

Cátedra de Farmacología
Facultad de Medicina
Universidad de Barcelona
(Prof. Dr. F. G. Valdecasas)

Estudio experimental de la acción psicomotora de la pemolina-magnesio

por

P. Puig-Parellada, F. Jané y J. Laporte

(Recibido para publicar el 14 de octubre de 1966)

Reciente trabajos de GLASKY y SIMON y de PLOTNIKOFF han llamado la atención sobre los efectos ejercidos por la Pemolina-Magnesio sobre la actividad del RNA neuronal, y la capacidad de aprendizaje y de retención de conocimientos adquiridos, en la rata. Este producto, en forma bien de Pemolina (2-imino-5-fenil-4-oxazolidinona), bien de su quelato magnésico citado, ya había sido, por otra parte, estudiado desde el punto de vista experimental y clínico por diversos autores en los últimos diez años, desde el punto de vista de los efectos ejercidos sobre el psiquismo. Así, SCHMIDT observó que incrementaba la resistencia a la fatiga y antagonizaba la acción de diversos fármacos depresores; LIENERT y JANKE demostraron que, no sólo resultaba estimulante en la fatiga, sino que aumentaba la capacidad de concentración; DUREMAN puso de manifiesto que la Pemolina resultaba superior a la anfetamina y a la cafeína en cuanto a su potencialidad para incrementar la capacidad discriminativa;

y DUVAL y STERNE, y BUGARD, en sendos trabajos llevados a cabo en animales, estudiaron los antagonismos y sinergismos existentes entre la Pemolina y diversos fármacos. Estos hechos condujeron a la utilización de la Pemolina en Terapéutica con indicaciones análogas a las de la anfetamina y fármacos afines. A la vista de estos antecedentes, y especialmente de que los trabajos citados en primer lugar insisten sobre la posibilidad de una acción específica de la Pemolina-Magnesio sobre el mecanismo bioquímico que constituye la base de la memoria, hemos juzgado interesante efectuar un estudio comparativo entre el repetido producto y la Anfetamina con la finalidad de comprobar, en primer lugar, si sus efectos sobre diversos tests de actividad motora y psíquica, llevados a cabo en animales de experimentación, discurrían de manera paralela y, en segundo lugar, si sus eventuales mecanismos de acción, desde el punto de vista de la farmacología vegetativa, tenían algún punto de contacto.

Material y métodos

PRUEBA DE ACTIVIDAD MOTORA. — Hemos trabajado con ratones colocados, en grupos de tres, en cajas basculantes sobre su eje transversal, provistas de un contador del número de oscilaciones determinadas por los movimientos de los animales. En condiciones normales, y sin previo tratamiento, los animales suelen moverse con mayor o menor intensidad durante unas dos horas, a partir del momento de su colocación en la caja, para permanecer después prácticamente inmóviles durante unas ocho horas. Para estudiar la actividad de un producto sobre la actividad motora, éste se administra una vez transcurrido el citado período de adaptación y, en todo caso, después de asegurarse de que, por lo menos durante media hora, los ratones han permanecido inmóviles. Una vez administrado el producto, en nuestro caso siempre por vía oral, se comprueba el número de oscilaciones registradas cada período de media hora. Hemos utilizado en estas experiencias, una batería de cinco cajas oscilantes. Cada dosis de cada uno de los productos ensayados (Pemolina-Magnesio y Sulfato de Anfetamina) ha sido ensayada en cinco grupos de tres ratones, situando respectivamente cada grupo en cada una de las cinco cajas. Los resultados que se consignan, por horas, constituyen la suma de los movimientos registrados durante dicho lapso de tiempo en el total de las cinco cajas empleadas para cada dosis. Los ratones, de alrededor de 20 gramos de peso, procedieron todos del mismo criadero y se encontraban siempre en iguales condiciones ambientales.

PRUEBA DE EXPLORACIÓN. — En esta prueba, planeada según las directrices señaladas por BOISSIER y SIMON, empleamos un tablero provisto de 16 agujeros de 3 cm de diámetro regularmente dispuestos, al cual hemos acoplado un sis-

tema de células fotoeléctricas para facilitar el recuento. La prueba consiste en depositar suavemente un ratón en el centro de dicho tablero y observar cuántas veces introduce la cabeza en los agujeros, contando el número de veces que lo hace cada minuto, siempre que haya habido un desplazamiento del animal, durante un período de cinco minutos en total. Como es lógico debe evitarse todo ruido o movimiento que distraiga la atención de los animales durante la práctica de la prueba, que será llevada a cabo siempre en idénticas condiciones ambientales. La observación se prolonga sólo cinco minutos porque, según los autores citados, el deseo de conocer y explorar el terreno en el animal dura sólo dicho período de tiempo, pasado el cual persiste una actividad basal muy limitada. En esta prueba tanto la Pemolina-Magnesio como el sulfato de anfetamina han sido administrados respectivamente en suspensión o solución acuosa por vía intraperitoneal, tres horas antes del inicio de la misma.

