

CONTRIBUCION AL ESTUDIO DE LAS CONVULSIONES PRODUCIDAS POR EL CARDIAZOL

FÉLIX GRILLO LEONARDI

Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Lima.

Aunque las convulsiones producidas por corrientes eléctricas han restado importancia en los últimos años a la terapéutica de las enfermedades mentales por medio del cardiazol, el estudio farmacológico de esta droga aun tiene especial valor científico. Como en otras oportunidades se ha expresado, la investigación del cardiazol es también, en cierto aspecto, la investigación de uno de los más importantes problemas patológicos, la fisiopatología de las convulsiones.

En este trabajo sobre el cardiazol examinamos algunos problemas aun no estudiados de su farmacodinamia y en especial de su toxicología. El conjunto de investigaciones que hemos efectuado tiene como fin, ante todo, aportar al clínico algunos datos sobre la zona manejable de la droga y sobre la relación de las dosis con las reacciones tóxicas. Pero también recogimos otras observaciones no menos interesantes sobre el acostumbramiento, sobre las relaciones de la dosis y la duración de los ataques y sobre la catalepsia cardiazólica.

MÉTODO

En la primera serie de observaciones se inyectó el cardiazol en la vena safena con el objeto de estudiar los fenómenos de acostumbramiento. Se inició el tratamiento con la dosis convulsivamente mínima aplicando a continuación una inyección interdiaria. En los casos en que el ataque no se producía se repetía la inyección aumentando 1 mgr. x Kgr. de peso en la dosis total si la inyección fallida determinaba mioclonías, y 2 mgr. x Kgr. sino se originaba ninguna manifestación de tipo convulsivo. En esta serie de experimentos se verificaron las observaciones sobre catalepsia que describimos en el párrafo correspondiente.

En la segunda serie de observaciones se practicaron inyecciones endovenosas, e interdiarias, también utilizando la safena, aumentando 3 mgr. x Kgr. de peso a cada nueva inyección. La primera inyección se aplicó la dosis convulsivante mínima. En

cada ataque se anotaron la duración del período de latencia, de las convulsiones tónicas y clónicas y de otras reacciones de tipo epiléptico y tóxicas. En todos los casos —excepto en dos en que el tratamiento se suspendió por causas extraexperimentales— el aumento de la dosis se prosiguió hasta la muerte del animal a consecuencia del estado de mal epiléptico provocado por las grandes dosis de cardiazol.

RESULTADOS

En primer lugar nos ocuparemos de los fenómenos de acostumbramiento; luego de la relación entre la dosis y la duración del ataque; en tercer lugar de las reacciones catalépticas; finalmente de las reacciones tóxicas y dosis letales.

Fenómenos de acostumbramiento y sensibilización. El acostumbramiento al cardiazol es un fenómeno constantemente observado en la clínica y también en algunos animales. Sin embargo, HILDEBRANDT (5) en su clásica monografía sobre el cardiazol, afirma no haber observado

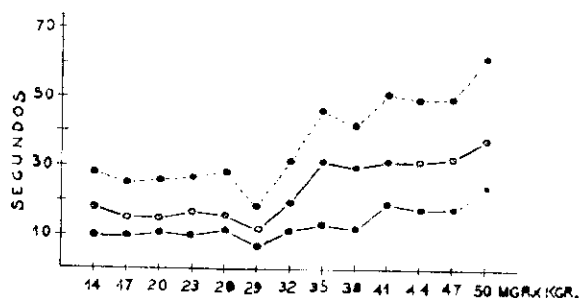


Fig. 1

acostumbramiento en los animales. Según BIEHLER (1) hay cambios de las dosis umbral de 12 a 14 mgr. x Kgr. en el conejo, en tratamientos a dosis interdiaria durante un mes. STRYJENSKI & DRETLE (8) sólo encontraron acostumbramiento en los jóvenes conejos grises y no en los albinos. STENDER (7) demostró que se presenta acostumbramiento en los conejos, pero no lo obtuvo en los gatos. En la clínica, el acostumbramiento es un hecho comprobado por todos los psiquiatras que han tratado con cardiazol.

