

EFFECTOS DEL HALOPERIDOL SOBRE LA CATALEPSIA EN RATONES MACHO

José Francisco NAVARRO, Antonio L. MUÑOZ, Teresa RIVAS*, José MIÑARRO** y Vicente M. SIMON**

Area de Psicobiología y Area de Metodología*, Facultad de Psicología, Campus "Teatinos", Universidad de Málaga.
Area de Psicobiología, Facultad de Psicología, Universitat de Valencia**

En el presente trabajo se estudia la catalepsia inducida por haloperidol en ratones macho. Para la evaluación de la catalepsia se utilizó el test de la barra. Se efectuó una única administración i.p. de haloperidol (0.4, 0.7 y 1 mg/kg) o suero salino (ClNa al 0.9 %) con evaluaciones sucesivas a los 35 y 120 minutos de la inyección. Los resultados indicaron un claro efecto dependiente de la dosis. A los diez días de la primera inyección se efectuó una segunda administración a fin de detectar posibles efectos sensibilizadores, realizando igualmente dos mediciones sucesivas como en el primer caso. No se apreciaron, para ninguna de las dosis, efectos sensibilizadores del fármaco en esta segunda administración. En ningún caso se apreciaron diferencias significativas entre la evaluación realizada a los 35 y la realizada a los 120 minutos.

Palabras clave: Haloperidol; Catalepsia; Sensibilización; Ratón.

Effects of haloperidol on catalepsy in male mice. In the present experiment the cataleptic effect of haloperidol in male mice was studied using the bar test. Successive behavioral evaluations, 35 and 120 minutes after a unique ip administration of haloperidol (0.4, 0.7 and 1 mg/kg) or saline were carried out. The results showed a dose-dependent increment of catalepsy. A second injection was given after a ten days interval to explore a possible sensitization effect but such an effect was not found for any of the doses studied. The results of the evaluations after 35 minutes did not differ from those obtained after 120 min in any of the experiments.

Key words: Haloperidol; Catalepsy; Sensitization; Mice.

El haloperidol es utilizado principalmente como fármaco antipsicótico estando especialmente indicado en estados de agitación psicomotora, síndromes alucinatorios delirantes y en psicosis maníaco-depresivas

(Mason y Granacher, 1980; Carlsson, 1982). Esta acción antipsicótica parece estar relacionada con el bloqueo de los receptores dopaminérgicos (Carlsson, 1982). Además de sus efectos terapéuticos en seres humanos el haloperidol presenta efectos

conductuales muy evidentes en animales de laboratorio. Así, tras una única administración se observan claros efectos antiagresivos (v.g., Olivier et al., 1986; Beleslin et al., 1986; Poli y Palermo, 1986; Tuason, 1986; McMillen et al., 1987; Maeda et al., 1988; Yoshimura y Ogawa, 1989; Miñarro et al., 1990). Asimismo, tras el tratamiento agudo, el haloperidol suprime las respuestas de evitación condicionadas (Anisman y Zacharko, 1982; Blackburn y Phillips, 1989), afectando igualmente a la conducta sexual (Pfaus y Phillips, 1989) y a la termorregulación (De la Cruz et al., 1987). Posiblemente, la acción más notable y documentada del haloperidol sea su acción sobre la conducta motora. Así, con dosis entre 0.5 y 2 mg/kg, administradas i.p. el haloperidol reduce la actividad motora espontánea y el interés por los estímulos externos (Campbell y Baldessarini, 1982), aunque parece existir un interesante efecto diferencial en función del sexo, con una mayor afectación de las conductas motoras en los machos que en las hembras (Van Hest et al., 1988; Redolat et al., 1991; Arenas et al., en prensa).

Un importante modelo conductual para evaluar los efectos motores de numerosos psicofármacos en el laboratorio es el test de la catalepsia. La catalepsia en animales de laboratorio puede ser definida como el fracaso en corregir una postura impuesta externamente (Sanberg et al., 1988). Aunque existen diversos métodos para inducir catalepsia en animales, el test más utilizado consiste en colocar al animal en una postura inusual y registrar el tiempo que tarda en corregir dicha postura (Sanberg et al., 1988).

Los receptores dopaminérgicos parecen estar claramente relacionados con este fenómeno (Sanberg, 1980). El SCH 23390 (antagonista de los receptores D1) ha mostrado ser un potente agente cataleptogénico (Calderon et al., 1988; Lappalainen et al., 1989; Wanibuchi y Usuda, 1990), compar-

tiendo rasgos comunes con los estados catalepticos inducidos por otros neurolepticos clásicos tales como el haloperidol. Sin embargo, el curso temporal de la tolerancia es diferente para ambos fármacos (Lappalainen et al., 1989), lo que ha hecho sugerir que los efectos catalepticos del SCH 23390 y los de los antagonistas de los receptores D2 (como el haloperidol) podrían estar mediados a través de la activación de diferentes vías neurológicas; la nigrotalámica y la estriadopálida, respectivamente (Ögren y Fuxe, 1988). Asimismo, diversos estudios con técnicas de lesión (utilizando por ejemplo ácido kaínico o el ácido quinolínic) indican que los receptores dopaminérgicos en el estriado están implicados en la catalepsia inducida por neurolepticos (Sanberg et al., 1981; Calderon et al., 1988). De cualquier modo, es posible que mecanismos noradrenérgicos, colinérgicos, gabaérgicos y peptidérgicos se encuentren también implicados en la modulación de la catalepsia (Sanberg et al., 1988).