PRUEBA DEL LABERINTO. — Hemos utilizado el Laberinto tipo III de LASHEY, construido en madera y sin fondo. De esta forma, al colocarlo sobre un papel alumado o sobre una fina capa de arena queda constancia de los errores cometidos por el animal en cada intento de recorrido. Para la práctica de esta prueba hemos empleado ratas, de unos 150 gramos procedentes del mismo criadero que, durante las 24 horas anteriores al primer ensayo han sido mantenidas en jaulas individuales con sólo 5 g de comida por animal y agua sin limitación. La prueba se inicia poniendo al animal en el punto de llegada del laberinto con comida abundante sólo durante 3 minutos, después de lo cual se le inyecta el producto a ensayar por vía intraperitoneal. Transcurridas 3 horas —durante las cuales el animal es sometido a un ayuno total— se sitúa la rata en el punto de partida del laberinto y se la deja que

lleve a cabo dos intentos seguidos anotando el tiempo invertido y los errores cometidos en cada uno de ellos. El tiempo máximo que se les concede para cada intento es de 5 minutos. Al final de cada uno de los dos intentos se les permite comer en la meta durante 1 minuto. Se dejan luego dos horas sin comida y finalmente se les permite comer durante media hora sin limitación, antes de pasarles de nuevo a sus respectivas jaulas donde se les facilita su ración de 5 g hasta el día siguiente, en que se repiten los intentos, y así sucesivamente.

PRUEBA CON ÓRGANO AISLADO.—Las acciones vegetativas de ambos productos han sido estudiadas *in vitro* en el conducto deferente aislado de rata. Según los trabajos de LAPORTE y col. el deferente aislado de rata, en líquido de Krebs, responde de manera regular y proporcional a las dosis de los agentes simpaticomiméticos directos, y de modo más irregular a los indirectos. Ahora bien, cuando se utilizaba el deferente de un animal previamente reserpinizado se observa como persiste la respuesta a los simpaticomiméticos directos mientras que los indirectos no son capaces de provocar una contracción ni a concentraciones muy elevadas. Por otra parte se ha podido comprobar cómo diversos agentes como la cocaína (13) o la desmetilimipramina (5) son capaces de potenciar los efectos ejercidos por los simpaticomiméticos directos, mientras que no modifican o, por el contrario, inhiben las respuestas a los indirectos. El conducto deferente aislado constituye, por lo tanto, un sencillo y excelente dispositivo farmacológico, extraordinariamente útil para el análisis de las acciones adrenérgicas.

Resultados

PRUEBA DE ACTIVIDAD MOTORA. — En las tablas I y II y en la figura 1 pueden observarse los resultados obtenidos con

TABLA I.

Número de oscilaciones registradas cada hora en las cajas basculantes conteniendo grupos de tres ratones a los que se han administrado distintas dosis de Anfetamina.

HORAS	10 mg/kg	25 mg/kg	50 mg/kg
1	315 315	493 493	549 549
2	506 821	564 1057	395 944
3	493 1314	440 1497	281 1225
4	328 1642	192 1689	408 1633
5	109 1751	207 1896	307 1940
6	32 1783	280 2176	223 2163
7	25 1808	13 2189	227 2390
8	10 1818	10 2199	157 2547
TOTAL	1818	2199	2547

TABLA II.

Número de oscilaciones registradas cada hora en las cajas basculantes conteniendo grupos de tres ratones a los que se han administrado distintas dosis de Pemolina-Magnesio.

HORAS	25 mg/kg	50 mg/kg	100 mg/kg
1	4 4	87 87	125 125
2	7 11	89 176	451 576
3	16 27	239 415	431 1007
4	24 51	329 744	347 1354
5	4 55	543 1287	461 2315
6	5 60	137 1424	627 2942
7	5 65	489 1913	567 3509
8	9 74	250 2163	495 4004
TOTAL	74	2163	4004

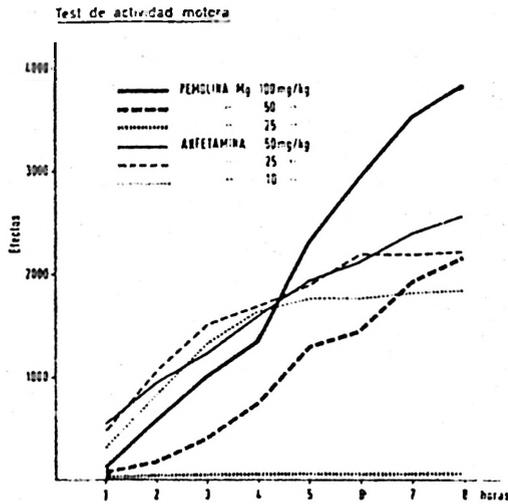


FIG. 1. Representación gráfica de los resultados acumulados expresados en las tablas I-II.

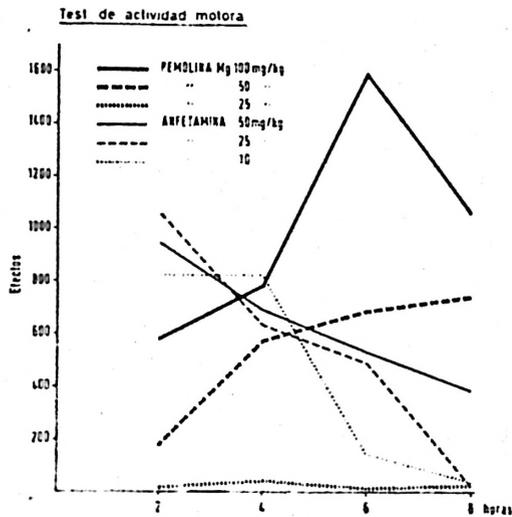


FIG. 2. Representación gráfica de la actividad motora provocada en el ratón por dosis distintas de Anfetamina o de Pemolina-Magnesio expresadas por períodos parciales de dos horas.