Los resultados de nuestros experimentos sobre el acostumbramiento se encuentran en la tabla I. En los seis perros tratados con dosis convulsivantes mínimas de cardiazol, en periodos que fluctúan de 20 días a un mes, recibiendo 3 inyecciones por semana, se observaron incrementos de la dosis inicial que fluctuaban de 12.5 a 35 %, lo que en rea-

lidad es muy poco importante en comparación a los fenómenos de acostumbramiento que se observan en algunos esquizofrénicos tratados con cardiazol, en los que es necesario duplicar o aun triplicar la dosis convulsivante mínima inicial.

Casi en forma constante, después de la primera inyección, se requiere un aumento de 1 mgr. x Kgr. de peso para producir el ataque con la inyección subsiguiente.

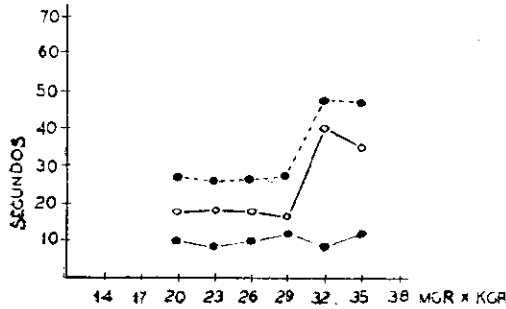


Fig. 2

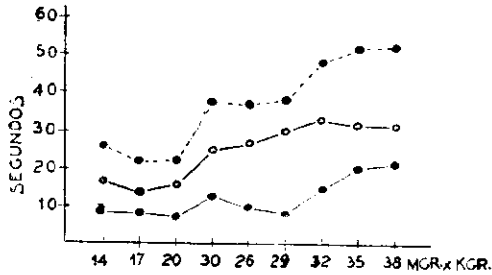


Fig. 3

En los perros tratados con dosis muy altas —estas observaciones fueron realizadas en tres perros de la segunda serie— se originan fenómenos de acostumbramiento más notables. En tres casos en que la dosis convulsivante mínima inicial era de 17 a 20 mgr. x Kgr. se demostró que ésta era superior a 23 mgr. x Kgr. (figs. 8, 9 y 11).

De los fenómenos de sensibilización sólo haremos en este trabajo una mención muy breve. En algunos perros que soportaban dosis altas debido al acostumbramiento se observó un brusco descenso de la dosis. En un perro cuya dosis inicial fué 15 mgr. x Kgr. sobre aquella, se observó después de un período de descenso de 15 días, un descenso a la dosis umbral de 10 mgr. x Kgr. con intensificación en la intensidad del ataque y aumento de su duración. Este fenómeno de sensibilización se presentó

simultáneamente con una dermatitis generalizada, originada por escabiosis. En otros perros se observaron fenómenos análogos.

Relación entre la dosis de cardiazol y la duración del ataque. En el tratamiento de la esquizofrenia con cardiazol se han observado variaciones de la duración e intensidad del ataque convulsivo en relación a

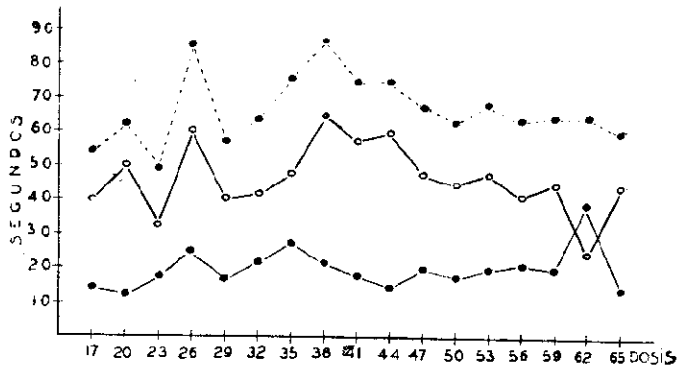


Fig. 4

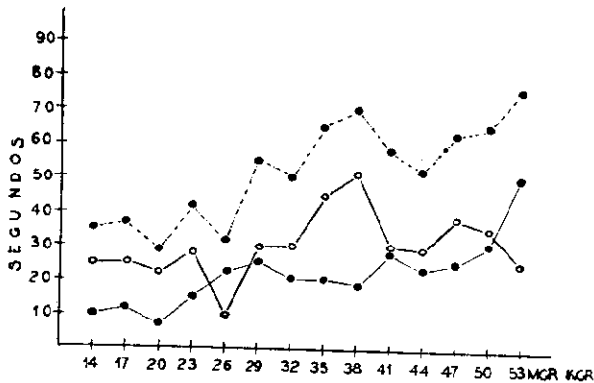


Fig. 5

la dosis. Ataques más intensos y prolongados se presentan con dosis supraliminales. Empero, no se ha verificado hasta hoy un estudio especial sobre este problema que nos permita apreciar las máximas variaciones de la duración del ataque convulsivo en relación a magnitudes progresivamente crecientes del estímulo convulsivante. El tema es digno de

