

UNIVERSIDAD DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Contribución al estudio de las catatonias experimentales

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

César Constain Mosquera

Madrid, 2015

R.50.490

TESIS DOCTORAL

sobre el tema

CONTRIBUCION AL ESTUDIO DE LAS CATATONIAS EXPERIMENTALES

Por el Licenciado
César Constan Mosquera

Director de la Tesis
Profesor Antonio Vallejo Nágera.



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE



5315014112

Director de la Tesis

Profesor Antonio Vallejo Nájera

Catedrático de Psiquiatría de la Universidad Central

Visto Bueno

INDICE

Revisión histórica	Pág. 1 a 75
Catatonias audiogenas	
a) Estudio experimental	Pág. 76 a 101
b) Estudio analítico	" 101 a 114
c) Conclusiones	" 114 a 117
Modificaciones farmacológicas	
a) Largastil	Pág. 118 a 125
b) Eserina	" 125 a 135
c) Papaverina	" 136 a 148
d) Coramina	" 148 a 162
e) Bulbocaprina	" 162 a 172
f) Novocina	" 172 a 179
g) Impletel	" 179 a 181
h) Alcohol	" 181 a 186
Conclusiones generales	" 187.

CONTRIBUCION AL ESTUDIO DE LAS CATATONIAS

EXPERIMENTALES

CATATONIAS EXPERIMENTALES

REVISION HISTORICA

Esta primera parte del trabajo la hemos realizado en colaboración con nuestro compañero Fernando Claramunt López, con quien revisamos la bibliografía inglesa, americana y francesa aparecida en los últimos cincuenta años. Por medio de las publicaciones suizas tuvimos conocimiento de los trabajos realizados por autores alemanes sobre el tema en cuestión. Esta revisión bibliográfica fué posible gracias a la desinteresada ayuda y eficaz colaboración del personal de la biblioteca del Instituto de Investigaciones Científicas, Ramón y Cajal.

En nuestro trabajo nos limitamos a transcribir los datos aportados por los diferentes autores, ya que de su revisión crítica se ha ocupado inextenso nuestro compañero Claramunt López. Sobre el problema de las catatonias experimentales obtenidas por estimu

lación audiogéna Vallejo Nájera Botas ha hecho en su tesis doctoral un completísimo estudio al cual tendremos oportunidad de referirnos repetidas veces más adelante.

1876.- SCHMIEDBLEG(1) Realiza experiencias con el Urotano en animales. Obseva en el conejo tras la ingestión de un grano de droga la aparición de un estado durante el cual el animal permanece en completo reposo, conserva las actitudes impuestas y se queda en una inmovilidad rígida interrumpida sólo durante breves instantes por acción de estímulos repetidos y fuertes.

1896.- SCHERRINGTON (1) Comprueba en las lesiones mesencefálicas reacciones cataleptiformes de los músculos frente a la movilización pasiva.

1902.- BLUM, PARSONS y UELTCHIA (1) observan actitudes catatoniformes en los animales tiroideo y paratiroideoprivos.

COLUCCI (1) Introduce intrabentricularmente en animales diversas

sustancias observando signos catatonicos de p^rrigidez.

LEDUC (1) Llega a obtener en los animales y en el hombre la
sis eléctrica. En los animales, aumentando la intensidad de la
rriente, determina la aparición de temblores y convulsiones epil
tifomas.

1904.-

PETERS (1) (2) (3) (5) (6) Entreve la utilidad del estudio farma-
cologico y fisiologico de los alcaloides de la "Cordalys Cava"
aislados por Gader. Describe en perros tratados con Bulbucapmina
un estado semejante a la catatonía. En la rana observa un estado
de narcosis seguido de hiperexcitabilidad refleja con calambres y
espasmos, a los cuales atribuye un origen central. En el cobaya apa
rece agitación motriz después de la aplicación de la dosis de 1 cg.
Un conejo pasa por un estado ^{que} semeja a la narcosis después de una
dosis de 4 cg. Perros y gatos intoxicados con una dosis de 20 cg.

presentan un estado de inmovilización que recuerda la catalepsia de los humanos. (se refiere a dosis de 20 cc por K.)

1916

LEOVENHART, LORENZ y WATUS.- Utilizan el CO₂ como descatatonizante (1)

1920

FROELICH y WAYER (1 - 2 - 3 - 5 - 7 - 8) Hacen estudios electromiográficos en las contracciones prolongadas usando para ello ranas y monos intoxicados con bulbecapnina; encontraron un estado de contractura clónica de los músculos estriados sin corrientes de acción patológicas. Los mismos resultados obtuvieron estudiando el comportamiento eléctrico neurovascular de una niña histerica de 16 años.

1921

JONG (1-2) Estudia por primera vez la intoxicación bulbecapnínica en relación con la catatonía humana, valiéndose para ello del análisis

sis de las corrientes de acción obtenidas con el ergografo de Mosso. Demuestra la existencia de corrientes de acción tetánicas en los gatos intoxicados, aparentes inclusive cuando la pata estudiada esta en reposo. Atribuye el hallazgo a la existencia de un tetano muscular que se manifestaría por igual en agonistas y antagonistas determinando así la aparición de un estado muscular que permitiría la conservación activa de las posiciones impuestas. Habla de una rigidez vascular sui-generis

BIEGER (1) Obtiene descatación de los enfermos mediante el empleo de cocaína.

1924

JONG y SEALTNERAND (1 - 5) Comunican los resultados de la aplicación de la bulbocapnina en clinica poniendo en evidencia su acción inhibidora sobre las hipercinesias. Proponen como dosis máxima la de 200 mg. Reportan la aparición, en tres sujetos normales de estados cataleptoides después de la aplicación de la droga.

CLAUDE, BARUK y ROBIN obtienen descata-tonización con eter.

1925

SHALTENBRAND (1 - 5) Utiliza la bulbocapnina en los gatos con los resultados siguientes:

a) Gatos intactos.- Dosis de 2,5 a 5 mg. x kg. (pequeñas) producen una disminución de la motórica voluntaria. Dosis de 10 a 25 mg. x kg. (medias) ocasionan actitudes en flexión con desaparición de los reflejos de Magnus y Klein. Dosis de 40 mg. x kg. (altas) determinan la aparición de estos reflejos, la actitud en flexión se transforma en actitud en extensión, aumentan los reflejos osteotendinosos y reaparece la motilidad. Dosis de 75 mg. x kg. (may altas) determinan la aparición de un ataque epileptico típico.

b) Gatos medulares.- Pequeñas dosis disminuyen la actividad refleja, dosis medias no tienen ninguna acción y dosis altas aumentan el tono muscular y los reflejos.

c) Gatos descerebrados.— Las dosis fuertes tienen la misma acción que en los medulares, pero las pequeñas no ocasionan la disminución de la respuesta refleja.

d) Gatos talámicos.— No se obtienen ni catalepsia, ni actitudes en flexión, ni reflejos de Magnus y Klein. Dosis elevadas dan sacudidas tónicas con aumento de reflejos pero no estado epiléptico. En los animales estriados la reacciones son las mismas que en los talámicos .

Concluye que la bulboocanina ejerce su acción sobre todo el sistema nervioso central, pero que los síndromes que remedan la catalepsia y que son tributarios de las dosis medias, sólo se producen en los animales con cortes intacto.

1926

DEMOLE, MARINESCO y SAGER (1) inyectan en animales sales de K en los centros de la base del cerebro, provocando al aparición de ca-

talepsia e hipertono muscular por excitación de los centros del tono

1928

SHALTENBRAND con STANLEY y COBB consiguen la aparición de la catalepsia en los animales crónicos. NIEUWENHUYSEN sostiene que la decorticación facilita la catalepsia bulboespinal.

JONG y BOURGIGNON (1) (5) encuentran una disociación de las relaciones de excitabilidad entre los grupos agonistas y los antagonistas durante la intoxicación con bulboespinal. Las cronaxias pequeñas disminuyen y las altas aumentan.

HENNER (1 - 3 - 5 - 8 - 9 -) Aplica a sujetos normales dosis de 0.20 a 0.50 mg. per os o sucutáneo obteniendo la aparición de una lentitud plástica, tendencia a las posturas en flexión, conservación estable de las posturas ~~impuestas~~ incluso las incómodas, exageración de los reflejos elementales de postura y facies inexpresiva.

1929

PADKIN (1) Aplica Somnifen en el hombre. Trata seis casos de demencia precoz obteniendo resultados positivos, aparición de catatonía, en un sólo caso .

MORSIER y JUNET (10) Estudian la acción de la bulbocanina en los animales y en el hombre. Deducen el origen fisiológico de la catatonía descartando toda posibilidad de ideogénesis y comprobando según ellos el origen cortical de los fenómenos. Observan en los sujetos tratados la aparición de una poliuria insípida durante las 24 horas siguientes a la inyección. Anotan la desaparición de un delirio de influencia con falsos reconocimientos acaecida en un paciente después de la tión de 1 g. de alcaloide sin que en ningún momento aparecieran signos catalepticos.

1930

JONG y BARUK (5) Publican su libro sobre catatonías experimentales por

bulbocapnina. Resumimos sus conclusiones

1.- La bulbocapnina sobre el punto de vista químico:

1.- Aislada por WAXENRODER en 1826

2.- Estudiada por GADAMER en 1902; aislada tres grupos de bases:

a) débiles del grupo de la corydalina, el I les quita 4 átomos de H y da lugar a la formación de cuerpos del tipo de la berberrina.

b) Medias del grupo de la coxycavina, la solución alcoholica de I no actúa sobre ellas.

c) Fuertes del grupo de la bulbocapnina, la solución alcoholica de I les quita dos átomos de H sin dar reacción accesorio.

3.- La fórmula química $C_{19}H_{19}O_4N$. En solución alcoholica cristaliza en romboides. Es difícilmente soluble en eter, facilmente en cloroformo. El punto de fusión es de $99^{\circ}C$. Insoluble en H_2O se disuelve en potasa caustica. En clorhidrato precipita de la solución acuosa del alcaloide base por adición de HCl en agujas finas que se disuelven

facilmente en H₂O caliente pero no en frío.

B.- Desde el punto de vista fisiológico

- 1.- A dosis medias da catalepsia, dosis mas fuertes son convulsivantes. Estos dos hechos que a primera vista parecen contradictorios son en realidad del mismo orden pues traducen descargas tetánicas de las células motoras.
- 2.- Existe un cierto parecido entre la acción de la bulbocapnina y de la estrinina (en su mecanismo de acción fisiológica) aunque los dos productos difieran por su localización electiva.
- 3.- El caracter esencial de la bulbocapnina es el de dar una gama muy variada de descargas celulares especialmente con dosis medianas y altas. En cuanto a las dosis débiles es posible que den lugar a simples fenómenos de inhibición celular.

C.- La catatonía experimental en la serie animal

- 1.- La acción es diferente en los animales que poseen neocórtex y en los que carecen de él. Los que carecen de neo-pallium no presentan ca

tatonia, solamente se observan hipercinesias y convulsiones. En los animales con neo-pallium la droga determina autismo, catalepsia, negativismo, hipercinesias breves; un conjunto de síntomas superponible a la catatonia del hombre. Los resultados son poco claros en los pájaros y muy precisos en los mamíferos.

2.- En los animales en los cuales se obtiene un resultado positivo, este varía en relación con:

- a) Factores externos: Dosis empleadas y estimulaciones sobre añadidas
- b) Factores internos: Individualidad, especie, raza del animal, edad y excitaciones internas.

3.- Los factores determinantes más importantes son:

- a) Dosis: Dosis medianas y pequeñas son las que la producen con más frecuencia, dosis fuertes dan hipercinesis. La escala de dosis no es uniforme para todos los animales en relación con la escala de pesos; para cada animal existe una diferente

sibilidad.

- b.- Factor interior: Dosis proporcionalmente equivalentes en un grupo relativamente homogéneo como el de los mamíferos presentan variaciones en su acción según la especie y en una misma especie, según la edad y la raza.

D.- Comparación con el síndrome catatónico del hombre (dosis adecuadas)

1.- Catalepsia

a) Pérdida de la iniciativa motriz con conservación del equilibrio.

b). Adquisición y conservación de las posturas impuestas con componente muscular activo. El Electromiograma muestra contracciones activas.

2.- Negativismo; activo y pasivo según el grado de intoxicación

3.- Hiperkinesias provocadas por dosis más altas

a) Impulsiones bruscas

b) Agitación brusca de tipo mecánico

c) Gestos y ~~h~~estereotipias de apariencia voluntaria

4.- Alteraciones organovegetativas casi constantes.

a) de la salivación

b) Polipnea

c) vomitos

5.- Signos generales

a) sueño con dosis pequeñas

b) Crisis epileptiformes e hiperiformes con dosis altas

6.- Comportamiento psíquico: El animal tiende a aislarse del medio externo, esta actitud precede a los signos motores.

7.- Variación de los síntomas. El animal pasa sin cesar de la ~~ceing~~ sia a la hiperkinesia, vale decir de la catatonía al negativismo . Algunos elementos del síndrome se modifican por las condiciones ambientales y aparecen o desaparecen según el estímulo

E.- Patogenia de la Catatonía

1.- La catalepsia consiste en el animal y en el hombre en un esfuer-

- zo muscular activo y no en un fenómeno de plasticidad muscular
- 2.- El síndrome catatónico producido por la bulbocapnina traduce una injuria cerebral difusa, pero síntomas clínicos muy característicos, tales como la telepsia y negativismo dependen posiblemente de una injuria cortical.
 - 3.- Los elementos principales del síndrome catatónico están ligados a perturbaciones del funcionamiento de las células motrices.
 - 4.- Mecanismo de perturbación de las células motrices:
 - a) Las células motoras del SNC tienen la propiedad, cuando se encuentran sobrecargadas por la influencia de ciertas excitaciones exteriores, de descargarse dando lugar a fenómenos rítmicos objetivables. El ritmo de descarga de los diferentes grupos celulares es función de su localización (médula 7a8 x segundo, clonus; núcleos grises centrales cinco por segundo, temblor parkinsoniano;

cortex diere por segundo temblor fisiológico)

- b) En estado normal las células se descargan poco y sólo bajo la acción de excitantes muy intensos. Cuando las células es tan lesionadas, por ejemplo por una infección, una intoxicación o una degeneración, el umbral de descarga cae y esta se produce con excitaciones mínimas.
- c) Suponiendo a las células corticales afectadas por un tóxico (bulbocapnina) el umbral de descarga baja se y la energía almacenada en ellas se descarga espontáneamente o a la menor excitación. Si uno levanta un miembro aparecen descargas tetánicas globales acompañando el movimiento y con tanto cuanto se deje así el miembro ayudando así a mantener la posición, si se intenta cambiar la posición la contracción continua dando una impresión de resistencia, de negativismo.

- d) Las células intoxicadas son igualmente sensibles a las excitaciones psíquicas las cuales actuarían por igual mecanismo.
- e) Las dosis mayores determinarían un descenso del umbral de descarga de los núcleos de la base cuyas descargas nasivas determinan actos y gestos complicados e ilógicos. Una acción tóxica mediana produce automatismo piconotor, una más intensa ocasiona automatismo comicial.

GIACOPO (9) Aplica en el hombre bulbocapnina en dosis de 0.10 g. por vía intravenosa observando la aparición de estalepsia en un alto porcentaje de oligofrénicos (62.5%). En general en el hombre tras la inyección intravenosa se observa:

- a) Inicialmente somnolencia, taquicardia y aumento de la tensión arterial.
- b) Luego aumento la somnolencia, desciende la frecuencia del pulso y la tensión arterial tiende a bajar.

c) Mas tarde aparece la catalepsia con hipocinesia, posturas en flexión hipertono muscular que luego evoluciona a hipotono para normalizarse al final y aumento de los reflejos de postura. Este estado dura alrededor de una hora.

JONG, FREUD y DINGEMANS (1) Obtienen catatonias mescalínicas.
GULLOTTA (3) Aplicando la bulbocapnina en el hombre encuentra: disminución de los electrolitos sanguineos constante para Na y Ph inconstante para el K ; migración del Cl serico hacia los globulos rojos; aumento de la tensión superficial del suero; descenso de los cloruros murinarios e hidremia. Fenómenos que el autor atribuye en su trabajo a una intoxicación de los centros vegetativos de la base del encefalo.

BUSCAINO (12) Aplica bulbocapnina y somnifen en el animal y en el hombre. Reporta los siguientes resultados:

- a) Bulbocapnina y somnifen inyectados en el hombre o en el animal provocan una sintomatología idéntica a la observada en la demencia precoz catatonica y en el parkinsonismo post-encefalítico.
- b) Esta sintomatología consiste en:
Posiciones en flexión, flexibilidad cerea, hipertonia muscular, hipocinesia, ausencia de reacción frente a los estímulos externos, manifestaciones emotivas y inmotivadas, aumento de los reflejos elementales de postura, disturbios vegetativos, hipocalcemia e hipopotasemia.
- c) Las sustancias empleadas tienen estructura de aminas y actúan de preferencia sobre los núcleos grises de la base del encefalo.
- d) Se observan signos catatonicos sólo en animales decorticados.

Estos datos hablarían una vez más sobre la patogenia an
ica del síndrome observado en la demencia precoz y en
las post-encefalitis, con acción preferente sobre los nu-
cleos de la base del encefalo.

BUSCAINO y GIACOMO (1) Aplican somnifen a dosis de 2.2 cm³ por
via intravenosa en una serie de enfermos mentales obteniendo:

- a) Aumento de la catalepsia en los catatonicos
- b) Aparición de catalepsia en algunos dementes pr^ocozes
que habian dado ligeras pruebas de padeceria previa-
mente.
- c) Resultados negativos en los demás.

BLENCKEWEN (1) Aplica barbituricos a enfermos catatonicos obte-
niendo la supresión de la catatonía.

1931

HENRY (1) Sostiene que las regiones ^{ACC} cataleptico-catatonicas obte

nidas se relacionan con el grado de desarrollo del SNC y en especial del cortex. Las reacciones serian mas claras y completas cuanto mayor fuese el desarrollo dentro de la escala zoológica. Mediante la aplicación de bulbocapnina en dosis medias obtiene la aparición de negativismo y catalepsia mientras que dosis altas provocan hipercinesias similares a las que se observan mediante la aplicación de cualquier dosis útil de un excitante.

SARNO (1) Observa con la aplicación de bulbocapnina una tendencia potencial a un pH alcalino con pH actual normal; además hipocalcemia e hiperpotasemia.

CUETI (1) Aplica bulbocapnina en el hombre. A dosis de 10 cg. encuentra un descenso de tiburismo basal a los 30 minutos de la inyección.

DONAGIO (1) En el perro, después de la aplicación de 20 mg. de bulbocapnina en las condiciones especiales creadas por él asociando

al alcaloide la acción del frío, coagulación de las neurofibrillas en las células de la corteza.

HESCADE y HORO (1) Encuentran en las intoxicaciones bulbo-capninas crónicas del conejo una proliferación glial difusa con participación de la microglia perivascular en la región talámica y de la oligodendroglia en la corteza. Observan además proliferación secundaria en la zona del III ventrículo.

SARRO (1) Inyectando conejos con bulbo-capnina a dosis de 25 a 50 mg. por kg. de peso encuentra un ligero aumento del bicarbonato del plasma con disminución de la calcemia y aumento de la potasemia.

ERAUSSE y JONG (1) En gatos hemidecortecados obtienen mediante el empleo de la bulbo-capnina la aparición de una catalepsia homolateral a la decortecación.

FERRARO Y BARRERA(1) obtienen catalepsia bulbo-capnina en gatos decortecados.

HERTOLANI (1) Estudiando parkinsonianos con el ergografo de Messes encuentra un aumento de la hipertonia extrapiramidal como consecuencia de la inyección de somnifen. El aumento es más neta y claro después de la aplicación de bulbocapnina.

GIACOMO (1 - 9) Concluye de sus experiencias en el hombre que, la ausencia de una verdadera rigidez en los musculos tras la inyección de bulbocapnina hace que el síndrome tóxico obtenido con el alcaloide en el hombre se parezca más al síndrome motor de los es tatonicos que al de los parkinsonianos. Esta opinión está en controposición con la de SHALTENBRAND.

BUSCAINO (9) Encuentra en los sujetos inyectados con bulbocapnina alteraciones del ritmo respiratorio similares a las que se observan corrientemente en los enfermos de demencia precoz:

- a) respiración superficial, descenso de la intensidad de la ventilación pulmonar, hallazgo constante

- b) Oscilaciones del tono muscular respiratorio en siete casos sobre diez.
- c) Respiración periódica en ocho casos sobre diez.
- d) Lentificación de la segunda fase respiratoria en cuatro casos sobre nueve.
- e) A los treinta minutos de la inyección descenso del metabolismo basal.

SPAGNOLI(1) GIACOMO (9) inyectan en el hombre bulbocapnina intraracquiidea obteniendo parálisis flácida con anestesia.

GULLOTTA (1) Obtiene descatatonización mediante el empleo de lobg lina.