la administración de 10, 25 ó 50 mg/kg de sulfato de anfetamina, o de 25, 50 ó 100 mg/kg de Pemolina-Magnesio. Si analizamos los efectos ejercidos por la Anfetamina veremos que su intensidad

no difiere mucho con las tres dosis utilizadas y que —como puede verse en la figura 2 en la que se indican gráficamente los resultados parciales por períodos de dos horas— aquéllos son máximos durante las dos primeras horas para desaparecer por completo, con las dos dosis más pequeñas, transcurridas las seis primeras horas, momento en el cual los efectos producidos por la dosis mayor de las empleadas (50 mg/kg) son ya escasos.

Los efectos ejercidos por las tres dosis utilizadas de Pemolina-Magnesio son marcadamente distintos (tabla II y fig. 1) con 25 mg/kg, el efecto total es prácticamente nulo. Con 50 mg/kg la motilidad total observada en los animales ha sido del orden de la provocada por las dosis de Anfetamina ensayadas, mientras que 100 mg/kg ejercen unos efectos mucho mayores. Por otra parte, el momento de presentación de dichos efectos difiere

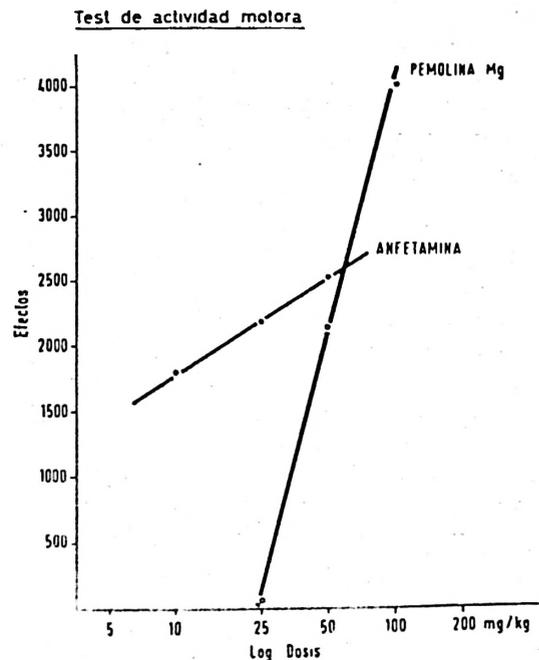


FIG. 3. Relación a escala semilogarítmica, entre las dosis administradas de Anfetamina o de Pemolina-Magnesio y los efectos observados sobre la actividad motora del ratón.

por completo del que se da en el caso de la anfetamina. En efecto, los efectos ejercidos por la Pemolina-Magnesio son prácticamente nulos o muy limitados durante las dos primeras horas (fig. 2) para llegar a alcanzar un máximo de actividad hacia las seis horas persistiendo todavía de manera marcada a las ocho horas de su administración.

En la figura 3, pueden observarse las respectivas relaciones de dosis-efectos. La pendiente de ambas rectas es muy distinta, siendo desde luego mucho más pronunciada para la Pemolina-Magnesio que para la Anfetamina.

PRUEBA DE EXPLORACIÓN. — La Anfetamina se ha mostrado poco activa como

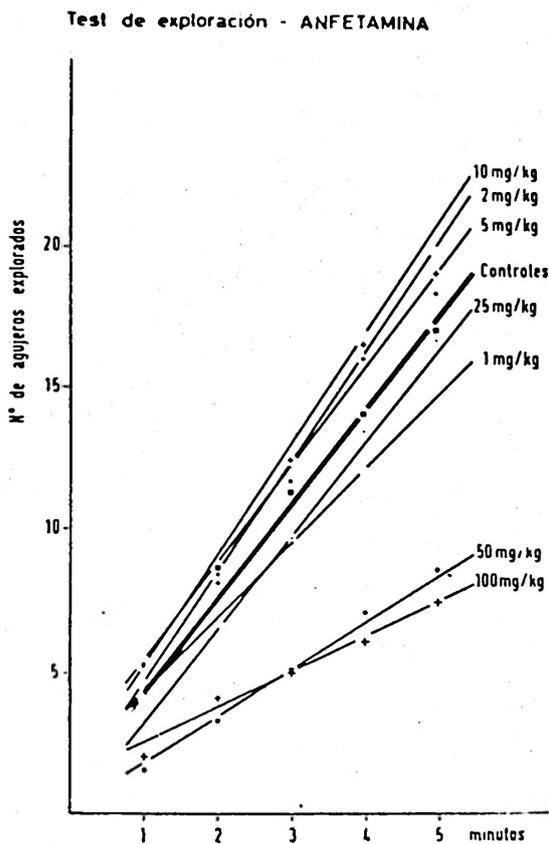


FIG. 4. Test de exploración - Anfetamina. Efectos de la Anfetamina, administrada a distintas dosis, sobre la actividad exploratoria del ratón.

