

PLUTARCO NARANJO y ENRIQUETA DE NARANJO

Influencia de drogas psicotrópicas sobre crecimiento y reproducción

Separata de "Archivos de Criminología, Neuro-Psiquiatría y
Disciplinas Conexas". Julio - Septiembre de 1962.

Vol. X, Nº 39



EDIT. CASA DE LA CULTURA ECUATORIANA
QUITO - 1962

INFLUENCIA DE DROGAS PSICOTROPICAS SOBRE CRECIMIENTO Y REPRODUCCION

Dr. PLUTARCO NARANJO y

Dra. ENRIQUETA DE NARANJO

Dpto. de Farmacología, Universidad Central y
Laboratorios L.I.F.E., Quito.

Klüver y Bucy (1), en 1934, descubrieron que, al extirpar los lóbulos, temporales, los animales, por agresivos que hubiesen sido, se volvían por una parte, mansos y plácidos y por otra, hiperfágicos e hipersexuales. Más tarde Schreiner y Kling (2) encontraron que estos efectos se producían no sólo al extirpar íntegramente los lóbulos temporales sino también al destruir sólo la corteza piriforme de dicho lóbulo, así como el complejo amigdalino o el núcleo medio ventral hipotalámico. Thompson y Walker (3), en un trabajo que es parcialmente confirmatorio de los anteriores, demostraron que los efectos antes mencionados aparecen también cuando se destruye sólo el complejo amigdalino o el uncus. Más recientemente, Miller (4) logró destruir sólo el núcleo medio ventral hipotalámico encontrado que las ratas se volvían insacia-

bles y cuando tenían alimentos a disposición aumentaban considerablemente de peso.

Efectos parcialmente parecidos a los provocados por la destrucción del núcleo medio ventral hipotalámico o de las estructuras del sistema límbico antes mencionadas han sido observados en animales o pacientes humanos sometidos a tratamiento con drogas tranquilizadoras (5). Así por ejemplo, Larsen (6), al hacer estudios sobre toxicidad crónica de la benactizina, ha encontrado un aumento de peso de las ratas. Hollister (7), en pacientes humanos, bajo tratamiento crónico con clorpromazina, observó, casualmente, aumentos de hasta 40 y 60 libras. Estos pacientes denotaron aumento de apetito y polidipsia. El aumento de peso, según este autor, se debería en parte a retención de agua. Tanto Kinross (8) como Klive y colab. (9) han observado que, en los pacientes con tratamiento tranquilizante, aumentaba el apetito sexual aunque los hombres, bajo acción de dosis altas de clorpromazina o reserpina podían, parcialmente, sufrir de impotencia.

Preston (10) y otros autores (5, 11, 12) han encontrado que los sitios primarios de acción de las drogas psicotrópicas lo constituyen ciertas estructuras tanto del sistema reticular como del sistema límbico; en este último sistema las drogas tranquilizadoras actuarían inhibiendo precisamente la corteza piriforme y los núcleos amigdalinos.

El que las drogas tranquilizadoras provoquen aumento del apetito y de la actividad sexual ha sido una observación más bien casual en el curso del tratamiento de pacientes sometidos a muy distintas condiciones de vida. El presente trabajo se efectuó con el propósito de estudiar la influencia sobre el aumento de peso en animales tiernos, en crecimiento, y sobre su reproducción, cuando sometidos a condiciones muy similares de vida se les administraba drogas psicotrópicas o anorexiantes.

MATERIALES Y METODOS

La investigación se realizó en ratones jóvenes a los cuales se les sometió a tratamiento a partir de los 10 gm de peso corporal, al cual llegan aproximadamente a las 4 semanas de edad. Hasta esa época se les había mantenido con sus respectivas madres y por lo tanto tuvieron alimentación mixta (leche materna y Purina compuesta).

Se hicieron tres series experimentales:

Serie I: "Aumento de peso".—Para el estudio del aumento de peso se hicieron grupos de 10 ratones machos a los que como único líquido de consumo se les dio una solución de la droga en estudio. Con varias drogas se estudió una serie de concentraciones. Por cada cierto número de grupos hubo uno testigo a cuyos animales se les administró agua. Los animales podían beber *ad-libitum* el agua o las soluciones de drogas. Cada 48 horas se pesó a los animales así como se hizo la determinación de cuánto habían consumido tanto de alimentos como de líquido por kg. de peso por día. Cuando un animal dejó de seguir aumentando de peso durante 6 días consecutivos o, peor aún, disminuyó de peso, probablemente por enfermedad, dicho animal fue excluido del grupo y los promedios se rectificaron a partir de la fecha en que el animal había dejado de crecer regularmente.

Esto sucedió, en total, en menos del 10% de animales. El tratamiento se prolongó por 50 días, plazo en el cual los animales alcanzaron su adultez y además el aumento de peso llegó ya casi a estabilizarse.

El estudio de algunas drogas o de algunas de sus concentraciones se repitió en 2 ó 3 grupos de animales, en épocas distintas, y por consiguiente en estos casos los promedios de valores se refieren a más de 10 animales.

Serie II: "Preferencia de droga".—En esta serie se estudió si los animales desarrollaban preferencia por beber simplemente agua o alguna de las drogas. Para este objeto se hicieron dos sub-

series: en la una, a cada grupo de animales se puso a disposición un recipiente con agua y otro con solución de una droga o los dos con drogas; y en la segunda, a más de agua hubo dos fuentes cada una con una droga distinta. Las drogas se utilizaron siempre a la concentración 10^{-4} . Como en la serie anterior el peso de los animales y el consumo de líquidos y alimentos se determinó cada 48 horas.

Serie III: "Reproducción".—En esta serie no se intentó estudiar el "apetito sexual" sino más bien si las hembras se preñaban más prontamente que lo normal, por acción de drogas tranquilizadoras y por consiguiente si se reproducían con mayor rapidez. Para este objeto se hicieron grupos de sólo 5 animales, de 10 gm. de peso, 4 hembras y un macho. En todo lo demás el procedimiento seguido fue el correspondiente a la serie I. Las drogas se administraron a la concentración 10^{-4} . La experiencia se prolongó por todo el tiempo que fue necesario hasta que den a luz la totalidad de las hembras.

Dieta.—A todos los animales se les sometió a una dieta estándar consistente en una mezcla de Purina con otros alimentos en la siguiente proporción: Purina para ratones (Purina Company) reducida a polvo, 70%; harina de maíz, 11%; harina de trigo, 7,8%; avena, 5,5%; leche en polvo descremada 5,5% y aceite vegetal vitaminizado, 0,2%.

