antidepresivas.

También, existe gran dificultad para preveer los efectos alucinógenos y las pruebas empleadas no son muy

específicas.

III.3.4.- Valoración clínica

El avance en los últimos años de la terapéutica y en la introducción de nuevos medicamentos, ha estado muy determinado por el gran desarrollo del ensayo clínico.

Para Bradford-Hill(77)(78), el ensayo clínico "es un experimento cuidadosa y éticamente diseñado, con el fin de contestar algunas preguntas concretas formuladas previamente".

La legislación española, en el R.D. 944 de 1.978, define el ensayo clínico como "evaluación científica de la acción, eficacia terapéutica e inocuidad de una sustancia medicamentosa en el ser humano, obtenida por procedimientos de observación e investigación clínica".

J. Aznar López(79) propone como definición del ensayo clínico la siguiente: "experimento ético, planificado para valorar la eficacia, seguridad y utilidad de un medicamento o proceder terapéutico-diagnóstico en el ser humano".

En el ensayo clínico se considera el esquema siguiente:

- Revisión y estudio de los datos preclínicos.
- Fase I.
- Fase II.
- Fase III.

- Evaluación de los resultados clínicos. Informe médico.

Pasamos a describir brevemente las principales características de estas fases(80)(81):

- El informe preclínico.

Constituye la última etapa en la cual los investigadores de laboratorio certifican al equipo clínico que queda justificado un ensayo en el hombre. Ha de ser lo suficientemente completo en datos como para avalar las conclusiones de los científicos. Este informe va a ser el auxiliar más valioso de los clínicos durante las primeras fases de los ensayos en seres humanos(82).

- Fase I(o de seguridad).

Comprende los primeros estadios de la administración a seres humanos con el fin de obtener toda una serie de datos de carácter básico. Así esta fase I nos ofrece información sobre la tolerancia humana de un producto cuyas acciones biológicas se han observado hasta entonces tan solo en animales de experimentación. Todo esto obliga a extremar la prudencia y plantea el problema de cual ha de ser la dosis inicial en el ser humano. Generalmente la dosis administrada es de 1/60 a 1/10 de la DE-50(83), para otros ha de ser menor de 1/600 de la DL-50 o 1/3 de la dosis máxima tolerada por la especie más sensible(84)(85).

Junto a estas pruebas de índole toxicológico se realizan así mismo algunos estudios de tipo farmacológico

(absorción,metabolización,distribución o eliminación del nuevo producto).

En general el desarrollo de la fase I se realiza sobre individuos voluntarios sanos,de sexo masculino(en el caso de que se incluyeran mujeres será preciso efectuar antes un control de embarazo para estar seguro de que no se hallen en estado(86)),y se excluyen los niños,ancianos y pacientes muy deteriorados.

Los probandos estarán sometidos a una constante vigilancia médica(87)(88),y les será suprimido cualquier tipo de medicación,para evitar las posibles interacciones capaces de enmascarar el efecto.

- Fase II(o de eficacia).

Esta fase representa el ensayo inicial de un fármaco como medio terapéutico en aquella condición o enfermedad para la que ha sido concebido su empleo(89).

Al final de esta fase se deben obtener las siguientes informaciones médicas: (90):

1)Interés de desarrollo como nuevo agente terapéutico.

2)Indicaciones del nuevo fármaco.

3)Contraindicaciones.

4)Dosificación.

5)Efectos secundarios y reacciones adversas.

6)Especificaciones para la administración.

7)Precauciones para el empleo clínico.

- Fase III(o de utilidad comparada).

Esta fase representa fundamentalmente la etapa del ensayo clínico controlado, es decir, la del experimento científico destinado a comparar la eficacia de dos o más tratamientos en pacientes con un trastorno claramente definido, o la habilidad relativa de dos o más fármacos o sus combinaciones para producir un estado deseado.

Por último se consideran incluidos en fase IV los ensayos realizados con productos ya comercializados.

- Evaluación de los resultados clínicos. Informe médico.

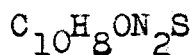
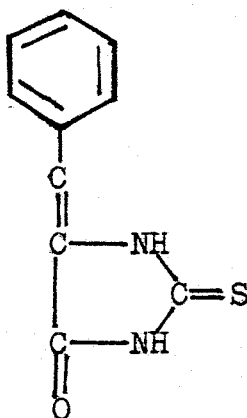
La calidad de esta información será, en definitiva, la que proporcionará al profesional clínico el criterio suficiente para iniciar la utilización del medicamento con la prudencia de cualquier novedad terapéutica.

III.- P A R T E E X P E R I M E N T A L

III.1.- MUESTRA

El producto, objeto de nuestro estudio, la 5-benciliden-2-tiohidantoina, es un compuesto derivado de la tiohidantoina y presenta un doble enlace en posición 5 conjugado con un anillo aromático.

Su fórmula estructural y molecular es:



(BATH)

El producto es un polvo microcristalino de color amarillo, con P.F. de 245 °C.

Es escasamente soluble en agua, poco soluble en alcohol, propilenglicol y aceites vegetales.

III.2.- CONDICIONES GENERALES DE LA EXPERIENCIA

III.2.1.- Reactivo animal

Hemos utilizado para la realización de todas las experiencias ratas machos de la raza Wistar, de un peso medio comprendido entre 200 y 250 gramos.

Los animales se mantuvieron en ayunas 16 horas antes del comienzo de todas las pruebas, así como a lo largo de las mismas.

La manipulación de los animales ha sido mínima y realizada con sumo cuidado, todo ello con el objeto de que la dispersión de los resultados fuese despreciable.

III.2.2.- Vías de administración

Se ha seleccionado la vía intragástrica administrando por medio de sonda tanto la muestra problema, como las sustancias utilizadas como patrones. (Foto 1).

III.2.3.- Dosis a ensayar

Del estudio dosis-efecto realizado, hemos seleccionado para cada una de las experiencias las dosis de 75 mg, 100 mg y 150 mg/kg de peso de animal.



Foto I

III.3.- SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

III.3.1.- Esquema de Irwin

Para el estudio de la 5-benciliden-2-tiohidantoína en su actuación sobre el sistema nervioso, hemos escogido un método, "esquema de Irwin"(91)(92)(93), que nos permite medir de forma conjunta, un gran número de parámetros que nos orientan acerca de la posible actividad farmacológica a este nivel.

Dicho método consiste en la valoración sobre el animal, del comportamiento (apart. III.3.1.1. pag. 33), actividad neurológica (apart. III.3.1.2. pag. 40), y acción sobre el sistema nervioso autónomo (apart. III.3.1.3. pag. 46).

El desarrollo de la experiencia se ha llevado a cabo con cinco lotes (A,B,C,D,E), de cuatro animales cada uno, correspondiendo uno de ellos (A) al lote blanco.

Lotes

Dosis administradas

A-----	6 ml de solución fisiológica
B-----	75 mg/kg peso animal
C-----	100mg/kg "
D-----	125 mg/kg "
E-----	150 mg/kg "

Inmediatamente después de la administración de las sustancias se marcaron los animales en el lomo para establecer el orden de observación de cada animal durante el resto de la experiencia.

A los 30 minutos de dicha administración se hizo el primer control observando en cada animal todos los parámetros que constituyen este esquema. Siguiendo el orden establecido se repiten los controles a los 90, 180, 360 min.

Para la valoración de los efectos que estudiamos, utilizamos una escala de 9 grados que van desde el 0 al 8. El valor del parámetro fisiológico correspondiente al efecto a determinar en el animal de experimentación, es de 0 ó 4, el valor 0 se corresponde con los parámetros que solamente pueden modificarse en una dirección (excitación o depresión); por el contrario, el valor 4 se les da a aquellos que pueden modificarse en dos direcciones (excitación y depresión). (94) (95).

III.3.1.1.- Estudio del comportamiento

III.3.1.1.a.- Desarrollo de la experiencia

En el estudio del comportamiento observamos fundamentalmente:

- Estado de vigilancia
- " de ánimo
- Actividad motora

A continuación vamos a señalar los diferentes parámetros según los cuales se han evaluado cada uno de dichos estados.

- Estado de vigilancia.-

Hemos tenido en cuenta:

1º) Grado de alerta o estupor (4), nos indica la posible estimulación o depresión del sistema nervioso central.

2º) Estereotipia (0). Se observa los posibles movimientos repetitivos, nos indica una estimulación o depresión centrales.

3º) Pasividad. Mide la respuesta del animal al ser colocado en una posición desacostumbrada. Puede indicar depresión central, miorelajación, parálisis o anestesia.

- Estado de ánimo.-

Hemos valorado:

1º) Aseo (4). Si este aumenta marcadamente indica una estimulación central o simpática.

2º) Intranquilidad (0). Cuando aparece, señala estimulación central, cambios viscerales o la proximidad de convulsiones.

3º) Irritabilidad (0), no aparece en el animal en condiciones normales.

- Actividad motora.-

Se ha evaluado :

1º) Actividad espontánea (4)

2º) Reactividad (4)

Estos dos parámetros miden la posible estimulación o sedación central y la estimulación ganglionar y neuromuscular conjuntamente.

3º) Respuesta al tacto (4), este parámetro nos indica la presencia o ausencia de una actividad anestésica.

III.3.1.1.b.- Resultados

Los resultados obtenidos en la experiencia anterior se recogen en la tablas I,II,III,IV y V.

TABLA I

Estudio del comportamiento (Dosis 75 mg/kg)

Parámetros Valorados	Tiempo (minutos)			
	30'	90'	180'	360'
Grado de alerta (4)	4-4-4-4	-	-	-
Estereotipia (0)	0-0-0-0	-	-	-
Pasividad (0)	0-0-0-0	-	-	-
Aseo (4)	4-4-4-4	-	-	-
Intranquilidad (0)	0-0-0-0	-	-	-
Irritabilidad (0)	0-0-0-0	-	-	-
Actividad espontánea (4)	4-4-4-4	-	-	-
Reactividad (4)	4-4-4-4	-	-	-
Respuesta al tacto (4)	4-4-4-4	-	-	-

El valor normal de los parámetros evaluados lo hemos representado por (-).