1932

SATO Y SIVORI (1) No obtiene resultados positivos con harmina y banisterina.

BARUK, BIDERMAN y ALBANE (13-14) inyectan en conejillos de indias

previamente alérgicos al báculo tuberculoso 5 a 7 cm³ de LCR de esquizofrénicos. Trabajando sobre ocho animales comprueban en tres de ellos la aparición de un síndrome compuesto por crisis epilépticas hipercinesias y estados transitorios pero netos y repetidos de catalepsia, aparecen además trastornos neurovegetativos y tendencia al aislamiento. Todos estos síntomas aparecen a los 20 o 30 días de la inyección de LCR.

KELLER (1) Describe la catatonía eléctrica en el conejo y en el gato. la obtiene haciendo pasar corrientes intermitentes de mediana intensidad a través de la caña de los animales de experimentación .

RANSON e INGRAM (1) obtienen fenómenos similares a la cataplexia por lesión quirúrgica de los cuerpos mamilares.

PERO (1) Observa alteraciones anatómicas en el cerebro de

los gatos intoxicados con bulbocapnina; estas alteraciones son similares a las que se encuentran comunmente en los enfermos de demencia precoz. Anota la especial sensibilidad de estos animales frente a la droga.

ROJAS BALLESTEROS (15) Realiza una investigación anatomopatológica en gatos intoxicados con bulbocapnina llegando a las siguientes conclusiones:

1.- La bulbocapnina es un tóxico del tejido vascular del sistema nervioso, y directamente o por intermedio de centros reguladores produce un estado neurosico vascular cuya repercusión en parenquimatosa originaria el cuadro plástico catatonico.

2.- Causas de la electividad de las lesiones serian:

- a) Factor sistema determinado por las características propias del tejido.
- b) Factor vascular
- c) Factor LCR

3.- El proceso catatonico producido en los gatos por la bulbo-
capnina, es el producto clinico de lesiones que asientan en el loba-
lo frontal y en ciertos nucleos del sistema motor extrapiramidal.
BLUM Y WAYER (1) Obtienen un sindrome extrapiramidal cataleptico
intoxicando gatos con narcosis profunda de eter, cloroforme y
CO₂. Encuentran lesiones mayores en el pallidum, sustancia nigra,
estriado, nucleo rojo y nucleo dentado que en el talamo o la cor-
teza.

CURTI (1) Investiga las alteraciones del ritmo respiratorio en la
intoxicación con sonnifen.

RIZZETTI (1) Martinengo y LEVI (1) Obtienen resultados similares
con el empleo de la lobelina (también concuerdan sus hallazgos
con los de Gallotta y Sarno en 1931 sobre quimismo electrolitico
con bulbo-capnina)

SABURRO Y MORI (1) Logran obtener en el mono una rigidez acineti-
ca clara mediante el empleo de harmina.

FERRARO Y BARRERA (1) Obtienen catalepsias bulboespinales en monos decorticados y descerebrados

HECHST (1) Hace estudios histopatológico de cerebros de topes intoxicados con bulboespinalina; encuentra lesiones en cerebelo, tálamo y cuerpo estriado.

SATO Y SIVORI (1) Utilizan sin resultado el harán en pajaros.

DESCHAMPS (1) En el hombre, utilizando la mescalina obtiene un aumento de la catalepsia de los catatónicos, aparición de catalepsia en algunos dementes precoces y resultados negativos en psicosis maniaco depresiva y paranoia.

RIZZATTI Y MARTININGO obtienen descatatonización utilizando lobeína por vía lumbar y suboccipital

KILPATRICK (1) descatatoniza enfermos utilizando la bulboespinalina.

1933

JONG y DESCHAMPS (1) Provocan catatonias asfícticas. Afirman que la catatonía experimental es una forma de resección genérica a la as-

ción de numerosos agentes nocivos. Obtienen catalepsias con 14 sustancias similares a la rescalina, todas ellas dotadas de núcleos amínicos.

BUSCAINO (1-9-16) Aduce la intoxicación endógena de naturaleza amínicca en organismos con hígado deficiente como causa de la catatonía.

LONGO (1) Inyectando sustancias de base amínicca (Bulbocapnina, histamina y sonnifen) en 23 oligofrénicos observo un bloqueo completo del SRE al rojo congo en 65% de los casos.

BARUK (2) (13) Describe la catatonía colibacilar. Se sirve de una colibacilar atenuada preparada a partir de cultivo de la orina de un enfermo afectado de confusión mental ligada a una pielonefritis colibacilar. Experimentando en otra una sucesión de estados de sueño, catapsia neta, hipercinesias y sacudidas convulsivas análogas a las que se observan en la intoxicación bulbocapnina. Repitiendo las experiencias obtiene en el gato una catatonía impresionante con impulsiones, estereotipias, y alteraciones paroxísticas de la conducta sini-

lares a las observadas en enfermos de demencia precoz. Encuentran que la toxina colibacilar neurotrófica posee un efecto diferente según el terreno; son más sensibles los animales tuberculosos. Resalta sobre la importancia que tiene la toxina neurotrófica en la producción de algunos cuadros catatónicos.

CURTI (1) Observa en los gatos intoxicados con bulbo-capnina e hidrácidas alteraciones anatomopatológicas similares a las que se encuentran en los enfermos de demencia precoz.

HICEST (1) Encuentran que las alteraciones anatomopatológicas interesan sobre todo el córtex y el cuerpo estriado y son mayores cuanto más evolucionado en la escala zoológica es el animal sobre el cual se experimenta.

GUILLOTTE (1) Observa el poder catatónico de las dosis altas de efedrina en el gato joven.

JONG, FREUD y BINGEMANS (11) (17) (8) Aíslan de la orina humana una sustancia liposoluble a la que llaman catatonina, sus conclusiones:

- a) Existe constantemente en la orina humana un grupo de toxinas neurotropas que se obtiene facilmente por extracción benzolica a partir de orinas acidificadas con acido tartarico
- b) Estas toxinas al ser inyectadas al cobaya o a la rata provocan estupor catatonico o catatonía tipica.
- c) Son mas abundantes en las orinas de la noche y son muy activas.
- d) Disminuyen con la edad y se alteran con la oxidación y el calentamiento. Se encuentran cifras mas bajas que lo normal (menos de 1U. cada dos litros) en los enfermos afectados de demencia precoz o psicosis maniaco depresiva. Jeng supone que esta sustancia así retenida se fija en el cerebro dando lugar al sintoma característico.

- e) Su unidad biológica es la cantidad necesaria para producir una actitud cataleptica en la pata posterior del topo, esta dosis esta generalmente contenida en 2 litros de orina de un sujeto normal.

RIBEIRO DO VALLE obtiene en el sapo y en los pajaros catalepsia por administración de cumarina

PATTERSON Y RICETER (18) Ensayan al efecto de la escopolamina y del CO₂ sobre la catatonía bulboespinal.

- a) Describen el "grasp reflex" y la "hanging response" como índices para medir la intensidad y la duración de catatonía. Estos fenomenos guardarían estrecho paralelismo con la catatonía. De las experiencias concluyen:
- 1) El CO₂ tiene el mismo efecto en las catatonías humanas que en las experimentales, en su aplicación a los enfermos es preciso obrar con cautela pues se puede producir una prolongación del estado catatonico como sucede en

los monos.

- e) Si la catatonía experimental y la humana son dos fenómenos realmente relacionados, entonces los experimentos con escopolamina dan como resultado que la catatonía y la parálisis agitante son dos fenómenos diferentes en origen y en naturaleza. Con escopolamina los efectos de la bulbo-capnina se exageran y en cambio los fenómenos musculares de la parálisis agitante mejoran.

BUCHANAN (1) y FRIEDMAN Y RICHTER (19) Utilizan cocaína como descatatonizante frente a la acción de la bulbo-capnina. Sus conclusiones:

- a) La catatonía experimental producida en monos por la acción de la bulbo-capnina se elimina con la aplicación subcutánea de la cocaína clorhidrato a dosis de 2 a 5 mg. por Kg. de peso. El animal se repone instantáneamente y

no vuelve mas al estado estuporoso.

- b) La cocaína inyectada antes de la bulbocapnina previene la aparición del síndrome catatonico.
- c) El "grasp reflex" y la "hanging response" que aparecían en los monos intoxicados se eliminan con la acción de la cocaína y con ellos todos los síntomas catatonicos y los trastornos de conducta.

BARUK (1) Ensayo en el topo la acción de la toxina colibacilar y de las catatoninas. En los pajaros obtiene la aparición de catatonias parciales.

ELLERMAN (1) Obtiene resultados negativos al aplicar bulbocapnina en dosis de 0.15 g. intravenosas a 12 seres precesos y 1 epileptico.

GENTILE (1) Obtiene en el hombre somnolencia y síntomas catatonicos mediante la aplicación de bulbocapnina.

GULLOTTA (1) Obtiene en el hombre la aparición de cuadros catatonicos

después de la aplicación de dosis altas de efedrina.

RICHTER Y BUCHAN (1) utilizan cocaína como descatatonzante en los humanos

MARTINEZCO (20) Utiliza cocaína y excitantes centrales para obtener descatatonzación. Sus conclusiones :

- 1.- El estado catatonico a la nueva luz de la interpretación del sueño experimental se puede considerar como un estado activo de inhibición cerebral, análogo al del sueño, inducido por una causa interna todavía no identificada pero que probablemente sea de origen inflamatorio o tóxico.
- 2.- El estado de inhibición no es uniforme, es mucho mas parcial que en el sueño, quedando zonas libres en estado de relativa autonomia, zonas de excitación que pueden extender momentaneamente su excitación a los territorios adyacentes inhibidos.
- 3.- Considerada así la cosa se vera el mecanismo de acción de los descatatonzantes:

- a) **Excitantes del cerebro respiratorio; Rizzatti y Levy** utilizan lobelina suboccipital. Esta tiene acción específica sobre el centro respiratorio al cual excita. La onda de excitación se extiende hacia lo alto produciendo un juego complejo de inducción netativa y de una sucesiva supresión de esta inducción, produce así un retirarse, un concentrarse de la inhibición precedente de la cual dependía la catatonía y en consecuencia descatoniza.
- b) **Cocaina** . El proceso es el mismo pero la excitación parte ahora de un sitio distinto de la corteza. En realidad no importa el lugar de donde parte la excitación, lo que interesa es estimular el SNC de una manera lo suficientemente intensa para producir una irradiación total de la excitación, consiguiéndose

con ello una concentración de la inhibición frente a la onda radiante.

e) Hipnoticos

En el despertar del sueño normal o químico se da un periodo durante el cual la inhibición se retira de algunas zonas persistiendo en otras. En las zonas despiertas hay un estado de hiperexcitación tanto mayor cuanto mas profundo ha ya sido el sueño. Los pacientes catatonicos lo son menos al despertar pues estas zonas hiperexcitadas se irradian localizando temporalmente la inhibición responsable de la catatonía.

1934

INGRAM, RANSON (21) y NIEUWENHUYZEN (1) Estudian la acción de la bulbo-capnina en animales con lesiones quirúrgicas del SCN. Sus conclusiones:

- a) No hay diferencias de sensibilidad a la bulbocepnina entre los gatos descerebrados y los gatos intactos.
- b) Las lesiones del nucleo rojo y de la región retromasilar (estas últimas producen por sí solas catalepsia transitoria) sensibilizan a los animales a la acción del alcaloide.
- c) Los fenómenos vegetativos de la intoxicación no son constantes en el gato normal y los producen con mas frecuencia las dosis bajas. En los gatos con lesiones de la base del encefalo estos trastornos son la regla.
- d) La droga invierte la dirección de los fenómenos residuales de las lesiones cerebrales.
- e) En los animales la berintomágora se observa tras la aplicación del alcaloide una compensación del estado de deficit previo.

f) No se produce en ningún caso cambio de la reacción de Stüz, sólo se nota un aumento de tono en los músculos flexores.

BARUK (1) emplea neurotoxina colibacilar provocando sueño en los animales inferiores y fenómenos catatónicos en los superiores.

VLIET Y VOGT (1) Tras inyección subcutánea de bulboesquina investigan la distribución del alcaloide en el SNC encontrando que se reparte uniformemente aunque con preferencia en la corteza.

MONDIO (22) Aplica bulboesquina directamente sobre la corteza de animales. Sus conclusiones:

a) Resultados; Médula de sapo= negativos; Bulbo de sapo= negativos.- cerebelo de paloma= fenómenos inespecíficos de irritación.- mesencefalo de paloma = catalepsia, hipertono muscular homolateral; telencefalo de sapo= catalepsia y conservación de posturas impuestas, actitudes en flexión; corteza de perro= negativos.

- b) Los hechos observados no hablan a favor de la acción prevalentemente cortical del alcaloide.
- c) Los fenómenos observados en el mesencefalo, metencefalo y telencefalo no aparecieron cuando la aplicación se hizo en corteza.
- d) La perturbación brusca de los elementos corticales sensitivomotores aducida como mecanismo de producción por los autores franceses y holandeses (Jong y Baruk) no se vio por ninguna parte en las experiencias. En cambio aparecieron fenómenos motores en las aplicaciones mas bajas.
- e) De los trabajos se deduce la hipótesis de la acción de la droga sobre los nucleos basales.

BARUK (2)(5) Observa catatonias experimentales en cobayas alérgicas a la TBC al ser tratadas con neurotoxina colibacilar.

GUY PIERRE TOBY (1) Obtiene catatonia experimental por acción del ácido fórmico.

POPPI (23) Confirma las experiencias de Baruk con neurotoxina coli bacilar. Estudia las corrientes de acción en los animales intoxicados encontrando la existencia de una corriente bifásica de 50 c/s, similar en todo a la observada por el mismo en los conejos y gatos intoxicados con bulbocapnina.

VAN HERPEVELD y KOK (1) Obtienen por acción de una corriente continua intermitente de mediana intensidad a través de la cabeza de perros y gatos, la aparición de un sueño eléctrico fácilmente controlable. (24) Con corriente alterna sinusoidal no lograron inicialmente provocar catatonia obteniendo solo la aparición de crisis epilépticas. Más tarde, mediante el uso de un transformador de 0 a 60 voltios provocaron (de 10 a 60 mA.) la aparición de una catatonia clara, al aumentar la intensidad de la corriente obtuvieron

una profunda narcosis.

GULLOTTA (24) Fracasa al intentar obtener catatonias eléctricas. En su publicación se adhiere a la opinión de SAGER para el cual la catatonía tóxica sólo sería el resultado de la liberación de procesos inhibitorios que afectan al mesencefalo, concretamente la liberación de los centros tonígenos mesencefálicos. Al poner de relieve la aparición paulatina de fenómenos de narcosis, catatonía y convulsiones epilépticas anota que si en realidad con las corrientes eléctricas se obtiene la aparición de ellos de una manera escalonada esto demostraría que estos tres fenómenos representan estados diversos que reconocen una génesis única.

TINEL y ECK (8) (1) Describen la acción neutralizante del suero humano normal frente a la acción de las catatoninas de la orina.

BARNE Y CANUS (26) Obtienen catatonía experimental utilizando bilis deictéricos:

- a) La inyección de bilis proveniente de dos ictericos ha determinado la aparición de una catalepsia característica en la paloma y en una ocasión en la rata.
- b) La acción del liquido inyectado varía en la misma experiencia según el animal.
 - 1.- Catalepsia intensa en la paloma
 - 2.- Estupor en el gato
 - 3.- Sueño en la rata.
- c) Para explicar la mayor intensidad de los síntomas en la paloma, animal con un neo-pallium menos desarrollado que los demás, podría aducirse un factor de susceptibilidad de dicho animal frente a la bilis.
- d) En los animales tratados se encuentran algunos signos de la serie catatonica pero los signos mas habituales son el estupor simple y los trastornos vegetativos.

FECO (1) Utiliza la bulbocapnina en el hombre produciendo un aumento de la catalepsia en pacientes catatonicos. No observa temper psicomotor en sujetos no catatonicos.

SPAGNOLI (27) Reporta las experiencias hechas en 18 enfermos mentales con la inyección endovenosa de bulbocapnina en dosis de 10 cg. Sus conclusiones :

- a) Confirma las de los autores anteriores respecto a la producción de catatonía en el hombre por la acción del alcaloide, la cual se obtiene con mayor frecuencia en los pacientes oligofrenicos
- b) Respecto a la localización selectiva de la acción de la droga no puede llegarse aún a conclusiones definitivas dado el escaso conocimiento que se tiene de la acción de la droga sobre el SNC.

GIACOPO (3) Obtiene mediante la aplicación de Uretano la aparición

de una nueva forma de catatonía experimental en el hombre. Sus conclusiones :

- a) El Uretano, como la bulbo-capnina y el somnífero puede de una manera inconstante provocar en el hombre, especialmente en los esquizofrénicos, un cuadro de torpeza por psicometría con fenómenos catalepticos que semeja al de la demencia precoz catatonica.
- b) Dosis insuficientes por demasiado pequeñas o porque obran en sujetos refractarios para provocar el cuadro cataleptico, provocan la aparición de temblor, síntoma afín pero menos grave.
- c) La catalepsia por uretano no se acompaña de hipertoniá muscular, se nota sólo un aumento de la intensidad de los reflejos de postura.
- d) En el hombre el uretano se presta más a la experimentación que la bulbo-capnina por ser menos tóxico.

- e) Es preciso recordar respecto a las relaciones cata-tonia-tremor que en el parkinsonismo postencefalíti-co la catalepsia y el temblor pueden asociarse pero cuanto mayor es la tendencia a la catalepsia me-
ro es el temblor.

BARONA FERNANDES (28) Realiza experiencias con bulbocapnina en to-da la serie animal con los siguientes resultados:

- a) En los animales sin neo-cortex la droga es esencial-mente paralizante y convulsivante, en los que los poseen tiene a dosis medias un efecto catatonizan-te.
- b) En las experiencias se ha encontrado que en algunas faases de la intoxicación la motilidad presenta e-racteres parecidos en todos los animales con o sin neo-cortex. Para la valoración de los resultados hay que tener en cuenta la morfología y la estruc-

- ture anatómica de las diferentes clases de vertebrado
- c) En los peces se ha observado una fase de la intoxicación durante la cual el animal sin estar paralizado obedece pasivamente a los ensayos y conserva las posturas impuestas.
 - d) En las experiencias con mamíferos superiores se han comparado las reacciones de animales intoxicados con las de testigos indemnes. Frente a algunos estímulos la reacción de los testigos sólo difiere cuantitativamente de aquella de los intoxicados.
 - e) La inmovilización brusca de algunos animales delante de determinadas excitaciones se conoce con el nombre de reflejo de inmovilidad cadavérica, de rigidez, de acinesia etc.

1.- Se compone esencialmente de una inhibición tónica provocada por vía refleja de los centros de algunos movimientos y de la

ción de las posturas, que se acompaña de alteraciones características del tono muscular, de los reflejos y de las funciones sensoriales.

2.- Los estímulos mecánicos son los más apropiados para poner en evidencia para poner en evidencia este reflejo, pero no los únicos capaces de desencadenarlo.

3.-El sustrato orgánico del fenómeno se desconoce, medular o cortical parece existir en todos los vertebrados variando su altura según la especie.

f) La sintomatología de la intoxicación cambia según el animal en cuestión.

1.- En el pollo: narcolepsia con tendencia irresistible al sueño, hipotonía muscular.

2.- En la paloma: esbozo de somnolencia, pasividad y flexibilidad.

3.- En el conejo: catalepsia tenaz, hiperkinesias, tendencia a

las convulsiones y trastornos del equilibrio.

4.- En el perro: somnolencia, impulsiones e inhibición motriz, temblores y rigidez muscular.

5.- En el gato: somnolencia y rigidez muscular.

g) Es posible que la acción de la bulbocepnina a dosis medias se explique por la liberación de un mecanismo preformado que condiciona la inmovilización, mecanismo ordinariamente inhibido por ciertos centros que la bulbocepnina paraliza.

h) Paralelamente en la catatonía humana se puede emitir la hipótesis de que esos fenómenos psicomotoros, principalmente la acinesia, la pasividad y la catalepsia son condicionados por la liberación y desinhibición de mecanismos filogenéticamente organizados en el SNC, comparables a los de los animales y cuya localización aún no es posible.

VAN HERREVELD Y KOK (1) Logran hacer desaparecer la catatonia mediante el uso de la corriente eléctrica.

BARUK Y CAMUS (25) Logran mediante la aplicación de bilis humana la aparición de una catatonia experimental en el gato, la rata, la paloma y el cobaya. Los trastornos varían según el animal y según la bilis usada. Son más constantes en la rata, muy acentuados en la paloma, variables en el gato e inconstantes en el cobaya.

1935

MARTINENGO (29) Obtiene la descatatonización experimental con aponoxina. La droga, aplicada a altas dosis, y estimulando electivamente el centro del vomito, sería capaz de producir una onda excitante que al irradiarse produciría la reducción y concentración del proceso de inhibición al cual el hace responsable de la catatonia.