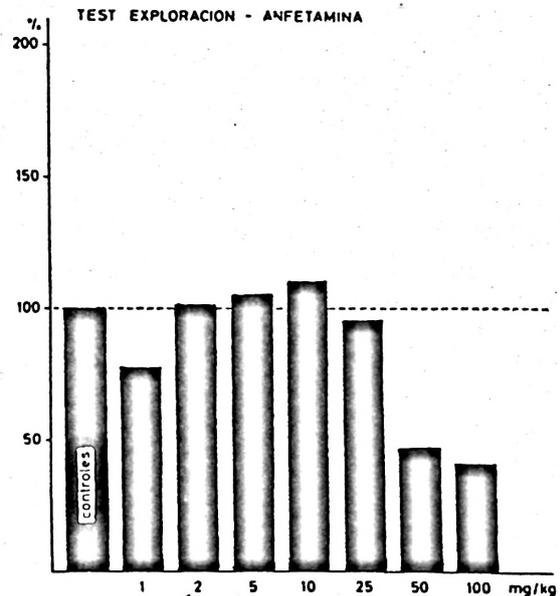


FIG. 5. Representación gráfica de los efectos acumulados de distintas dosis de Anfetamina sobre el test de exploración.

posible modificador de la conducta de los animales en esta prueba. Señalaremos ante todo que los animales sin tratamiento previo muestran poca movilidad con escasas exploraciones y en todo caso muchas de ellas consecutivas en un mismo agujero, sin que medie desplazamiento alguno entre una y otras en tal caso. Los animales tratados con Anfetamina muestran una gran movilidad pero permanecen mucho tiempo en los bordes del tablero y sólo observan los bordes de los agujeros sin introducir claramente la cabeza en los mismos. Desde un punto de vista cuantitativo (fig. 4) podemos ver cómo sólo dosis del orden de 2 a 10 mg/kg aumentan, si bien en forma muy poco notable el número de exploraciones efectuadas por los animales durante el período de observación. Dosis mayores más bien tienden a deprimir la actividad de los animales, en especial cuando se alcanzan los 50 ó 100 mg/kg (figura 5).

Los resultados obtenidos con la administración de Pemolina-Magnesio son completamente distintos. Los animales presentan también un aumento de la movilidad pero se interesan poco por los bordes e introducen claramente la cabeza, en algunos casos varias veces segui-

das en el mismo agujero. En la figura 6 —que resume los datos recogidos en lotes formados por 16 animales para cada dosis— puede observarse el gran aumento de exploraciones efectuadas ya con 10 mg/kg (exactamente un 43,6 por 100 de aumento de actividad global), que llegan casi a duplicarse (91,2 y 93,1 por 100 respectivamente) cuando las dosis han sido de 25 y 50 mg/kg. Al aumentar aún más la dosis (100 mg/kg) el aumento de actividad resulta menos considerable (60,4 %) si bien, al contrario de lo que sucede con la Anfetamina, no hemos observado, con las dosis empleadas, una disminución de la actividad exploratoria (fig. 7).

PRUEBA DEL LABERINTO.—Trabajando en las condiciones señaladas para esta prueba los animales controles no llegan a alcanzar la meta, en el plazo que se les concede de cinco minutos. La Anfetamina no mejora en absoluto los resultados de los controles (fig. 8). Podría

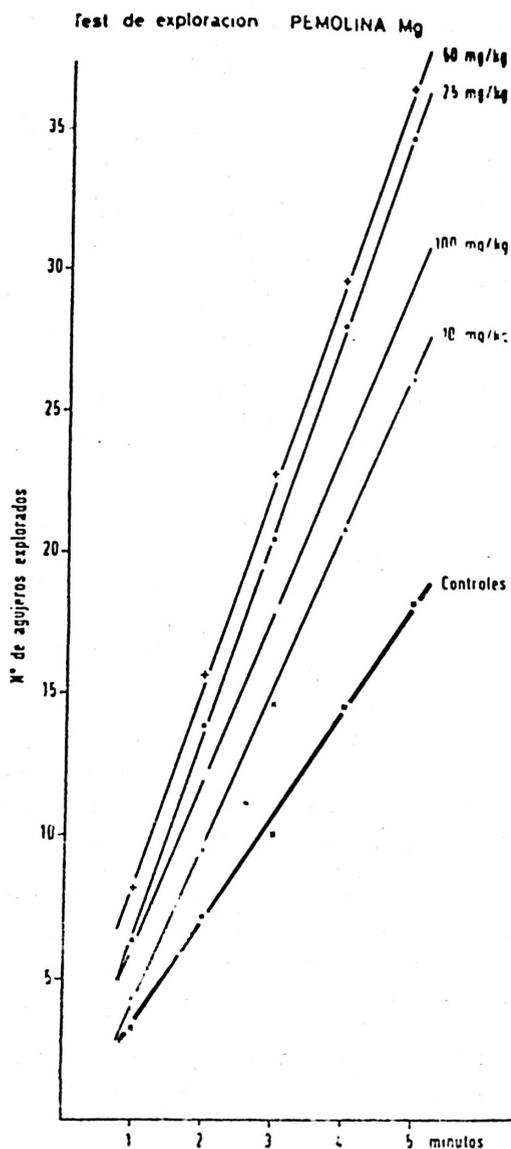


FIG. 6. Efectos de la Pemolina-Magnesio, administrada a distintas dosis, sobre la actividad exploratoria del ratón.