un detallado estudio, pues el ataque convulsivo es un fenómeno biológico acerca de cuyas variaciones cuantitativas sabemos muy poco. Conocemos en detalle las variaciones de la mayoría de las funciones del organismo en relación a los factores que las estimulan : de la presión arterial, del pulso, de la glicemia, etc.; pero carecemos de informaciones sobre las relaciones cuantitativas entre la duración del ataque convulsivo y las dosis de las drogas convulsivantes. Las observaciones que referimos a continuación aluden a este problema.

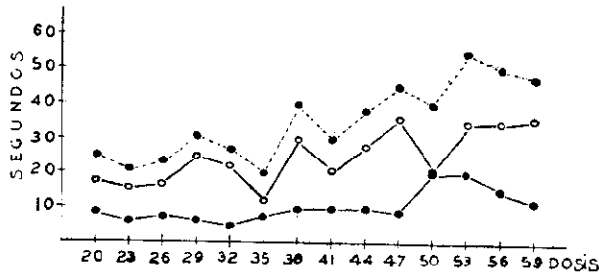


Fig. 6

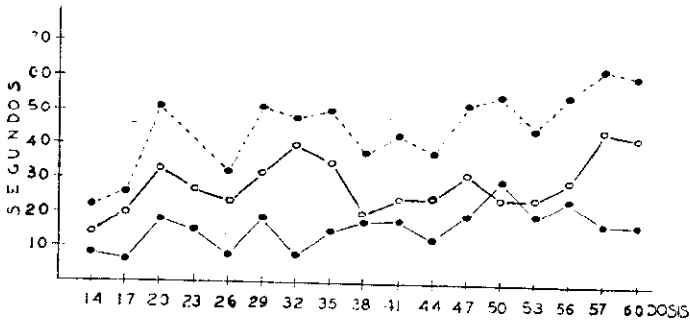


Fig. 7

Como ya indicamos, cada uno de los once perros fué tratado con dosis progresivamente crecientes (3 mgr. x Kgr. adicionales en cada nueva inyección a partir de la primera dosis liminar). En dos de estos perros se había practicado la extirpación de la glándula tiroides algunos meses antes de iniciar el tratamiento con cardiazol. Los resultados, en lo que se refiere a la duración de los ataques, se han expresado gráficamente en las figs. 1 a 11.

En cada uno de estos gráficos la abscisa indica las dosis progresivamente crecientes de cardiazol (mgr. por kilo de peso), y la ordenada la duración de las reacciones en segundos. En todos estos experimentos se observa un aumento de la duración del ataque correlativo al aumento de dosis. La correlación entre la dosis y la duración no es rigurosa en cada inyección, pero en casi todas las curvas se observa un incremento progresivo del tiempo de reacción. En otros términos, el fenómeno tiene una expresión gráfica lineal. Ninguna de las curvas se aproxima a la clásica curva sigmoide de otras reacciones farmacológicas, ya se trate