TABLA II

Estudio del comportamiento (Dosis 100 mg/kg)

Parámetros valorados	Tiempo (minutos)			
	30'	90'	180'	360'
Grado de alerta (4)	4-4-4-4	-	-	-
Estereotipia (0)	0-0-0-0	-	-	-
Pasividad (0)	0-0-0-0	-	-	-
Aseo (4)	4-4-4-4	-	-	-
Intranquilidad (0)	1-1-1-1	1-1-1-0	1-0-0-1	1-0-0-0
Irritabilidad (0)	0-0-0-0	-	-	-
Actividad espontánea (4)	5-5-5-5	4-4-5-5	-	-
Reactividad (4)	4-4-5-5	4-4-5-5	-	-
Respuesta al tacto (4)	4-4-4-4	-	-	-

TABLA III

Estudio del comportamiento (Dosis 125 mg/kg)

Parámetros valorados	Tiempo (minutos)			
	30'	90'	180'	360'
Grado de alerta (4)	4-4-4-4	-	-	-
Estereotipia (0)	0-0-0-0	-	-	-
Pasividad (0)	0-0-0-0	-	-	-
Aseo (4)	4-4-4-4	-	-	-
Intranquilidad (0)	1-1-0-0	-	-	-
Irritabilidad (0)	0-0-0-0	-	-	-
Actividad espontánea (4)	5-5-4-4	-	4-4-3-4	3-3-3-
Reactividad (4)	4-4-4-4	-	3-4-4-4	3-4-4-
Respuesta al tacto (4)	4-4-4-4	-	-	-

TABLA IV

Estudio del comportamiento (Dosis 150 mg/kg)

Parámetros valorados	Tiempo (minutos)			
	30'	90'	180'	360'
Grado de alerta(4)	4-4-4-4	-	-	-
Estereotipia (0)	0-0-0-0	-	-	-
Pasividad (0)	0-0-0-0	-	-	-
Aseo (4)	4-4-4-4	-	-	-
Intranquilidad (0)	1-1-0-0	-	-	-
Irritabilidad (0)	0-0-0-0	-	-	-
Actividad espontánea (4)	4-4-4-5	-	3-3-3-4	3-3-3-
Reactividad (4)	4-4-4-5	-	3-4-4-4	-
Respuesta al tacto (4) _n	4-4-4-4	-	-	-

III.3.1.2.- Estudio neurológico

III.3.1.2.a.- Desarrollo de la experiencia.

Para el estudio de las pruebas neurológicas, evaluamos:

- Excitación del sistema nervioso central
- Incoordinación motora
- Tono muscular
- Reflejos

Los diferentes parámetros valorados en cada uno de estos apartados son:

- Excitación del sistema nervioso central.-

1º) Sobresalto al ruido (0).

2º) Fenómeno de Straub (0)(curvatura de la cola sobre el dorso, en forma de "S" característica).Pone de manifiesto espasmos de los esfínteres vesical y anal, por estimulación de los centros medulares.

3º) Temblor (0), puede indicar una excitación.

4º) Convulsiones (0).

5º) Dismetría (0), medida inadecuada de las distancias en los actos musculares.

- Incoordinación motora.-

Se valora mediante el "test de la voltereta"(0), puede orientarnos sobre un posible bloqueo neuromuscular o trastornos centrales.

- Tono muscular.-

1º) de las extremidades (4).

- 2º) corporal (4).
- 3º) abdominal (4).
- 4º) Fuerza presora (4).

- Reflejos.-

Se evalúa principalmente:

- 1º) Reflejo del conducto auditivo (4).
- 2º) " corneal (4).
- 3º) " flexor homolateral (4).

Si la puntuación muestra un desequilibrio de los reflejos, nos indica que el compuesto problema puede bloquear en alguna forma el nervio sensitivo, la sinapsis espinal o la vía aferente.

III.3.1.2.b.- Resultados.

Los resultados correspondientes al estudio neurológico, se expresan en las tablas VI, VII, VIII, y ~~VIII~~ IX.

TABLA VI

Estudio neurológico (Dosis 75 mg/kg)

Parámetros valorados	Tiempo (minutos)			
	30'	90'	180'	360'
Sobresalto al ruido(0)	0-0-0-0	-	-	-
Fenómeno de Straub(0)	0-0-0-0	-	-	-
Temblor(0)	0-0-0-0	-	-	-
Convulsiones(0)	0-0-0-0	-	-	-
Dismetria(0)	0-0-0-0	-	-	-
Test de la voltereta(0)	1-0-1-0	1-0-1-0	1-0-0-0	1-0-0-0
Tono de las extremidades(4)	4-4-4-4	-	-	-
Tono corporal(4)	4-4-4-4	-	-	-
" abdominal(4)	4-4-4-4	-	-	-
Fuerza presora(4)	4-4-4-4	-	-	-
Reflejo del conducto auditivo(4)	4-4-4-4	-	-	-
Reflejo corneal(4)	4-4-4-4	-	-	-
" flexor homolateral(4)	4-4-4-4	-	-	-

TABLA VII

Estudio neurológico (Dosis 100 mg/kg)

Parámetros valorados	Tiempo (minutos)			
	30'	90'	180'	360'
Sobresalto al ruido(0)	0-0-0-0	-	-	-
Fenómeno de Straub(0)	0-0-0-0	-	-	-
Temblor(0)	0-0-0-0	-	-	-
Convulsiones(0)	0-0-0-0	-	-	-
Dismetría(0)	0-0-0-0	-	-	-
Test de la voltereta(0)	0-0-1-1	0-0-0-1	-	0-0-1-1
Tono de las extremidades(4)	4-4-4-4	-	-	-
Tono corporal(4)	4-4-4-4	-	-	-
" abdominal(4)	4-4-4-4	-	-	-
Fuerza presora(4)	4-4-4-4	-	-	-
Reflejo del conducto auditivo(4)	4-4-4-4	-	-	-
Reflejo corneal(4)	4-4-4-4	-	-	-
Reflejo flexor homolateral(4)	4-4-4-4	-	-	-

TABLA VII

Estudio neurológico (Dosis 125 mg/kg)

Parámetros valorados	Tiempo (minutos)			
	30'	90'	180'	360'
Sobresalto al ruido(0)	0-0-0-0	-	-	-
Fenómeno de Straub(0)	0-0-0-0	-	-	-
Temblor(0)	0-0-0-0	-	-	-
Convulsiones(0)	0-0-0-0	-	-	-
Dismetría(0)	0-0-0-0	-	-	-
Test de la voltereta(0)	0-0-0-0	-	-	-
Tono de las extremi- dades(4)	4-4-4-4	-	-	-
Tono corporal(4)	4-4-4-4	-	-	-
" abdominal(4)	4-4-4-4	-	-	-
Fuerza presora(4)	4-4-4-4	-	-	-
Reflejo del conducto auditivo(4)	4-4-4-4	-	-	-
Reflejo corneal(4)	4-4-4-4	-	-	-
" flexor homo- lateral(4)	4-4-4-4	-	-	-

TABLA VIII

Estudio neurológico (Dosis 150 mg/kg)

Parámetros valorados	Tiempo (minutos)			
	30'	90'	180'	360'
Sobresalto al ruido(0)	0-0-0-0	-	-	-
Fenómeno de Straub(0)	0-0-0-0	-	-	-
Temblor(0)	0-0-0-0	-	-	-
Convulsiones(0)	0-0-0-0	-	-	-
Dismetría(0)	0-0-0-0	-	-	-
Test de la voltereta(0)	1-1-0-0	0-0-2-2	1-0-1-0	1-1-0-0
Tono de las extremidades(4)	4-4-4-4	-	-	-
Tono corporal(4)	4-4-4-4	-	-	-
" abdominal(4)	4-4-4-4	-	-	-
Fuerza presora(4)	4-4-4-4	-	-	-
Reflejo del conducto auditivo(4)	4-4-4-4	-	-	-
Reflejo corneal(4)	4-4-4-4	-	-	-
" flexor homolateral(4)	4-4-4-4	-	-	-

III.3.1.3.- Estudio del S.N.V.

III.3.1.3.a.- Desarrollo de la experiencia.

En el estudio sobre el S.N.V. observamos fundamentalmente:

- Signos oculares
- " secretorios
- " generales

A continuación exponemos los diferentes parámetros que se han evaluado:

- Signos oculares.

1º) La apertura palpebral (4), puede indicar una actividad simpaticomimética, o una actividad ataráxica.

2º) Exoftalmos (0), indica estimulación simpática.

- Signos secretorios.

1º) Micción (4), orienta acerca de una actividad simpaticomimética, acción diurética, irritación del tracto urinario.

2º) Sialorrea, indicativa de actividad muscarínica.

3º) Sudoración, provocada por actividad parasimpaticomimética.

- Signos generales.

Se estudia:

1º) Signos de retroceso (0), puede indicar

irritación tisular.

2º) Piloerección (0).

3º) Hipotermia (0), puede ser causada por actividad ataráxica o acinética.

4º) Frecuencia respiratoria (4), acelera por acción de analépticos o sustancias tóxicas y enlentece por depresores respiratorios.

III.3.1.3.b.- Resultados.

Los resultados obtenidos en el estudio del S.N.V. indican que la muestra problema no modifica los parámetros descritos anteriormente, en ninguna de sus dosis. (tabla X

TABLA X

Estudio del S.N.V. (Dosis de 75,100,125,y 150 mg/kg)

Parámetros valorados	Tiempo (minutos)			
	30'	90'	180'	360'
Apertura palpebral(4)	4-4-4-4	-	-	-
Exoftalmos(0)	0-0-0-0	-	-	-
Micción(4)	4-4-4-4	-	-	-
Sialorrea(0)	0-0-0-0	-	-	-
Sudoración(0)	0-0-0-0	-	-	-
Signos de retroceso(0)	0-0-0-0	-	-	-
Piloerección(0)	0-0-0-0	-	-	-
Hipotermia(0)	0-0-0-0	-	-	-
Frecuencia respiratoria(0)	0-0-0-0	-	-	-

III.3.1.4.- Discusión general de resultados

Los resultados obtenidos nos ponen de manifiesto que los parámetros correspondiente al estudio del comportamiento son los más afectados, seguidos de los neurológicos, mientras que los pertenecientes al sistema nervioso autónomo no presentan alteración significativa.

En relación al comportamiento, se observa que a la media hora de la administración con dosis de 100, 125 y 150 mg/kg de peso animal existe una ligera excitación (aumento de la actividad espontánea, reactividad e intranquilidad), mientras que a las 6 horas de la administración y a dosis de 125 y 150 mg/kg de peso animal se produce una leve depresión de dichos parámetros.