BONDIC (30) Realiza estudios sobre las catatonias experimentales uretánicas y sobre las relaciones epilepsia experimental-catatonia experimental. Sus conclusiones:

- a) La aplicación de uretano en solución al 25% sobre un determinado centro sensitivo-motor (centro sigmoideo) del perro produce siempre una evidente depresión de la actividad farádica de dicho centro.
- b) La inyección subcutánea de 300 a 500 mg. de uretano kg. de peso de ^{el} nuestro ^{capaz} de modificar la excitabilidad ni la actividad refleja del citado centro.
- c) Ni la aplicación local ni la aplicación subcutánea de uretano modificaron la respuesta del animal frente a la epilepsia por excitación aferente.
- d) La aplicación local del fármaco sobre el centro sigmoideo no determinó la aparición de fenómenos sensitivo-motores apreciables, en cambio las inyecciones de uretano en dosis suficientes determinaron la aparición de una catalepsia típica y de variados fenómenos de hiperkinesias

- e) El fenomeno catatonico no puede atribuirse a la acción del farmaco sobre los elementos de la zona cortical sensitivo-motora (aplicación local = descenso de la exitabilidad de la zona sin modificaciones generales; aplicación subcutanea = aparición de catatonía sin modifica-ción de la exitabilidad y actividad del centro signoideo).

MONDIO (31) Estudia la relación de las alteraciones eléctricas de la corteza y la statonia bulboespinalica. Sus conclusiones:

- a) Usando dosis variables de alcaloide obtiene en sus diversas experiencias sobre perros todos los signos catatonicos observados por los autores precedentes.
- b) Ninguno de estos fenomenos, sean de excitación o de inhibición de acompaño de modificaciones en la exitabilidad o en la actividad refleja del centro signoideo ni de modificaciones en la respuesta para la epilepsia

refleja aferente experimental.

- c) Demuestra que las convulsiones sobrevenidas en el curso de la epilepsia provocada por dosis altas de bulboesquina, eran siempre de origen no cortical.

POPPI (1) Reporta resultados positivos con neurotoxina colibacilar en el perro; anota la presencia de un importante factor psicico presente en estas experiencias, disociación/abefreno-catatonica del espiquismo de los animales.

POPPI (1) (23) Describe mediante el empleo de neurotoxina colibacilar la parición, en el gato, de: somnolencia, pérdida de la iniciativa motriz, reacciones impulsivas, vomitos y diarreas pero no catalepsia.

POPPI (1) Estudia la acción de la bulboesquina sobre el ojo del gato catatonico sin somnolencia. Sus resultados:

- a) Conservación de la visión
- b) Fondo con leve hiperemia venosa

c) Miopía que sustituye a la ligera hipermetropía fisiológica.

d) "Pupillenstarren"

LO CASCIO (32) Utiliza la berberina, alcaloide de estructura química similar a la bulbocapnina. Por vía subcutánea e intravenosa de 2 a 25 cc. de solución al 4% (dosis óptima de 8 cc.) obtiene por una parte una sintomatología similar, aunque atenuada a la que se produce mediante la aplicación de bulbocapnina y por otra disturbios similares o que pueden interpretarse como similares a los sensoriales producidos por la acción de la nescalina.

GIACOMO (3) Sostiene experimentalmente la acción subcortical de la bulbocapnina.

a) Verosíblemente puede pensarse en la liberación de centros situados posiblemente en la base del tronco encefálico, como consecuencia de la deficiencia funcional de los centros inhibidores suprayacentes (maníaco

preformado o mareo reflejo)

b) Las experiencias se realizaron en humanos.

MORSELLI (1) Observa en el hombre la aparición de cuadros esquizofrénicos por aplicación de neccalina.

POPPI (33) Aduce para la catalepsia una genesis exclusivamente muscular. La bulbocapnina determinaría en los animales de experimentación, además del estupor y los fenómenos neurovegetativos etc., una especial acorchamiento muscular tónico y difuso por acción directa sobre los músculos; este acorchamiento sería el determinante principal de la aparición de la catalepsia. La neurotoxina colibacilar, actuando exclusivamente sobre el SNC provocaría un síndrome catatonico mas próximo al humano que el de la bulbocapnina.

BARUK y KOURILSKY (1) Estudian las corrientes de acción de los catatonicos encontrandolas diferentes de las de los histericos.

JONG (34) Estudia las catatonias experimentales por autointoxicación

Sus conclusiones:

- a) La observación clínica sugiere el factor de auto intoxicación como importante determinante de la catatonía.
- b) Algunos de los experimentos con ligadura del intestino producen resultados positivos.

1.936

GEESINK, JONG y NIEYWENHUYZEN (35) Realizan en el gato una catatonía experimental por autointoxicación mediante la ligadura de la arteria hepática.

INGRAM, BANIS y RANSON (36) Estudian 55 gatos con lesiones quirúrgicas de hipotálamo posterior. Sus conclusiones:

- a) Se produce catalepsia por lesión de la región de transición entre el cerebro inferior y el cerebro medio.
- b) La lesión causal está localizada en:
 - 1.- Vecindad de los cuerpos mamilares
 - 2.- Algunos núcleos hipotálamicos posteriores.

3.- Area supramamilar y región caudal de los cuerpos
mamilares.

- c) Precozmente aparecen somnolencia e hipertonia plástica
- d) Más tarde aumenta la hipertonia plástica, los animales conservan las posturas impuestas, pérdida de la iniciativa motriz, estolidez y expresión emocional subnormal, falta de interés por la comida.
- e) Los estímulos externos no alteran la motricidad respiratoria.
- f) El síndrome no se desarrolla en las lesiones amplias, sólo aparece cuando se conservan los cuerpos mamilares y la región subyacente.

DIVRY Y LVEARD (37) Realizan investigaciones sobre las sustancias antagonistas de la bulboespinina. Sus conclusiones:

- a) A dosis medias la bulboespinina origina en el gato es

tupor, inercia psicomotora con estado cataleptoide y conservación de los mecanismos del equilibrio.

- b) Parece ser que la acción de las dosis medias se efectúa sobre la corteza y los centros subcorticales para producir inercia psicomotora.
- c) Morfina, heroína y sponofina por vía endovenosa a dosis convenientes, provocan la interrupción más o menos completa de la inercia psicomotora producida por la bulbo-capnina en el gato, restaurando la inercia motriz.
- d) Si está establecido que la cafeína es un excitante de localización preferentemente cortical y que es incapaz de anular la inercia motriz de la bulbo-capnina sería un dato a favor de la acción subcortical de las dosis medias del alcaloide. La cafeína, en efecto, determina sólo un ligero despertar psíquico, efecto no comparable con el de los opiáceos.

- e) La estriénina, picrotoxina y adrenalina no poseen ninguna acción antagonista.
- f) La acción de la escopolamina esta mal definida.

1937

DIVRY Y EVRARD (38) Obtienen una atalepsia insulinica en el ratón.

Sus conclusiones:

- a) La inyección de dosis convenientes de insulinas es capaz de determinar en el raton un estado de inercia, de estupor ~~psicomotriz~~, caracterizado esencialmente por la coexistencia de un estado ataleptico con conservación perfecta de los mecanismos automaticos del equilibrio. Esta inercia es perfectamente comparable a la producida por dosis medias de bulboespnina. La dosis de insulina util para un raton de 30 g. es de 2 a 3 U.I.
- b) Cuando este estado se sobrepasa y sobreviene la inercia total, el coma y las convulsiones,, la administración de

glucosa trae de nuevo al animal al estado cataleptico op-
timo, en el cual se pueda mantener durante largo tiempo.

- c) Algunos aspectos del síndrome neurológico del choque in-
sulinico en el hombre son comparables a los fenómenos de
la catalepsia insulinica experimental.
- d) Entre los productos cataleptogenos la insulina reviste
especial interés gracias a su caracter de sustancia hor-
monal.

GERUNDO (39) Estudia la acción del simpático en la hipnosis y en
la catatonía. Asociando el luminal, amital sódico y bulbocapnina
con drogas de acción específica sobre el sistema neurovegetativo
(colina, adrenalina, ergotamina, histamina, pilocarpina, atropina
Ca y K) encuentran que la acción hipnótica lo mismo que la catato-
nizante son más intensas en los casos de asociación con simpatis-
micos, y que tanto una como otra son más débiles en la asociación
con simpaticolíticos. El estado del sistema neurovegetativo en el

namento de aplicación de drogas hipnoticas o catatonizantes determinaria en parte la tolerancia o intolerancia de los sujetos a acción.

LEROY Y CILBENS (7) Obtienen en el raton síndromes catatonicos mediante la aplicación del cardiazol, Sus conclusiones:

- a) Por administración de dosis apropiadas de cardiazol (1 a 2 mg. para ratones de 16 a 23 g.) se produce una crisis convulsiva tonico-clonica precedida por un estado especial durante el cual se observan muchos síntomas de los que componen el síndrome catatonico y de un estado fugaz pero claro de catalepsia La crisis convulsiva se sigue de un estado similar al anterior peromas prolongado
- b) La zona manejable es reducida y no se han logrado aislar los fenomenos convulsivos de los catalepticos.

- c) La acumulación se efectúa con pérdida en tiempo corto.
- d) Tanto las tolerancias como las reacciones con variables e inconstantes
- e) El síndrome obtenido es similar al de la catalepsia insulínica y al resto de las catatonias experimentales. En algunos aspectos recuerda al síndrome catatónico clínico.

BARUK y FUFCH (43) Estudian las catatonias y catalepsias experimentales por impregnación cortical o por destrucción quirúrgica en el conejo y en el mono y las relaciones del lobulo prefrontal con la catatonía.

JONG (42) Prosigue sus trabajos sobre catatonias por autointoxicación. Obtiene : catat^{omía} por ligadura de las arterias renal y mesentérica.

GYARFAS (44) Publica el análisis de un caso estableciendo las relaciones existentes entre catatonía y atetosis durante un tratamiento de comas hipoglucémicos. Anota la estrecha relación existente entre estos dos fenómenos.

BARUK y DEVAUX (45) Estudian un caso de catatonía colibacilar con delirio onírico que remite después de tratamiento seroterapéutico

BARUK y BERTRAND (46) describen una catatonía experimental desencadenada en un cobaya alérgico a la TBC mediante aplicación de tuberculina.

1939

GUTIERREZ NOBREGA Y ROTONDO (47) Estudian la catalepsia experimental en los artrópodos y utilizan la cocaína en la producción de catalepsia en la serie animal.

(48) Estudian las relaciones del shock cardíaco con la catatonía experimental.

(49) Estudian el dolor en la catatonía experimental.

BARUK, DAVID, RACINE y LEURET (50) Estudian la relación de la circulación cerebral, con los procesos mentales, Constatan la presencia de espasmos de los vasos del SNC durante la catatonía experimental obtenida con bulbo-capnina.

1940

BARUK, DAVID, RACINE y LEURET (51) Realizan un estudio experimental sobre la acción de la foliculina sobre la circulación cerebral. En el hombre obtienen una mejoría clara de los síntomas catatónicos de los esquizofrénicos tratados con una combinación de foliculina y cafeína pero en los animales de experimentación la acción de las hormonas y de los vasodilatadores del tipo de la escopoloralosa es nula sobre el sistema vascular de los centros.

BARUK y RACINE (52) Estudian las relaciones entre la circulación central y general y las psicosis, los disturbios vasculares y los lazos de unión entre los factores orgánicos y psico-afectivos.

1942

HUMPREY (53 y 54) Estudia las crisis epilepticas audiogenas de las ratas blancas sin considerar el componentes catatonico de los episodios inducidos. Centra su interés sobre las relaciones de los sistemas simpatico y parasimpatico con la frecuencia de las crisis para concluir después de un nutrido trabajo experimental que el parasimpatico es un facilitador de las crisis aunque durante la crisis no pueda evidenciarse un hipertono de dicho sistema. No logra deducir un efecto directo del sistema en cuestión en el mecanismo determinante de las crisis y aduce factores ajenos a el como causas determinantes y desencadenantes. 1942

VALLEJO NAJEFA BOTAS En su tesis doctoral (55) hace un resuente completo de la literatura publicada en los últimos años sobre las catatonias experimentales y más especialmente sobre las producidas por estimulación audiogena. Otro trabajo a este respecto realiza en la actualidad nuestro compañero Fernando Claramunt López. A sus

publicaciones nos remitimos para las observaciones bibliograficas recientes.

En cuanto a lo publicado respecto a las catatonias audiogenas, tema de nuestro trabajo, Vallejo Nájera Botas ha hecho un estudio exhaustivos. En este sentido cita los trabajos de Donaldson, Maier, Sachs, Morgan, en 1931 y su siguientes. Entre este años y 1943 Wald y Elgett Schimits Stainbrook y Lowenbach y Jong estudian el fenomeno adjudicandole diversas patogenias y significados. Son importantes los trabajos de JACQUES CAIN en la escuela de Marsella (55). Pero ^{de} todas estas publicaciones aparecidas ultimamente las demás trascenden_{cia} son las Vallejo Nájera Botas a quien cabe el merito de interpretar las crisis inducidas por estimulación auditiva de las ratas blancas como pertenecientes al complejo catatonico experimental.

CAIN (40) En el análisis fenomenologico de la crisis describe :

A.- Erisis de tipo completo

1.- Período de latencia: Corresponde al tiempo transcurrido entre el comienzo del ruido y la aparición de las alteraciones paroxísticas de la conducta.

- a) Varía de unas ratas a otras pero es constante para cada una.
- b) Dura como término medio 50" (40 a 60")
- c) Duraciones extremas de 15" a 140"
- e) El animal da claras muestras de miedo
- f) Aparecen exoftalmos y erizamiento del pelo
- g) Aunque le ves siempre existen estos signos.
- h) Los animales insensibles hociquean

2.- Período de carrera

- a) Se inicia de una manera brusca
- b) Se trata de una carrera desbocada, traumatizante
- c) Carece de fin útil
- d) Dura como término medio de 20 a 30"
- e) Durante la carrera se exageran los signos vegetati-

vos.

3.- Periodo de convulsiones

- a) Parada brusca en mitad de la carrera
- b) Convulsiones tónicas (hiperextensión del tronco y de las patas, menos flexionadas.)
- c) Convulsiones clónicas muy finas, temblores
- d) Trastornos vegetativos
- e) Eyaculación y emuresis
- f) Dura de 15 a 20"
- g) En ocasiones se continua por un breve coma interrumpido raras veces por movimientos de natación"

4.- Periodo de estupor

- a) Dura aproximadamente 5'
- b) La rata permanece inmóvil, en acinesia total con abolición de la motórica espontánea. Al cabo de algunos minutos desaparecen los trastornos vegetativos, el

animal se recupera volviendo a su estado normal.

c) Al manipularla

- 1.- Mantiene las actitudes impuestas aunque sean incómodas o inadecuadas
- 2.- La cola adquiere flexibilidad ceras típica
- 3.- Desaparecen los reflejos de estatica y la actitud de la especie
- 4.- Permanece insensible a los estímulos dolorosos o molestos respondiendo sólo al ruido de las llaves.
- 5.- Durante un primer momento desaparece el estímulo postural a la vista y al tacto.

B.- Crisis de tipo incompleto

- a) Comienza igual, con periodo de latencia y carrera
- b) No parecen convulsiones
- c) Pasan a estupor al cesar el ruido
- d) No desaparecen los reflejos posturales.

- e) El estupor es menos intenso y dura menos, hay acinesia, pasividad y conservación de las posturas impuestas

C).- Crisis de tipo menor

- a) Equivalentes ligeros
- b) Ciertos sobresaltos durante el ruido
- c) No aparecen ni carreras ni convulsiones
- d) Ligero estupor al finalizar el ruido
- e) Ligera acinesia que desaparece espontáneamente o al manipular al animal. No hay pasividad ni tendencia a conservar las posturas impuestas.

D.- FACTORES DETERMINANTES DE LAS CRISIS

- a) Son sensibles alrededor de un 30%
- b) El % varía con el género de vida de los animales.
- c) Varía según la hora de la exploración. El número de positividades es mayor en las horas de la tarde.
- d) En las exploraciones efectuadas en las horas de la

mañana son mas frecuentes las crisis de tipo menor.

- e) La máxima sensibilidad se encuentra entre los 3 meses y 1 año.
- f) Sexo: 62% machos y 38% hembras. Mayor % entre hembras y virgenes.
- g) régimen alimenticio. La sensibilidad aumenta con el deficit de Kg. y con la carencia de tiamina.
- h) Reiteración: Produce una insensibilidad que dura $\frac{1}{2}$ a 24 horas.
- i) La sensibilidad es razón inversa del tamaño del recipiente.
- j) La sensibilidad es menor en ratas en peligro de ahogarse.
- k) El % de sensibles aumenta cuando estas agrupadas en la jaula.
- l) La punición no modifica fundamentalmente las crisis.

Vallejo Nájera analiza estos fenómenos observados por Cain y expone sus discrepancias experimentales, a la vista de su trabajo resumimos sus hallazgos: (55)

- a) Existencia de un comportamiento especial de las ratas audiosensibles. Factor que interpreta como un signo de introversión (esquivez de los animales sensibles, son más reacios a salir de su jaula) Clara munt López realiza estudios sobre el comportamiento de las ratas sensibles mediante la aplicación de diferentes "test"
- b) Tiempos extremos de periodo de latencia mayores a los que cita Cain. Mínimo de 7" y máximo de 4'
- c) El hociqueo no es signo absoluto de insensibilidad. En cambio lo es el que la rata se siente sobre las patas (signo E-)

- d) Presencia de hiperreflexias automáticas durante el período de latencia, previos a la carrera. No acepta como movimientos de huida estas reacciones motoras. Aduce para ello la falta de finalidad de dichos movimientos así como su carácter automático y la presencia de signos de la serie catatónica al efectuar la exploración en esta fase.
- e) Independencia de la carrera en círculos con la forma del recipiente. Los animales que se escapan de la jaula durante este período continúan describiendo círculos en el piso de la habitación.
- f) Estereotipia de la carrera en los animales que no presentan crisis convulsivas.
- g) Menor frecuencia de crisis convulsivas y en estas presencia de clones amplias en un % escaso.

- h) Hiperkinesias subsiguientes a la crisis convulsiva.
- i) El estupor no aparece en la fase subsiguiente ya que viene observandose desde la iniciación de la crisis. Sencillamente se acentua objetivandose signos intensos y claros. Entre estos signos es el de la flexibilidad cerea del rabo en que menos valor tiene. Fc. Cpi. Np.Rp. y abolición de Rd. y RD

Transcribimos a continuación las conclusiones que anota VNB:

- 1) Los fenomenos que constituyen la crisis audiogena de la rata blanca constituyen una verdadera catatonía experimental típica en todas sus fases:
 - a) Los periodos de la fase de latencia son movimientos automaticos.
 - b) Están separados por periodos de abolición de la motilidad voluntaria.

- c) Al explorar la rata en esos momentos aparecen Pc y Cpi.
- d) Los movimientos realizados son estereotipias de movimiento
- e) La carrera es también un estereotipia
- f) El negativismo es constante durante toda la crisis.

2) Las convulsiones son un fenómeno que se añade ocasionalmente a las catatonias audiogénas. El umbral convulsivo para el cardiazol no varía entre las ratas sensibles y las resistentes.

3) La intraversión y los restantes factores psíquicos de las ratas audiosensibles están vinculados a la constitución. ~~La predisposición constitución.~~ La predisposición constitucional a responder catatónicamente se manifiesta en la catatonía postcardiazólica de los mismos animales.

4) El % de sensibilidad a los agentes catatogénos (30%) parece ser una constante biológica.

5) El resultado de la abolición de las suprarrenales no es definitivo

6) Las ratas pierden sensibilidad audiogena con simpaticolíticos antiadrenalinicos, con neuroplejicos y antihistaminicos.

7) Dosis infraconvulsivantes de cardiazol sensibilizan a las ratas audioresistentes.

(En la transcripción de las conclusiones anteriores hemos anotado:

Fc. = flexibilidad cerea

Cpi= Conservación de posturas impuestas

Np = Negativismo pasivo

Rp = Reflejos posturales

Rd = Reflejos de defensa

RD = Reflejos dolorosos

TRABAJO EXPERIMENTAL

CATATONIAS AUDIOGENAS

Para la realización de las experiencias sobre la crisis audiogena de las ratas blancas seguimos en reglas generales la metodología expuesta ^{por} VALLEJO NAJERA BOTAS en su tesis doctoral (55). La parte correspondiente a la comprobación de los datos de dicho autor la hemos efectuado en colaboración con CLARAMUNT LOPEZ quien en la actualidad también realiza un trabajo sobre este tema. Hemos procurado mantener condiciones "Standard" de experimentación contando para ello con la generosa colaboración del Profesor RODRIGUEZ CANDELAS a quien agradecemos su eficaz y desinteresada ayuda.