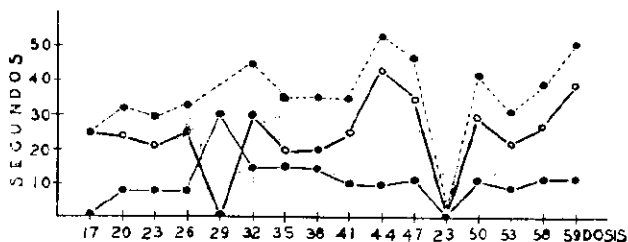


Fig. 8

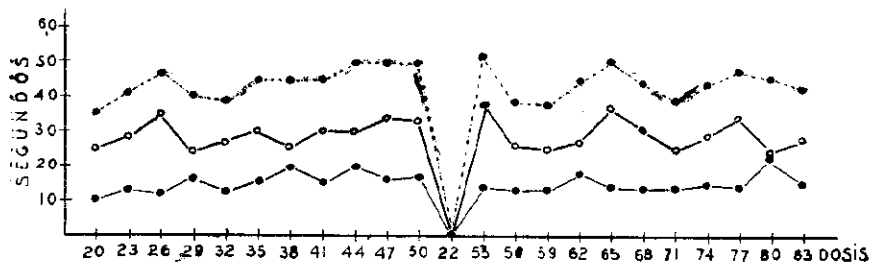


Fig. 9

de las convulsiones tónicas o clónicas aisladamente, o de la duración total del ataque. En cada uno de los gráficos indicados (fig. 1 a 11) la curva inferior corresponde a la duración de las convulsiones tónicas, la media a la duración de las convulsiones clónicas, y la superior a la duración del ataque completo.

Tanto las convulsiones tónicas como las clónicas pueden cuadruplicar y hasta quintuplicar con las altas dosis su duración correspondiente a dosis liminares. Empero, en la mayoría de los casos se observan variaciones que sólo fluctúan entre el 50 o 100 % del valor primitivo. En

este sentido, la capacidad de variación del ataque convulsivo no difiere de la de otros procesos biológicos que son estimulados por drogas (glicemia, presión, respiración etc.).

Si en vez de considerar los casos aislados sólo tomamos los promedios aritméticos, encontramos los resultados siguientes : para la dosis umbral, que fluctúa entre 14 y 20 mgr. x Kgr. de peso en 11 casos estudiados, la duración del ataque tónico es 10.2 segundos, del clónico 22.5 y del total 32.7. Para la dosis doble de la dosis umbral (2 D.U.) las duraciones son 15.7, 28.2 y 43.9 segundos, respectivamente. Para

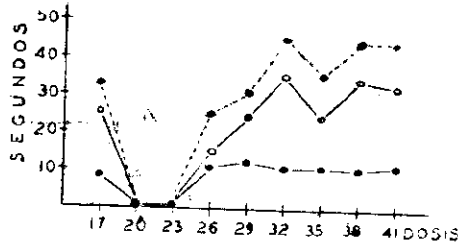


Fig. 10

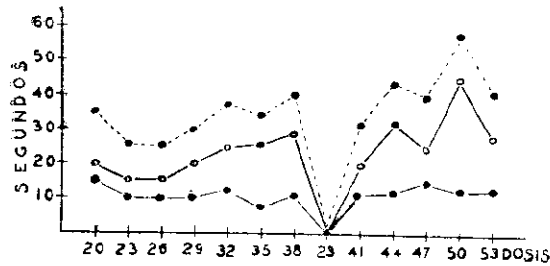


Fig. 11

la dosis triple de la umbral (3 D.U) las duraciones son 18.3, 33.9 y 52.9 segundos. Finalmente, para la dosis cuádruple de la umbral (4 D.U) las duraciones son 20.7", 39.7 y 60.4 segundos.

En conjunto, para 4 D.U. el conjunto de reacciones casi duplican su duración umbral. Por lo general es difícil sobrepasar esta dosis, porque casi coincide con la dosis letal. En la fig. 12 se ha representado las variaciones que acabamos de indicar, señalando, además, las desviaciones porcentuales : la curva inferior corresponde a la duración de los ataques tónicos, la media a los clónicos y la superior al ataque completo.

En cada punto de la curva se han indicado las variaciones por ciento en relación a los valores correspondientes a la dosis umbral.

Obsérvese que estas variaciones porcentuales son mucho más notables para las convulsiones tónicas que para las clónicas, pero que a estas últimas corresponde una mayor desviación de los valores de cada experimento en relación al promedio.