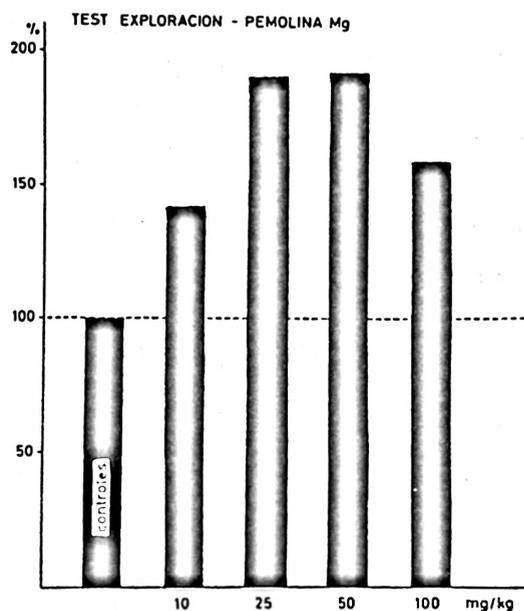


FIG. 7. Representación gráfica de los efectos acumulados de distintas dosis de Pemolina-Magnesio sobre el test de exploración.

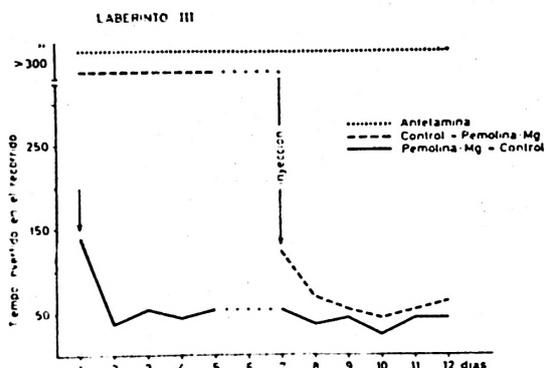


FIG. 8. Efectos de la Anfetamina o de la Pemolina-Magnesio sobre el tiempo invertido por la rata en la prueba del laberinto.

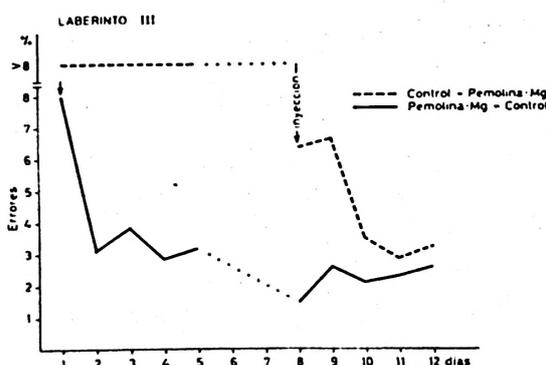


FIG. 9. Efectos de la Pemolina-Magnesio sobre el número de errores en que incurre la rata en la prueba del laberinto.

pensarse que quizá la Anfetamina no muestra sus eventuales efectos por ser éstos contrarrestados por sus acciones anorexígena e inhibidora de la olfacción, todo lo cual dificulta o disminuye el interés de los animales por alcanzar el objetivo. Pero la conducta de los animales inyectados con dicha sustancia no apoya esta suposición ya que aquéllos se mueven continuamente de forma incoherente y muestran una tendencia a mirar por encima de las paredes del laberinto.

La Pemolina-Magnesio proporciona, en cambio, resultados muy espectaculares en esta prueba. Ya a partir del primer día de su administración los anima-

les con ella tratados (fig. 8) efectúan el recorrido en tiempos muy bajos, y el número de errores es relativamente escaso para ir descendiendo todavía más en los días sucesivos. Debe hacerse constar, asimismo, que si al cabo de una semana seguida de ensayos se dejan de tratar los animales que hasta entonces lo fueron y se inicia el tratamiento de las ratas hasta entonces utilizadas como control, estas últimas —como puede apreciarse en la figura 9— empieza a efectuar el recorrido completo con tiempos bajos y escasos errores mientras que los animales ahora ya no tratados siguen también completando rápidamente el recorrido con escaso número de errores.

PRUEBA EN EL DEFERENTE AISLADO. — El deferente aislado de rata responde con contracciones sostenidas y algo irregulares, pero en todo caso proporcionales a la dosis, cuando se añaden al baño cantidades distintas de Anfetamina como prototipo de agente simpaticomimético indirecto (fig. 10). Por el contrario el mismo preparado no responde en absoluto a la presencia en el baño de concentraciones de Pemolina-Magnesio hasta de 1×10^{-1} g/ml, es decir cien veces superiores a las de anfetamina que empiezan a mostrar alguna actividad. Obsérvese, por otro lado, en la misma figura 10 cómo la adrenalina provoca contracciones rápidas, intensas y regulares incluso con concentraciones de 1×10^{-7} g/ml. Otra de las características propias de la Anfetamina es la de que potencia, a dosis por sí solas totalmente ineficaces, los efectos provocados por la adrenalina o la noradrenalina en el mismo preparado. En la figura 11 puede verse cómo las respuestas a una dosis constante de adrenalina resultan incrementadas cuando, dos minutos antes de la adición del agonista al baño, se han puesto en el mismo concentraciones tan pequeñas de anfetamina como de 5×10^{-10} g/ml. Esta potenciación es asimismo proporcional a

la concentración de anfetamina presente como puede apreciarse en la misma figura 11.