Utilizamos para nuestras experiencias una jaula de alambre cilíndrica de 30 cm. de diámetro y 30 cm. de altura explorando los animales individualmente mediante la estimulación auditiva provenien

te de la agitación rítmica de un manojo de llaves a unos 40 cm. de la jaula. Los animales han sido explorado sistemáticamente en las horas de la tarde manteniendo constante la temperatura; la movilización y transporte de los animales desde su jaula habitual a la de exploración se ha hecho de una manera siempre igual. Hemos omitido deliberadamente el uso de pantalla protectoras y de estímulos auditivos distintos al de las llaves y el personal que trabajo en colaboración con nosotros fué siempre el mismo, especialmente el encargado de manipular las ratas.

Para la administración de los fármacos empleados las vías subcutánea e intraperitoneal, sustituyendo esta con ventaja a la intravenosa. En cuanto a la vía digestiva empleamos cuando fué necesaria una sonda de intubación fina empotrada en una aguja de inyecciones, mediante la cual administrábamos las soluciones eliminando los animales que resultaban demasiado traumatizados en el

momento de la operación.

El material de autopsias fue manejado por nuestro compañero POBLACION KNAPPE que nos suministro también valiosos datos respecto a la fisiología y hábitos de nuestros animales, y quien colaboro con nosotros en la toma de los protocolos.

Nuestra labor experimental se refiere a 1.500 exploraciones realizadas en 100 ratas blancas y a las modificaciones de dichas crisis mediante el empleo LARGACTIL, ESERINA, PAPAVERINA, CORANINA, NOVOCAINA, IFFLETOL, BELBOCAPRINA y ALCOHOL.

En una primera parte del trabajo nos limitamos a utilizar la estimulación auditiva en las condiciones expuestas por VALLEJO NAJERA OCTAS. Hemos constatado cuidadosamente los porcentajes de positividad concordante nuestros hallazgos con los suyos.

Estando los animales en presencia de estímulos sonoro se presentan las siguientes eventualidades:

A.- NEGATIVOS.-

No presentan ningún cambio en su conducta habitual, la cual varía ligeramente según la edad (hasta cierto límite son más vivos e inquietos cuando menores). Dan paseos por la jaula mirando en ocasiones al sitio de donde proviene el sonido, olisquean, se frotan el ocico con las manos, como lavándose y se yerguen sobre las patas adoptando la posición que VALLEJO NAJFRA BOTAS llama posición "E". El cese brusco del estímulo no se sigue en ningún cambio de conducta. Un estímulo nocivo produce inmediatamente la respuesta adecuada, así como los cambios de posición de la jaula. Este estado de cosas persiste aunque el estímulo sonoro se prolongue durante 5 minutos o más.

B.- POSITIVOS

Entre los animales audiosensibles existe toda una gama de respuestas que a nuestro parecer difieren entre sí más cuantitativa que cualitativamente. A continuación de cada uno de los tipos de respuesta anotaremos los protocolos que a nuestro parecer son más representativos.

1.- Sueño e inhibición motora .- No aparece en este grupo la reacción hipercinética que se observa en los subsiguientes, los animales se limitan a arrinconarse en un extremo de la jaula permaneciendo indiferentes a los estímulos asociados al estímulo sonoro. Parecen adormilados y al suspender el estímulo no se mueven espontáneamente, haciéndolo en cambio si se les estimula mecánicamente; este estado post-estímulo es muy breve y lo hemos observado en una pequeña minoría de nuestros animales. En ningún caso de objetivan signos de la serie cataleptica o catatonica. No hay ni flexibilidad cerea ni con

servación de posturas impuestas, ni negativismo; las reacciones frente a los estímulos dolorosos y mecánicos son rápidas y adecuadas. Sólo se observa una hipocinesia espontánea de corta duración.

Protocolo :

Rata nº 11 de la serie B. explorada diez veces con estimulación sonora ha presentado sueño e inhibición motora en dos exploraciones, catalepsia pura en 4 y carrera con catalepsia subsecuente en otras cuatro.

Explorada por la tarde

5ª quieta, ligero exoftalmos que dura unos pocos segundos.

El animal se arrincona en un extremo de la jaula permaneciendo con los ojos entornados, quieta, durante toda la duración de la prueba.

3ª Acinesia espontánea, el animal está adormilado pero se recupera al menor estímulo desarrollado entonces su actividad normal.

2.- Catalepsia s6la.- Corresponde a la llamada crisis de tipo menor de CAIN y VALLEJO NAJERA BOTAS. Sin reacci6n hipercinetica, los animales presentan un ligero aumento de la motorica habitual y un cese brusco del estimulo audiogeno se sigue de una momentanea inmovilidad durante la cual pueden encontrarse la flexibilidad c6rea y la conservaci6n de posturas impuestas de una manera neta pero fugaz; los reflejos de defensa y frente al dolor se encuentran disminuidos pero est6n siempre presentes. Los cambios bruscos del ritmo del estimulo se siguen de un amago de salto que aborta sin producirse pero que es constante. Este fenomeno y el hecho de que la supresi6n del estimulo fije al animal en posiciones inhabituales e incoherentes nos parecen los signos m6s caracteristicos de este grupo.

Protocolo:

Rata n6 12 de la serie B. 10 exploraciones, ha presentado catalepsia pura en 2 y carrera seguida de catalepsia en 8.

5".- quieta, exoftalmos

15".- esbozo de carrera que aborta en la mitad de la primera vuelta.

17".- quieta, temblor fino generalizado

25".- pequeñas sacudidas musculares, continua el exoftalmos

50".- sube por las paredes de la jaula con movimientos ordenados, exoftalmos, pelo erizado.

1'.- recula con movimientos bruscos

110.- quieta, taquipnea, sacudidas musculares

Permanece luego quieta, presentando ligeras sacudidas al cambiar el ritmo del estímulo, la supresión brusca de este se sigue de una abolición momentánea de la motricidad que fija al animal en posiciones inhabituales recuperándose la capacidad motora al reanudar el estímulo.

5'.- Acinesia con signos mitigados pero claros de la serie cataleptica (flexibilidad cerea, conservación de posturas impuestas

reflejos posturales presentes, actitud perpleja, inhibición de la motricidad voluntaria, "Hanging response" y Grasp reflex" fugaces, reflejos dolorosos presente pero débiles). El animal se recupera rápidamente.

3.- Carreras con catalepsia subsiguiente .- Corresponde este tipo de respuesta a la "crisis de tipo incompleto" de CAIN y VALLEJO NAJERA BOTAS. El estudio detenido de la fenomenología de este tipo de crisis nos ha llevado a algunas discrepancias (más formales que conceptuales) con los autores.

Se inicia la crisis por la aparición de una ~~facies~~ facies expectante durante la cual son claros y manifiestos los fenómenos vegetativos. Nos parecen constantes un ligero temblor y exoftalmos, no apreciamos en todos los animales el erizamiento del pelo al que hace referencia VALLEJO NAJERA BOTAS. El animal da claras muestras de terror y al cabo de algunos segundos inicia un carre-

ra rápida pero ordenada en la cual nos parece posible objetivar una reacción de huida. Al suspender el estímulo audiogeno queda acinetica con flexibilidad cierta conservación de posturas impuestas, reflejos posturales y con los reflejos dolorosos y de defensa disminuidos pero no abolidos, la hacinésia puede sorprenderla en actitudes extrañas y poco habituales. Esta carrera, que nunca es desbocada ni traumatizante y que no falta en ninguna de las crisis, se sigue de un segundo periodo de hacinésia durante el cual son muy netos los fenomenos de la serie cataleptica. Si durante esta primera serie de carreras el animal sale de la jaula, huye y se refugia en un rincón del laboratorio donde permanece quieto sin embargo no continua la carrera 'insitu', en círculos. La segunda fase acinetica se acompaña de taquipnea y taquicardia siendo entonces neto el erizamiento del pelo.

A continuación aparece la segunda serie de carreras, estas sí autoríticas, violentas y estereotipadas. Persisten con las mismas

características durante el tiempo que actúa el estímulo sonoro pero se hacen cada vez menores circunscribiéndose por último a un pequeño espacio del piso de la jaula. Si la rata sale entonces de la jaula continúa corriendo en círculos y no intenta huir. Coincidimos con VALLEJO NAJERA BOTAS en considerar esta fase como una hipercinesia catatónica pues los movimientos son mecánicos, automáticos, carentes de finalidad y sobre todo muy estereotipados (el animal da siempre un salto al llegar a determinado sitio de la jaula repitiéndolo monotonamente durante todo el tiempo que dura la prueba). Durante esta fase despiden un olor suigeneris y en ocasiones se observa eyaculación, emisión de orina, priapismo y diarrea. Muy frecuentemente observamos que se producen traumatismos de las patas y de la cola y en una ocasión tuvimos oportunidad de ver una fractura de la columna vertebral con parálisis subsiguiente del tren posterior.

Durante la última fase del fenómeno, la que corresponde a la *inacinesia post-carrera*, son evidentes los signos de la serie catalept

tica; así se ponen de manifiesto:

a) Inhibición de la iniciativa motriz voluntaria.- Los animales permanecen quietos, ajenos a los estímulos externos tanto visuales como mecánicos o táctiles. Sólo el sonido de las llaves o los movimientos que ponen en peligro su equilibrio son capaces de hacerlos salir de su estado de quietismo. Ya hemos anotado que las punitivas, por fuertes que sean, son insuficientes para hacerlos reaccionar. Puestos en presencia de sus enemigos naturales no toman las medidas de precaución que le son habituales y no huyen cuando se ven atacados.

b) Flexibilidad cerviceal.- Sobre todo patente en el cuello, es tanto mayor cuanto mas cerca se halla la porción explorada de la cabeza en los miembros anteriores ca mucho mas patente que en los posteriores.

c) Conservación pasiva de las posturas impuestas.- En principio, sólo puede hablarse de una posibilidad pasiva de mantenerlas, puesto sólo se logra esta conservación cuando las posiciones inducidas no

con antigravitatorias. En el curso de nuestras experiencias pudimos objetivar la presencia de dos fenomenos que ponen de manifiesto la existencia de una verdadera hipertonia plastica. Tales son:

1.- "El grasp reflex" descrito por PATTERSON y RICHER (18) en los animales intoxicados con bulbocapnina y que consiste en el reflejo de ^{prensión} ~~fixación~~ que aparece en el comienzo de la intoxicación y mediante el cual el animal se agarra fuertemente a cualquier objeto que se le presente frente a las garras. De su presencia depende :

2.-"La HANGING RESPONSE"descrita por los mismos autores para la catalepsia bulbocapnínica del mono. El animal, fuertemente agarrado a la barra que se le ofrece, se fija a ella permitiéndole que se le levante durante un tiempo que guarda estrecha relación con la intensidad y duración de la catatonía. Estos dos fenomenos los hemos observados constantemente en nuestros animales de experimentación. La primera referencia de ellos la hizo nuestro compañero

CLARA MONT LOPEZ, al observar en las ratas audiosensibles un fenómeno que el llamo "reflejo de antipoda" y que consistia en que el animal cataleptico se fijaba al piso de la jaula manteniendo su posición al invertir esta. Mas tarde, a la vista de los trabajos de PATTERSON identificamos este fenomeno con los susodichos reflejos y lo utilizamos sistemáticamente para la valoración de la catalepsia audiogena. Pasados algunos minutos, generalmente de cinco a ocho, los animales se recuperan de una manera progresiva (los primero en desaparecer son "El grasp reflex" y la "Hanging response", luego la flexibilidad seria y la conservación de posturas impuestas, aparecen entonces los reflejos dolorosos y de defensa y queda un estado de Macinesia espontanea del que salen poco a poco). Pasada la crisis la conducta del animal es a todas luces normal.

Protocolo

Rata nº 5 de la serie B. En diez exploraciones practicadas

ha presentado crisis convulsivas seguidas de coma en dos y carrera seguida de catalepsia en ocho.

Explorada por la tarde

7".- Quieta, exoftalmos, da muestras claras de terror.

20".- Carrera rápida pero moderada, de 10 vueltas, que tiene las características de la huida, se hace en el fondo y en las paredes de la jaula, son más evidentes los signos vegetativos de la primera etapa.

30".- El animal se detiene bruscamente y se queda quieto, con exoftalmos patente y con un temblor ligero y generalizado. Explorado en este momento, se hacen patentes los signos anotados de la serie cataleptica. Al resanudar el estímulo endógeno se observan sacudidas musculares bruscas. Taquicardia y taquipnea.

50".- Reculones bruscos, marcha de lado con movimientos violentos y recortados, trepa por las paredes de la jaula.

1'.- Carrera desbocada, violenta, automática, traumatizante, que se realiza inicialmente por las paredes de la jaula, se hace patente la presencia de una histeriotija de la carrera, independiente de la forma del recipiente (dejandola escapar continua la carrera en círculos en el suelo), hay un salto espasmódico que se repite monotonamente en el mismo lugar. Los cambios de ritmo del estímulo audiogéneo producen un salto brusco que se sigue a veces de un cambio de dirección de la carrera. Al suspender el estímulo el animal se detiene bruscamente quedando prendido á la pared de la jaula con signos catalepticos netos. Continuando el estímulo se observa que la carrera se hace cada vez menos rápida, realizándose en un espacio progresivamente menor de la jaula para quedar al cabo de algunos minutos circunscrita a una parte reducida del piso.

2'.30" .- Se reanuda el estímulo audiogéneo después de una pequeña pausa apareciendo entonces otra serie de recoiones y reanuda

dose la carrera en círculo.

5'.- Al suspender el estímulo audiogénico el animal queda fijo en el piso de la jaula en un estado claro de hipertonia plástica, "el grasp reflex" y "la hanging response" netos e intensos. Flexibilidad cerea, conservación de posturas impuestas, negativismo pasivo, reflejos posturales y reacciones de equilibrio presentes, los reflejos dolorosos y de defensa totalmente abolidos. Se recuperan lentamente desapareciendo en primer término "la Hanging Response" y el Grasp reflex", luego la flexibilidad cerea y la conservación de posturas impuestas (la recuperación de base de la cola a la cabeza, desapareciendo primero en los segmentos distales), más tarde con algunos minutos de diferencia reaparecen los reflejos dolorosos y de defensa y desaparece el negativismo. Lo último que desaparece del cuadro es la kinesis en último término es sólo espontáneo, pues los estímulos mecánicos se siguen de una respuesta adecuada. Durante todo este tiempo (10 minutos), el sonido de las llaves se sigue

inmediatamente de una recuperación completa de la motórica, con desaparición momentánea de los signos anotados. Una vez desaparecida la acinesia el sonido de las llaves se queda sin respuesta.

4º.- Carreras con crisis convulsivas .-

La primera fase del fenómeno no difieren de las observadas en el grupo inmediatamente anterior. En este grupo la carrera de la beca se ve seguida por la aparición de una crisis convulsiva tónico-clónica que semeja en su fenomenología a la producida por las dosis convulsivantes de los excitantes del tipo del cardiazol o la coramina, y con las debidas reservas a la crisis comicial de la clínica humana. Esta crisis se hace indistintamente en flexión o en extensión pero anotamos la presencia de automatismos de prensión y de chupeteo en una minoría de los casos. Cuando se presenta la crisis convulsiva la carrera es más rápida y mas corta, desarrollándose casi siempre en el techo de la jaula.

Sin embargo los fenómenos mas interesantes se observan al terminar la crisis. Los animales no salen de ella de una manera uni-

forme; así encontramos:

A.- COMA.- El 35% de los animales que presentan crisis convulsivas pasan después de las convulsiones a un estado de coma con resolución muscular completa. Permanecen endecubito lateral en completa hipotania, al movilizar la jaula ruedan como una masa inerte. Entonces aparecen los automatismos de chupeteo o deprensión. La motórica está completamente abolida desapareciendo toda actividad espontánea o refleja, las ratas permanecen con los ojos cerrados observándose una lentificación de la respiración que se hace además superficial. Ocasionalmente permanecen los movimientos de "natación" que describe CAIN del coma salen espontáneamente al cabo de -1 - 3 minutos o antes si se les estimula. La catalepsia sub siguiente es más o menos intensa según los casos pero es siempre constante.

Protocolo

Rata nº 22 de la serie A. Siete exploraciones de las cuales

3 ocasionan carrera seguida de catalepsia, 3 crisis convulsiva seguida de coma y 1 crisis convulsiva seguida de hiperkinesias.

Explorada por la tarde

7" inquieta, movimientos de huida, exoftalmos.

10" recula bruscamente, pelo erizado

25".- Carrera rápida y ordenada, de pocas vueltas, se intensifican los trastornos vegetativos de la fase primera.

30".- Quieta, preñada en la pared de la jaula, los fenómenos vegetativos son muy netos al explorarla en este estado son claros los signos anotados de la serie cataleptica.

35".- Reculones bruscos y mecánicos. Marcha de lado con sobresaltos y movimientos recortados. Actitud estupefaca, los cambios de ritmo del Estímulo audiogénico se siguen de sobre saltos musculares.

55".- Carrera desbocada, muy violenta que se hace en el techo de la jaula, de 4 vueltas que se interrumpe bruscamente por la aparición.

58".- De una crisis convulsiva tonico-clonica. El animal extiende patas y manos, con la boca espasmodicamente abierta y los ojos fuertemente cerrados, pataleo, rabo tieso

1'15".- coma es decubito lateral, resolución muscular completa, autotismos de natación y de chupeteo, cianosis ligera del rabo y del hocico. Al movilizar la jaula el animal rueda como una masa inerte. Todas las funciones de relación están completamente abolidas.

3' 15" se repone espontaneamente del coma dando lugar a la aparición de una fase de catalepsia neta durante el cual no es muy clara la hipertonia plastica de la musculatura.

6'.- El animal está completamente repuesto.

B.- HIPERCINESIAS.- En 65% presentan al salir de la crisis convulsiva una serie de fenomenos que inicialmente interpretamos (de una manera erronea como tuvimos oportunidad de comprobar mas tarde) como crisis de furor. Aparecen chillidos y saltos espasmodicos, se prenden

con los dientes de los alambres de la jaula y desarrollan una gran actividad muscular, los saltos son estereotipados y carecen de finalidad. Un análisis mas detenido del fenómeno hace patente sus características catatonicas. En realidad se reiteran monotonamente movimientos que no conducen a ningún fin, muerden todo lo que se les presente delante del hocico sin ninguna discriminación y lo que en un principio nos pareció agresividad no resulta en último término sino una reacción automática. Colocando un objeto colorado dentro de la jaula la rata sólo lo mordió cuando la crisis le sobrevino cerca de él y aún así de una manera espasmodica y violenta que no podía considerarse como voluntaria. Después de esas crisis de pseudo-furor apareció una marcha espastica, hipertónica, en cámara lenta. Durante todo este tiempo el animal permaneció estuporoso haciéndose ya patentes los signos de catalepsia. Un estímulo audiogénico suplementario produjo sistemáticamente una exacerbación de los movimientos o una reaparición si ellos ya habían terminado

Dejando tranquilo al animal apareció después una intensa catalepsia con las características anotadas. Pasados algunos minutos volvieron a su actividad habitual. Durante toda la crisis fueron patentes intensos fenómenos vegetativos.

Protocolo:

Rata nº 2 de la serie A. Explorada 1^o veces a respondido sólo con catalepsia en dos, con carrera seguida de catalepsia en dos y con crisis convulsiva seguida de hipercinesias en seis.

Explorada por la tarde

10".- Quieta, exoftalmos, muestras claras de terror

15".- Carrera de 5 vueltas, rápida, ordenada, por las paredes de la jaula, los cambios de ritmo del estímulo se siguen de sobresaltos bruscos. Se exagera el exoftalmo y aparece erisamiento del pelo.

20".- Quieta en una posición poco habitual, con las patas y una mano prendidas a la pared de la jaula. Temblor fino generalizado, la exploración hace patentes los signos de la serie cataleptica. Cam-

bios bruscos de ritmo producen sacudidas musculares netas y recortadas. Exoftalmos intenso y erizamiento del pelo.

35".- Se producen reculones bruscos, marcha mecánica de lado, movimientos recortados y bruscos que fijan al animal en posiciones extrañas.

Actitud estuporosa

40".- Violenta carrera de 13 vueltas, en una sola dirección, desbocada, rapidísima, que se ve interrumpida a los

50".- Por la aparición de una violenta crisis convulsiva tónico-clónica con mayor componente clónico, rema con las patas, en las manos clonias finas, casi fibrilares.

1'10".- Pasada la crisis convulsiva aparece sin ninguna solución de continuidad un estado de hipercinesia durante el cual el animal lanza chillidos espasmodicos, salta y se golpea con las paredes del recipiente, se prende con los dientes de una manera espasmodica de los alambres y al invertir la jaula se mantiene suspendida por ellos. Esta crisis resaca un ataque de furor pero en ningún caso el animal ataca los

objetos que se le presentan limitándose a roerlos si se los colocan entre los dientes. Si se le permite salir de la jaula reitera los saltos y los chillidos pero no intenta huir. Durante esta fase el estímulo audiogéneo se sigue de una reacción motora violenta y luego de la aparición de acinesia cataleptica.

1'40".- La rata que se ha ido calmando poco a poco se queda quieta en estado cataleptico esta catalepsia subsiguiente a las crisis hipercingílicas es mucho más intensa y prolongada que aquella que sigue a las otras crisis.