En referencia al *periodo de latencia*, que según algunas observaciones guarda relación con la intensidad del ataque, también se observaron variaciones con la dosis. El período de latencia medio para la dosis

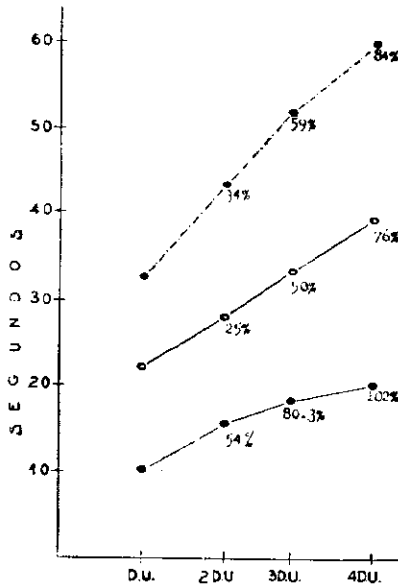


Fig. 12

umbral fué de 6.1 segundos, de 4.5 para 2 D.U., de 4.4 para 3 D.U. y sólo de 3 segundos para 4 D.U.

En cuanto a la *depresión postconvulsiva*, período que comprende desde la terminación del ataque hasta el momento en que el animal puede ponerse de pie, se obtuvieron las siguientes cifras promedios: 2 minutos para 1 D.U., 8.6 m. para 2 D.U. y 13 m. para 3 D.U. Es decir, a un ataque más prolongado e intenso corresponde un período de depresión postconvulsiva más prolongado.

Mención especial merecen los dos perros tireoprivos (figs. 4 y 5) comprendidos en esta serie. Sus reacciones y su sensibilidad al cardia-

zol no descrepan en forma significativa de los perros normales. Ni la dosis umbral convulsivante ni la dosis letal difieren en forma apreciable de los promedios en perros normales. Sin embargo, puesto que sólo hemos estudiado dos perros tireoprivos, nos abstenemos de generalizar los resultados.

Reacciones catalépticas. Aunque las convulsiones cardiazólicas actúan terapéuticamente como un factor anticatatónico y anticataléptico, se observa que en los animales originan estados catalépticos. Es muy raro el hallazgo de esta paradójica reacción en el hombre, pero ha sido señalada en los epilépticos tratados con cardiazol.

TABLA I

Fenómenos de acostumbramiento al cardiazol

Nº del experimento	Peso Kgr.	Dosis umbral inicial mgr. x Kgr.	Número total de inyecciones	Dosis umbral final	Aumento de la dosis mgr. x Kgr.	Aumento porcentual de dosis
1	5.4	14	9	18	4	28.5
2	4.5	14	10	18	4	28.5
3	3	15	12	17	2	13.3
4	5	14	8	16	2	14.2
5	5.3	16	5	18	2	12.5
6	4.2	13	15	20	7	35

Aunque GUTIÉRREZ-NORIEGA y colaboradores (3) han llamado "catatónica" a esta reacción, preferimos, de acuerdo con la crítica que BIEHLER (1) hace el trabajo de aquellos autores, llamarla simplemente cataléptica, puesto que la catatonía encierra un concepto muy complejo y relativo a un síndrome del grupo esquizofrénico.

En los perros de la primera serie, y también en algunos de la segunda, se obtuvieron típicos estados catalépticos después del ataque cardiazólico. Sólo vamos a referirnos aquí a los resultados de la primera, en que el cardiazol se aplicó siempre a dosis convulsivantes mínimas.

En primer lugar observamos que sólo de los 14 perros tratados con dosis trisemanales presentaban catalepsia postconvulsiva. Cuando la

reacción cataléptica se presenta en un perro después del primer ataque es muy probable que la misma reacción se manifieste con los ataques subsiguientes; por el contrario, si después del primer ataque no se presenta reacción cataléptica es excepcional que esta reacción se presente después en el curso del tratamiento.

Este interesante resultado, de acuerdo a previas observaciones realizadas acerca de la catalepsia producida por el tartrato de nicotina, indican que la reacción depende ante todo de la constitución del animal. No es una reacción tóxica que se presente en forma constante en todos los casos. En otros términos, la catalepsia experimental dependería tanto de la constitución del sistema nervioso del animal estudiado como del agente que la origina. En general, los perros de temperamento excitable son los que con menos frecuencia presentan cata-

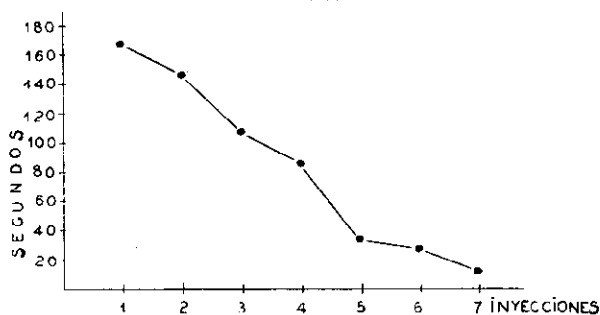


Fig. 14

lepsia, y los perros de conducta pasiva, tímida y huraña, la presentan con más frecuencia. Tal vez sería posible relacionar estas diferencias con la clasificación del temperamento de los perros establecida por PAVLOW, lo que permitiría referir el fenómeno a la mayor o menor propensión de cada individuo para la irradiación de los procesos de excitación o inhibición.