Con la Pemolina-Magnesio se ha observado también un cierto grado de potenciación pero para que ésta sea evidente deben alcanzarse concentraciones de Pemolina del orden del 2×10^{-4} a 1×10^{-6} g/ml, es decir, unas diez mil veces mayores que la mínima actividad de Anfetamina (fig. 12). Señalaremos, finalmente, que la potenciación es en estos casos muy fugaz, es decir, que después de efectuadas un par de concentraciones sin nueva adición de Anfetamina o de Pemolina-Magnesio en el baño el preparado vuelve a su sensibilidad propia original (fig. 13).

Discusión

En las tres pruebas efectuadas para estudiar los efectos ejercidos por la administración de Anfetamina o de Pemolina-Magnesio sobre la conducta psicomotora del animal de experimentación se han obtenido, pues, resultados muy distintos con uno u otro producto. Ciertamente es que en la prueba de actividad motora ambas sustancias se muestran activas, pero tanto el aspecto de las respectivas curvas dosis-efectos, como el tiempo en que una y otra sustancia tardan en originar sus efectos máximos ya nos hacen pensar que tienen mecanismos de acción diferentes en uno u otro punto. Por otra parte, tanto en la prueba de exploración como en la del laberinto, la Anfetamina se ha mostrado prácticamente inactiva, en contraste con los notables efectos ejercidos por la Pemolina. Señalemos a este respecto que nuestros resultados sólo vienen a confirmar los ya citados anteriormente por lo que se refiere a la Pemolina, y algunos de los muy numerosos y contradictorios existentes sobre la influencia ejercida por la anfetamina sobre la capacidad de aprendizaje y el grado de atención. Véanse,

por ejemplo, desde el punto de vista de la experimentación animal los trabajos de EWING y col., CARLSSON y col. y KARLI y, desde el punto de vista clínico TALLAND y QUARTON DE WEINER y ROSS, etcétera, en todos los cuales se señala que la Anfetamina ejerce efectos más bien desfavorables sobre dichos aspectos de la actividad psíquica.

El análisis de las eventuales acciones adrenérgicas de la Pemolina-Magnesio ha dado resultados también completamente distintos a los que proporciona la Anfetamina. En efecto, la Pemolina-Magnesio está desprovista de toda acción simpaticomimética directa o indirecta, en el deferente aislado de rata. En este preparado el único fenómeno observado con concentraciones muy elevadas de la misma ha sido el de una potenciación de los efectos de la adrenalina, para lo cual se requieren, sin embargo, dosis de unas diez mil veces superiores a las activas de anfetamina en el mismo sentido.

En conclusión, nuestros resultados, al poner de relieve efectos específicos de la Pemolina-Magnesio, sobre la actividad psicomotora de los animales a dosis en que la anfetamina es inactiva, siendo ésta, en cambio, mucho más activa como agente adrenérgico, apoyan la suposición de que dicho producto, al lado de una acción excitante motora, ejerce otras acciones sobre el psiquismo que nada tienen que ver con las producidas por los fármacos estimulantes del tipo de la Anfetamina.

Resumen

Se estudian las acciones de la Anfetamina y de la Pemolina-Magnesio frente a diversos «tests» con objeto de demostrar las diferencias existentes entre ellas. La acción motora de ambas sustancias, ensayada mediante el método de las cajas oscilantes, es claramente distinta. El incremento de actividad que se observa en los ratones tras la administración

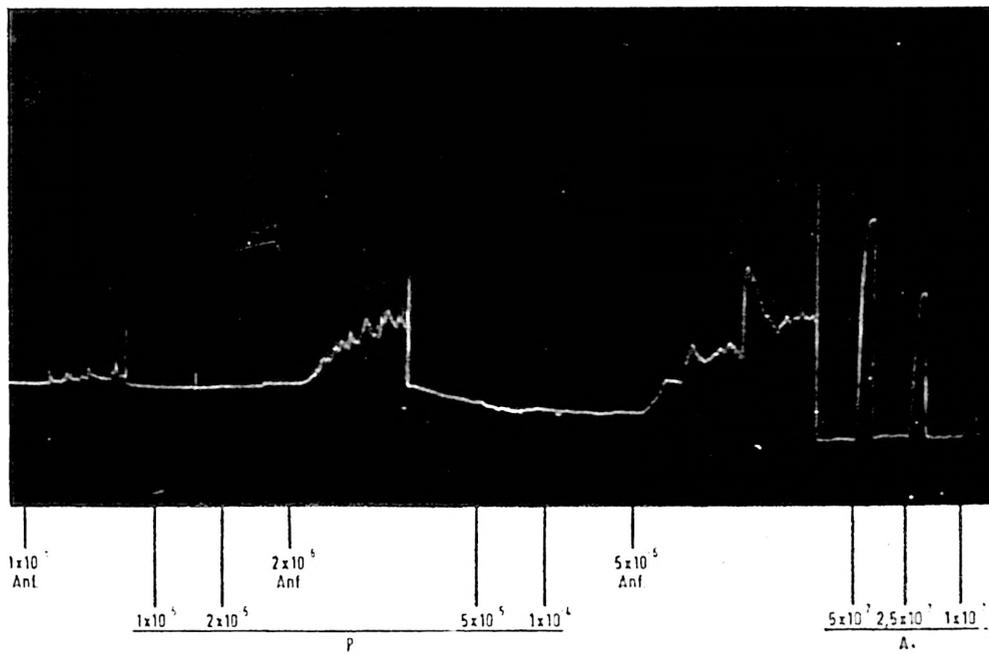


FIG. 10. Conducto deferente aislado de rata. Obsérvense las respuestas irregulares a distintas concentraciones de anfetamina (Anf.), las contracciones rápidas y proporcionales a la concentración de adrenalina (A) y la falta de respuesta a la Pemolina-Magnesio (P) aún a altas concentraciones.