Coinciden también nuestras observaciones con las de VALLEJO NAJERA BQ TAD respecto a la constancia de un tipo determinado de crisis para cada animal y a la variabilidad, en igualdad de condiciones, de los tipos de crisis y de los tiempos de reacción entre varios animales. Las ratas convulsivas lo fueron en un término medio de ocho posibilidades para diez pruebas. La aplicación de fármacos sensibilizantes objetivo

la tendencia latente de cada animal a presentar un determinado tipo de crisis. Los resultados obtenidos, tanto mediante el estímulo audigéneo sólo como mediante el empleo de diferentes drogas modificadoras nos llevan también a la conclusión de que la respuesta catatonica constituye, al menos dentro de ciertos límites, una constante biológica.

Un análisis detenido de los resultados obtenidos mediante la aplicación de la estimulación audiogénea nos lleva a concluir que en realidad la respuesta a este estímulo constituye en todos sus componentes una verdadera catatonía experimental. LANGUE (59) hace una revisión de los síntomas que pueden en rigor considerarse como constituyentes del síndrome catatonico. Tales síntomas son:

- 1.- Transtornos asociativos graves, de carácter de menial precoz tales como la aceleración del freno del curso del pensamiento.

- 2.- Alucinaciones
- 3.- Debilitamiento afectivo
- 4.- Negativismo
- 5.- Esteriotipias
- 6.- Manerismos
- 7.- Catalepsia
- 8.- Ecopraxia
- 9.- Estados de estupor
- 10.- Estados hipercineticos
- 11.- Automatismos
- 12.- Impulsiones

En el caso de una catatonía experimental debemos eliminar algunos síntomas imposibles de comprobar tales las alucinaciones, los Manerismos y la ecopraxia y añadir en cambio otros de matiz netamente catatónico tales son los trastornos neurovegetativos. Por lo demás STECK (59)

considera que ni las alucinaciones (por ser fenomenos ajenos al sindrome) ni los trastornos asociativos (por no ser especificos) pueden considerarse netamente catatonicos. Los restantes sintomas se encuentran de una manera mas o menos neta en la reaccion ocasionada en las ratas blancas por la estimulacion audiogena.

1.- Debilitamiento afectivo. Lo encontramos intimamente ligado a la falta de iniciativa motriz, se encuentra patentemente en la falta de reaccion frente a los estímulos nocivos. La rata cataltica no huye al ser puesta en presencia de sus enemigos naturales. La introduccion de otro animal de su especie dentro de la jaula, aun siendo de distinto sexo, en la epoca del celo, no se sigue de ninguna reaccion positiva o negativa.

2.- Negativismo. Perfectamente objetivable durante toda la crisis. Se pone de manifiesto al intentar movilizar al animal, este se agarra de la jaula impidiendo el desplazamiento, el cual cuando se obtiene se hace un bloque. Es preciso anotar que sólo excep-

cionalmente observamos negativismo activo.

3.- Esterotipias. Se observan sobre todo en el curso de la segunda serie de carreras. Consisten en un salto monotonamente y rápido efectuado siempre en el mismo lugar de la jaula. En ocasiones vemos un balanceo rítmico de la cabeza que persiste durante todo el tiempo que actúa el estímulo audiógeno. Por lo demás la carrera presenta aceleraciones bruscas que se realizan constantemente en un mismo sitio. Los movimientos de chupeteo y natación dada su ubicación temporal en la crisis deben ser considerados como fenómenos de la serie comicial.

4.- Manerismos.- No es fácil establecer un paralelo entre los fenómenos de la rata durante la crisis audiógena y los manerismos de los seres humanos. Sin embargo algunos de los movimientos efectuados por los animales en las crisis hipercinéticas post-convulsivas podrían considerarse como tales.

5.- Catalepsia .- Es perfectamente neta con todos los fenómenos descritos durante las fases de acinesia segunda y tercera. Como aportaciones personales anotamos la presencia de "la hanging response" y "el grasp reflex".

6.- Estados de estupor.- Muy netos desde el principio de las crisis. A ellos están íntimamente ligados (con relación de simultaneidad pero no de dependencia) todos los fenómenos neurovegetativos que se observan. El estado de estupor puede parecer puro (caso de la crisis de tipo menor) o formando de un complejo sintomático más complicado (acompañando las crisis de carreras o convulsivas) pero en todo caso es un fenómeno constante y de aparición precoz, a nuestro modo de ver constituye uno de los fenómenos más característicos.

7.- Estados hipercinéticos.- Como tales pueden considerarse las carreras de las fases primeras y segunda, especialmente la de esta última y también las crisis de pánico-guror que se obser-

van a continuación de algunas crisis convulsivas.

Están en algunos casos íntimamente ligados a la aparición de dichas crisis convulsivas y aparte de la interpretación patogénica de estas últimas, algunas presentan detalles que permiten catalogarlas como crisis pericineticas puras independientemente de su componente social.

8.- Automatismos.— En las crisis se trata de fenómenos ligados a las estereotipias y a las hiperkinesias. Las observamos claramente en las crisis de pseudo-furor.

9.- Impulsiones.— Muy patentes en algunas oportunidades, también aparecen netamente en la fase hiperkinética que sigue a algunas crisis convulsivas. Nos parecen catalogables en este grupo los sobresaltos musculares ocasionados por el cambio de ritmo del estímulo súbdigno. Dada la dificultad que existe en la interpretación de las reacciones del animal, no puede hacerse una descripción neta entre estos dos últimos fenómenos y en consecuencia deben ser considerados en conjunto.

MEIGNANT (8) cita a DIVRY al hacer un recuento de los componentes motores del síndrome catatónico. Considera:

1.- Estupor. Con disminución de las manifestaciones motoras. En nuestros animales de experimentación hemos demostrado repetidas veces la presencia de estados de estupor con abolición de la motricidad voluntaria y refleja durante las fases de acinesia que alterna con las carreras o con las crisis de furor. También anotamos como hallazgo constante la aparición de estos dos fenómenos en las crisis mitigadas o de tipo menor.

2.- Catalepsia. Ya hemos hablado repetidas veces de la presencia constante de la flexibilidad cerea, conservación de posturas impuestas, negativismo pasivo, reflejos de equilibrio normales, abolición de los reflejos dolorosos y de defensa, hipertonia muscular plástica (Grasp reflex y Hanging response) que aparecen de una manera mas o menos completa en todos los animales audiosensibles.

3.- Esteretipias. Tanto estaticas (conservación de posturas impuestas) como cinrticas (esteretipia de la carrera, movimientos de balanceo) las hemos observado de una manera constante en los animales audiosensibles que presentaron reacción hipercinetica.

4.- Perseveración motriz. Es un fenomeno que en el laboratorio encontramos intimamente ligado al anterior.

5.- Suggestibilidad motriz.- Como tal podria interpretarse en nuestros animales la capacidad de mantener activamente las posturas impuestas aún en el caso de ser estas inhabituales.

6.- Negativismo. Como tal consideramos la resistencia que opone el animal a los cambios de posición. Ya hemos anotado que esta resistencia puede ser activa (en una minoria de casos) o pasiva, lo cual constituye el fenomeno corriente.

7.- Hipercinesias. Pertenecen a este grupo los fenomenos observados durante las dos series de carreras, en especial la segunda, y los que se ven en la crisis de pseudo-furor post-convulsiva.

Un paralelismo neto puede también establecerse con los fenómenos anotados por JONG y BARUK.(5) para las catatonias experimentales por bulbocepnina, fenómenos que a su vez han servido de patron según el cual se han regido otros autores para interpretar como fenómenos catatonicos los obtenidos experimentalmente por medios tóxicos, toxiinfecciosos, químicos y físicos. JONG Y BARUK (5) anotan para las dosis medias de alcaloide:

1.- Catalepsia.: Tanto en el caso de intoxicación por bulbocepnina como por la acción del estímulo sonoro se observa en los animales de experimentación:

- a) Pérdida de la iniciativa motriz, se puede atacar al animal sin que se defienda, puesto en presencia de sus enemigos naturales ni huyen ni atacan, un estímulo nuevo no se sigue de respuesta, en cambio el animal despliega una gran energía muscular para mantener estable el equilibrio cuando este se ve amenazado. En nuestros ani

males investigamos sistemáticamente esta reacción de equilibrio colocándoles una vez en estado cataleptico sobre una superficie pequeña y lisa que se podía desplazar en todos sentidos.

- b) Existe un hipertono plástico de la musculatura estriada, el animal adquiere y conserva las posturas impuestas. Se demuestra la existencia del hipertono muscular y de la "actividad" de esta conservación de las posturas mediante la "hanging response" y el "grasp reflex". Es preciso anotar que el hipertono plástico de la musculatura y por ende la capacidad de conservar las posturas impuestas y la flexibilidad cerebrales son mayores en los segmentos proximales a la cabeza.

2.- Negativismo.-- Tanto en la intoxicación bulbo-capnínica como en la crisis inducida por el estímulo sonoro, encontramos que los animales catalepticos se niegan a avanzar cuando se les empuja, despla

zándose en bloque, se agarran fuertemente al piso de la jaula y en algunos casos (muy raros con la estimulación audiogena) no sólo no avanzan sino que retroceden.

3.- Hipercinesias.-- Se observan cuando se emplean dosis altas de bulbo-capnina y en la mayoría de las respuestas positivas al estímulo audiogeno:

- a) Impulsiones bruscas: la crisis audiogena en su totalidad puede considerarse como constituida por una serie de hipertinesias y acinesias alternantes, igual ocurre en la intoxicación bulbo-capnina durante la cual aparecen fases de catalepsia alternando con fases de carrera.
- b) Agitaciones bruscas de tipo mecánico. Las dos series de carreras, en especial la segunda son a nuestro parecer representantes genuinas de esta serie de fenómenos.
- c) Los gestos complejos de apariencia voluntaria que an-

tan los autores mencionados para las dosis altas de bulbo-capnina encuentran un equivalente claro en las crisis de pseudo-furor post-convulsiva de algunos de nuestros animales de experimentación.

4.- Alteraciones vegetativas. Se observan constantemente en todos los casos. Son especialmente patentes la enuresis, la diarrea, la polipnea, la taquicardia, el exoftalmos y el erizamiento del pelo.

5.- Signos generales. Como tales consideran JONG Y BARUK el sueño y las crisis convulsivas. Respecto al primero sólo lo hemos podido observar en contadas oportunidades en los animales sin preparación; es especialmente en los animales previamente tratados con largactil donde puede evidenciarse la aparición de este fenómeno.

Las crisis de aparición epiléptica las vimos aparecer en un buen número de casos, nunca aparecieron aisladas sino que siempre siguieron a una carrera desaforada. Presentan siempre las características de

una crisis epiléptica típica. Es curioso anotar que los animales no siempre respondieron con esa crisis y que cuando se presentó siempre estuvo precedida de una carrera más rápida y traumatizante que la corriente. Crisis histeriformes pueden ser las subsiguientes al acceso convulsivo y que se observan en algunos animales. Sin embargo estas alteraciones de la conducta más podrían interpretarse como manierismos o gestos complejos de apariencia voluntaria (BARUK Y JONG) automatismos (LANGUE) o hipercinesias (MEIGNANT) .

6.-, Comportamiento psíquico.- En las crisis endógenas observamos que hay animales que responden al ruido aislándose del medio metidas en un extremo de la jaula, esta reacción se observa sobre todo en los animales que presentan crisis de tipo menor e Vallejo NAJERA BOTAS (55) anota la existencia de un factor de introversión en los animales sensibles, CIARAMUNT LOPEZ ha comprobado la existencia real de este factor mediante la aplicación de diferentes tests.

7.- Variación y evolución de los síntomas. Tanto para la catatonia bulbecapnina como para la audiogena encontramos que existe un dinamismo que hace pasar al animal de la catalepsia a la hiperkinesia. Lo observamos en nuestro caso en la manera de desarrollarse la crisis aunque este desarrollo sea estereotipado igual para cada uno de los animales. En cambio no logramos comprobar las modificaciones que los autores producen en el cuadro catatonico mediante el empleo de excitantes externos. En el caso de la catatonia audiogena sólo la amenaza al equilibrio de la rata y la estimulación sonora son capaces de sacar la de su quietismo en la fase florida de la catalepsia.

CONCLUSIONES :

1.- Coincidimos con VALLEJO NAJERA BOTAS en considerar la reacción de las ratas blancas a la estimulación sonora como una catatonia experimental. A sus conclusiones añadimos :

- a) Su paralelismo con otras catatonias experimentales, tóxicas, autotóxicas, tóxiinfecciosas, químicas, hormonales,

eléctricas.

b) Su paralelismo con la catatonía humana.

2.- Presencia de fenómenos de hipertonia plástica muscular

a) Hanging response y grasp reflex

3.- Los fenómenos de hipertonia muscular plástica son más patentes en las regiones más cercanas a la extremidad cefálica. La re-peración se hace a partir de los segmentos distales.

4.- La catatonía audiogena presenta características dinámicas que la hacen más similar a la catatonía humana que las observadas mediante la aplicación de sustancias tóxicas, hormonales etc. Esta peculiaridad hace que resulte extraordinariamente valiosa para la experimentación farmacológica.

5.- Fenomenología de las crisis

a) Negativas

b) Positivas

- 1.- Sueño e inhibición motora
- 2.- Catalepsia pura (tipo menor)
- 3.- Carreras con catalepsia subsiguiente:
 - a) Acinesia expectante
 - b) Carreras ordenadas que remedan una reacción de huida.
 - c) Acinesia cataleptica
 - d) Carrera desbocada, estereotipada, traumatizante.
 - e) Catalepsia de duración prolongada.
- 4.- Carreras seguidas de crisis convulsivas
 - a) Acinesia expectante
 - b) Carreras rápidas pero ordenadas que remedan una reacción de huida.
 - c) Acinesia cataleptica
 - d) Carrera desbocada, violenta, generalmente de

pocas vueltas.

e) Crisis convulsiva tónico-clónica

f) Periodo post-crisis

1.- Coma con movimientos de prensión y chupeteo.

2.- Hipercinesias de tipo pseudo-voluntario que remedian una crisis de furor, movimientos en cámara lenta.

g) Catalepsia de duración prolongada.

6.- Presencia de la reacción de equilibrio. El animal cataleptico no sólo se agarra a la superficie de sus tentación sino que se desplaza sobre ella desarrollando una gran energía muscular cuando ve amenazado su equilibrio.

TRABAJO EXPERIMENTAL

MODIFICACIONES FARMACOLOGICAS

Una vez realizado el trabajo de comprobación de la catatonía audiogena y con datos que nos parecieron suficientes pasamos a estudiar las modificaciones que de las crisis se podían hacer mediante el empleo de fármacos.

LARGACTIL.- Conocido también con el nombre de ~~Cloropromazina~~ 4560 R.P. corresponde a la fórmula química de clorhidrato de cloro-3- (dimetilamino-3;-propil)-10-fenotiazina. Para su estudio farmacológico nos remitimos a las recientes publicaciones hechas por la casa SPECIA.

Mediante la aplicación de esta droga tratamos en un principio de comprobar las observaciones de VALLEJO NAJERA BOTAS respecto a la abolición de la respuesta a la estimulación audiogena en las

ratas audiosensibles mediante su empleo. Un error involuntario nos llevo a emplear dosis muy inferiores a las utilizadas por VALLEJO NAJERA BOTAS (55) y nuestro resultados no coincidieron con los suyos. El empleo de dosis mayores nos llevo a comprobar la exactitud de sus observaciones pero entonces ya estabamos sobre aviso de que los fenomenos que habiamos observado en las primeras experiencias revestian especial interés.

Entonces tuvimos oportunidad de consultar personalmente respecto a estas experiencias con el profesor BARUK de Paris quien nos facilito sus ultimas publicaciones respecto a la aplicación del LARGACTIL en la clinica (62). A la luz de sus puntos de vista se nos aclararon muchos fenomenos para los cuales no habiamos conseguido una explicación aceptable.

De nuestras primeras experiencias sacamos los siguientes resultados:

Exploramos cincuenta animales inyectando por via subcutanea un miligramo de Largactil para 150 gramos de rata. La estimulación audiogena se practico en todos los casos a la media hora de la inyección.

a) 30 animales previamente audiosensibles sometidos a la aplicación de la droga reaccionaron así:

1.- 17 no presentaron ninguna reacción hipercinetica a los 5' del estímulo audiogeno. En ellos observamos un acrecentamiento de la somnolencia previa al estímulo, se refugiaron en un extremo de la jaula permaneciendo allí con los ojos cerrados durante el tiempo de la prueba al terminar esta no se observo ninguna modificación pero al explorarlos reaccionaron mordiendo la varilla y chillando monotonamente. Al presionarles la cola la reacción de defensa fué inmediata pero

los movimientos no resultaron adecuados, observamos que al querer morder la varilla de vidrio de la que corrientemente nos servíamos, se mordían la cola antes de alcanzarla. En 6 oportunidades mordieron la varilla con tanta intensidad que al retirar esta los animales se quedaban pidos en ella siendo posible levantarlos del piso suspendidos por los dientes.

- 2.- Dos animales dieron durante el estímulo audioge no una reacción que interpretamos como catalepsia pura, con los signos usuales de esta serie muynetos y manifiestos.
- 3.- Ocho presentaron carreras seguidas de catalepsia que no difería en ningún punto de la que se observa corrientemente sin ninguna preparación en los animales de este grupo.

4:- Dos reaccionaron con crisis convulsiva seguida de coma y una con crisis convulsiva seguida de hiperkinesias.

- b) Diecisiete animales previamente audioresistentes no mostraron después de la aplicación de la droga ninguna reacción hiperkinética, observándose de una manera inconstante (12/17) adormecimiento y agresividad frente a los estímulos. Los restantes animales permanecieron quietos pero la exploración subsiguiente al estímulo no puso de manifiesto ningún signo anormal.
- c) Tres animales dudosos es decir que en las exploraciones previas habían presentando igual número de reacciones positivas y negativas, reaccionaron con sueño y agresividad subsiguiente.

Mas tarde, a la vista de las experiencias de BARUK (62), estudiamos otras cinco ratas audiosensibles aplicandoles por vía subcutanea

dos miligramos de largactil y sometiendolas a la estimulación sonora a la media hora de la inyección. Todas presentaron previamente a la estimulación una somnolencia clara e hipocnesia espontanea. En tres de ellas era posible objetivar una ligera flexibilidad cerea con conservación de las posturas impuestas. No encontramos ni hanging response ni grasp reflex. En todas ellas sin embargo encontramos esa dismetriya anotada en las reacciones de defensa a los estímulos dolorosos.

Al aplicar el estímulo auditivo los resultados fueron: En un caso aparecieron carreras con convulsión tónica clónica subsiguiente, clonias amplias, pataleos de movimientos amplios y luego coma. Al salir de este presento una catalepsia intensa y prolongada. Otras dos presentaron una carrera rápida de pocas vueltas seguida de clonias aisladas de los miembros que en un caso se siguieron de un coma leve; en las dos la supresión del estímulo ocasiono una intensa catalepsia. Las dos restantes presentaron muestras de somnolencia, al adormecimiento previo

a la estimulación audiogena se siguió durante esta un absoluto quietismo, con los ojos cerrados, y lentificación de la motórica respiratoria. A los cinco minutos ambas presentaron signos claros de catalepsia aunque de intensidad menor que las anteriores. El fenómeno de la asimetría de los movimientos de defensa fue en todos los casos muy neto en la exploración que siguió al estímulo audiogeno.

Más tarde repetimos las experiencias con dosis de un mg. de larga til para 100 g^{ms} de peso. Ensayando la droga en una serie de 20 ratas, 10 audiosensibles y 10 audioresistentes, constatamos la presencia de catalepsia sobreesañada al sueño, fenómeno que fue constante en las audiosensibles y que apareció en cinco de las audioresistentes. Los 20 animales tratados presentaron empobrecimiento de la motórica exponetanea y dieron muestras claras de sueño. En las audiosensibles y en tres de las audioresistentes observamos la aparición de flexibilidad cerea, conservación de posturas impuestas, negativismo pasivo y disminución neta de los reflejos dolorosos y de defensa. Dosis mayores

(3 a 5 mg. por 100 gr.) producen paresia flacida mas intensa en las audiosensibles que en las audioresistentes. En ningún caso observamos la aparición espontanea de fenómenos hipercineticos en los animales tratados. Aún en los que fueron sometidos al estímulo audiogeno los fenómenos hipercineticos solamente aparecieron cuando usamos dosis pequeñas y en ningún caso cuando la dosis aplicada sobrepasara los dos miligramos por 100 gr. de peso. En contra de lo observado por VALLEJO NAJERA BOTAS, no apreciamos la agregividad de las ratas como fenómeno constante.

ESERINA .- Tomamos de VELAZQUEZ (61) los datos referentes a su farmacología.