La comida, en polvo, se colocó en cantidad constante, en un dispositivo especial que impedía bastante eficientemente que los animales rieguen y desperdicien la comida y por lo tanto se introduzca un factor variable en la determinación de la cantidad ingerida por día. Iguales precauciones se tomaron con relación a los líquidos, los cuales se pusieron en botellas apropiadas con un tubo de vidrio del cual los ratones debían beber por aplicación directa de la lengua al extremo libre del tubo.

Los animales permanecieron en una cámara con temperatura regulada entre 22 y 24°C.

Drogas estudiadas.—Para este estudio se utilizaron las siguien-

tes drogas tranquilizadoras: Benactizina, como clorhidrato (Suavitil, I.C.I.), clorpromacina, como clorhidrato (Largactil, Specia), hidroxicina, como clorhidrato (Atarax, U.C.B.), perfenazina, como clorhidrato (Trilafón, Schering Corp.) y promazina, como clorhidrato (Liranol, Wyeth); una droga antidepresiva del grupo de los inhibidores de la monoamino-oxidasa, la nialamida (Niamid, Pfizer) y para comparación, una droga anorexiante, la fenmetrazina, como clorhidrato (Preludín, Boehringer).

RESULTADOS

SERIE I: "AUMENTO DE PESO". Drogas tranquilizadoras.

Con la hidroxicina, que fue la primera droga ensayada, se encontró que estimulaba el crecimiento y aumento de peso de los animales. Como puede verse en la Fig. 1 a mayor concentración de

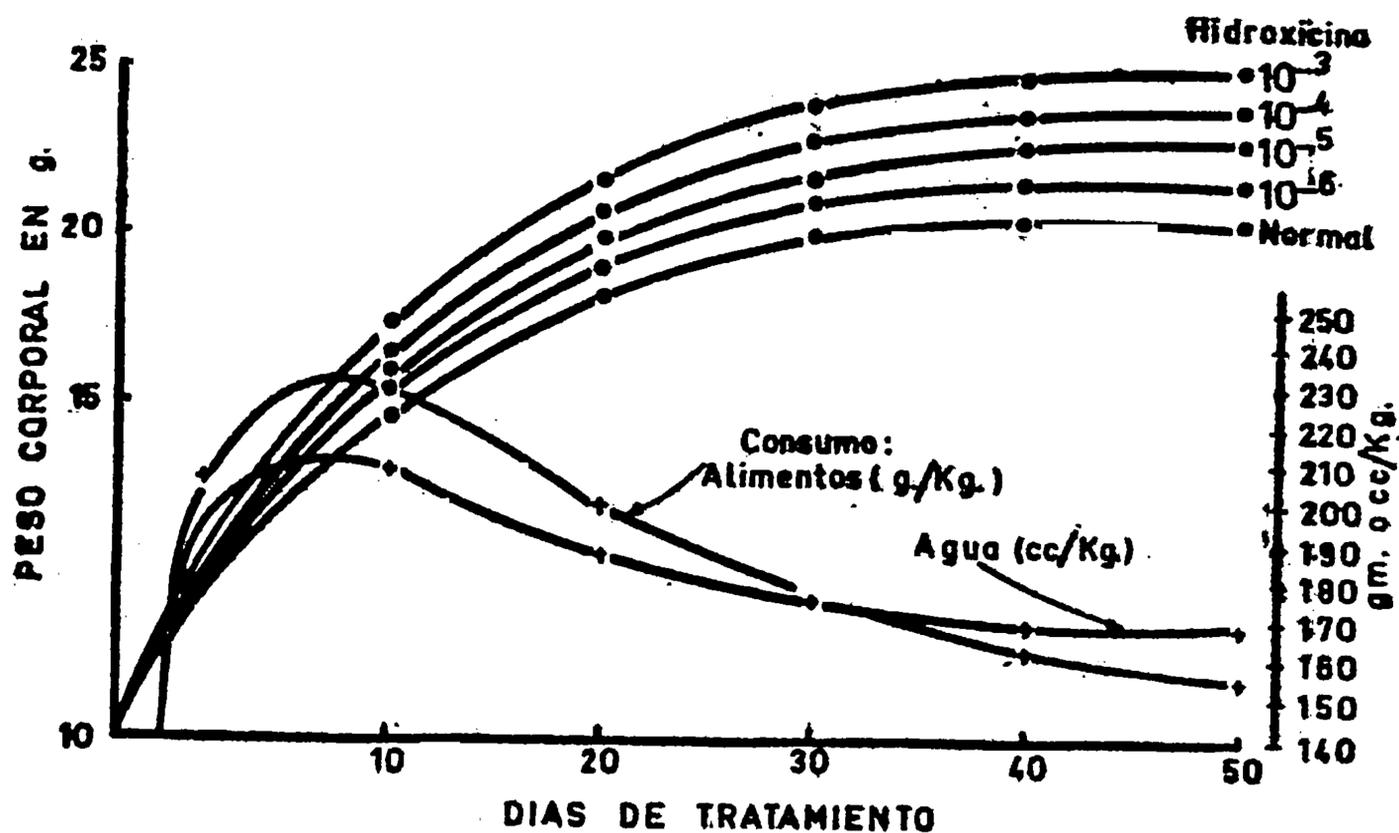


FIGURA 1

Efecto de la hidroxicina sobre el aumento de peso de ratones jóvenes.

Las curvas superiores representan el promedio de peso de grupos de 10 a 30 ratones. Los valores numéricos a la extrema derecha de las curvas representan la concentración en forma exponencial, de hidroxicina. Las 2 curvas inferiores representan promedio de cantidad consumida de alimentos o agua referidos a kg. de peso corporal, del grupo de animales testigos (normales).

la droga, dentro de los límites estudiados 10^{-6} a 10^{-3} , correspondió un mayor efecto. Sin embargo la diferencia entre los promedios de peso del grupo de animales testigos y los que bebieron la solución de hidroxicina a la concentración 10^{-6} , no fue estadísticamente significativa. El mayor aumento de peso en los animales que bebían la droga, pudo observarse desde la primera semana. Al final del período del tratamiento los ratones que bebieron hidroxicina a la concentración 10^{-3} alcanzaron un peso 15,5% más que los animales testigos ($P = < 0,01$).