La incoordinación motora, correspondiente al estudio neurológico, fue el efecto modificado, en cada una de las dosis ensayadas, aunque de forma poco intensa.

III.3.2.- Estudio de la actividad motora espontánea

A la vista de los resultados obtenidos tras la realización del esquema de Irwin proseguimos nuestras experiencias con el estudio sobre la actividad motora espontánea con objeto de profundizar sobre este parámetro.

III.3.2.1.- Desarrollo de la experiencia.

Hemos utilizado el actímetro "Panlab" de doble plancha, con impresora térmica numérica (Foto 2).

Los animales que componen los distintos lotes a medida que se van tratando van siendo introducidos en dos jaulas cada una de las cuales es colocada en una plancha sensora del aparato. Se comienza a contabilizar, en ambas planchas, a los 5 minutos de la administración, el número de movimientos en diferentes intervalos de tiempo (cada hora), durante un tiempo total de 9 horas, que ha sido fijado para el desarrollo de la experiencia (96)(97)(98).

Se han realizado 6 lotes (A,B,C,D,E,F) de 6 animales cada uno, de los cuales uno corresponde a la prueba en blanco (A) y dos a los compuestos patrones (B,C).

Lotes

Dosis administradas

A ----- 6 ml de solución fisiológica

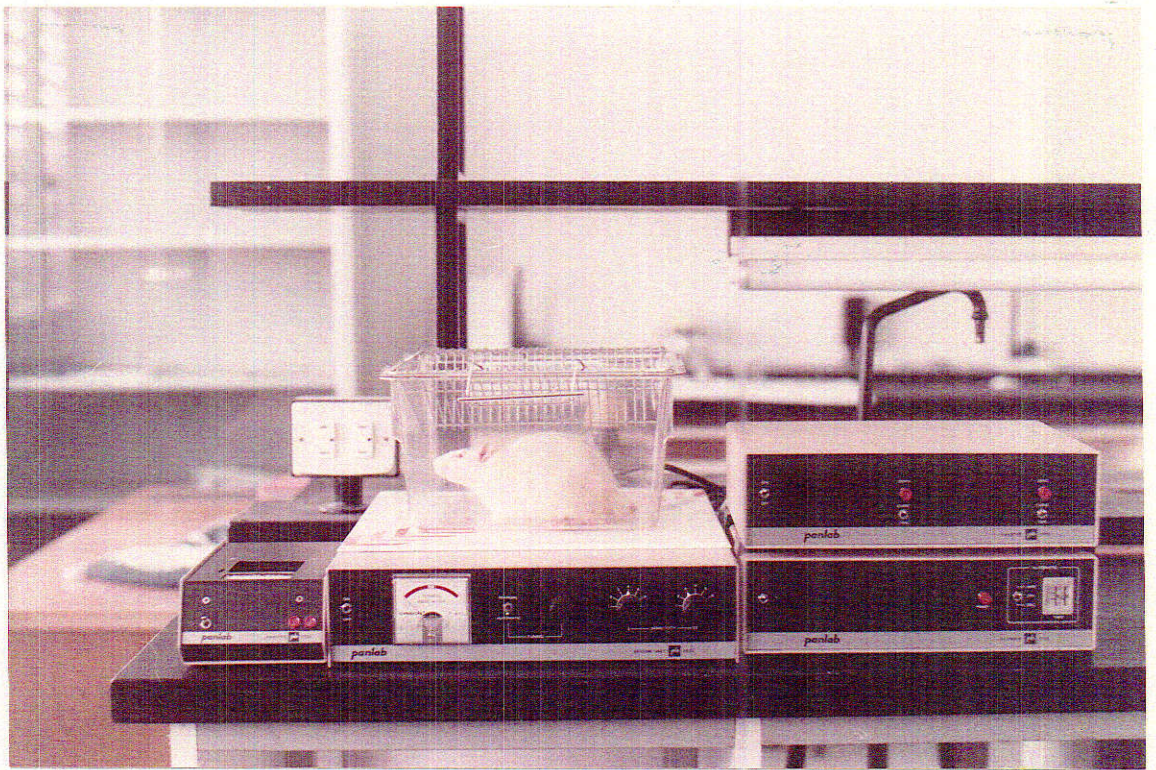


Foto 2

TABLA XI

Actividad motora espontánea(Dosis de 75 mg/kg)

Movimientos por animal	Tiempo (horas)								
	1h.	2h.	3h.	4h.	5h.	6h.	7h.	8h.	9h.
Blanco	485	407	440	246	181	400	199	180	691
Patrón de anfetamina	1404	1364	1067	443	194	446	235	261	361
Patrón de clorpromazina	728	262	179	152	352	113	136	93	554
Problema	585	257	356	311	258	367	253	412	434

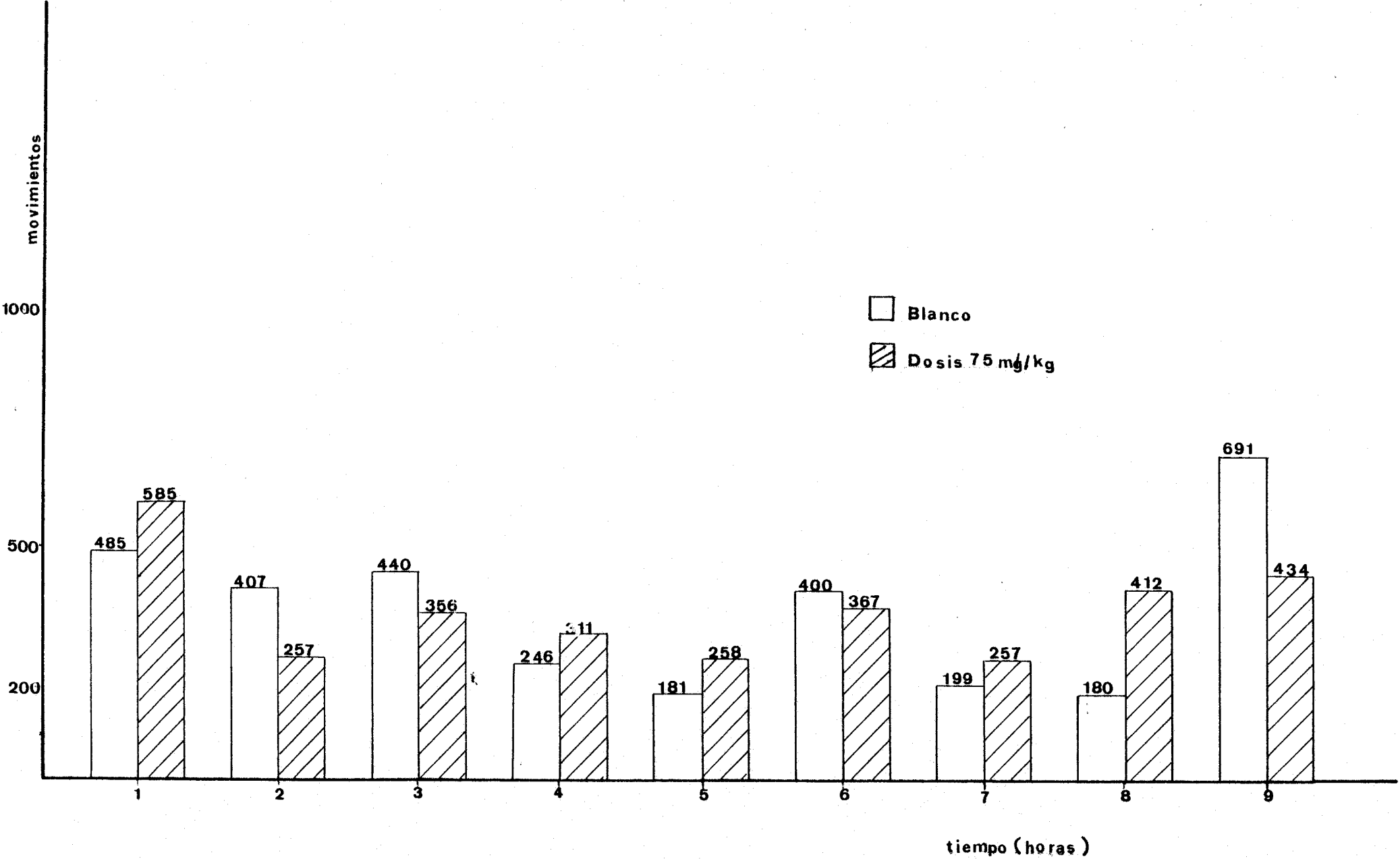


TABLA XII

Actividad motora espontánea (Dosis de 100 mg/kg)

Movimientos por animal	Tiempo (horas)									
	1h.	2h.	3h.	4h.	5h.	6h.	7h.	8h.	9h.	
Blanco	485	407	440	246	181	400	199	180	691	
Patrón de anfetamina	1404	1364	1067	443	194	446	235	261	361	
Patrón de clorpromazina	728	262	179	152	352	113	136	93	554	
Problema	545	505	355	190	489	476	302	374	509	