Sin embargo, no hay estrecha relación entre los hechos observados tratando a los perros con cardiazol y con la substancia cataleptígena por excelencia, la bulbocapnina, pues al inyectar este alcaloide en los perros que nunca presentaron catalepsia con cardiazol, encontramos que producían esta reacción con la bulbocapnina.

Pero el interés principal de este grupo de observaciones, más que la relación entre el tipo del animal y la catalepsia, fué el estudio de las variaciones de la reacción misma en el curso del tratamiento.

Los resultados se han condensado en la figura 14, en la que la abscisa representa el tiempo, o el número de inyecciones, y la ordenada la duración de las reacciones catalépticas. Aunque hay una tendencia espontánea a la variabilidad, probablemente por factores fisiológicos múltiples, se observa que en forma constante la reacción cataléptica disminuye con la prosecución del tratamiento con cardiazol a dosis convulsivantes. ¿Quiere esto decir que cada ataque modifica de alguna manera el sistema nervioso? Este fenómeno concuerda con el fundamental hecho clínico de que el cardiazol suprime, por lo menos en gran número de casos, las reacciones catalépticas y catatónicas. También se ha demostrado que antagoniza la catalepsia producida por la bulbo-capnina (*). Pero en este caso se nos presenta un nuevo e interesante aspecto del fenómeno de antagonismo, pues los perros que hemos tratado no adolecían de una enfermedad nerviosa ni tampoco ésta era provocada experimentalmente por una droga. Por decirlo así, lo que se modifica no es un síntoma ya existente, sino la propensión a producir este síntoma. Tal resultado sugiere que la acción anticataléptica y anticatatónica de las convulsiones no sólo se explican por un mecanismo puramente sintomático y de simple antagonismo de reacciones neuropatológicas, sino por una modificación más profunda en la manera de reaccionar del sistema nervioso, modificación que podría barcar el terreno de lo llamado "tipo constitucional". Si se tiene en cuenta que la cura de los esquizofrénicos tanto con cardiazol como con insulina, se observan algunas veces cambios somáticos del tipo constitucional, la explicación que proponemos no es improbable.

Zona manejable dosis letales. Los resultados del estudio sobre la relación de la dosis convulsivante mínima sin que se manifiesten reacciones tóxicas. En los perros estudiados la dosis letal mínima fué de 35 mgr. x Kgr. y la máxima 83 mgr. x Kgr. No se pudo demostrar que a una dosis umbral convulsivante baja correspondiera una dosis letal también baja. Así, el caso N° 2, con una dosis umbral alta, tiene una dosis letal mucho más baja que el caso N° 7, al que corresponde una dosis umbral mucho menor.

Si consideramos las convulsiones a repetición como la manifestación más ostensible de la reacción tóxica, ellas se presentan al duplicar o triplicar la dosis convulsiva umbral, (2 D.U. y 3 D.U.), y sólo en un pequeño número de casos con una dosis menor que 2 D.U. (véase la tabla II).

* Revista de Neuro-Psiquiatria, v. 1, p. , 1938.

Esta gran diferencia entre la D.U. y las dosis que producen reacciones tóxicas indica que el cardiazol es una droga de gran zona manejable y que puede utilizarse con gran seguridad.

Si consideramos la diferencia entre la dosis convulsivante umbral y la dosis letal (D.L.) la diferencia es aun mucho más notable, como puede apreciarse en la tabla II. La dosis umbral convulsivante media, en la serie de perros estudiados excluyendo los tireoprivos, es de 17.3 mgr. x Kgr., y la dosis letal media es de 55.25 mgr. x Kgr. Es decir, la dosis letal media es 3 veces mayor que la dosis umbral convulsivante media.