En la subserie en la que se estudiaron, en forma comparativa, varias drogas tranquilizadoras, a una misma concentración, se encontró que todas produjeron un mayor aumento del peso

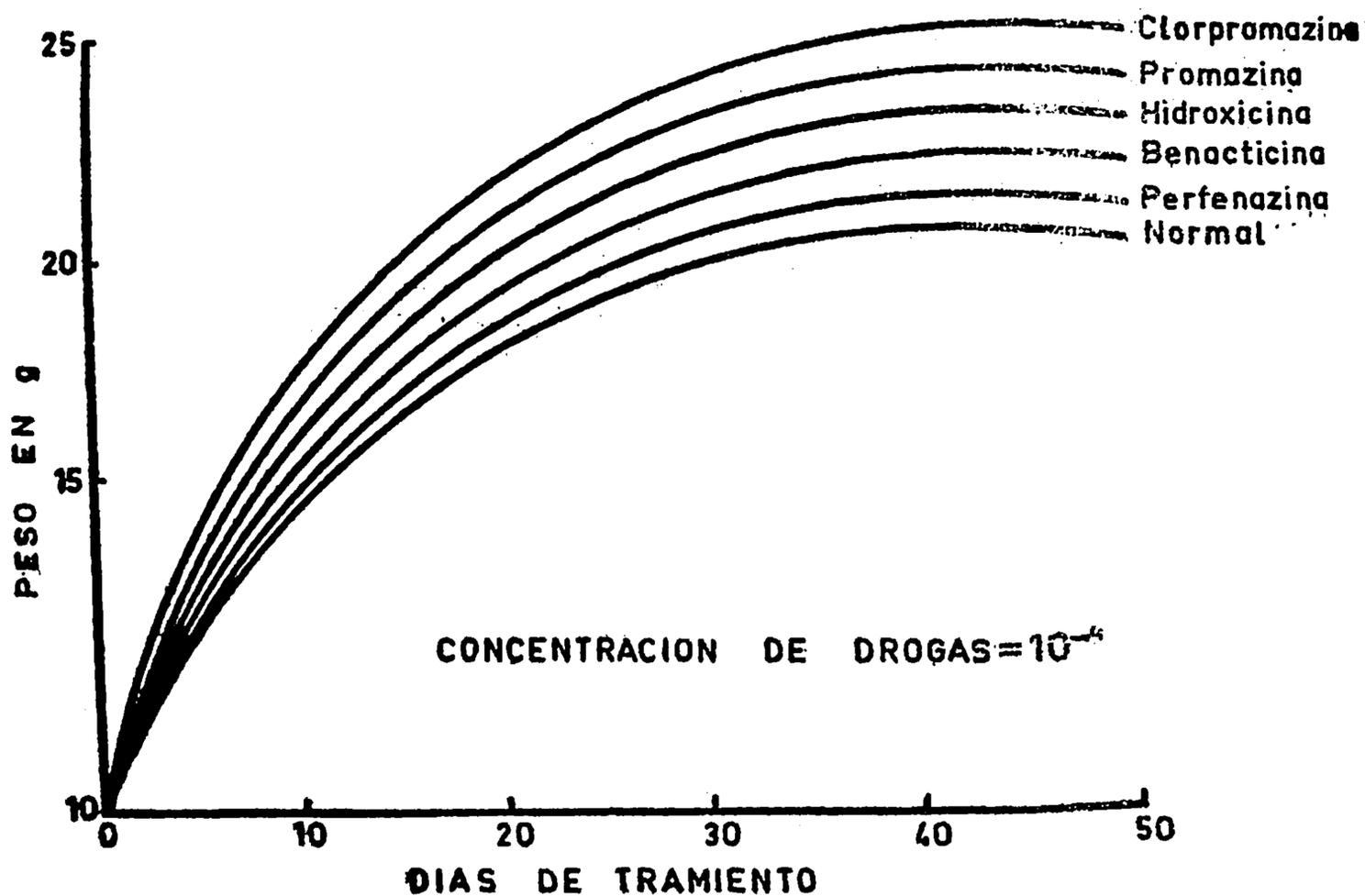


FIGURA 2

Efecto de varias drogas tranquilizadoras sobre aumento de peso de ratones jóvenes.

Cada curva representa el aumento de peso de grupos de 10 a 30 ratones que han recibido cada una de las respectivas drogas. La concentración de las drogas fue constante (10^{-4}).

en comparación a los testigos aunque cuantitativamente este efecto varió según la droga, como puede verse en la Fig. 2, en la siguiente secuencia: clorpromazina > promazina > hidroxina > benacticina > perfenazina, como: 2,6 : 2,0 : 1,6 : 1,4 : 1.

Drogas psicoestimulantes y anorexiantes.—Con la nialamida, droga inhibidora de la monoamino-oxidasa, se ensayaron 3 concentraciones: 10^{-5} , 10^{-4} y 10^{-3} . Durante las 2 primeras semanas, especialmente con las 2 concentraciones mayores se observó un mayor aumento de peso, como puede verse en la Fig. 3; pero entre los 15 y 20 días el aumento de peso comenzó a retardarse en comparación a los animales testigos y al final del período de tratamiento estos animales tuvieron un peso inferior al de los testigos. La disminución de peso fue proporcionalmente mayor a la concentración de la droga en estudio. Los animales que bebieron