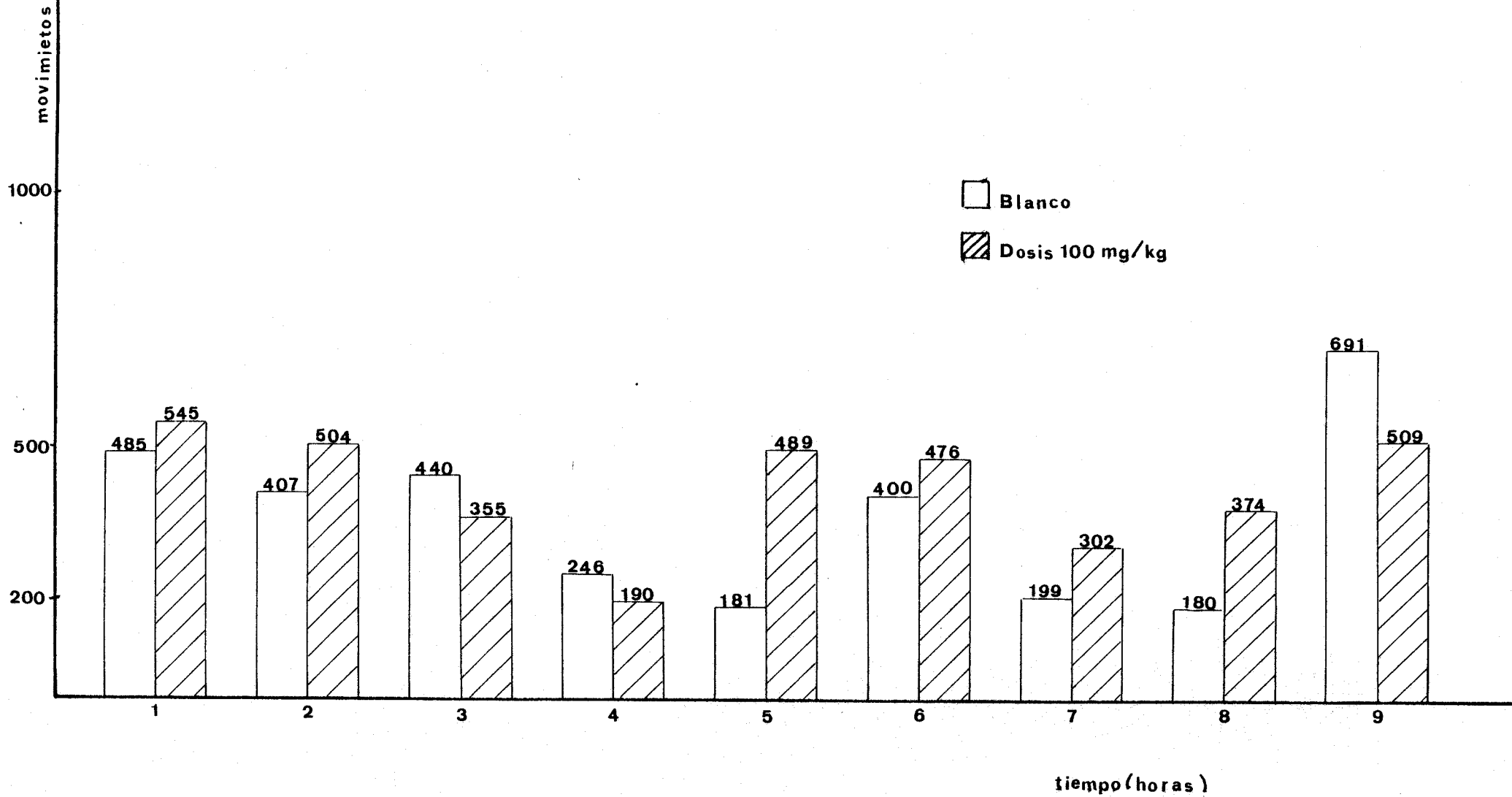
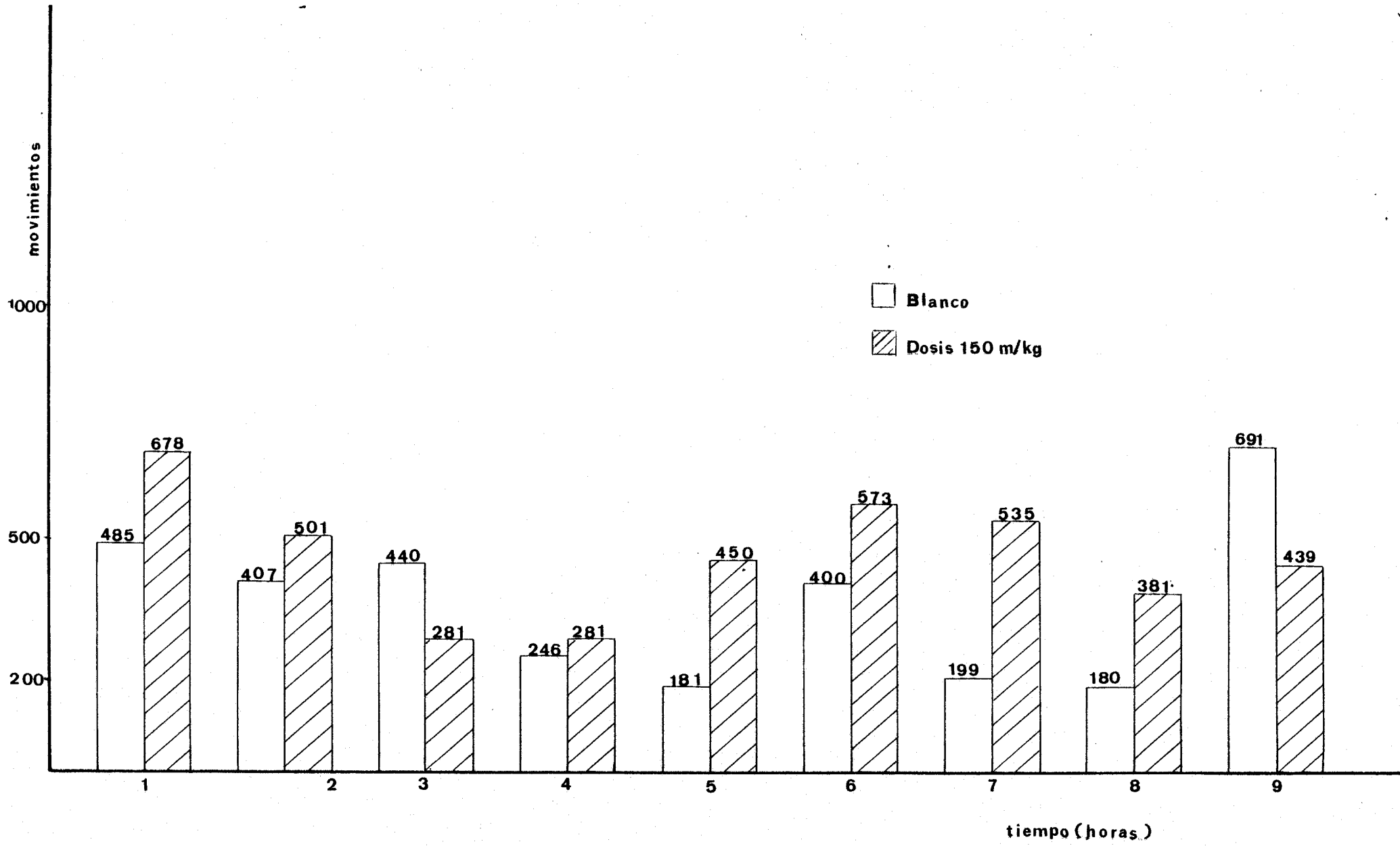
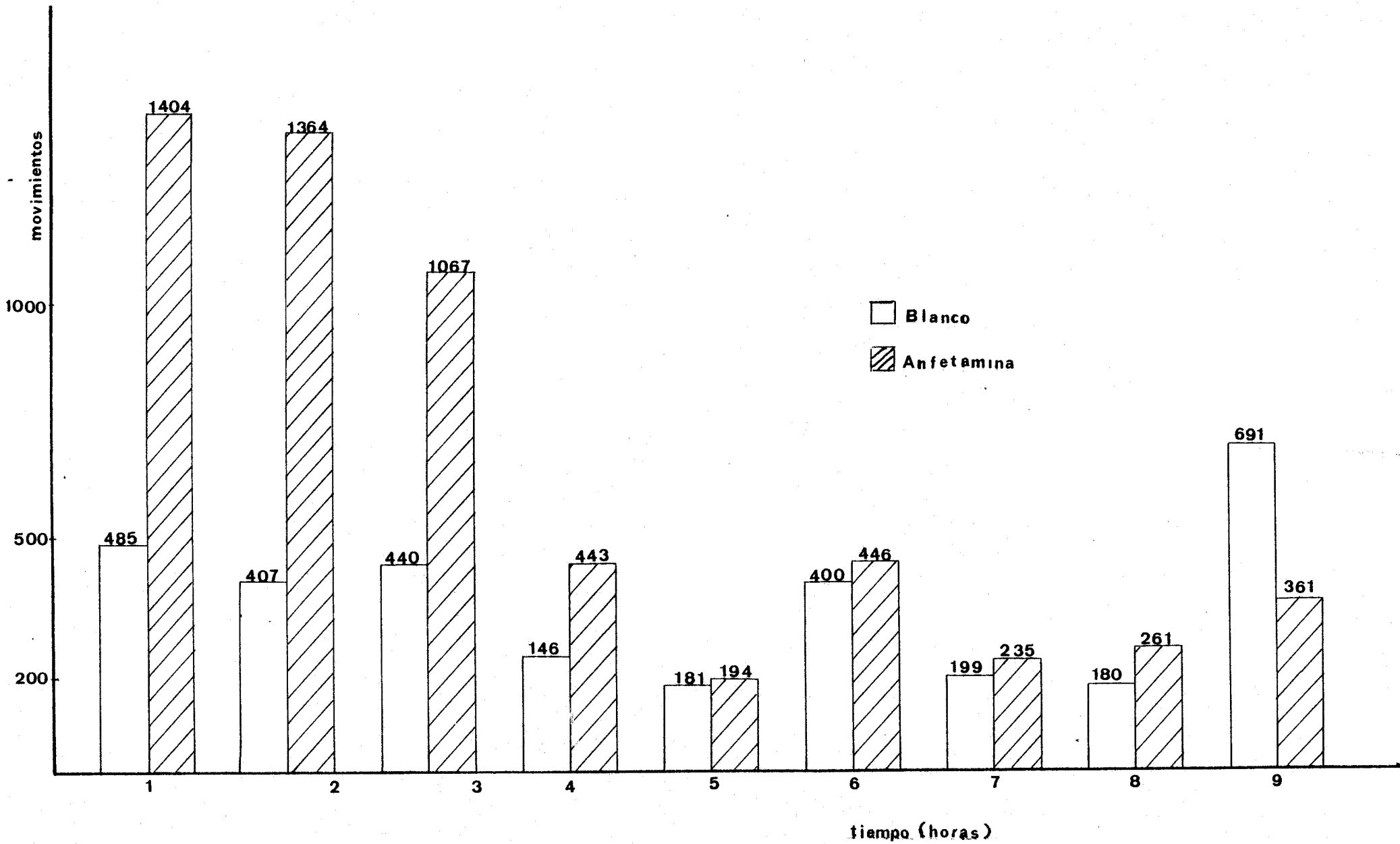


TABLA XIII

Actividad motora espontánea (Dosis de 150 mg/kg)