La eserina o fisostigmina, es el principal alcaloide del haba de Calabar, planta trepadora del orden de la leguminosas (*phisostigma venenosum*). La eserina se presenta en cristales poco solubles en agua y mas solubles en alcohol, eter y cloroformo; sus sales,

el sulfato y el salicilato, son mas solubles.

Su constitución química y corresponde a una base trinitrogenada con un N en cadena lateral y otros dos N en nucleos pirrolico e indólico. Reacción química para la eserina se logra con sosa o potasa al 1 por 100 dando una coloración roja. Reacción biológica es el refuerzo para las constricciones de la musculatura lisa de la sanguijuela con la asociación eserina-acetilcolina.

La eserina inactiva a la colinesterasa de tal forma que produce los efectos del acetilcolina en el organismo. La colinesterasa se encuentra en preferencia allí donde el acetilcolina se produce y debe desaparecer después de haber cumplido su papel transmisor del impulso nervioso y de aquí que las placas musculares sean los sitios donde se encuentran con mayor riqueza. La eserina no destruye la colinesterasa sino que la inactiva uniendose a ella en forma reversible. Además de inactivar la colinesterasa activaría la producción de acetilcolina. En las estructuras de fibra lisa la eserina

na produce una acción de tipo marcadamente colinérgico, de tipo muscarínico; en tanto sobre las estructuras de tipo estriado produce mas bien una acción de tipo nicotínico, colinérgico a dosis pequeñas y bloqueador de la sinapsis ganglionares y de las placas motoras a dosis mayores.

Acción farmacológica:

- a) Sobre el ojo produce miosis con disminución de la presión intraocular y aumento de la acomodación por contracción de los musculos ciliares.
- b) En aparato digestivo, dosis moderadas aumentan el tono y el peristaltismo de la fibra muscular llegando en ocasiones a producir espasmos. Las secreciones digestivas aumentan en general.
- c) Sobre aparato circulatorio las acciones son variables dependiendo de la dosis empleada, estado del organismo en el momento de la aplicación y mecanismo de acción

Así por ejemplo la acción periférica (bradicardia, vasodilatación, hipotensión) pueden neutralizarse y aun antagonizarse por sus acciones ganglionares (taquicardia, vasoconstricción, hipertensión).

- d) Sobre los músculos estriados producen contracciones musculares de tipo idiomuscular aún en los músculos denervados, lo cual indica su acción periférica. Dosis altas producen una acción bloqueadora de las placas motoras, de tipo nicotínico.
- e) SNC dosis algo grandes producen excitación que se traduce en una fase convulsiva con aceleración respiratoria; si la intoxicación se acentúa surge una parálisis respiratoria que acarrea la muerte.

VELAZQUEZ hace referencia al método SOROCHTIN para el tratamiento de alguna psicosis mediante la aplicación de soluciones al 1 por 1000 en dosis de 0.6 a 1.5 cm³ por vía intramuscular. El autor comunica que

nos resultados en algunas catatonias estuporosas y negativismo.

SALMON (60) considera la catatonía como una fenómeno de localización diencefálica, transcribimos algunos apartes de su comunicación :

Son datos a favor de la localización diencefálica:

- a) La crisis catatónica se asocia con fenómenos neurovegetativos, muchos de los cuales están ligados al síndrome diencefálico (salivación, hipo o hipertensión, oliguria, cambios de la tensión arterial, modificaciones pupilares etc.)
- b) Las crisis de catatonía aparecen de preferencia en los estados leves de sueño, desapareciendo cuando el sueño se hace profundo y en la anarcosis y mejorando con los hipnoticos, ^{especial} los barbituricos, drogas de acción diencefálica.
- c) Las crisis catatónicas representan una condición antagonica

- d de las crisis cataplégicas, las cuales, es un grado leve pueden considerarse como el equivalente somático del sueño. Este es un fenómeno de indudable localización diencefálica.
- d) Crisis catatónicas crisis cataplégica serían debidas a la hiper o hipotonía de un centro diencefálico situado en las proximidades del núcleo del sueño y la vigilia.
- e) Las crisis catatónicas presentan una estrecha afinidad patogénica y clínica con las crisis epilépticas para las cuales se argumentan una localización diencefálica. Ambas aparecen preferentemente durante el sueño poco profundo, se siguen de una somnolencia prolongada y ceden o mejoran con/inopticos de la serie barbitúrica.

Para KEN KURE (60) existen en el diencefalo un centro parasimpático

regulador del tono muscular y la rigidez catatonica tendria el caracter de una hipertonia vegetativa de tipo parasimpatico afin en muchos puntos a la rigidez parkinsoniana. El centro tonico diencefalico estaria bajo la dependencia del cerebelo y de las estructuras fronto-ponto-cerebelosas. Este tono diencefalico estaria en estrecha conexi6n con el tono medular admitiendose entonces un tono diencefalico espinal. Esta noci6n encuentra su justificaci6n clinica en la hiperreflexia osteotendinosa de la catatonia, la cual est6 en contraste con la abolici6n de los reflejos rotulianos que se observa en la cataplegia. En contra de esta opini6n de SALMON respecto a la presencia de un hipertono parasimpatico durante los fenomenos catatonicos, est6 la de GERUNDO (39) quien comprob6 experimentalmente, mediante la aplicaci6n de drogas hipnoticas y catatonizantes asociadas con estimulantes y depresores del simpatico, que la acci6n hipnotica y catatonizante de estas drogas es mayor cuando se asocian a estimulantes siendo por el contrario mas debiles al estar asociadas a depresores, lo cual equivale a

decir que su acción es inversa al tono actual del parasimpático.

Por su parte HUMPHREY (53-54) Después de una laboriosa investigación concluye que la frecuencia de las crisis audiogénas es disminuida por la atropina e incrementada por la eserina no logro demostrar la presencia de ningún antagonismo entre las dos drogas al ser usadas en combinación y no acepta que la crisis aumente el tono parasimpático. Este autor sin embargo, se refiere únicamente a las crisis Mepilépticas ^{de} como ya hemos visto anteriormente no constituyen la totalidad de las reacciones de los animales frente a la estimulación auditiva puesto que solo se observan en una minoría de los casos.

Nuestra experiencia se refiere a 70 pruebas de las cuales 24 fueron hechas en ratas audioresistentes, 44 en audiosensibles y 2 en dudas. Los resultados de nuestras pruebas fueron los siguientes.

a) 24 animales audioresistentes inyectados con una solución al 0,01 por 100 a razón de 0.3 cm^3 por cada 100 gramos de peso. La inyección se aplico por vía subcutánea en los animales y por vía intraperi-

tonial en otros 12. La estimulación audiogena se aplico a la media hora de la inyección en los 12 primero y a los 10' en los 12 últimos. En ningún caso se tuvo respuesta al estímulo audiogeno. En los animales inyectados subcutáneamente no pudo evidenciarse sino en dos casos un ligero temblor generalizado, los demás no presentaron ninguna reacción. En aquellos en los cuales la aplicación se hizo por vía intraperitoneal se puso de manifiesto un temblor espontaneo más intenso y en 6 de ellos la aparición de sacudidas musculares. En todo se hizo patente una clara dificultad respiratoria inmediatamente después de la inyección intraperitoneal. Las características del temblor no se modificaron mediante la aplicación del estímulo audiogeno.

- b) En los 44 animales audiosensibles se inyectó el sulfato de serina en la misma dosis qe en los insensibles. 10 por vía subcutánea y 34 por vía intraperitoneal. Los inyectados por vía subcutánea y previamente a la estimulación audiogena ocho presentaron tem

blor generalizado y de estos, cuatro presentaron sacudidas musculares de pequeña intensidad. De los 34 inyectados por vía intraperitoneal todos dieron muestras de afectación clara presentando temblor intenso fuertes sacudidas musculares y castañeteo de los dientes. El estímulo audiogeno se aplicó en las mismas condiciones que en el grupo anterior. Con él se produjo sistemáticamente un aumento de temblor. 29 animales presentaron crisis; 18 carreras seguidas de catalepsia y 11 carreras seguidas de crisis convulsivas. Los tres animales restantes no reaccionaron al estímulo audiogeno presentando solo un incremento claro de temblor de las sacudidas musculares. En estos últimos no se apreció catalepsia al suspender el estímulo audiogeno.

- c) De los animales dudosos inyectados ambos por vía intraperitoneal, uno presentó carreras seguidas de catalepsia

y otro permaneció insensible; en los dos casos fueron patentes el temblor y la sacudida.

Conclusiones:

- 1.- La consecuencia más importante de las experiencias es la mayor sensibilidad que presentan los animales sensibles a la acción de la droga, sensibilidad que se traduce en una mayor intensidad de los fenómenos subsiguiente a la aplicación.
- 2.- En cuanto a la frecuencia de las crisis no encontramos modificación en lo que se refiere a las convulsiones tónico clónicas, observándose en cambio menor número de episodios catalepticos por carrera.
- 3.- No observamos sensibilización de los animales sudioresistentes por la aplicación de la eserina.
- 4.- Se encuentra en todos los animales inyectados una disminución de la motórica mucho más manifiesta en los previamente sensibles .

PAPAVERINA.- VELAZQUEZ (61) hace referencia a sus propiedades farmacológicas :

La papaverina es uno de los alcaloides del opio, derivado de la isoquinolina y es la tetra-metoxi-benzil-isoquinolina ; es un cuerpo sólido que cristaliza en prismas blancos, muy difícilmente soluble en agua, Sus sales clorhidrato y sulfato, son mas solubles.

Su acción se traduce por la desaparición de las contracturas espasmódicas en los organos de fibra lisa. Si el organo no esta previamente espasmolizado y tenia solamente las condiciones de contractibilidad y peristaltismo normales, la acción del alcaloide, o no se manifiesta o es muy escasa. La Papaverina resulta frecuentemente hipotensora prescindiendo de toda acción nerviosa, simplemente por sus acciones sobre la fibra muscular lisa. No encontramos relaciones sobre la acción de la papaverina sobre el SNC.

Después de realizar nuestras experiencias mediante el uso de medicamentos parasimpatimeticos con los resultados ya anotados

recurrimos al empleo de drogas parasimpaticolíticas. Ocasionalmente recurrimos a la papaverina, droga que no es en rigor un parásimpaticolítico, ya que su acción farmacológica se reduce por lo menos en lo que hace referencia a la clínica humana, a su componente antiespasmódico de la fibra lisa. Los resultados obtenidos fueron los siguientes

- a) 31 animales audioresistentes. Inyectados por via intraperitoneal con 5 mg. de papaverina por 100 grs. de peso. La estimulación sonora se hizo siempre a los 10' de la aplicación del fármaco. De los 31 animales 18 permanecieron insensibles y 13 reaccionaron: de estos 13, cinco presentaron carreras seguidas de convulsiones y 8 carreras seguidas de catalepsia. En aquellos que presentaron reacción positiva, se hizo patente, previo a la estimulación audiógena una reacción muy singular a la que haremos referencia luego.
- b) 55 animales audiosensibles inyectados en las mismas con

diciones que los anteriores y explorados como ellos a los 10 ' de la inyección resultaron positivos en su totalidad. Como regla general reaccionaron de la misma manera como lo habían hecho con el estímulo audiogénico sólo, pero en todos los casos la catalepsia subsiguiente fue más intensa y prolongada que la que se obtuvo con estímulo audiogénico sólo.

- c) De 6 animales dudosos inyectados 4 presentaron reacción negativa y dos carrera seguida de catalepsia.

Estos resultados no estarían de acuerdo con las observaciones de SALMON para quien la catalepsia sería debida a un hipotético centro tonigénico para simpático hipotalámico medular. Sin embargo según las observaciones de BOTELLA LLUSIA (63) se observan con la papaverina reacciones paradójicas. Dosis insuficientes serían capaces de desencadenar una reacción parasimpática de contrachoque capaz de superar la dosis inicial de papaverina. Sea cual fuere el mecanismo de

acción de la droga en nuestros animales de experimentación se hicieron presentes fenómenos peculiares, previos a la estimulación audiógena y que fueron siempre más intensos en los animales audiosensibles.

A los cinco minutos de la aplicación, cuando esta se hizo por vía intraperitoneal, el animal se arrinconaba en un extremo de la jaula presentando primero signos de adormilamiento y más tarde una clara y neta hipertonia muscular plástica. Exploramos los animales investigando el grasp reflex y la hanging response hallándolos en todos los animales audiosensibles y en la mitad de los audioresistentes, precisamente en aquellos que presentaron más tarde alguna reacción frente a la estimulación sonora. Esta hipertonia plástica se acompañó en todos los casos de una completa abolición de la iniciativa motora con conservación de los reflejos de equilibrio, observamos una flexibilidad cerea más o menos neta y cuando ella aparecía la capacidad del animal de conservar las posturas impuestas. Los fenómenos catalepticos fueron de las mismas características que las anó-

tadas por los autores para las intoxicaciones por bulbo-capnina y otras drogas catatonígenas. En ningún caso logramos producir mediante el empleo de la papaverina sólo ningún fenómeno hipercinetico, eventualmente aparecieron hipercinesias que se siguieron de la muerte del animal pero al hacer la autopsia encontramos que la aguja utilizada para la inyección había producido perforaciones intestinales, achacamos entonces a este accidente la producción de las hipercinesias.

Las características de la reacción anotada, previa como hemos visto a la estimulación auditiva, nos llevo a pensar que se podía tratar de una reacción catatonica ocasionada de una manera paraspecifica por la droga empleada. Reptimos varias veces estas experiencias utilizando testigos audiosensibles y audioresistentes a los cuales aplicamos suero fisiologico por via intraperitoneal antes de la estimulación audiogena; en ello la reacción al estímulo no diferio en ningún caso de la que encontramos en los animales no preparados.

En cambio la acinesia con su cortejo de signos de la serie cata-

leptica apareció sistemáticamente en todos los animales audiosensible en los cuales se aplicó la papaverina. Nos parece de capital interés el hecho de que la reacción previa a la estimulación sólo se presente en los animales audiosensibles o en los audioresistentes que más tarde reaccionan positivamente a la aplicación de la estimulación sonora.

Los datos anotados nos llevaron a pensar en la existencia de una nueva catatonía experimental no descrita en la bibliografía de los últimos 50 años tal es la catalepsia papaverínica.

Encontramos un notable parecido entre nuestra catalepsia y las catatonías insulínicas descritas por LEROY y CLEMENS (7) varían en nuestro caso algunos de los detalles descritos por estos autores. Para la catalepsia insulínica ellos dan un período de latencia de dos horas antes de la aparición de los primeros síntomas; hay que considerar que nosotros recurrimos a la aplicación intraperitoneal, lo que vale decir que la acción se ejerció de una manera más brusca, además, el efecto de la

insulina es en todos los casos más retardado pues se hace a través de las alteraciones metabólicas ocasionadas por la hipoglucemia. En nuestros anigales apareció a los 10' una reducción de la actividad motora descenso de la cantidad de movimientos, indiferencia a los estímulos externos sensoriales o mecánicos (a este respecto podemos hacer una salvedad con los animales audiosensibles los cuales no modificaron su reacción al estímulo audiógeno sino para presentar una respuesta más intensa y prolongada, parecería que la intoxicación producida por la papaverina hiciese aún más sensibles a estos animales) algunas veces se observan movimientos de huida muy lentos, se dejan empujar en bloque y reaccionan débilmente con algunos movimientos de las patas. Al explorarlas con la varita de vidrio chillan monotonamente pero no intentan huir. Los casos con menor reacción a la droga presentan adormilamiento que se hace mayor al aplicar el estímulo audiógeno.

También en nuestros animales se observan un paso paulatino de esta inercia a hipotonía muscular a la fase de hipertono muscular plas-

tico de la catalepsia. Lo primero que se observa es la capacidad de mantener posturas incómodas, luego se hace patente el grasp reflex y la hanging response. En este estado la sintomatología presentada es idéntica a la que se observa en la fase post carrera de la crisis audiogena, pero como detalle importante anotamos que al igual que pasa con las otras catalepsias tóxicas, y a diferencia de la audiogena, este estado cataleptoide es más fijo, más estable menos reactivo, menos dinámico. Si se deja quieto al animal este permanece en completa acinesia, no modificando su actitud si no se le ataca directamente existándole mecánicamente y aún en ese caso, protesta pero no se mueve. Al adormilamiento de la primera fase sigue ahora un estado peculiar de estupor, análogo al que observamos en las otras catalepsias tóxicas. No encontramos la aparición espontánea de hiperkinesias, pues los dos casos en que se presentaron sin estimulación audiogena podía adueñarse la acción de otros factores ajenos a la intoxicación por papaverina.

En ningún caso vimos a las dosis usuadas convulsiones.

Una similitud mas clara y patente la encontramos en el caso de los animales con lesiones experimentales del SNC. Nos referimos a las experiencias de INGRAM BANTIS y RANSON (36) quienes estudian 55 gatos a los cuales les han producido lesiones en la región posterior del hipotalamo. Ellos observan en los animales cronicos:

- 1.- Somnolencia profunda
- 2.- Pérdida de la iniciativa motriz
- 3.- Hipertono muscular plástico, posturas en flexión, los animales adoptan espontaneamente posturas extrañas.
- 4.- Los estímulos fuertes los sacan de su letargo
- 5.- Conservan posiciones impuestas, estado que es independiente del letargo
- 6.- Conservan los reflejos posturales.

7.- Mas tarde aparecen anorexia, gritos o inquietud.

Los cuales hallazgos coinciden claramente con los nuestros. Otros sintomas, tales como las alteraciones de conducta, de la vida afectiva y del estado de conciencia no pudimos comprobarlos puesto que se trataba en nuestro caso de una intoxicación aguda que por dificultades técnicas no podíamos mantener indefinidamente para equiparar nuestros resultados con los vistos por los autores en sus gatos crónicos. Los autores anotan en los animales operados una mayor sensibilidad frente a la acción de la bulbo-capnina, nosotros anotamos en nuestros animales intoxicados una mayor respuesta a la estimulación audiogena, que si no constante, en caso de presentarse es muy neta, en intensidad y en duración.

Pero entre las catalepsias experimentales que hemos revisado hay una semeja aún mas a los fenomenos observados por nose-

tros en la intoxicación papaverínica. Se trata de la obtenida por BARUK (57) mediante la aplicación de Largactil.

BARUK anota en el ratón la aparición de dos series de fenómenos :

- a) A dosis relativamente poco elevadas (2 a 4 veces la dosis usual) se observa una verdadera catalepsia con conservación de posturas impuestas aún en el caso de que estas sean incómodas, los animales permanecen absolutamente inmóviles en estas posiciones.
- b) Dosis mayores determinan la aparición de parésias con debilitamiento general del animal que permanece incapacitado para sujetarse a ningún objeto. En ningún caso observa el autor la aparición de hipercinesias o accesos convulsivos. Las únicas hipercinesias (en realidad movimientos) que se observan son las sacudidas pequeñas y rítmicas que efectúa el animal cuando se le man-

tine suspendido por la cola.

Nuestras experiencias con el Lartactil, a las cuales ya hemos hecho referencia con anterioridad nos evidencian la similitud del cuadro clinico producido por las dos drogas. Sin embargo nos parece mas constante y definida la papaverinica.

Conclusiones.- de nuestras experiencias con papaverina son:

- a) Existe un verdadero sindrome cataleptico experimental producido por la aplicación de dosis apropiadas de este farmaco.
- b) Esta catalepsia experimental papaverinica es similar a la producida por acción de la insulina, el Largactil y a la ocasionada por lesión de los cuerpos mamilares.
- c) La sensibilidad de las ratas a la papaverina esta estrechamente ligada a su sensibilidad frente al estímulo su-

diogeno.

- d) La papaverina asociada al estimulo audiogeno hace mas intensos los fenomenos catalepticos ocasionados por este.
- e) La aplicacion de papaverina en animales audioresistent determino la aparicion de crisis audiogenas en un 30% de ellos, precisamente en aquellos que habian respondido positivamente en alguna ocasion aislada.

CORAMINA.-

En Nuestra revision bibliografica ya hemos hecho referencia al trabajo de LEROY Y CLEMENS (7) sobre las catatonias experimentales producidas por el cardiazol. Resolvimos practicar una serie de experiencias mediante el empleo de la solucion acuosa de la dietilamina del acido piridin-beta-carbonico, análeptico cardiorrespiratorio y excitante del SNC aunque de una manera me

nos. intensa que el cardiazol. Con su aplicación buscábamos disponer de una zona manejable más amplia .

Para el cardiazol los autores utilizan dosis de 1 a 2 mg. para ratones de 16 a 23 grs. Ellos anotan paradosis de 0.5 mg. una disminución de la motora, ligera e inconstante . Dosis de un 1 mg. determinan la aparición, después de un periodo de latencia de la 10' de :

- a) disminución de la iniciativa motora y de la motricidad voluntaria .
- b) Inercia y pasividad , el animal se deja empujar en bloque, tratando a veces de mantener su posición y haciendo pequeños movimientos de oposición.
- c) Hay disminución y a veces abolición de la reacción de vida normal al tirarle de la cola.
- d) Permanece indiferente frente a otro ratón normal.

e) De manera inconstante harrípilación y disnea.