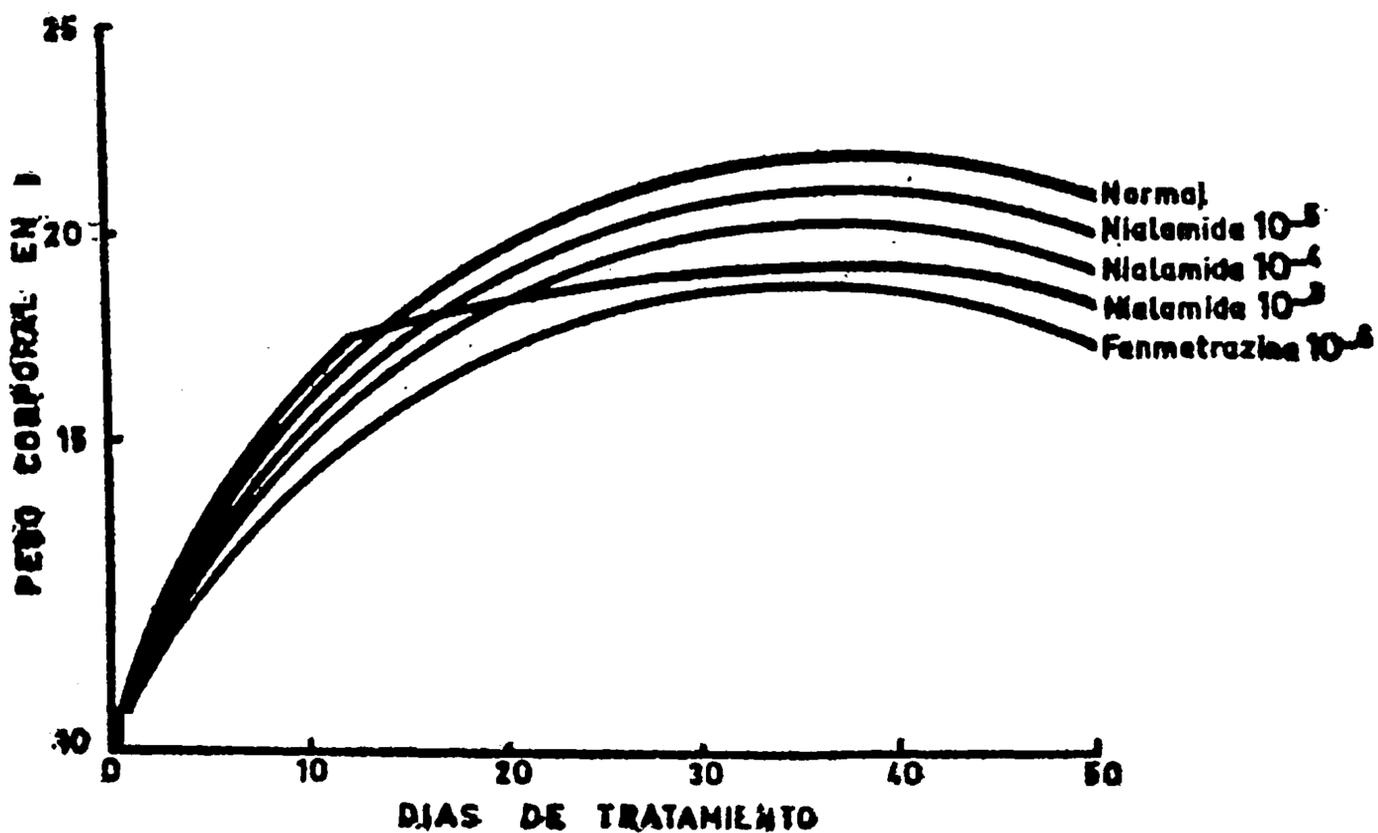


FIGURA 3

Efecto de la nialamida y la fenmetrazina sobre el aumento de peso de ratones jóvenes.

Cada curva representa el aumento de peso de grupo de 10 ratones, de los cuales unos han recibido nialamida en una de las 3 concentraciones, o fenmetrazina y el grupo testigo ha recibido agua.

la solución de nialamida a 10^{-3} llegaron a un peso 15,7% menos que los animales testigos.

En esta serie se ensayó también fenmetrazina a la concentración de 10^{-4} . Desde los primeros días se observó que los animales crecían notoriamente menos que el grupo testigo y al final del período de estudio estos animales llegaron a un peso 24,2% inferior que el de los animales testigos.

Consumo de alimento y líquidos.—En los animales testigos, como puede verse en las curvas inferiores de la Fig. 3, el consumo de alimento, calculado por kg. de peso de animal fue aumentando hasta llegar a un máximo de 244 gm/kg. en el 11º día de tratamiento. Luego, aunque el consumo absoluto por animal siguió aumentando lentamente, en relación a kg. de peso, fue disminuyendo hasta aproximadamente el 40º día después del cual se estabilizó. En cuanto al consumo de agua, en cc/kg. de peso de animal, se registró una curva parecida a la descrita para alimentos pero durante los primeros 25 días los animales consumieron un poco menos líquido que alimento. Al 11º día alcanzaron un máximo de 232 cc/kg. Después del 30º día de tratamiento el consumo de líquidos fue ligeramente superior al de alimento, estabilizándose después del 40º día, en un consumo diario de 162 cc/kg. de peso.

Los animales que bebieron hidroxicina, a distintas concentraciones, como puede verse en la Fig. 4 consumieron mayor cantidad de alimento. Aquellos que bebieron soluciones más concentradas fueron, además, los animales que alcanzaron los mayores pesos en esta serie experimental.

El consumo de líquido, es decir de la solución de hidroxicina, aunque tendió a ser ligeramente mayor, a mayor concentración, las diferencias no fueron estadísticamente significativas ni entre sí en las distintas concentraciones ni en comparación al grupo testigo.

El consumo de alimento, cuando los animales bebieron soluciones de las otras drogas tranquilizantes, fue también mayor que el correspondiente a los animales testigos. El consumo fue mayor,

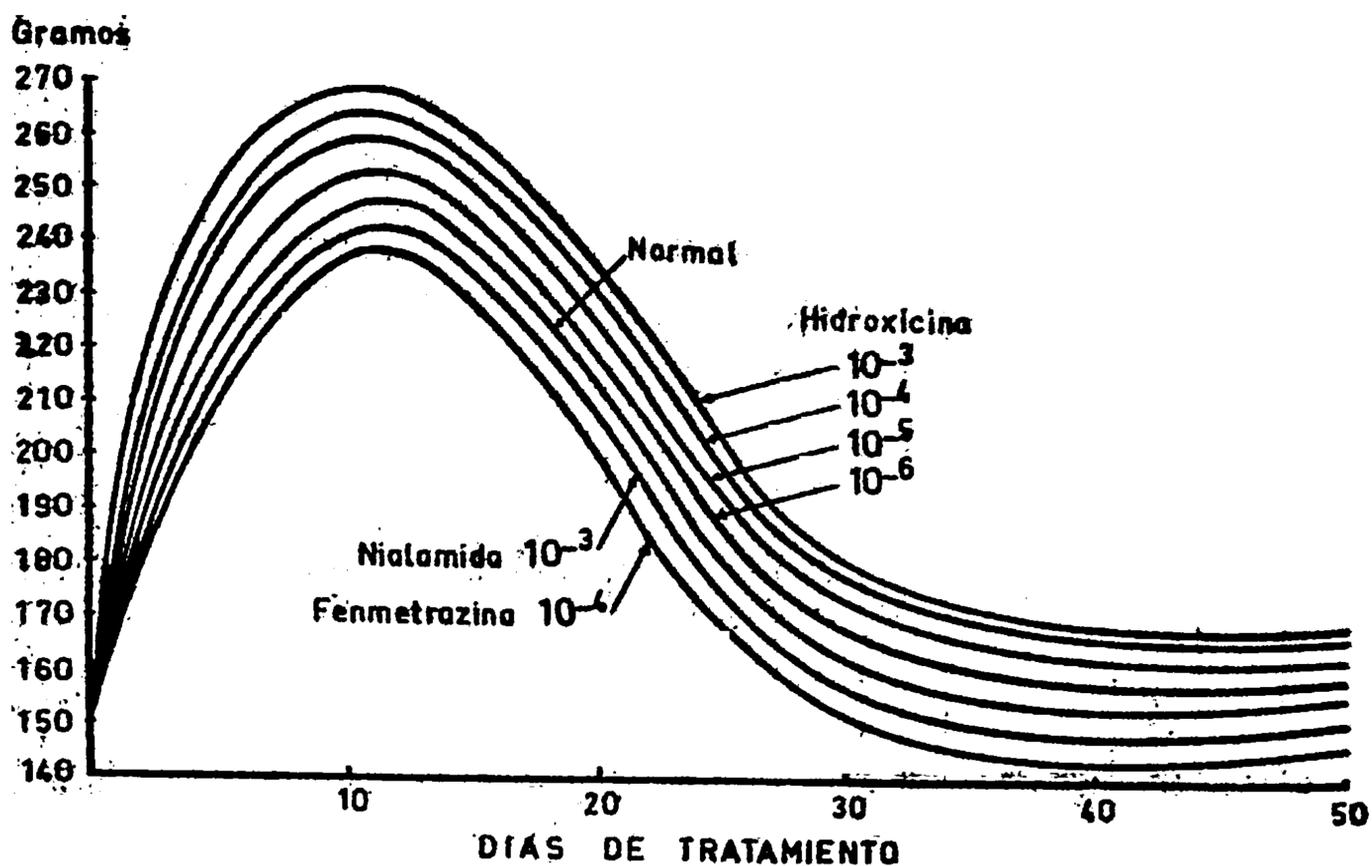


FIGURA 4

Efecto de varias drogas sobre el consumo de alimentos.