Movimientos por animal	Tiempo (horas)									
	1h.	2h.	3h.	4h.	5h.	6h.	7h.	8h.	9h.	
Blanco	485	407	440	246	181	400	199	180	691	
Patrón de anfetamina	1404	1364	1067	443	194	446	235	261	361	
Patrón de clorpromazina	728	262	179	152	352	113	136	93	554	
Problema	678	501	281	481	450	573	535	381	439	





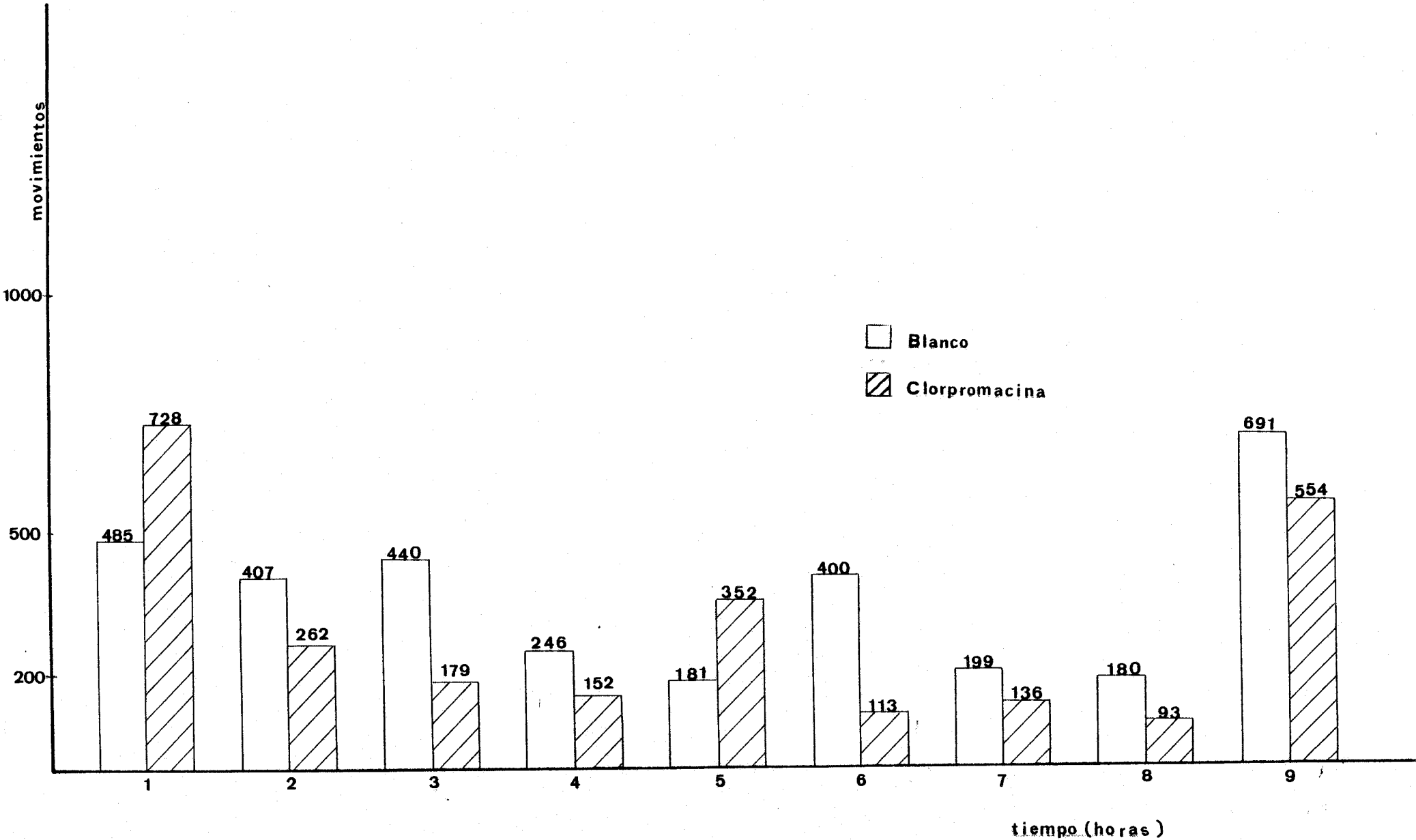
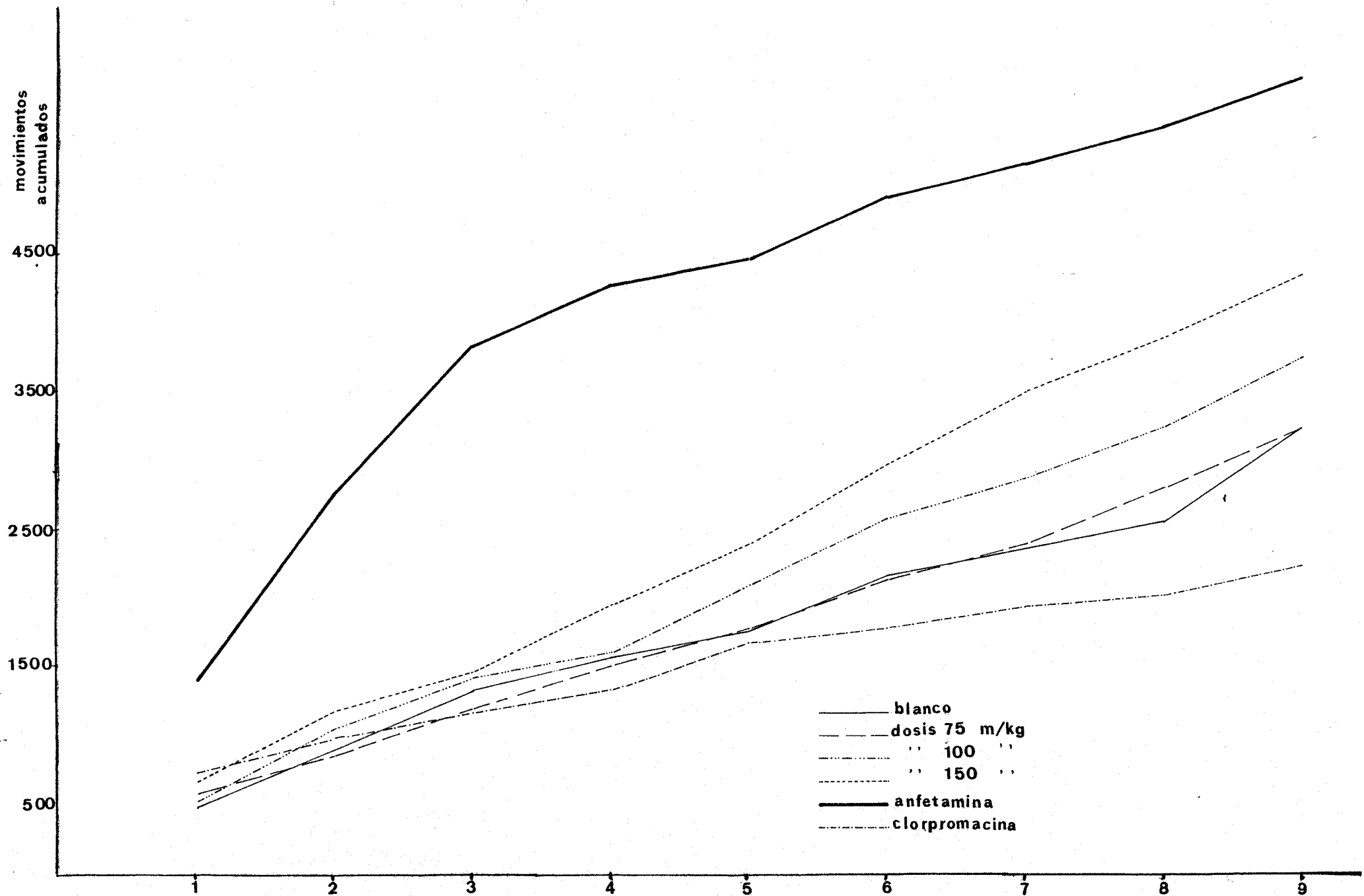


TABLA XIV

Actividad motora espontánea (Dosis 75,100 y 150mg/kg)

Movimientos acumulados	Tiempo (horas)								
	1h.	2h.	3h.	4h.	5h.	6h.	7h.	8h.	9h.
Blanco	485	892	1333	1579	1760	2160	2360	2540	3232
Patrón de anfetamina	1402	2768	3835	4278	4472	4918	5154	5415	5776
Patrón de clorpromazina	728	990	1170	1322	1675	1788	1924	2018	2572
Problema:									
Dosis 75mg/kg	585	843	1199	1510	1768	2135	2388	2801	3235
Dosis 100mg/kg	545	1050	1406	1596	2086	2562	2865	3239	3748
Dosis 150mg/kg	678	1179	1460	1941	2392	2965	3500	3881	4320



III.3.2.3.- Discusión de resultados.

A la vista de los resultados, se observa (gráfica 1 y 6) que para la dosis de 75 mg/kg de problema y los tiempos ensayados, no existen diferencias marcadas entre los valores de este en relación al blanco.

La dosis de 100 y 150 mg/kg del compuesto en estudio presentan (gráficas 2,3,4) resultados similares en el sentido de un incremento de la motilidad, siendo más manifiesta para esta última dosis, aunque sin llegar a alcanzar los valores del estimulante patrón (anfetamina).

La gráfica de los movimientos acumulados (6) nos pone de manifiesto que este aumento de actividad se hace más notorio a partir de la 4ª hora de la administración (dosis de 150 mg/kg) y de la 5ª hora (dosis de 100 mg/kg).

III.3.3.- Estudio de la actividad motora inducida

III.3.3.1.- Desarrollo de la experiencia.

Utilizamos la "rueda de actividad", consistente en una circunferencia de 44 cm de diámetro, y cuyo funcionamiento es por conmutación magnética y rodamiento a bolas. (Fotos 3 y 4).

El animal se introduce en el aparato de manera que cuando este camina en su interior, la rueda gira, contabilizándose las vueltas en un determinado tiempo fijado previamente, que en nuestro caso, ha sido de 3 minutos.

Los animales componentes de cada lote, antes de ser administrados, fueron introducidos en el aparato por un total de 10 minutos cada uno, con el fin de habituar el animal al ensayo.

Se han realizado 5 lotes (A, B, C, D y E) de 6 animales cada uno, correspondiendo uno de ellos (A) a la prueba en blanco y otro (B) al ensayo patrón (sulfato de anfetamina).