Aplicando una dosis mayor de cardiazol, de dos miligramos, los autores obtienen a veces el efecto optimo, pero también ocurre que el animal sucumbe en medio de una intensísima crisis convulsiva tónico clónica.

Con el empleo de dosis medias apropiadas los autores describen cuatro fases de la intoxicación:

A.- Primera fase

Reducción de la motilidad espontánea y provocada; inercia estúpida con indiferencia y negativismo (sobre todo pasivo). Al final de esta fase se exagera el estado estúpido.

B.- Segunda fase

Sacudidas espontáneas, a veces temblor y sobresaltos, reculan, estado de aplanamiento con el vientre sobre el suelo y extensión de las patas. Hipertono muscular poco evidente acompañado de cierta rigidez. Mas tarde aparecen pequeños saltos con tenden

cia al epistotonos que aproximadamente a los 15' se convierte en una convulsión tónica elonica que se inicia por un grito. Durante la fase tónica hay apnea, horripilación y cianosis del hocico y de la cola, emisión de orina y defecación. La aparición de la crisis es favorecida y provocada por los estímulos mecánicos, directos o indirectos.

C.- Tercera fase

Mientras que las convulsiones se atenúan o enrarecen, e incluso en el intervalo de las crisis de la segunda fase, se puede observar un estado cataleptico, además de la persistencia de los otros síntomas catatónicos. Aparece todavía un temblor convulsivo laterolateral de todo el cuerpo que se hace sobre las patas rígido o sacudidas y sobresaltos como al principio de la primera fase. A veces, cuando las dosis han sido muy fuertes, aparecen interrumpido la fase cataleptica salto que recuerdan los descritos por JONG y BARUK en la intoxicación por bulbocapnina. Si se deja quieto al

animal, este se coloca con las manos sobre el morro y las patas extendidas . No hay signos de hipertonia.

Durante esta fase se puede desarrollar con el ratón toda suerte de actitudes catalepticas (sentado, signo de la pata, suspendido por apoyo posterior, puente, decubito supino) con la dosis óptima el animal se mantiene con los ojos abiertos y presenta ligeros movimientos del morro y los mostachos. Se le puede quemar el bigote y permanece quieto. Se observan también actitudes catalepticas espontaneas sobre todo después de las hipercinesias.

D.- Cuarta fase

Es ondulante y en ella el estado cataleptico aparece y desaparece sucesivamente. Semeja la primera fase , el animal esta quieto, estupefocado, pasivo, sin embargo no esta aplastado contra el piso ni conserva las posiciones impuestas. Todo signo de rigidez ha desaparecido. El animal recupera la motilidad espontanea y provocada, pero los movimientos son lentos, dudosos, tiene las pa

tas como pegadas al suelo. La duración de esta fase es difícil de precisar, a las dos horas de la inyección es preciso observar al animal con cuidado para advertir los síntomas.

Con dosis débiles no se obtiene catalepsia. Dosis medianas producen un estado cataleptico que no se ha logrado aislar de las convulsiones tonico clónicas. La tolerancia, la rapidez de acción y la tendencia convulsivante varia de un sujeto a otro. Dosis fuertes producen convulsiones mas acentuadas e hiperkinesias seguidas de muerte. La zona manejable entre inhibición psicomotora y catalepsia es corta, entre catalepsia y estado convulsivo es nula.

Esta última consideración nos llevo, como ya hemos visto anteriormente a realizar pruebas mediante la aplicación de CORAMINA, cuya acción farmacológica es un último término similar a la del CARDIAZOL, aunque de menor intensidad. Este factor nos llevo a suponer que utilizando dosis apropiadas llegaríamos a obtener una ampliación de las zonas manejables.

En efecto estudiamos 20 animales, 10 de ellos audiosensibles y 10 audioresistentes. Transcribimos a continuación un pro to co lo de cada grupo:

A.- Rta nº 3 de la serie A , 140 grs. de peso. Explorada siete veces con estímulo audiogeno sóloha presentado carrera seguida de catalepsia en 6 y crisis convulsiva seguida de hiperkinesias en una. Aplicación intraperitoneal de 10 mgs. de Coramina.

A los 3' minutos aparece castañeteo de dientes, luego temblor generalizado interrumpido por la aparición de sacudidas musculares aisladas . El animal está quieto, en un rincón de su jaula, con exoftalmos y horripilación. Responde a los esti mu los es ter nos especialmente al ruido con saltos y sacudidas bruscas. Mas tarde permanece inmóvil, en actitud estuporosa, grasp reflex y hanging response fugaces. Recula bruscamente al producirse algún ruido y a veces de una manera espontánea. Son

son patentes la flexibilidad cerca del cuello y la conservación de posturas impuestas si estas no son antigravitatorias y existe algún punto de apoyo (hocico apoyado contra los alambres de la jaula, patas en extensión forzada) no observamos la aparición espontánea de hipercinesias si bien es cierto que inicialmente no recurrimos a estímulos fuertes.

A los 10' de la inyección intraperitoneal aplicamos el estímulo audiogéneo observando :

10".- aumentan el temblor y el castañeteo de dientes se hace más violento e intenso. Permanece inmóvil, en actitud perpleja durante 30".

40".- recula e inicia violentamente una carrera muy rápida de 11 vueltas.

55" quieta; presenta aumento de la horripilación y del exoftalmo previo. Explorada con la varilla de vidrio son patentes los signos de la serie cataleptica. Grasp reflex y hanging response pre

tes.

1'.- Reculones violentos, aparecen clonias aisladas.

1'5".- Violentísima carrera de 12 vueltas que se hace en el techo de la jaula.

1'15".- Crisis convulsiva tónico-clónica que sorprende al animal en plena carrera. Predominio del componente clónico. Las clonias proyectan al animal contra las paredes de la jaula. Sin solución de continuidad con la fase anterior aparece una serie de fenómenos hipercinéticos durante los cuales el animal chillaba, da saltos, presenta una respiración estertorosa y marcha hipertónica, en cámara lenta. Esta fase se prolonga más de lo que usualmente se observa al utilizar el estímulo audiógeno solo.

2'30".- aparece una intensa catalepsia con signos muy netos y que se prolonga durante 15 minutos, durante esta fase son evidentes el grasp reflex y la hanging response.

B₁- Rata 21 de la serie A, 100 g. 7 exploraciones con estimulación audiogena solo con 7 resultados negativos. Se inyecta con 10 mg. de Coramina por vía intraperitoneal. A los 3 minutos se observa una disminución de la motórica que dura poco tiempo. Luego el animal mantiene una conducta normal, hociquea, trepa por las paredes, busca comida. Durante este tiempo cualesquier estímulo auditivo se sigue de una absoluta inmovilidad que sorprende al animal en posiciones inadecuadas pero del cual se reponen pronto. Los estímulos mecánicos se siguen de respuestas adecuadas. Salvo esta inmovilidad no se logra objetivar ningún signo de la serie catatonica.

Se aplica el estímulo audiogeno a los 10' de la inyección

5".- Sobresaltos musculares, quieta en un extremo de la jaula, sin signos de vegetativo claros, grasp reflex y hanging response fugaces pero netos.

25".- Reculones bruscos aparecen exoftalmos y horripilación.

40".- Carrera rápida siete vueltas

50".- Quieta, exoftalmos, signos catalepticos intensos y claros

1' 15".- Movimientos recortados de lateralidad, reculones vi lentos, signos vegetativos intensos.

1' 20".- Carrera rapidísima de diez vueltas en el techo de la jaula.

1' 25".- Convulsión tonico-clonica con predominio de la fase tonica.

1' 40".- Al salir de las convulsiones queda quieta, hipertonica , con el rabo tieso formando un arco, no aparecen ni coma ni hiperkinesias.

2' .- El animal permanece quieto con signos claros y netos de la serie cataleptica. Este estado se prolonga durante cerca de diez minutos.

En términos generales, la reacción de los diez animales audiosensibles fue similar entre sí. En todos anotamos previamente

mente a la aplicación del estímulo audiogeno

- 1.- Acinesia espontánea que no se modifica por los estímulos externos a excepción hecha de los ruidos.
- 2.- Conservación de las posturas impuestas aunque estas sean incómodas y siempre y cuando no sean antigraavitatorias.
- 3.- Presencia de grasp reflex y hanging response.
- 4.- Negativismo pasivo, ocasionalmente activo.
- 5.- Disminución o abolición de los reflejos de defensa frente al dolor.
- 6.- Conservación de los reflejos de equilibrio.
- 7.- Fenómenos neurovegetativos.
- 8.- Sacudidas musculares y temblor generalizado.

Todos estos fenómenos los observamos de una manera constante en ningún caso, a las dosis empleadas vimos la aparición de crisis convulsivas espontáneas aunque en algunos casos la intensidad de

fibrilaciones musculares parecían anunciar su aparición.

Al aplicar el estímulo audiogeno apareció en los 10 casos respuesta positiva, carrera seguida de catalepsia en dos y de crisis convulsiva en ocho, de esta los animales pasaron a coma o a crisis hipercinéticas según sus características previas. Todos los componentes de la reacción audiogena fueron más acusados y encontramos que los signos de la serie catatónica aparecieron desde el primer periodo de acinesia, en contra de lo observado en el fenómeno subsiguiente a la estimulación audiogena sola. La catalepsia que siguió a la crisis fue en todos los casos de mayor intensidad y duración que la observada corrientemente después de la estimulación simple.

De los 10 animales audioresistentes 5 permanecieron insensibles presentando sólo temblor fino generalizado y pequeñas sacudidas musculares, no encontramos alteración con respecto a su conducta habitual. En estos el estímulo audiogeno no modificó el esta-

de previo y en ninguno de ellos aparecieron signos catalepticos

De los cinco restantes dos presentaron signos mitigados y fugaces de catalpsia y al aplicar el estímulo sonoro sufieron una crisis convulsiva tonico-clonica típica después de las dos series usuales de carreras. Los tres restantes presentaron su crisis convulsiva sin que lográramos apreciar previamente su aparición ningún signo cataleptico, salvo quizá la acinesia espontanea. Pasada la crisis apareció en los cinco animales una catalepsia neta.

Conclusiones de nuestras experiencias con CORAVINA son:

1.- En algunos animales es posible la aparición, de dosis adecuadas, de una catatonía cominica que recuerda en todos sus detalles a la cardiazolica pero que tiene fases mas netas y recordadas.

2.- Los fenomenos catalepticos aparecen de una manera mas clara mediante la aplicacion de Cornina porque su zona manejable es mas amplia.

3.- Los fenomenos observados previamente a la aplicacion de la estimulacion audiogena son mas intensos y constantes en los animales audiosensibles que en los audioresistentes.

4.- La aplicacion de la droga hace mas intensos los fenomenos de la crisis audiogena en los animales audiosensibles.

5.- Mediante la aplicacion de dosis apropiadas logramos sensibilizar a la estimulacion audiogena el 50% de los animales audioresistentes tratados.

BULBOCAPNINA..- Hemos estudiado una serie de 52 animales 11 de ellos audioresistentes, dos dudosos y el resto audiosensibles. En todos ellos comprobamos, mediante la aplicacion del alcaloide a dosis de 1 a 2 mg. por 100 g. de peso la aparicion de

los mismos fenómenos a los que han hecho referencia todos los autores que se han ocupado del tema.

En nuestros animales encontramos la aparición de una gradación de fenómenos así :

1.- Adormilamiento, inhibición de la actividad motriz voluntaria, resistencia de la capacidad de reacción.

2.- Tendencia al aislamiento. Acinesia en actitud de flexión. Negativismo activo.

3.- Catalepsia, abolición total de la motricidad espontánea y provocada, resistencia en los reflejos de equilibrio, hipertono muscular plástico, flexibilidad cerea, conservación de posturas impuestas, negativismo pasivo, abolición de los reflejos dolorosos y de defensa, actitud estúpida.

4.- Dosis mayores determinaron en tres casos la aparición de una crisis convulsiva tónico-clónica seguida de muerte de los animales. La crisis convulsiva fue en todo idéntica a la producida por

dosis altas de cardiazol o comina. Todos los fenómenos anotados aparecieron de una manera constante en los animales audiosensibles anotando nosotros la aparición de fenómenos mitigados (del primero y segundo grupo) en los audioresistentes, contra la catalepsia audiosensible.

La droga se aplico siempre por via subcutanea, utilizando la forma de fosfato, producida por la casa MERCK de Danstard. Como las ampollas venian de una concentración demasiado alta (100 mg.) hicimos en el momento de la aplicación una nueva solución acuosa para obtener una concentración de dos miligramos por cm^3 . Todas nuestras experiencias se refieren a intoxicaciones agudas .

Para las consideraciones de orden farmacológico remitimos a la página 10 del presente grabajo donde se hallara una referencia a la publicación de JONG Y BARUK (5) sobre las catatonias bulbo-cinicas.

A.- Animales audioresistentes. Se exploraron 11, inyectandoles 2 mg. por 100 grs. de peso. En todos menos en uno se hicieron patentes fenómenos de adormilamiento, bloqueos de la actividad motora espontánea, acinesia en flexión, ojos cerrados, indiferencia a los objetos presentados en la jaula. En ninguno de los casos encontramos una catalepsia propiamente dicha, no logramos evidenciar ni flexibilidad ceras ni capacidad para conservar posturas impuestas. Las reacciones de defensas frente a los estímulos dolorosos estaban disminuidas pero no abolidas. Tampoco encontramos grasp reflex y hanging response.

Al aplicar el estímulo audiógeno encontramos una exageración neta de los fenómenos antedichos. En todos ellos pudimos comprobar la existencia de una catalepsia neta al suspender el estímulo audiógeno.

B.- Animales audiosensibles. Los 39 animales audiosensibles presentaron previamente al estímulo audiógeno fenómenos de

los grupos dos y tres arriba anotados, tanto mas intensos cuanto mayor era su sensibilidad previa al estímulo audiogeno. La mayoría presento una catalepsia más o menos neta, explorados sistemáticamente el grasp reflex y la hanging response los encontramos en todos los casos. Los fenomenos convulsivos que encontramos en tres casos después de la dosis aplicada de alcaaloide, se dieron en este grupo de animales audiosensibles.

Mediante la estimulación audiogena encontramos que los animales reaccionaron en su totalidad en términos generales la reacción al estímulo audiogeno no difirio de la observada en los animales sin preparación. Anotamos como hallazgo constante una mayor intensidad de los fenomenos inducidos, una mayor incidencia de fenomenos convulsivos y la producción de una catalepsia mas intensa y provocada. En ningún caso vimos crisis de tipo menor, y al igual que las intoxicaciones por CORAMINA los fenomenos catalepticos se hicieron patentes desde la primera fase de quietismo, en

la cual normalmente sólo se objetivan fenómenos neurovegetativos ocasionados por el terror.

C. Animales dudosos.- A este grupo pertenecían solamente dos que reaccionaron con somnolencia primero y luego, al aplicar el estímulo sonoro con carrera seguida de catalepsia intensa.

Con dosis mayores determinamos la aparición, tanto en los animales sensibles como en los resistentes, de una catalepsia muy neta, durante la cual se hicieron patentes todos los fenómenos que anotan JONG Y BARNE para sus estatonias experimentales y durante la cual el estímulo audiogeno se vio sin respuesta inclusive cuando se le reiteraba por más de 15'. Frente a dosis elevadas (5 a 8 mg. por 100 gra.) todos los animales estudiados resultaron sensibles y la reacción fue en todos idéntica, independientemente de su respuesta previa al estímulo audiogeno. Sólo debemos anotar que las tres crisis convulsivas que observamos en nuestros animales se presentaron en sujetos intensamente audiosensibles.

En experiencias posteriores asociamos a la bulbocapnina la co
ramina, encontrando que esta última sensibilizaba al estímulo audío
geno a los animales intoxicados con el alcaloide aunque estos es-
tuvieran en ese estado anotado en el cual no se encontraba respue-
ta. Esta asociación resulto mortal para los cinco animales que es
tudiamos, pero todos ellos murieron por efecto de las convulsiones
inducidas por estimulación sonora. En experiencias posteriores com
probamos que con dosis iguales, notablemente altas en comparación
con las usadas corrientemente, la asociación de los fármacos no
era en esencia convulsivante y que era el estímulo sonoro el res-
ponsable del desencadenamiento de las crisis convulsivas mortales.

Una serie de cinco animales audiosensibles fué tratado duran-
te diez días con dosis de media unidad internacional de ACTE. Ter-
minado el tratamiento se le sometió a la inyección de dosis con-
vulsivantes de bulbocapnina (10 mg) y de coramina (30 mg.) aplica-
das conjuntamente. Aparecieron espontáneamente sobresaltos muscu-

lares y en un caso un intensa crisis convulsiva tonico-clonica. Algunos segundos después observamos la aparición de las ecinias en "looping de loop" que describe BARUK. Luego los animales permanecieron quietos presentando violentos sobresaltos musculares al menor estímulo. Se hizo patente una clara e intensa catalepsia. Al aplicar el estímulo audíogeno se ocasiono la aparición de una carrera violenta que se siguió en todos los casos de una intensa y prolongada convulsión tónico-clonica. A este estado siguió la aparición de eclonias violentas que proyectaban al animal contra las paredes de la jaula.

En tres de los cinco animales prolongamos el estímulo audíogeno observando que el estado convulsivo se mantuvo durante 25' con todas las características de un estado de mal epileptico. Los tres animales murieron y en la autopsia encontramos una congestión generalizada de las vísceras del abdomen y torax, edema pulmonar y hemorragias sub-aragnoideas. Anotamos como de interés el hecho

de la extraordinaria resistencia de estos animales durante las crisis convulsivas; ratas sin preparación sucumbieron al cabo de 5' de crisis constante y en ningún caso pudimos observar que la crisis de mal se prolongara durante 10' dejando indemne al animal.

Conclusiones:

1.- La existencia real de una catalepsia bulboespinal. A nuestro parecer la catatonía bulboespinal resulta un poco problemática al menos en lo que hace referencia a las ratas. De un cariz más catatónico nos parece la reacción de estos animales a la estimulación audiógena.

2.- La presencia de una mayor sensibilidad de algunos animales al efecto del alcaloide, ligada íntimamente a su grado de reaccionabilidad frente al estímulo audiógeno.

3.- La presencia de una sensibilización de animales previamente audioresistentes mediante la acción de dosis apropiadas de

bulbocapnina.

4.- La mayor intensidad y duración de la catalepsia subsiguiente a los fenómenos hipercinetivos de las crisis audiogénas producidas en animales previamente tratados con bulbocapnina.

5.- La exageración mediante el empleo del estímulo audiogénico de algunos fenómenos presentados por animales en grados menores de intoxicación bulbocapnina.

6.- La desaparición de este sinergismo de acción cuando se utilizan dosis mayores, suficientes para provocar una verdadera catalepsia.

7.- Una mayor resistencia de los animales previamente tratados con ACTH frente a la acción conjunta de la bulbocapnina y la coremina, resistencia que es independiente de la producción de los síntomas y que solo se refiere a un retraso del deceso.

NOBOCAINA.- De tiempo atrás veníamos estudiando el problema de la aplicación clínica de la NOBOCAINA, sobre todo como farmaco de acción general. De una manera empírica habíamos utilizado este farmaco, por vía endovenosa en el tratamiento de disturbios del equilibrio vagosimpático; obtuvimos resultados positivos en el tratamiento de algunos casos de asma bronquial, en las taquicardias paroxísticas y en los síndromes espasmodicos de la musculatura lisa. Todos estos datos nos habían llevado a pensar en una acción electiva sobre el sistema neurovegetativo, posiblemente a través de los núcleos diencefálicos,

Nuestro interés se concentro en la búsqueda de una acción, que sin alterar el estado general del animal, tuviera sin embargo repercusión sobre la respuesta a la estimulación audiogena. Es cosa sabida que dosis elevadas de novocaina, aplicadas por vía parenteral poseen al menos en los animales de laboratorio, una acción de anestésico general. Naturalmente en las ratas dormidas

el estímulo sonoro se quedaría sin respuesta y de obtenerse un bloqueo de la reacción, este se debería al bloqueo sensorial afereⁿte y en ningún caso a una disminución de la sensibilidad específica frente al estímulo.

El profesor BARUK nos indicó personalmente que en clínica humana ya se había utilizado la novocaina en el tratamiento de las excitaciones catatónicas. Sin embargo no logramos documentarnos al respecto pero el mismo nos indicó que los trabajos que en este sentido se han realizado no han sido definitivos.

Recurrimos en un principio a la administración subcutánea de novocaina a las dosis de 3 mg. por 100 grs. de peso. Los 10 animales tratados de este modo no presentaron ningún cambio en su conducta habitual. Explorados a la media hora de la inyección presentaron una respuesta idéntica a la que de antemano habían tenido mediante el uso del estímulo audiógeno sólo.

Aumentando las dosis de aplicación subcutánea hasta 10 mg. por cada animal no encontramos en otra serie de 10 ratas audiosensibles un cambio apreciable en la cantidad ni en la calidad de los ataques. También en esta segunda serie el estímulo audiogénico se aplicó a la media hora de la inyección.