Cada curva representa el promedio diario de alimento consumido por grupos de 10 a 30 ratones sometidos a tratamiento con hidroxicina unos, nialamida o fenmetrazina otros, en las concentraciones que se expresan en la gráfica. Los alimentos consumidos se han calculado en términos de gm/kg/día.

aproximadamente en la misma proporción en la que fue mayor el aumento de peso corporal alcanzado por los ratones en relación a las distintas drogas en estudio; así por ejemplo, fue sólo ligeramente superior al consumo de los animales normales con perfenazina en tanto que con clorpromazina se observaron los más altos valores de consumo de alimentos. En cuanto a las soluciones, los valores de consumo diario fueron aproximadamente iguales entre las varias drogas y ligeramente superior al de los animales testigos, pero ninguna de las diferencias fue estadísticamente significativa.

Con nialamida y fenmetrazina y más con esta última droga, el consumo de alimentos fue inferior al de los animales testigos. En cambio, el consumo de líquidos, es decir de la solución, en el

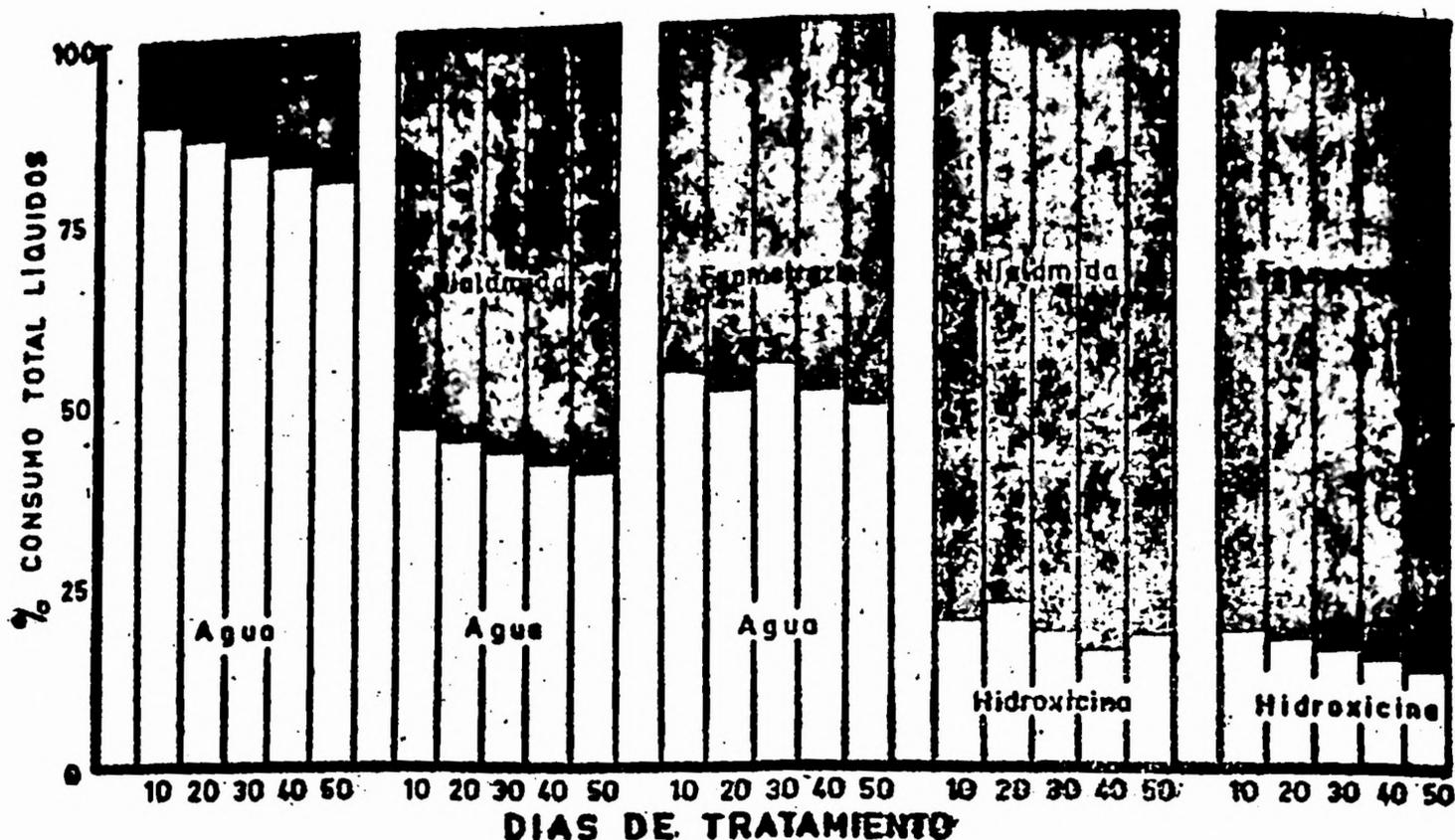


FIGURA 5

Preferencia de líquidos consumidos.

Proporción de agua o solución de droga consumida por grupos de 10 ratones. La concentración de las drogas fue siempre de 10^{-4} .

caso de la nialamida fue aproximadamente igual al del grupo testigo, en tanto que fue inferior en el caso de la fenmetrazina.

SERIE II: "PREFERENCIA DE DROGA".—Cuando los animales tuvieron a su disposición agua o solución de hidroxicina la preferencia fue bastante marcada en favor del agua. En la Fig. 5 se representa el consumo de líquidos en por ciento del total consumido. Durante los 10 primeros días los animales consumieron, del total de líquidos bebidos: 90% de agua y sólo 10% de solución de hidroxicina. En los días siguientes el consumo de solución de hidroxicina fue aumentando ligeramente hasta un 17% hacia el final de los 50 días de tratamiento.