Lotes	Dosis administradas
A -----	6 ml de solución fisiológica
B -----	2,5 mg/kg animal de sulfato de anfetamina
C -----	75 mg/kg animal

D ----- 100 mg/kg animal
E ----- 150 mg/kg "

Inmediatamente después de la administración de las sustancias se marcaron los animales en el lomo para establecer el orden de observación de cada animal durante el resto de la experiencia.

La primera medida ha sido realizada a los 30 minutos, realizándose así mismo a los 90, 180, 360 minutos de ser tratados los animales.

III.3.2.- Resultados.

Los resultados obtenidos en la experiencia figuran en las tablas XV, XVI y XVII.

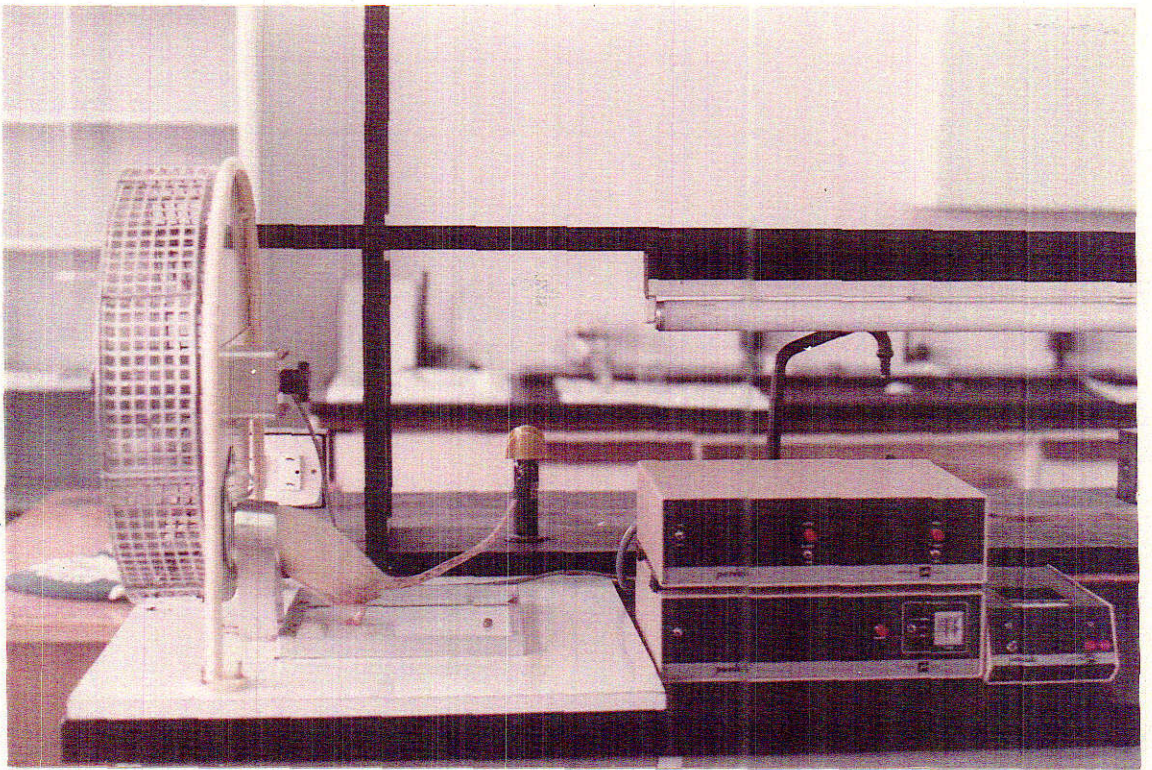


Foto 3

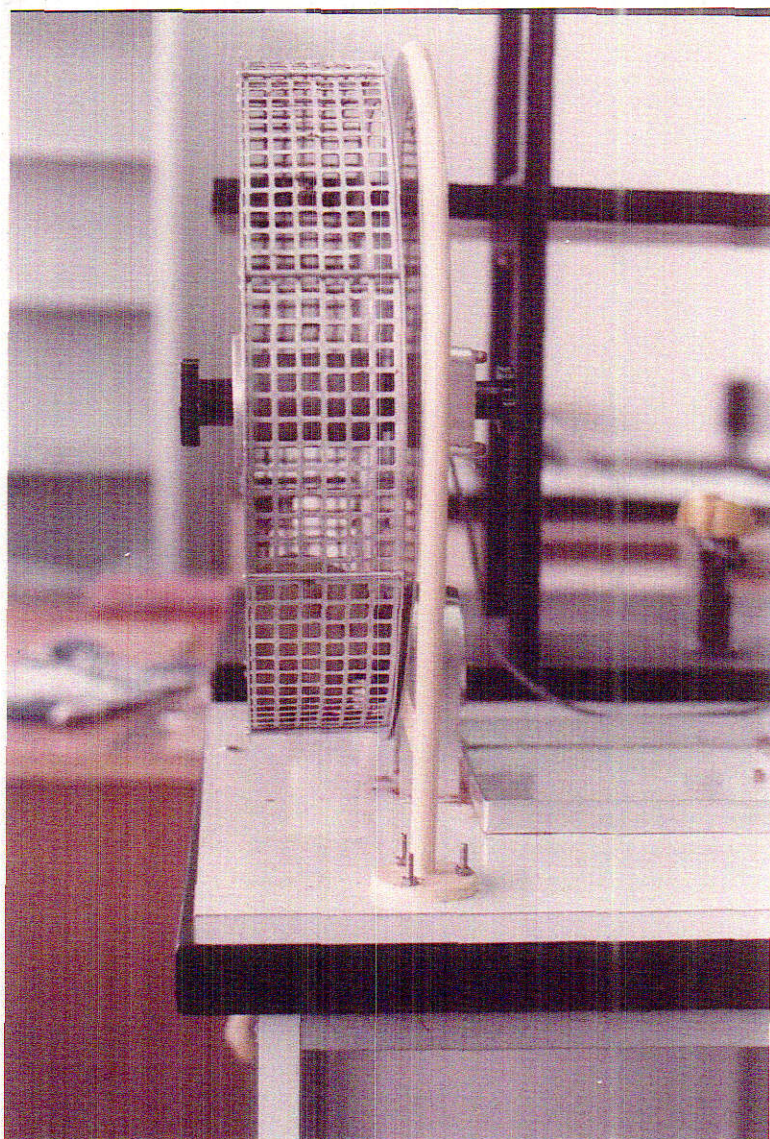


Foto 4

TABLA XV

Actividad motora inducida (dosis de 75 mg/kg)

	Nº de vueltas/lote			
	30'	90'	180'	360'
Blanco	21	20	12	6
Patrón				
(anfetamina)	56	47	10	6
Problema	19	19	10	7

TABLA XVI

Actividad motora inducida (dosis de 100 mg/kg)

	Nº de vueltas/lote			
	30'	90'	180'	360'
Blanco	21	20	12	6
Patrón (anfetamina)	56	47	10	6
Problema	22	15	13	6

TABLA XVII

Actividad motora inducida (dosis de 150 mg/kg)

	Nº de vueltas/lote			
	30'	90'	180'	360'
Blanco	21	20	12	6
Patrón (anfetamina)	56	47	10	6
Problema	8	15	8	8

III.3.3.3.- Discusión de resultados.

Los efectos obtenidos en el estudio sobre la actividad motora inducida a la dosis de 75 mg/kg animal no muestran modificaciones significativas frente a las conseguidas en la prueba en blanco. Resultado que concuerda con los de las experiencias anteriores.

La administración de 100 mg/kg animal, de igual manera, no refleja en la actividad del animal cambios detectables en nuestras condiciones de ensayo, no así a la dosis superior de 150 mg/kg animal para la que se obtuvo unos valores algo inferiores en relación a los normales.

III.3.4.- Actividad anticonvulsivante

Se ha determinado dicha actividad utilizando como convulsivante un agente químico.

III.3.4.1.- Desarrollo de la experiencia.

El reactivo animal ha sido ratas macho Wistar de un peso aproximado de 200 gramos.

Las convulsiones han sido provocadas por el pentilentetrazol(Cardiazol^R), el cual produce convulsiones que comienzan por temblores de cabeza, cuello, seguido de episodios tónicos-clónicos(99).

La dosis de pentilentetrazol ha sido de 100 mg/kg animal, administrada por vía intraperitoneal(100).

Se han realizado 9 lotes de 6 animales, dos de los cuales(lotes A y B) pertenecen al blanco y uno(C) al patrón.

En la prueba en blanco se ha administrado solución fisiológica y pasado un tiempo, se le inyectó el convulsivante, observándose el síndrome producido.

Como patrón ha sido utilizado el fenobarbital, barbitúrico que previene las convulsiones provocadas por pentilentetrazol. La dosis ha sido de 66 mg/kg animal, administrándose vía intragástrica 30 minutos antes de la inyección del agente convulsivo.

Como en las experiencias anteriores, mediante sonda intragástrica administramos dosis de 75, 100 y 150 mg/kg animal.

El pentilentetrazol fue inyectado en lotes distintos (dos por cada dosis), a la hora y media y dos horas y media de administrar las distintas sustancias.

Lotes	Dosis administradas	$T_f - T_i$
A -----	6 ml de solución fisiológica	1h. y 30min.
B -----	"	2h. y 30min.
C -----	66 mg/kg de fenobarbital	30 min.
D -----	75 mg/kg de problema	1h. y 30min.
E -----	"	2h. y 30min.
F -----	100 mg/kg de problema	1h. y 30min.
G -----	"	2h. y 30min.
H -----	150 mg/kg de problema	1h. y 30min.
I -----	"	2h. y 30min.

$T_f - T_i$ es el tiempo transcurrido entre la administración de las diferentes sustancias y la del agente convulsivo (pentilentetrazol, 100 mg/kg animal).

III.3.4.2.- Resultados.

Se expresan en las tablas XVIII y XIX, XX, XXI, XXII y XXIII.

Los parámetros en que han sido expresados los resultados han sido(101):

- Tiempo medio de aparición de las convulsiones.

- Tanto por ciento de mortalidad.

Así mismo han sido expresados los parámetros estadísticos(102)de media, desviación estándar y varianza.

$$\text{Media: } = \bar{x} = \frac{\sum x_i}{n}$$

$$\text{Desviación standard: } \sigma = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

$$\text{Varianza: } \sigma^2 = \frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}$$

Hay que señalar que en el lote patrón, uno de los animales no sufrió convulsiones, tras la administración de pentilentetrazol.