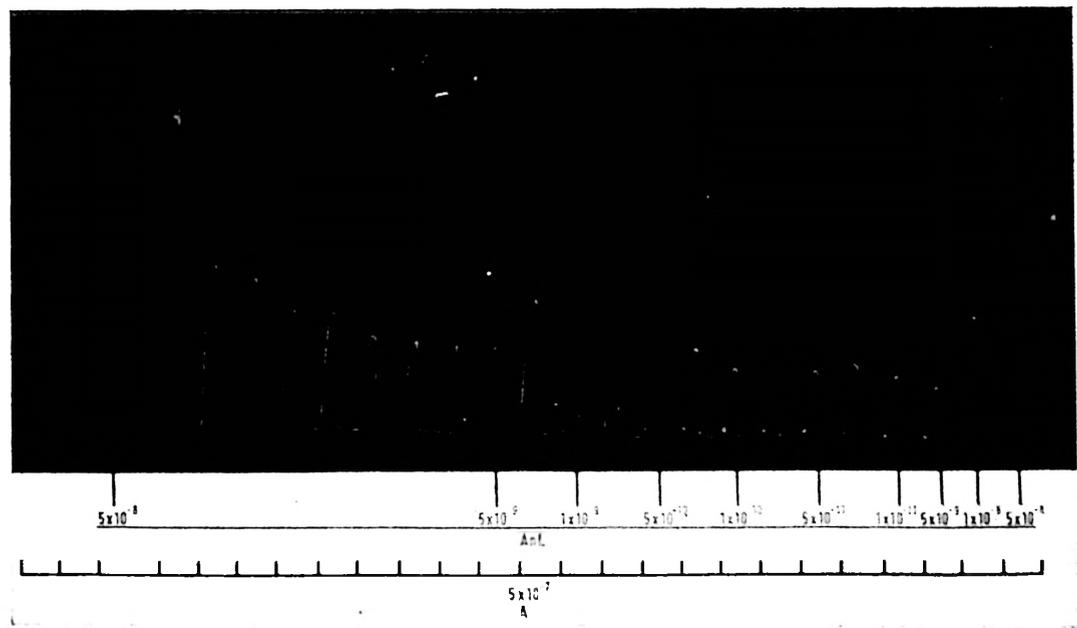


FIG. 11. Conducto deferente aislado de rata. Respuestas a una dosis constante de adrenalina (A) incrementadas por la previa adición al baño de anfetamina (Anf.), de modo proporcional a la concentración de esta última sustancia.

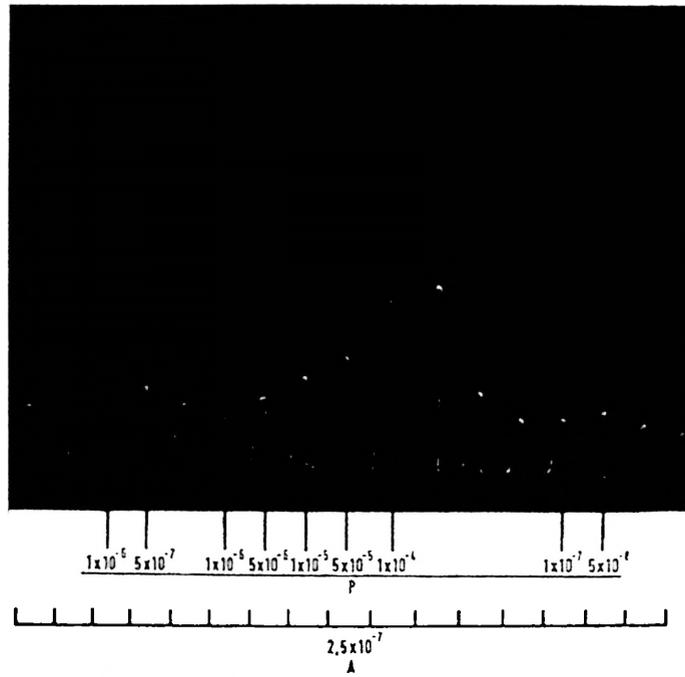


FIG. 12. Conducto deferente aislado de rata. Respuestas a una dosis constante de adrenalina (A) incrementadas por la previa adición al baño de altas concentraciones de Pemolina-Magnésio (P).