Cuando en vez de hidroxicina los animales pudieron beber solución de nialamida, el consumo de esta solución fue ligeramente superior al de agua: 55% de nialamida y 45% de agua, durante los primeros 10 días. El consumo de solución de niala-

mida fue aumentando en los días siguientes hasta un 62% al final del período de tratamiento.

Cuando la droga en experimentación fue la fenmetrazina el consumo de agua fue ligeramente superior al de la solución de droga; 56% de agua y 44% de solución de fenmetrazina durante los 10 primeros días y con pequeñas oscilaciones durante el resto del período de tratamiento.

En los siguientes grupos se ensayó la hidroxicina frente a nialamida o fenmetrazina. Entre hidroxicina y nialamida los animales demostraron una evidente preferencia por la solución de nialamida, la que con pequeñas oscilaciones a lo largo del tratamiento fue cerca del 90% del total de líquidos ingeridos. Resultados muy semejantes se obtuvieron cuando la hidroxicina se ensayó frente a fenmetrazina, los animales prefirieron esta segunda droga, cuyo consumo equivalió aproximadamente al 90% del total de líquidos.

Los resultados de la segunda subserie se representan en la Fig. 6. Cuando los animales pudieron beber libremente agua o

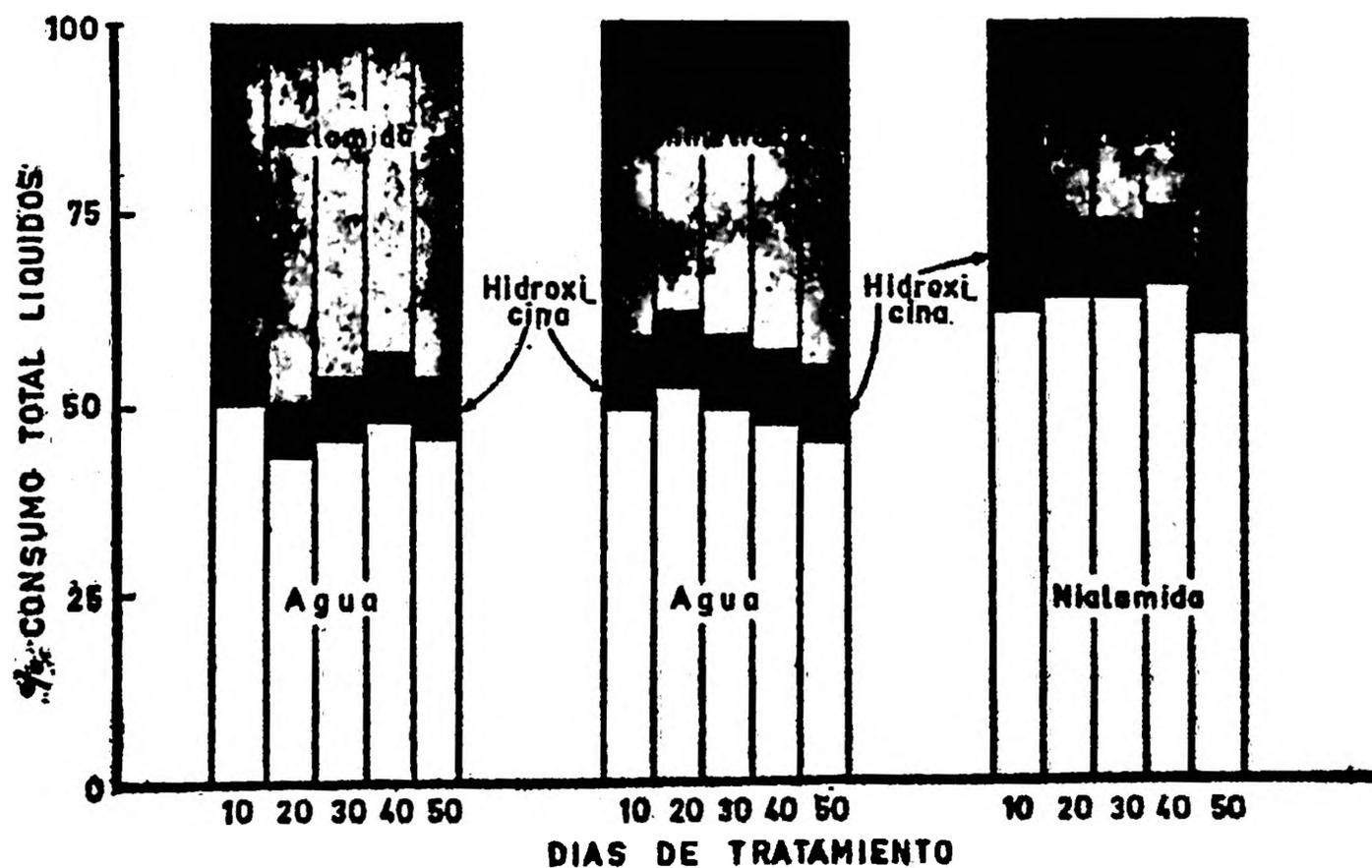


FIGURA 6.

Preferencia de líquidos consumidos.

Proporción de agua o solución de droga consumida por grupos de 10 ratones. La concentración de las drogas fue siempre de 10^{-4} .

solución de hidroxicina o de nialamida, el consumo de solución de hidroxicina fue del 6 al 8% del total de líquidos ingeridos, el resto correspondió casi por igual a agua y solución de nialamida. Cuando en vez de nialamida se utilizó fenmetrazina, los animales bebieron aproximadamente la misma cantidad que en el grupo anterior de solución de hidroxicina en tanto que de agua consumieron un poco más del 50% y el resto de solución de fenmetrazina. Finalmente cuando los animales tuvieron a su disposición sólo solución de cada una de las 3 drogas y no agua, el consumo fue mayor de solución de nialamida, algo más del 69% del total, 6 a 8% de solución de hidroxicina y el resto de solución de fenmetrazina.