Con dosis constantes (5 mg. por 100 grs. de peso) prolongamos entonces los tiempos entre la inyección y el estímulo aplicamos este a los 45 minutos, a la hora, a la hora y media y a las dos horas sin encontrar tampoco ningún cambio en las frecuencias de positividad.

Pensamos entonces que la vía de administración no permitía una saturación suficiente de los centros para lograr bloquear la respuesta. Cambiamos la vía utilizando desde entonces la intraperitoneal en vez de la subcutánea. En esta última serie estudiamos 48 animales con un mínimo de 8 respuestas positivas sobre 10 exploraciones con estímulo audiogénico sólo.

Una primera serie de 8 animales recibió por vía intraperitoneal una dosis de 2 mg. por 100 grs. de peso. Los animales ^{fueron} explorados a los 10' de la inyección produciéndose 5 respuestas positivas y dos negativas. Sin embargo la crisis de los animales sensibles no fue típica en todos los casos: 3 presentaron crisis convulsiva tónico-clónica con la peculiaridad de que previamente a las convulsiones sólo apareció una serie de carreras, contra las dos que se observan usualmente al emplear el estímulo audiogénico sólo. Las otras 3 presentaron en la fase de acinesia inicial una serie de sacudidas musculares bruscas, luego una de ellas presentó una serie de carreras seguidas de catalepsia y las otras dos series de carreras, con intensificación de las sacudidas musculares en la segunda fase de acinesia.

En cuanto a las dos restantes permanecieron insensibles sin presentar ningún signo ni después de la inyección ni al aplicar la estimulación audiogénica.

B.- Dosis elevadas. En el segundo grupo de experiencias resolvimos aumentar la dosis en vista del fracaso inicial. Esta vez aplicamos cinco miligramos por 100 gra. de peso y el estímulo audiogéneo se aplicó a los 10' de la inyección intraperitoneal. Esta vez las experiencias se vieron seguidas de mejores resultados, de los 48 animales inyectados solamente dos presentaron reacción hipercinética.

En términos generales la reacción observada fué:
a los 5' de la inyección encontramos una ligera disminución de la motórica espontánea, con todo, las reacciones a los estímulos eran perfectamente adecuadas y en ningún caso pudimos observar ni muestras de sueño ni signos de la serie cataleptica. Esta disminución de los movimientos no impedía que el animal reaccionara adecuadamente a la presencia de otra rata introducida en su jaula ni a la del gato que habíamos utilizado en experiencias anteriores.

Iniciado el estímulo audiogeno observamos un momentaneo enriquecimiento de la motórica, especialmente la aparición de movimientos muy vivos de la cabeza. Luego el animal permanecía quieto, con los ojos abiertos, realizando movimientos rítmicos de balanceo que recordaban los de un oso. Al suspender bruscamente el ruido apareció una acinesia fugaz sin otro signo de la serie catleptica. Al cambiar el ritmo del sonido observamos siempre una supresión de los susodichos movimientos de balanceo. En todos los casos mantuvimos la estimulación sonora durante un tiempo mínimo de 5', al suspenderla observamos la aparición de una hipocinesia espontánea. Sin embargo a la exploración reaccionaron los animales de una manera normal y sólo en dos casos pudimos apreciar una fugaz flexibilidad cerosa en el cuello.

Recurrimos en experiencias posteriores a la aplicación de dosis similares con animales audioresistentes, en ninguno de ellos pudimos apreciar la aparición de la hipocinesia observada

en las ratas audiosensibles .

Conclusiones:

1.- La novocaina, en dosis apropiadas, es capaz de bloquear la respuesta hipercinetica y la catalepsia ocasionada por el estimulo audiogeno en las ratas audiosensibles.

2.- A dosis suficientes para obtener este efecto la droga carece de acción sobre el estado general del animal. Salvo la hipocinesia espontanea no logramos poner de manifiesto ningún cambio en la conducta y en las reacciones habituales.

3.- La hipocinesia que se sigue a la inyección fue mas neta y clara en los animales audiosensibles.

4.- Inclusive en los animales que respondieron con crisis al estimulo audiogeno aplicado después de la inyección, observamos un bloqueo de los signos externos de la respuesta neurovegetativa.

5.- La eficacia de la acción bloqueadora de la novocaina depende de la dosis y de la sensibilidad de los animales al estimulo au-

diogeno. En los animales muy sensibles el bloqueo que se obtiene con dosis útiles es solo parcial.

INPLETOL.- A continuación de nuestras experiencias con novocaína resolvimos emplear una droga que uniera a la acción bloqueada de los núcleos basales e hipotalámicos de la anterior un efecto de excitación selectiva sobre la corteza. Posee el INPLETOL esta ^{su} doble acción ya que en composición entran la novocaina y la cafeína.

Realizamos nuestras experiencias sobre 34 ratas audiosensible a las cuales inyectamos por vía intraperitoneal una solución conteniendo 3 mg. de principio activo por cada 100 grs. de peso.

En los 34 animales estudiados obtuvimos un completo bloqueo de la reacción hipercinética y de la catalepsia. En ninguna de ellas observamos la aparición de la hipocinesia subsecuente a la inyección que anotamos para la novocaina. El bloqueo de la respuesta

fue completo en todos los casos.

La aplicación de la droga en animales audioresistentes no se siguió de ninguna reacción, ni de excitación de ni inhibición. Los testigos audiosensibles inyectados con el suero fisiológico reaccionaron a la estimulación audiógena según sus características previas.

Conclusiones :

1.- El IMPLETOL, asociación de novocaina con cafeína, determina la desaparición completa de la reacción al estímulo audiógeno de los animales audiosensibles.

2.- Este bloqueo de la respuesta es mas completo que el producido por la aplicación de novocaina sola. ^{EN} Nuestros 38 animales obtuvimos bloqueo completo en el 100 %.

3.- Consideramos que esta mayor eficacia del IMPLETOL se debe a la asociación de un producto capaz de inhibir la excitación hipotalamo medular (la novocaina) responsable de las

hipercinesias y de la catalepsia, con otro (la cafeína) capaz de impedir la inhibición cortical ocasionada por el estímulo audiógeno y que a su vez es responsable de la excitación e inducción positiva de los centros de la base del encefalo.

4.- Una acción sinérgica sobre estos dos factores determina la necesidad de una menor cantidad de droga, frente a las dosis altas de medicamento de acción exclusivamente diencefálica, por ejemplo los antihistamínicos del tipo del fernagán.

ALCOHOL.- Una última serie de experiencias fueron realizadas tratando nuestros animales mediante la aplicación de una solución de Alcohol por vía gástrica. Inicialmente pensamos, que siendo el alcohol un depresor cortical, podríamos mediante su aplicación a dosis adecuadas, obtener una mayor incidencia de crisis convulsivas en los animales audiosensibles y una eventual sensibilización en los audioresistentes. Sin embargo nuestras primeras experiencias se siguieron de un bloqueo completo de las respuestas

tanto hipercinéticas como catalepticas en los animales audiosensibles y de ningún cambio en la negatividad de los insensibles.

Pensamos entonces que las dosis empleadas tendrían por su cantidad efecto narcótico y recurrimos en las experiencias subsiguientes a dosis menores encontrando que en efecto, cuando la dosis no era suficiente para inhibir la respuesta, esta era mas intensa que normalmente y en realidad aumentaba la incidencia de crisis convulsivas.

Pero al mismo tiempo se nos puso de manifiesto otro hecho curioso: A igualdad de dosis no todos los animales reaccionaban igual; los audiosensibles presentaban una intensa inhibición de la motricidad voluntaria y provocada, permanecían en un rincón de la jaula con los ojos cerrados, adormiladas tosiendo de vez en cuando; al obtener de ellas que se levantaran y dieran algunos pasos lo hacían con una marcha barbolesante similar a la de un ebrio, los movimientos eran torpes y asimétricos y al dejarlos

tranquilos volvían a su quietismo inicial.

Esta reacción que con ligeras variaciones de intensidad era la que observábamos en los animales audiosensibles era claramente menor en los audioresistentes. En estos la borrachera parecía menos intensa a igualdad de dosis y aunque todos los datos anotados para los anteriores también existían, aparecían de tal manera que la conducta y gestos habituales del animal no parecían alterados de una manera fundamental. Incluso en algunos no observamos signos de borrachera.

Nuestras experiencias se refieren a 54 ratas a las cuales administramos alcohol etílico en solución acuosa.

Un primer grupo recibió una solución al 25% en dosis de un 1 cm^3 administrada mediante intubación gástrica; la estimulación audiógena se practicó una hora después. Cinco animales audiosensibles presentaron reacción positiva, y de ellos cuatro crisis convulsiva seguida de coma. Cinco animales audioresistentes permanecieron

permanecieron insensibles y en ellos la borrachera fué débil.

A dosis de 1 cm³ de una solución al 50% los resultados obtenidos en los 41 animales restantes fué la siguiente :

a) Siete animales audioresistentes permanecieron insensibles después de presentar una borrachera de grado mediano.

b) Seis animales audiosensibles presentaron borrachera de mediana intensidad y reaccionaron al estímulo audiógeno con carreras seguidas de convulsiones en tres casos y de catalepsia en otros tres (es preciso anotar que por dificultades técnicas en algunos de los animales no logramos la aplicación de la dosis completa, de manera que atribuimos la presencia de estas positividades a la aplicación de una dosis insuficiente). El hecho de que la borrachera subsiguiente a la aplicación no fuera en estos casos muy intensa habla a favor de esta posibilidad.

c) 31 animales audiosensibles presentaron después de la aplicación del alcohol una fuerte borrachera, permaneciendo luego

insensibles al estímulo audiogeno. Este no modifica el estado de entorpecimiento de acinesia observado.

Conclusiones:

1.- Dosis suficiente de alcohol (1 cm³ de la solución al 50%) son capaces de abolir la respuesta hiperkinética y la esteplepsia provocados por la estimulación audiogena en las ratas audiosensibles.

2.- Estas dosis producen en todos los casos intensos signos de intoxicación.

3.- Dosis menores (1,cm³ de la solución al 25%) no sólo no suprimen las crisis sino que las hacen más intensas aumentando por otra parte la incidencia de las convulsiones.

4.- El alcohol no modifica la reacción en los animales audioresistentes.

5.- A igualdad de dosis los animales audiosensibles presentan signos de intoxicación mas manifiestos e intensos que los

audioreistentes. La intoxicación es hasta un cierto límite razón directa de la sensibilidad previa.

CONCLUSIONES GENERALES

De los trabajos realizados sobre las crisis audiogénicas y sobre sus modificaciones farmacológicas podemos deducir:

1).- La existencia de un cuadro catatónico experimental producido en las ratas blancas por efecto de la estimulación sonora.

2).- El paralelismo existente entre este cuadro catatónico experimental y las catatonías agudas del hombre por una parte y con el resto de las catatonías experimentales por otra.

3).- La íntima relación existente entre la sensibilidad de las ratas blancas frente a la estimulación sonora y la sensibilidad frente a los diferentes tóxicos del sistema nervioso. Paralelismo de sensibilidades que habla a favor de una especial labilidad del sistema nervioso, la cual, a nuestro parecer guarda estrecha relación con factores constitucionales.

4).- Hemos producido una nueva forma de catalepsia experimental, la catalepsia papaverinica

5).- Con base en los trabajos de autores extranjeros hemos obtenido una catatonia coremínica, similar a la cardiazolica pero con una zona manejable mayor.

6).- Hemos demostrado la posibilidad de bloquear la respuesta de los animales de experimentación frente al estímulo sonoro mediante el empleo de la nevocaina y el impletel

7).- Comprobamos la existencia de una catalepsia inducida por la aplicación de Bulbecaprina y Largaetil

8).- La catatonia experimental, por lo menos en lo que se refiere a las que hemos observado en el laboratorio, no es un fenómeno inducido específicamente por una causa única. Representa una reacción inespecífica que aparece por múltiples causas en predispuestos constitucionalmente. Esta predisposición, que

puede explorarse en la rata blanca mediante la aplicacion del estimulo audiogeno, constituye una constante biologica.

BIBLIOGRAFIA

- (1).- Rizzatti: "Ulteriore contributo allo studio della catatonía sperimentale" Schizofrenia.- T.4. p°357-1935.
- (2).- Baruk : "La catatonie experimentale par la bulbo-capnine et les autres catatonies toxiques et toci-infectieuses" L'Encephale 28:645-1933
- (3).- Giacomo: "La catatonie sperimentale" Schizofrenie T.3 p°195-219- 1934.
- (4).- Giacomo: "Una nueva forma de catatonía sperimentale nell'uomo; la catatonía sperimentale uretanica" Schizofrenie T.3 p°67-70 - 1934.
- (5).- Joffe y Baruk "La catatonie experimentale par la bulbo-capnine" Paris Edit. Masson 1930.
- (6).- Lavitola: "Acción catatonizadora y alteraciones anatómicas patológicas producidas en el hígado y bazo de animales con extractos de CORIUM FACULATUM".

Actas luscespañolas de Neurol y Psiquiat. XIII.1.p'22-28
1954.

(7).- Leroy-Clemens: "Syndrome catatonique experimental
produit par le cardiazol" Jour. Belg. de Neurol. et Psychiat
37- p'485-489. 1937.

(8).- Meignant: "La catatonie-Revision" Presse medical
42:p'2017-2021. Dic. 1934

(9).- Buscaino: "Catatonia sperimentale nell'uomo" Riv.
Sper. di frenat. 57-1933-p'374.

(10).- Mercier y Junet: "La action de la bulbocapnine
sur le cerveau. La catonie, experimentale" ASNpt XXV p'
160. 1929.

(11).- Jong "La catatonia sperimentale como reazione f
frecuente, generalmente aspecifica del sistema nervoso e p
babilmente specifica nell caso della catatonina dell'urina
umana" Ann.med.psychol. 1933 (Ref. en Schizofrenia T.2 p'

p'428-429. 1933).

(12) Buscaino: "Catatonia sperimentale nell'animal e nell'uomo"
Riv. di patol. nerv. e ment 36 p'593-602.1930

(13).- Baruk: "La catatonie experimentale et sa portée en Neuro-
Psychiatrie" C.r. du 1er. Congres Mund. de Psychiat. Paris T.3. 1950

(14).- Baruk y Lagache: "Catalepsia e epilepsia, loro associazio-
ne in calche effezione cerebrale" Ann. med. psychol. 1933 (Ref. en
Schizofrenie T.2 p'430.1933)

(15) Rojas Ballesteros: "Contribucion al estudio anatomopatologico
y de localizacion de la catatonia bulbo-carpinica" Arch. de Neurosiol.
T. 13 N° 3. p'451.

(16).- Buscaino: "Recherches sur l'histologie pathologique et
patogenese de la demence precoz. de l'amentia et de syndromes ex-
trapyramidaux" Encephale 19 p'217.1924.

(17).- Jong: "Experimental catatonia" C.r. du 1er. Congress
Mond. de Psych. Paris T.3/55 p'254.

(18).- Paterson y Richter: Acción de la escopolamina y de la CO2 en la catalepsia por bulbocapnina. Arch. of. Neurol. a. psychiat. 29-1933.

(19).- Friedmen y Richter. Arch. neur. a psychiat. 29-1933.

(20).- Marinengo.- "Sono e catatonie" Schizofrenie T.2. p'245-259.1933

(21) Ingram y Ranson "Action of bulbocapnine in animals with surgical lesions of SNC" Archi of. neurol. a psychiat. 31-1934.

(22) Mondio: "Azione de la bulbocapnina direttamente applicata sui centri nervosi". Riv. di pat. sper. I. N° 1-2. 1934

(23).- Poppi.- "Sulla patogenese della catatonía; della bulbocapnina alla tossine colibacilari" Ref. Schizofrenie T.3 año 4 p'358-359. 1934.

(24).- Gallota,- "Narcosis, catatonía ed epilessia provocat

ta sperimentalmente mediante la corrente elettrica" Riv. sper.
di. freniat. 58-1-1954.

(25).- Baruk y Camus: Acción neutotropa de la bilis humana en el gato, la rata, la paloma y el cobaya. C.R. soc. de biol 1934.

(26).- Baruk y Camus: Catatonia experimental por inyección subcutanea de bilis de ictericos.- C.r. soc. de biol p'403-404. 1934.

(27).- Spagnoli: "Ulteriore ricerche sull'azione della bulbocapnina nell'uomo" Schizofrenie T.3. p'463-469. 1934.

(28).- Barahona Fernandez y Ferreira: "La catatonie experimental per la bulbocapnine" L'encephale 28-1933.

(29).- Martinengo: "La scatattonizzazione sperimental da apomorfina" Schizofrenie T.4. p'229-242. 1933.

(30).- Mondio: "Contributo alla conoscenza degli effetti del uretano sulla zona corticale sgmoidea y della catatonia speri-

mentale da uretano nell cane" Riv. di pat. spec. 14 p'101-120
1935.

(31).- Mondio: "Catatonia sperimentale ed attivita dei
centri conrticale sensitivomotori" Riv.di. patol. nerv. e ment.
45. p'627-652 mayo/35.

(32).- Lo Cascio: "Particolari fenomeni neuropsichici per
intossicazioni sperimentale per berberina" Schizofrenie T.4.
1935.

(33).-Poppi: "Sulla patogenesi della catatonia sperimenta-
le" Schizofrenie T. 4. 1935 (comunicacion a la Academia Puglie
se).

(34).-Jong: "Experimental catatonia produseb by intoxicatio
Experimental catatonia after artificial obstruction of the lumen
of the intestine" Koninkligke Akademie Proceedings 38-1-1935.

(35).- Geesink, Jong y Nieuwenhuysen: "Experimental catatonia
duced by auto-intoxication. II- Experimental catatonia after the l
ligation of the hepatic Artery in cats" Proceedings of the Royal
Academy of Sciences Nº 5 - 39. Amsterdam 1936

(36).- Ingram, Bavis y Ransons: "Catalepsy, experimental study"
Arch. of neurol. & psychiat. Vol. 35 Nº 6 p' 1175- / 1.936

(37) Divry y Evrard: "Recherches sur certains substances an-
tagonistes de la bulbo-capnina" Journal belge de neurol. et psy-
chiat. 1936

(38).- Gerunde: "Influence of sympathetic in Hypnosis and
catatonia" J. Kansas M. soc. 38: 471- 1937

(38).- Divry y Evrard: "Cataleptie insulinaïque réglable chez
le souris" J. belge de neurol. et psychiat. 37: 382-392. 1.937

(40).- Cain. cit. por Vallejo Nagera Betas

(41).- Baruk y Fuech: Soc. med. psychol. p' 309- Julio/1.937

(42).- Jongs Arch.neerl.de Physiol.de l'homme et les animaux
22- 1.937

(43) Jongs Arch.neerl.de Physiol.de l'homme et les animaux
23 p°532-537. 1.938

(44) Gyarfás: "Correlations of athetosis, catatonia and hypo-
glucemia" J.of mental
& nerv.dise.. 87 p°588-597. 1.938

(45).- Baruk y Devaux: Jee.med.psychol. N° 4 Nov./1.938

(46).- Baruk y Bertrand: "Psychiatrie medical physiologique et
experimental" Masson 1938 p°221

(47).- Gutierrez Noriega y Rotondo: Rev.see.biol. de Lima
Vol. 1° p°58.4 1.939

(48).- Gutierrez Noriega y Rotondo: Anales de la Facultad de
Medicina de Lima Vol.21 p°266.-1.939

(49).- Gutierrez Noriega y Rotondo: Actas de las Jornadas
Psiquiatricas Panamericanas.Vol.2 p°287. 1.939

(50).- Baruk, David, Racine y Leuret. *Revue Neurologique* 1939 - XXI - nº 5 - pº483.

(51).- Baruk, David, Racine y Leuret. *Presse Médicale* nº 24 pº 446-459 1940.

(52).- Baruk y Racine. *Ann. med. Psychol.* nº 4 y 5 pº206, 212 etc. 1940.

(53).- Humphrey: /Experiments in the physiological mechanism of noise-induced seizures on the albino rat" *J. of comparative psychol.* Vol. 33 nº 3 pº315. Junio de 1942.

(54).- Humphrey: *id. id.* pº325.

(55).- Vallejo-Núñez Botas. *Tesis de Madrid*, 1954.

(56).- Cain cit. por Vallejo-Núñez Botas

(57).- Baruk - *Revue Neurologique* T 92 nº 2 pº141-143/1955

(58).- Steck *Arch. suisses de Neurol et Psychiat*, XIX - 195-233 (1926).

(59).- Steck - *Arch. suisses de Neurol. et Psychiat* XI-92 - 136/1927.

(60).- Salmons: "Sobre el mecanismo del fenómeno catatónico"
Riv. di Neurol 5 - 1932.

(61).- Velasquez.

(62).- Baruk: "La Therapeutique par la Chloropromazine"
Annales Médico-Psychologiques". T. 1. n° 5 Mayo/1955

(63).- Botella Llusia