TABLA II

Dosis letales y zona manejable del cardiazol en el perro

Nº del experimento	Peso Kgr.	Dosis umbral mgr. x Kgr.	Dosis mgr. x Kgr. convulsiones a repetición	Dosis máxima tolerada mgr. x Kgr.	Total de inyecciones	Diferencia entre las dosis umbral y letal	Dosis letal mgr. x Kgr.
1	8.5	14	41	47	13	3.57	50
2	7.5	20	29	32	8	2.5	35
3	6	14	29	38	9	?	?
4	9	17	29	62	18	3.82	65
5	7.5	14	41	50	14	5	70
6	7	20	44	56	16	2.95	59
7	9	14	47	59	17	4.42	62
8	6.5	20	44	62	18	3.82	65
9	9.5	20	56	83	25	?	?
10	6	17	29	38	10	2.4	41
11	6.5	20	35	50	15	2.65	53

En todos los casos esta diferencia entre la dosis letal y la convulsivante es superior a 2.5 y en un caso hasta 5. En consecuencia la zona manejable con respecto a la mortalidad se puede estimar en la forma siguiente:

$$D.L. = 2.5 D.U. \text{ a } 5 D.U.$$

En esta amplia zona manejable radica la eficacia y seguridad del cardiazol en el tratamiento de los enfermos mentales. No se ha de-

mostrado la existencia de un convulsivante de igual o mayor zona manejable. En este sentido la diferencia entre el cardiazol y la cocaína es notoria, pues en esta última la D.U. y la D.L. son iguales en muchos casos, y difieren muy poco en la totalidad de casos examinados.*

Casi todos los perros tratados experimentaron estados de mal epiléptico o convulsiones a repetición, a veces muy intensos (10 o más ataques), sin que tan prolongada reacción fuera seguida de muerte. Esto mismo indica que el estado de mal epiléptico producido por el cardiazol nunca es tan grave como el estado de mal epiléptico producido por la cocaína.

Finalmente se observó que la muerte producida por cardiazol era siempre precedida por un considerable número de ataques convulsivos, tónicos clónicos (en un caso hasta 64 ataques). Por lo general, estos ataques a repetición son menos intensos y de menor duración que los ataques iniciales, y se repiten en forma rítmica a intervalos regulares.

En ningún caso se observó crisis convulsivas tardías a partir del ataque inicial, lo que no es raro en la intoxicación con cocaína.

También es digno de tenerse en cuenta que en el curso del tratamiento, sobre todo a partir de la aplicación de dosis muy altas y de crisis convulsivas a repetición, se presenta en los animales caída de pelo y síntomas de escabiosis. Los animales tomaron un aspecto caquéctico, a pesar de que no hubo una disminución notable del peso. Simplemente señalamos esta coincidencia entre la enfermedad de la piel y el tratamiento con dosis muy fuertes de cardiazol, sin afirmar una relación causal entre los dos fenómenos. En los perros que vivían en las mismas condiciones que los perros tratados y que estaban sometidos a la misma alimentación —que pueden considerarse como perros testigos— no se observaron dermatitis.

Por supuesto, el perro tratado con fuertes dosis de cardiazol y que experimenta estados de mal epiléptico sucesivos, experimenta profundas alteraciones del sistema nervioso, que se traducen por debilidad general, estado depresivo y abulia. Estos animales toman el aspecto deprimido de los epilépticos que experimentan crisis de intenso mal epiléptico.

DISCUSIÓN

Las variaciones del ataque convulsivo en relación a la dosis de la droga convulsivante —hemos demostrado que aumentando la dosis um-

* C. Gutiérrez-Noriega & V. Zapata Ortiz : *Revista de Medicina Experimental*, v. 3, p. 279, 1944.

bral hay aumentos definidos aunque no proporcionales— plantean dos hipótesis : o bien la prolongación del ataque se debe a la entrada en actividad de nuevos grupos de neuronas que a las dosis umbarles no reaccionaron; o bien se debe a una reacción más prolongada de las mismas neuronas afectadas por dosis superliminares. Por supuesto, no hay ningún inconveniente para aceptar que ambos mecanismos pueden ser la causa de la prolongación del ataque.