SERIE III: "REPRODUCCION" —Las hembras que bebieron

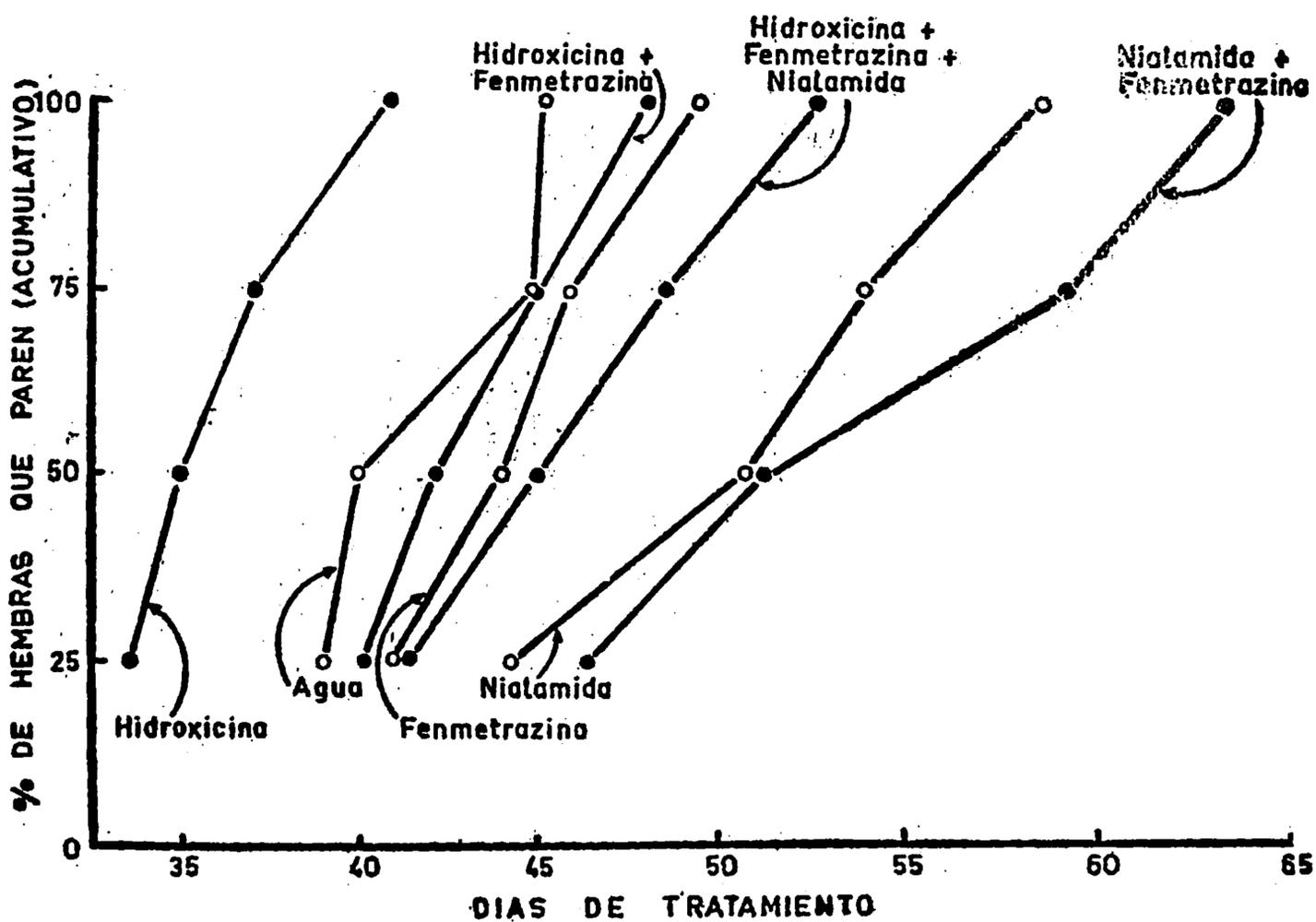


FIGURA 7

Tiempo de tratamiento para que den a luz las hembras.

Curvas acumulativas corresponden a los días después de iniciado el tratamiento que dieron a luz las respectivas hembras sometidas a tratamiento de drogas a la concentración de 10^{-4} . El grupo testigo sólo recibió agua.

agua, es decir que correspondió al grupo testigo parieron entre 39 y 45 días después de iniciado el tratamiento, como puede verse en la Fig. 7. Las que bebieron solución de hidroxicina se preñaron y parieron más pronto, entre 34 y 40 días después de iniciado el tratamiento. Las que bebieron solución de fenmetrazina dieron a luz más tardíamente que el grupo normal, entre 41 y 51 días. Las que bebieron nialamida parieron aún más tardíamente, entre 44 y 50 días. Cuando los animales pudieron beber 2 o más drogas los resultados fueron los siguientes: hidroxicina + fenmetrazina, parieron dentro de un período semejante al del grupo testigo, 40 y 47 días. Fenmetrazina + nialamida, el parto es el más tardío de toda la serie entre 46 y 62 días. Hidroxicina + nialamida + fenmetrazina, el parto fue menos tardío que en el grupo anterior pero más que en el grupo de control: entre 41 y 54 días.

DISCUSION

Los resultados obtenidos en el presente trabajo, confirman las observaciones realizadas por otros autores (6-10) de que ciertas drogas tranquilizadoras son capaces de producir aumento de peso corporal. Según nuestros resultados este aumento varía según las distintas drogas tranquilizadoras, y en la serie de sustancias estudiadas la clorpromazina fue la que produjo los mayores aumentos de peso. El efecto, por lo menos dentro de los límites de dosis estudiadas para la hidroxicina, es proporcional a la dosis. Miller, (4) en su investigación mediante lesión bilateral del núcleo medio ventral hipotalámico llegó a la conclusión de que la polifagia y el aumento de peso de las ratas no se debía esencialmente a un aumento cuantitativo de la sensación de hambre sino más bien a la persistencia de esta sensación, en un nivel bajo, es decir, en otras palabras, los animales se vuelven insaciables y tratan de seguir ingiriendo alimentos, si los tienen a disposición, durante todo el tiempo. Algo muy semejante es lo que se observó en el

presente estudio: Aunque no se ha dispuesto de un mecanismo de registro gráfico de la toma de alimentos por parte de los animales, a simple vista se ha observado el que están comiendo casi permanentemente.

El hecho de que por acción de la droga tranquilizadora, a mayor aumento de peso corresponda mayor consumo de alimentos hace pensar que quizá estas drogas no modifican el metabolismo general, en el sentido de un aumento del anabolismo proteico o graso, en cuanto que, probablemente, inhibiendo el núcleo amigdalino, la corteza piriforme y quizá el núcleo medio ventral hipotalámico, produce este estado de insaciedad que obliga a los animales a ingerir más y, secundariamente, a aumentar de peso más que los animales testigos.

El consumo de líquidos, en nuestras series experimentales, no aumentó significativamente, pero el estudio de la "preferencia de droga" quizá podría explicar esta discordancia entre nuestros resultados y las observaciones de otros autores. (7) Los ratones no gustan las drogas tranquilizadoras, como la hidroxicina, con la cual se realizó un mayor número de experimentos. Probablemente se desarrolla un reflejo condicionado al sabor de la droga que les inhibe seguir bebiéndola. En el estudio sobre este problema, cuando se ponía a disposición de los animales dos o más botellas de líquidos, se colocaban éstas indistintamente en cualquier sitio y por lo tanto el animal tenía que reconocer la solución sólo al probarla. Cuando había agua e hidroxicina, los animales generalmente probaban el frasco de hidroxicina y no bebían, en cambio, cuando acertaban a probar el frasco de agua continuaban a beberla. Es posible que, cuando obligadamente deben beber sólo la solución de hidroxicina, ingieran líquido en la cantidad indispensable para suplir los requerimientos diarios normales y por lo tanto el consumo no difiere significativamente de los animales testigos. En cambio, cuando disponen de agua e hidroxicina, prefieren beber el agua y el consumo de hidroxicina es tan pequeño que probablemente es insuficiente para estimular fuertemente el ape-

tito o la sed. Efectivamente el aumento de peso de estos animales no difirió significativamente del de los testigos.