TABLA XVIII

Actividad anticonvulsivante (Dosis 75mg/kg)

	\bar{x} (seg.)	% mortalidad	σ	σ^2
Blanco	49,8	72,2	8,9	79,2
Patrón (fenobarbital)	91,0	0	4,0	16,0
Problema	55,2	100	2,7	7,5

\bar{x} = media de los tiempos de aparición de convulsiones.

Valores obtenidos a la hora y media de la administración.

TABLA XIX

Actividad anticonvulsivante (Dosis 100mg/kg)

	\bar{x} (seg.)	% mortalidad	σ	σ^2
Blanco	49,8	72,2	8,9	79,2
Patrón (fenobarbital)	91,0	0	4,0	16,0
Problema	66,7	33,3	2,0	4,0

\bar{x} = media de los tiempos de aparición de convulsiones.

Valores obtenidos a la hora y media de la administración.

TABLA XX

Actividad anticonvulsivante (Dosis 150mg/kg)

	\bar{x} (seg.)	% mortalidad	σ	σ^2
Blanco	49,8	72,2	8,9	79,2
Patrón (fenobarbital)	91,0	0	4,0	16,0
Problema	54,6	66,6	8,7	76,5

\bar{x} = media de los tiempos de aparición de convulsiones.

Valores obtenidos a la hora y media de la administración.

TABLA XXI

Actividad anticonvulsivante (Dosis 75mg/kg)

	\bar{x} (seg.)	% mortalidad	σ	σ^2
Bianco	46,5	83,3	6,4	40,9
Patrón (fenobarbital)	91,0	0	4,0	16,0
Problema	72,0	83,3	3,4	11,9

\bar{x} = media de los tiempos de aparición de convulsiones.

Valores obtenidos a las dos horas y media de la administración.

TABLA XXII

Actividad anticonvulsivante (Dosis 100mg/kg)

	\bar{x} (seg.)	% mortalidad	σ	σ^2
Blanco	46,5	83,3	6,4	40,9
Patrón (fenobarbital)	91,0	0	4,0	16,0
Problema	54,8	50,0	2,1	4,5

\bar{x} = media de los tiempos de aparición de convulsiones.

Valores obtenidos a las dos horas y media de la administración.

TABLA XXIII

Actividad anticonvulsivante (Dosis 150mg/kg)

	\bar{x} (seg.)	% mortalidad	σ	σ^2
Blanco	46,5	83,3	6,4	40,9
Patrón (fenobarbital)	91,0	0	4,0	16,0
Problema	60,1	33,3	6,3	39,6

\bar{x} = media de los tiempos de aparición de convulsiones.

Valores obtenidos a las dos horas y media de la administración.

III.3.4.3.- Discusión de resultados.

Las tablas XVIII-XXIII, nos muestran los resultados obtenidos a diferentes tiempos después de la administración de nuestro problema. Observamos que, en ambos casos, hora y media y dos horas y media, y a las dosis ensayadas, existe un ligero retraso en el tiempo de aparición del cuadro convulsivo, siendo la crisis de una menor intensidad.

A las dosis de 100 y 150 mg/kg animal se produce claro descenso del tanto por ciento de mortalidad.

IV.- C O N C L U S I O N E S

- 1.- De las dosis ensayadas, 75 a 150 mg/kg animal, la de 75 mg/kg no presenta actividad significativa a nivel del S.N.C. en nuestras condiciones experimentales.

- 2.- El comportamiento de los animales a las dosis de 100 y 150 mg/kg animal, es de ligero aumento de la actividad central, observándose una cierta relación dosis-efecto farmacológico.

- 3.- Se pone de manifiesto el efecto protector de nuestro producto en estudio, frente a las crisis convulsivas provocadas por un agente químico como el pentilente-trazol, aunque sin llegar al grado de inhibición obtenido por el patrón ensayado (fenobarbital).

V.- B I B L I O G R A F I A

- 1.- THOMPSON, T.; SCHUSTER, C.R. (1.968), "Behavioral pharmacology", Ed. Prentice-Hall, Nueva Jersey, pag. 67.
- 2.- REESE, E.P. (1.962), "Experiments in operant behavior", Ed. Appleton-Century-Crofts, Nueva York, pag. 723.
- 3.- HORROBIN, D.F. (1.976), "Fisiología y bioquímica médicas", Ed. Salvat editores, Barcelona, pag. 240.
- 4.- GUYTON, A. (1.977), "Tratado de fisiología médica", Ed. Interamericana, Madrid, pag. 759.
- 5.- KAYSER, CH. (1.976), "Physiologie. Systeme Nerveux. Muscle", Ed. Flammarion medecines-sciences, 3ª ed., Paris, pag. 1.386-1.389.
- 6.- PONZ, F. (1.979), "Comportamiento animal y funciones superiores del cerebro. Lenguaje" en Fundamentos de Fisiología animal, Castejon, F.; Fraile, A.; Ponz, F., Ed. Eunsa, Pamplona, pag. 195.
- 7.- HOUSSAY, B.A. y col. (1.969), "Fisiología humana", Ed. Ate-
neo, 4ª ed., Barcelona, pag. 1.167-1.172.
- 8.- Loc. cit. 5, pag. 1.335-1.356.
- 9.- Loc. cit. 6, pag. 762.
- 10.- EYZAGUIRRE, C.; FIDONE, S.J. (1.977), "Fisiología del sistema nervioso", Ed. Panamericana, 2ª ed., Buenos Aires, pag. 436.
- 11.- NARABAYASHI, H. (1.972), "Stereotaxic amigdalectomy" in
The neurobiology of the amigdala, Eleftherion, B.E.,

Ed. Plenum Press, New York, pag. 459-483.

- 12.- BLANCHARD, R.J.; BLANCHARD, D.C. (1.972), "Innate and conditioned reactions to threat in rats with amygdaloid lesions", J. Comp Physiol. Psychol., 81, 281-290.
- 13.- COOVER, G.; URSIN, H.; LEVINE, S. (1.973), "Corticosterones and avoidance in rats with basolateral amygdala lesions", J. Comp Physiol. Psychol., 85, 111-122.
- 14.- BUNNELL, B.N.; SODETZ, F.J.; SHALLOWAY, D.I. (1.970), "Amygdaloid lesions and social behavior in the golden hamster", Physiol. Behav., 5, 153-161.
- 15.- SLOTNICK, B.M. (1.973), "Fear behavior and passive avoidance deficits in mice with amygdala lesions", Physiol. Behav., 11, 717-720.
- 16.- SPITZER, R.L. y col. (1.977), "DSM-III: guiding principles" in Psychiatric diagnosis, Rakoff, V.M.; Stanar, H.C. y col., Ed. Brunner, New York, pag. 1.
- 17.- HENRY EY, BERNARD, P.; BRISSET, CH. (1.980), "Tratado de Psiquiatría", Ed. Toray-Masson, Barcelona, pag. 562.
- 18.- Ibid, pag. 567-578.
- 19.- ROZMAN, C.; FARRERAS, P. (1.982), "Medicina interna", Tomo II, Ed. Marín, Barcelona, pag. 241.
- 20.- RIVERA, J.L.G.; VELA, A.; ARANA, J. (1.980), "Manual de psiquiatría", Ed. Karpos, Madrid.
- 21.- VALLEJO NAGERA (1.979), "Introducción a la Psiquiatría", Ed. Científico-Médica, Madrid, 10ª ed.
- 22.- REICH, P.; KELLY, M.J. (1.981), "La neurosis" en Medicina

interna, Harrison y col., Ed. La prensa médica mexicana, 5ªed., México.

- 23.- Loc. cit. 19, pag. 248-260.
- 24.- Informe del grupo científico de la OMS, (1.967), "Investigaciones en psicofarmacología", Ginebra.
- 25.- CLARK, W.G.; GIUDICE, J. (1.975), "Principios de psicofarmacología", Ed. La prensa médica mexicana, México, pag. 10-22.
- 26.- THORNER, J. (1.935), "La psicofarmacología del amital sódico", J. of Nervous and Mental Disease, 2, 16-20.
- 27.- BAYES, R. (1.977), "Iniciación a la farmacología del comportamiento", Ed. Fontanella, Barcelona, pag. 73 y 231.
- 28.- GOODMAN, L.; GILMAN, A. (1.981), "Las bases farmacológicas de la terapéutica", Ed. Médica Panamericana, Buenos Aires, pag. 395.
- 29.- LEVINE, J. (1.924), "Phantastic narcotic and stimulating drugs. Their lise and abuse", Berlín.
- 30.- EFRON, D.H.; HOLMSTEDT, B.; KLINE, N.S. (1.967), "Ethnopharmacology" search for psychoactive drugs", Ed. Government Printing office, Washington, pag. 67-1.645.
- 31.- CALDWELL, A.E. (1.978), "History of Psychopharmacology" in Principles of Psychopharmacology, Ed. Academic Press, New York, pag. 9-40.
- 32.- SCHULTER, R.E. (1.978), "Ethnopharmacological significance of psychotropic drugs of vegetal origin" in Principles psicofarmacology, Clark W.C.; Guidice, J., Ed. Academic

Press, New York, pag. 41-70.

- 33.- SEN, G.; BOSE, K.C. (1.931), "Rauwolfia serpentina a new indian drug for insanity and high blood pressure", *Indian Med. World*, 2, 194-201.
- 34.- CADE, J.F.J. (1.949), "Lithium salts in the treatment of psychotic excitement", *Med. J. Aust.*, 2, 349-352.
- 35.- LABORIT, H. y col. (1.952), "Un nouveau stabilisateur végétatif le 4560 RP", *Presse Med.*, 60, 206-208.
- 36.- DELAY, J.; DENIKER, E. (1.952), "Trente-huit cas de psychoses traitées par la cure prolongée et continuée de 4560 RP" en Le congrés des Al. et Neurol. de Langue Fr. in *Compte rendu du Congrés*, Ed. Masson, Paris.
- 37.- BERGER, F.M. (1.954), "The pharmacological properties of 2-methyl-2-n-propyl-1,3 propandiol dicarbamate, a new interneuronal blocking agent.", *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 112, 413-423.
- 38.- KUHN, R. (1.958), "The treatment of depressive states with G 22355 (imipramine hydrochloride)", *Am. J. Psychiatry*, 60, 206-208.
- 39.- STERNBACH, L.H. (1.973), "Chemistry of 1,5-benzodiazepines and some of the structure-activity relations ship" in *The benzodiazepines*, Garathini, S.; Mussini, E.; Randall, L.O., Ed. Raven Press, New York.
- 40.- BUSCARONS, F. (1.962), "Acerca de las sustancias psicótropas", *Real Academia de Medicina de Barcelona*, pag. 9-30.