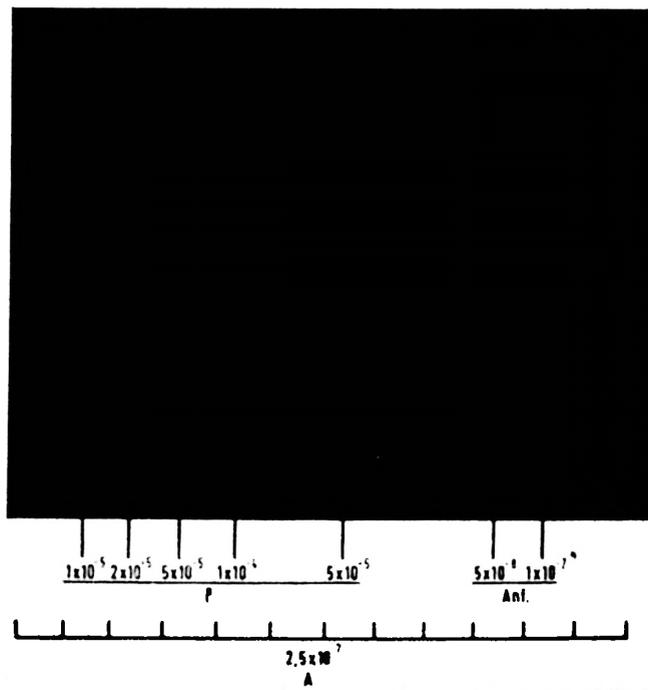


FIG. 13. Conducto deferente aislado de rata. Respuestas a una dosis constante de adrenalina (A) incrementadas por la previa adición al baño de anfetamina (Anf) o de concentraciones más elevadas de Pemolina-Magnésio (P).

de Anfetamina es rápido, pero asimismo pasajero, mientras que con la Pemolina-Magnesio el efecto aparece más tardíamente y alcanza su máximo a las 6 horas. Las acciones que se presentan en las pruebas exploratorias (ratones) y del laberinto (ratas) difieren notablemente; la Anfetamina tiene un efecto escaso o nulo, que contrasta con el marcado efecto demostrado para la Pemolina-Magnesio. En el conducto deferente aislado de rata, la Pemolina-Magnesio no tiene ningún efecto simpaticomimético directo o indirecto, en tanto que la Anfetamina muestra la última de estas acciones; ambas potencian las catecolaminas, pero la primera a dosis muy superiores a la segunda.

Summary

Experimental study concerning the psychomotor activity of Magnesium-Pemoline

The differences on the motor activity, psychoactive effects and possible mechanism of action of both Amphetamine and Magnesium-Pemoline have been studied. Motor activity has been assayed in the mouse with the «oscillating cage» method and the exploratory test. The latter and the maze test with the rat have also been used to evaluate the psychoactive effects of the drugs. The mechanism of action has been studied on the isolated rat vas deferens preparation.

According to the results obtained, the influence on the motor activity of both drugs seems to be clearly different. Following the administration of Amphetamine, the action appears quickly, but is very transient. Following Magnesium-Pemoline the effect was not so quick, but it was more persistent and reached its maximum in about 6 hours. Both substances have shown very different effects on both exploratory and maze tests; while Amphetamine has a slight action or has no action at all, Magnesium-Pemoline possesses a definite action. On the isolated

rat vas deferens preparation, Magnesium-Pemoline has no direct or indirect sympathomimetic effect at all; Amphetamine shows a clearly indirect sympathomimetic effect. The potentiating effect on catecholamines have been show with both substances, but much higher concentrations of Magnesium-Pemoline than of Amphetamine are needed to see this effect.

Bibliografía

1. BOISSIER, J. R., y SIMON, P. : *Therapie*, **17**, 1225, 1962.
2. BUGARD, P. : *Presse Med.*, **68**, 1785, 1960.
3. BUGARD, P. : *Therapie*, **17**, 63, 1962.
4. CARLSSON, N. J., y DOYLE, G. A. : *Psychopharmacol.* (Berl), **8**, 157, 1965.
5. CUENCA, E., RODRÍGUEZ, L., y VALDECASAS, F. G. : *Com. IX Reunión Soc. esp. Ciencias Fisiol.*, Pamplona, 1965 (en prensa).
6. DUREMAN, E. I. : *Clin. Pharmacol, Therap.*, **3**, 163, 1962.
7. DUREMAN, E. I. : *Clin Pharmacol. Therap.*, **3**, 29, 1962.
8. DUVAL, D., y STERNE, J. : *Therapie*, **15**, 1256, 1960.
9. EWING, P. L., MOORE, B. M., y MOORE, W. T. : *J. Phar. exp. Therap.*, **105**, 343, 1952.
10. GERMANO, G. : *Therapie*, **19**, 711, 1964.
11. GLASKY, A. J., y SIMON, L. N. : *Science*, **151**, 702, 1966.
12. KARLI, P. : *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **22**, 344, 1960.
13. LAPORTE, J., JANE, F., y VALDECASAS, F. G. : *Com. IX Reunión Soc. esp. Ciencias Fisiol.*, Pamplona, 1965 (en prensa).
14. LIENERT, G. A., y JANKE, W. : *Arzneimittel Forsch.*, **7**, 436, 1957.
15. MONTANARO, N., y BABBINI, M. : *Psychopharmacol.*, **7**, 321, 1965.
16. PLOTNIKOFF, N. : *Science*, **151**, 703, 1966.
17. SCHMIDT, L. : *Arzneimittel. Forsch.*, **6**, 423, 1956.
18. TALLAND, G. A., y QUARTON, G. C. : *Psychopharmacol.*, **7**, 379, 1965.
19. WEINER, H., y ROSS, S. : *Psychopharmacol.*, **3**, 44, 1962.