La nialamida, tomada como representante del grupo de las drogas antidepresivas y de la familia farmacodinámica de inhibidoras de la mono-amino-oxidasa provoca, en cambio, efectos contrarios, es decir, inhibición del apetito, disminución de la cantidad ingerida de alimentos y secundariamente, menos aumento de peso en comparación a los animales testigos. Tomando en cuenta que distintas drogas tranquilizadoras, indiferentemente de su estructura química, producen polifagia y aumento del peso corporal, es posible suponer que el efecto contrario producido por la nialamida no sea una característica de sólo esta droga sino algo común a las drogas antidepresivas o psicoestimulantes. El consumo de líquidos por efecto de la nialamida fue ligeramente superior al de los animales testigos. Cuando los animales disponían de agua y solución de nialamida desarrollaron una ligera preferencia en favor de la nialamida, lo cual, hacia el final del tratamiento, repercutió en un aumento adicional del líquido consumido.

Los resultados obtenidos con fenmetrazina confirman que esta droga produce un efecto fuertemente anorexizante. En efecto, tal como se ha descrito en la sección resultados, los animales, bajo influencia de esta droga, ingirieron menos alimentos que los animales testigos y por consiguiente alcanzaron un peso inferior a aquellos.

La serie de estudio sobre reproducción, constituye una confirmación indirecta de las observaciones de Kinross (8) y otros autores de que las drogas tranquilizadoras producen aumento del apetito sexual. Según nuestros resultados las hembras que recibieron hidroxicina se preñaron y parieron más prontamente que los animales testigos, las cifras fueron de aspecto normal y se desarrollaron normalmente, lo que permite descartar el que se trate de partos prematuros. Por consiguiente, habría que concluir que tanto hembras como machos llegaron a la madurez sexual y en las primeras, se inició el celo precozmente en comparación a los ani-

males testigos. Las hembras que bebieron la hidroxicina parieron, aproximadamente una semana antes que las de control. La diferencia aunque aparentemente pequeña equivale a más de un 10% de acortamiento del lapso en el que los ratones llegan a la madurez sexual, que es entre 8 y 10 semanas de edad. En cambio, con la nialamida, se produjo un considerable retraso de la preñez y el parto; lo que podría significar que la madurez sexual y el período de celo de las hembras se retrasa en comparación a los animales normales.

RESUMEN

Se estudió el efecto de varias drogas psicotrópicas sobre el aumento de peso de ratones machos jóvenes, con un peso inicial de 10 gm., a los que se permitió consumir ad-libitum, por 50 días, agua y/o una determinada solución de droga. Se ensayaron varias drogas y concentraciones. Se investigó también si los animales desarrollan un sentido de preferencia por determinada droga y finalmente la influencia sobre la madurez sexual y la reproducción.

El aumento de peso en los animales que recibieron drogas tranquilizadoras fue mayor que en los animales testigos. Con las drogas que se ensayaron varias concentraciones se observó que a mayor concentración había también mayor aumento de peso.

El aumento de peso de los animales que recibieron un inhibidor de la monoamino-oxidasa, la nialamida, fue menor que de los animales testigos. A mayor concentración de nialamida, correspondió un menor aumento de peso corporal. La fenmetrazina, una droga anorexiante, produjo mayor inhibición del crecimiento que la nialamida.

Los animales que aumentaron más de peso, por influencia de las drogas tranquilizadoras, consumieron proporcionalmente más alimentos que los animales testigos e inversamente los animales que recibieron nialamida.

Las hembras que recibieron drogas tranquilizadoras se preñaron y dieron a luz más precozmente que las hembras testigos. En cambio en las hembras que recibieron nialamida la preñez y el parto se produjo, bastante tardíamente.

SUMMARY

The influence that psychotropic drugs have on the weight increase in young male mice was studied. Mice with an initial weight of 10 gm were allowed to consume, *ad libitum*, during 50 days, water and/or a test drug solution.

Several drugs in different concentrations were tried. Also it was investigated whether the mice develop a preference for a certain drug and finally the influence that these drugs had over the sexual maturity and reproduction.

The gain in weight of animals that received tranquilizers was larger than the gain of the controls. With the studied drugs the gain in weight and the concentration of the drug were in direct proportion.

The weight gain in animals receiving nialamide, a monoamine oxidase inhibitor was less than in the control animals. As the nialamide concentration increased the gain in weight decreased. Fenmetrazine, an antiappetite drug, inhibited growth to greater extent than nialamide.

The animals that showed the greatest weight increase due to the effect of tranquilizer drugs, consumed proportionately more food than the control animals, and inversely the animals that were fed nialamide consumed less food.

Females receiving tranquilizer compounds became pregnant and gave birth earlier than the controls. On the other hand females fed nialamide, became pregnant and gave birth considerably later.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. KLUVER H., and BUCY P.: Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 42: 979, 1934.
2. SCHREINER L., and KLING A.: Behavioral changes following rhinencephalic injury in cat. *J. Neurophysiol.* 16: 643, 1953.
3. THOMPSON A. F., and WALKER A.: Behavioral alterations following lesions of the medial surface of the temporal lobe. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 65: 251, 1951.
4. MILLER N. E.: Experiments on motivation. *Science* 126: 1271, 1957.
5. WIKLER A. The relation of Psychiatry to Pharmacology. *Am. Soc. Pharm. & Expert. Therap.*, 1957.
6. LARSEN V.: The general pharmacology of bencilic acid diethylaminoethylester hydrochloride (Benactyzine), *Acta pharmacol. et toxicol.* 11: 405, 1955.
8. KINROSS-WRIGHT V.: Complications of chlorpromazine treatment. *Dis. Nerv. System* 16: 114, 1955.
9. KLINE N. S., BARSA J., and GOSLINE E.: Management of side effects of reserpine and combined reserpine-chlorpromazine treatment. *Dis. Nerv. System* 17: 352, 1956.
10. RRESTON J. B.: Effects of chlorpromazine on the central nervous system of the cat: a possible neural basis for Action. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* 118: 100, 1956.
11. HIMWICH H. E.: Psychopharmacologic Drugs. *Science* 127: 59, 1958.
12. OLDS J.: Self-Stimulation of the Brain *Science* 127: 315, 1958.