En los estudios con animales descerebrados (4) se demostró que las neuronas subcorticales, y en especial las neuronas bulbo-espinales, requieren para reaccionar dosis que son supraliminales (2 D.U. o 3 D.U.) para el animal intacto. Sin embargo, la existencia de procesos de sumación excluye la posibilidad que estas últimas neuronas no participen en el ataque del animal intacto.

En cambio, es interesante la comparación entre las dosis umbrales de los animales descerebrados, y la duración de los ataques y las reacciones de dosis supraliminales en animales intactos. En los primeros, cuando se ha eliminado el hipotálamo dejando intacto el mesencéfalo y partes subyacentes, se requieren dosis de 40 mgr. x Kgr. para producir el ataque en más de un 50 % de los casos. Esto quiere decir que la D.U. del animal mesencefálico es igual a 2 D.U. o 3 D.U. del animal intacto. Sin embargo, en el animal mesencefálico con una dosis correspondiente a 3 D.U. del animal intacto no se observan ni ataques muy intensos ni estados de mal epiléptico. De aquí se infiere que el aumento de duración del ataque y los estados de mal epiléptico del animal intacto con dosis supraliminales se deben en gran parte a una sobreestimulación de los centros corticales y subcorticales.

No haremos en este lugar nuevas consideraciones sobre otros fenómenos estudiados en este trabajo (acostumbramiento, zona manejable, dosis letales y reacciones catalépticas) porque junto con los resultados se hizo algunas apreciaciones críticas. No obstante, respecto a la toxicidad general y a al zona manejable cabe señalar una vez más, que la confianza depositada en el cardiazol en la clínica, y los buenos resultados en lo que atañe a las reacciones tóxicas, armonizan correctamente con los hechos experimentales.

RESUMEN

1. Se ha demostrado que el cardiazol, a dosis umbrales convulsivantes, produce fenómenos de acostumbramiento de leve grado. A dosis supraumbrales, los fenómenos de acostumbramiento son más notables.

2. Se observaron algunos casos de sensibilización al cardiazol (reducción de la dosis mínima convulsivante).

3. Se demostró que el aumento de la dosis origina una prolongación del ataque en relación al aumento de la dosis. Este fenómeno es común a las convulsiones tónicas y clónicas. También se demostró que las dosis altas disminuyen el período de latencia y aumentan el período de recuperación o depresión postconvulsiva.

4. La dosis de cardiazol que origina estados convulsivos a repetición es casi siempre 2 o más veces mayor que la dosis umbral.

5. La dosis letal de cardiazol es 2.5 o 5 veces mayor que la dosis umbral convulsivante. Esto quiere decir que el cardiazol posee una zona manejable más amplia que otros convulsivantes.

6. Las reacciones catalépticas originadas por el cardiazol se presentan en forma constante sólo en ciertos animales y parecen relacionarse con un factor constitucional.

Con la repetición de los ataques convulsivos se observó una mengua progresiva de tales reacciones, lo que indicaría también la modificación de un factor constitucional originada por las convulsiones.

Expresamos nuestro agradecimiento al Dr. Gutiérrez-Noriega por su dirección y consejos en la ejecución de este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. WILHELM BIEHLER : *Allge meinen Zeitschrift für Psychiatrie und ihre Grenzgebiete*, v. 116, Nº 3.4, 1940.
2. C. GUTIÉRREZ-NORIEGA : *Revista de Medicina Experimental*, v. 1, p. 85, 1938.
3. C. GUTIÉRREZ-NORIEGA, H. ROTONDO & F. ALARCO : *Anales de la Facultad de Ciencias Médicas*, v. 21, p. 263, 1939.
4. C. GUTIÉRREZ-NORIEGA : "Fisiopatología y neurobiología de la epilepsia producida por cardiazol", Lima, 1940.
5. HILDEBRANDT : *Handbuch der experimentalle Pharmakologie*, t. 5, 1938 (cit. Stryjenski & Dretler).
6. A. LEROY & P. CLEMENS : *Journal Belge de Neurologie et de Psychiatrie*, v., p. 485, Nº 7, 1937.
7. STENDER : *Münch. med. Wochenschr.*, v. 2, p. 85, 1937.
8. STRYJENSKI & J. DRETLE : *Anales Medico-Psychologiques*, v. 2, p. 37, 1939.