- 41.- DENIKER, P. (1.969), "La psychopharmacologie", Ed. Presses Universitaires de France, 2^a ed., París, pag. 32.
- 42.- GOTI, J. L. (1.974), "Las dorgas", Ed. Mensajero, Bilbao, pag. 43.
- 43.- Loc. cit. 42, pag. 37.
- 44.- VARENNE, G. (1.971), "L'abus des drogues", Ed. Dessart, Bruselas, pag. 38.
- 45.- Ibid, pag.
- 46.- DELAY, J.; DENIKER, P. (1.961), "Methodes chimiothérapiques en Psychiatrie", Ed. Masson, París.
- 47.- Loc. cit. 25, pag. 265-266.
- 48.- Loc. cit. 24, pag. 35.
- 49.- NACCI, V.; FIORINI, I.; CORTI, P.; TADDEI, I.; BERNABE, F.; FRATIGLIONI, P., "Ricerca su composti ad attività psicotropa-nota V-nuovi derivati del pirrolo(2,1-d)(1,5)benzotiazepin-6,6-diossido:síntesis ed attività sedativa", Il Farmaco, Ed. Sc., 35(4), 279-298.
- 50.- BOISSIER, J. R.; TARDY, J.; DIVERRES, J. C. (1.960), "Une nouvelle methode simple pour explorer l'action tranquillizante: le test de la chimeneé", Medicine Experimentalis, 3, (1), pag. 23.
- 51.- BOISSIER, J. R.; SIMON, P. (1.960), "L'utilisation du test de la traction-test de Joulou-Courvoisier-pour l'étude des psycholeptiques", Therapie, 15, 1.170.
- 52.- CABO, J.; PARDO, P. (1.974), "Prácticas de Farmacognosia y Farmacodinamia", Ed. Gráficas del Sur, 4^a ed., Granada,

pag. 285.

- 53.- DUNHAM, N.W.; MIJA, T.S. (1.957), "A note on a simple apparatus for detecting neurological deficit in rats and mice", *Journal of the American Pharmaceutical Association*, 46, (3), pag. 268.
- 54.- BORSINI, F.; BENDOTTI, C.; VELKOV, V.; RECH, R.; SAMININ, R. (1.981), "Immobility test: Effects of 5-hydroxy tryptaminergic drugs in the activity of some antidepressant", *J. Pharm. Pharmacol.*, 33, 37.
- 55.- LITTER, M. (1.980), "Farmacología experimental y clínica", Ed. Ateneo, 6ª ed., Buenos Aires.
- 56.- ANDARY, C.; PRIJAT, G.; CHEVALLET, P.; ORZALESI, H.; SERRANO, J.; BOUCARD, M. (1.980), "Etude chimique et pharmacodynamique d'esters heteroxidique de l'acide cafeique isoles d'orobanche rapum-genistae", *Il Farmaco*, Ed. Sc., 35, (1), 3-30.
- 57.- WOODWORTH, R.S.; SCHLOSBERG, H. (1.971), "Psicología experimental", Ed. Universitaria, 3ª ed., Buenos Aires, pag. 532-536.
- 58.- MILLENSON, J.R. (1.977), "Principios de análisis conductual", Ed. D. F. Trillas, 2ª reimpresión, México, pag. 53.
- 59.- RACHLIN, (1.977), "Introducción al conductismo moderno", Ed. Debate, Madrid, pag. 89.
- 60.- REYNOLDS, G.S. (1.974), "Compendio del condicionamiento operante", Ed. Ciencia de la conducta, México.
- 61.- SKINNER, B.F. (1.932), "On the rate of formation of a conditioned reflex", *Journal of general psychology*, 7,

825-828.

- 62.- HOLLAND, J.G.; SKINNER, B.F. (1.970), "Análisis de la conducta", Ed. Trillas, México, pag. 64.
- 63.- GANONG, W.F. (1.976), "Manual de fisiología médica", Ed. El Manual Moderno, 5ª ed., México, pag. 221.
- 64.- SIDMAN, M. (1.973), "Tácticas de investigación científica", Ed. Fontanella, Barcelona.
- 65.- Loc cit. 24.
- 66.- Información dopamide (1.977), Laboratorios Labaz, Barcelona.
- 67.- RAULI, B.; BOISSIER, J.R. (1.971), "Test de la batalla électrique chez les souris", J. Pharmac., 2, (1), 87.
- 68.- FILE, S.E.; HYDE, J.R. (1.977), "The effects of p-chlorophenyl-amine and ethanolamine-o-sulphate in animal test of anxiety", J. Pharm. Pharmacol., 29, 735-738.
- 69.- Loc. cit. 56.
- 70.- Loc. cit. 66.
- 71.- KHAZAN, N.; WEERS, J.R.; SCHROEDER, L.A. (1.967), J. Pharmacol. Exp. Ther., 155, 521.
- 72.- BONAMICI, M.; CUTTICA, A.; MINARDI, G.; ROSSI, A.C. (1.978), Eur. Neurosci Meet. Florence (Italy), September 4-9 in: Abstracts.
- 73.- JURGENS, U. (1.971), "Estimulación del cerebro a distancia: nuevo método en la investigación experimental de la conducta", Ed. Image (Roche), 34, 2-9.
- 74.- Loc. cit. 24, pag. 38.
- 75.- COLLINO, F.; VOLPE, S. (1.982), "Basi di mannich di benzi-

- midazoli, benzotriazoli ed analoghi dotati di attivita farmacologica-nota II", Boll. Chim. Farm., 125, (5), 221.
- 76.- QUADRO, E. (1.981), "Profico farmacológico di un nuovo farmaco ad attivita psicoestimolante e antidepressiva derivato dell amantidina", Boll. Chim. Farm., 120, 627.
- 77.- HILL, A. B. (1.951), "The clinical trial", Brit. Med. Bull., 7, 278-282.
- 78.- HILL, A. B. (1.960), "Controlled clinical trials", Blackwell Scientific Publ. Oxford.
- 79.- AZNAR LOPEZ, J. (1.982), "Desarrollo de nuevos fármacos. El ensayo clínico", en Perspectivas terapéuticas con su fundamento farmacológico. Farmacología general, Esplugues J., Ed. Fundación García Muñoz. Sección Saber, Valencia.
- 80.- ERILL, S. (1.979), "Metodología del estudio de fármacos en el hombre", en Avances en terapéutica, nº 9, Universidad autónoma de Barcelona, pag. 153.
- 81.- Loc. cit. 79, pag. 374.
- 82.- DOMENECH, C. (1.983), "Fases en el desarrollo de un medicamento", Farmacia Clínica. 1, (1), 53-59.
- 83.- Loc. cit. 79, pag. 375.
- 84.- FLAMANT, R.; SANCHO, H. (1.978), "Metodologie et strategie en pharmacologie clinique", in Pharmacologie clinique. Bases de la therapeutique, Girroud, J. P.; Nathe, G.; Meyniel, G., Ed. Expansion Scientifique Francaise, París.
- 85.- NODINE, J. H. (1.964), "Stages of drug evaluation in man: general principles of experimental design", en Animal

and clinical pharmacology techniques in drug evaluation, Nodine, J.H.; Siegel, P.E., Ed. Year Book Med. Publish. Inc., Chicago.

- 86.- MUNRO-FAURE, A.D. (1.973), "Relationship between industry and clinical pharmacology departments. Some personal reflections" en Jouhar, A.J.; Grayson, M.F., Ed. Churchill Livingstone, Edimburgo, pag. 79-84.
- 87.- GOLBERG, L.I.; BESSELAAR, G.H.; ARNOLD, J.D.; LEMBERGER, L.; MITCHELL, J.R.; WHITSETT, T.L. (1.975), "Panel 1: Phase I investigations", Clin. Pharm. Ther., 18, 643-646.
- 88.- LASAGNA, L., "Clinical trials of drugs, from the viewpoint of the academic investigator (a satire)", Clin. Pharm. Ther., 18, 629-633.
- 89.- Loc. cit. 80, pag. 57.
- 90.- Loc. cit. 79, pag. 377-378.
- 91.- IRWIN, S., "Drug screening and evaluation of new components in animals" a través de Nodine, J.; Siegler, P.E., Animal and Clinical Pharmacology techniques in drug evaluation, Ed. Year Book Medical Publishers, (1.964), Chicago, pag 26.
- 92.- IRWIN, S. (1.962), "Drug screening and evaluative procedure", Science, 136, 123-128.
- 93.- IRWIN, S. (1.968), "Psychopharmacology", Science, 13, 222.
- 94.- SOLER, M.A., "Estudio farmacológico del borjatriol: diterpeno aislado de la Sideritis mugronensis". Tesis doctoral, Departamento de Farmacología, Facultad de Medici-

na, Valencia.

- 95.- ZARZUELO, A. "Antidiabéticos de origen vegetal. Contribución al estudio de la acción hipoglucemiante y otras acciones farmacodinámicas de las semillas de *Lupinus albus* L.", Tesis doctoral, Cátedra de Farmacognosia y Farmacodinamia, Universidad de Granada.
- 96.- TURNER, R.A.; HEBBORN, P. (1.965), "Screening methods in pharmacology", Ed. Academia Press, London, pag. 78.
- 97.- TINTORE, J. (1.981), "Evaluación cuantitativa automática de la actividad motora espontánea. Validación del método", Arch. de Farmacol. y Toxicol., 2, 79-82.
- 98.- ESPLUGUES, J.; VILLAR, A., ALCARAZ, M.J. (1.982), "Activité pharmacodynamique de *Sideritis mugronensis*. I. Toxicité et action sur le S.N.C.", Plantes medicinales et phytotherapie, Tome XVI, 2, 137-146.
99. Loc. cit. 95.
- 100.- ADESINA, S.K.; ETTE, E.I. (1.982), "The isolation and identification of anticonvulsants agents from *Clausena anisata* and *Afraegle paniculata*, 3, pag. 63-66.
- 101.- Loc. cit. 97.
- 102.- MOULD, R.F. (1.979), "Introducción a la estadística médica", Ed. Eunsa, Pamplona.