En los últimos años está recibiendo un interés creciente el estudio del curso temporal de los efectos de distintos fármacos neurolepticos, fundamentalmente el desarrollo de la tolerancia y de la sensibilización (v.g., Asper et al., 1973; Campbell y Baldessarini, 1981; Antelman, 1988; Navarro et al., en revisión). La tolerancia se refiere a la pérdida del efecto inicial de un fármaco tras su administración repetida y la sensibilización al incremento del efecto inicial de un fármaco, en una segunda administración, tras un intervalo de tiempo (Goudie y Emmet-Oglesby, 1989). Cuando los intervalos entre las administraciones son demasiado breves, no se presenta sensibilización, sino que más bien se incrementa la probabilidad de que se manifieste tolerancia (Post, 1980; Carey y Deaveugh-Geiss, 1984; Csernansky et al., 1990). Aunque una buena parte de los trabajos actuales están relacionados con la sensibilización inducida por estimulantes

psicomotores, tales como la anfetamina (Aizenstein et al., 1990; Hooks et al., 1991), también se ha descrito sensibilización a los efectos de distintos fármacos utilizados en el tratamiento de la ansiedad (Antelman et al., 1987), depresión (Chiodo y Antelman, 1980) o de la esquizofrenia (Antelman et al., 1986), incluyendo el haloperidol.

En el presente trabajo se evaluó el efecto de tres dosis de haloperidol (0.4, 0.7 y 1 mg/kg) y una de suero salino (ClNa al 0.9 %) sobre la conducta de catalepsia en ratones macho, con un doble objetivo; por un lado, estudiar la inducción de catalepsia mediante una única inyección del fármaco (efectos agudos) y, por otro lado, examinar los efectos de una segunda administración de haloperidol tras un intervalo de diez días entre ambas inyecciones (posibles efectos sensibilizadores).

MATERIAL Y METODOS

Animales

Para la realización de los experimentos se utilizaron un total de 90 ratones albinos machos de la cepa Swiss OF 1, con una edad de 42 días, procedentes del "Servicio de Animales de Laboratorio" de la Universidad de Granada. Todos los ratones fueron alojados en grupos de cinco en jaulas transparentes (TECNIPLAST-LETICA) de 24 x 13.5 x 13 cms, en condiciones controladas de laboratorio, con temperatura (21 °C) y humedad constantes. Para todos los animales la comida y la bebida se administraron "ad libitum". Igualmente, los animales permanecieron bajo un ciclo de luz/oscuridad regular (luz: 1.30-13.30; oscuridad: 13.30-1.30).

Administración del haloperidol

Los animales fueron inyectados i.p. con 0.4 mg/kg, 0.7 mg/kg y 1 mg/kg de ha-

loperidol (HALOPERIDOL®, Syntex-Latino). Estas dosis fueron preparadas a partir de ampollas que contenían 5 mg de haloperidol en 1cc. de excipiente, disolviéndolo posteriormente en suero fisiológico. El volumen administrado fue en todos los casos de 10 ml/kg.

Evaluación de la catalepsia

Para la evaluación de la catalepsia se utilizó el "test de la barra" (Sanberg et al., 1988). En nuestros experimentos la barra de aluminio, tenía un diámetro de 0.5 mm, y estaba situada a 4 cm. de altura. El criterio de catalepsia utilizado fue que el animal debía de permanecer al menos durante 25 segundos con las patas delanteras apoyadas en la barra horizontal, sin corregir la postura que le había sido impuesta. El tiempo máximo de observación, desde que el animal era colocado en la barra, fue de 60 segundos. Se efectuaron dos medidas sucesivas, a los 35 y a los 120 minutos tras la administración de las distintas dosis de haloperidol o suero salino (ver diseño experimental).

Todos nuestros animales, tanto experimentales como controles, fueron sometidos a una misma manipulación. Tras cogerlos manualmente por la zona media del rabo se les posaba sobre la barra. Esta manipulación, que tenía por objeto situar al animal en la postura adecuada para el test, se efectuaba haciendo coincidir las patas delanteras del ratón con la barra, dejándole reposar sobre las traseras en el suelo. Una vez finalizada la primera evaluación, se les devolvía al animalario para que permaneciesen en óptimas condiciones hasta la segunda evaluación.

Diseño experimental

Los animales fueron distribuidos en 6 grupos, 3 experimentales y 3 controles, con

	DIA 1	TEST - RETEST	DIA 11	TEST - RETEST
Grupo 1	0.4 mg/kg	35 20'	0.4 mg/kg 35'	120'
Grupo 2	CINa 0.9 %	35' 120'	0.4 mg/kg 35'	120'
Grupo 3	0.7 mg/kg	35' 120'	0.7 mg/kg 35'	120'
Grupo 4	CINa 0.9 %	35' 120'	0.7 mg/kg 35'	120'
Grupo 5	1 mg/kg	35' 20'	1 mg/kg 35'	120'
Grupo 6	CINa 0.9 %	5' 120'	1 mg/kg 35'	120'

15 roedores por grupo. El tratamiento farmacológico y los test conductuales se efectuaron según el cuadro anterior.

Análisis estadístico

Para analizar si existían diferencias significativas entre los grupos experimentales y controles en el porcentaje de catalepsia, hallado a partir del número de ratones por grupo que mostraban esta conducta (según el criterio expuesto anteriormente), se aplicó el test de Fisher.

Con el fin de averiguar si existían diferencias significativas en la conducta de catalepsia dentro de un grupo de animales entre la primera y la segunda administración de una misma dosis del fármaco hemos utilizado el test de McNemar. Esta es una prueba no paramétrica, empleada en el caso de dos muestras relacionadas, que resulta particularmente apropiada para los diseños de "antes y después" (Siegel, 1986).

Por último, para probar si existían diferencias significativas en la conducta de catalepsia evaluada a los 35 y a los 120 minutos en los distintos grupos y experimen-

tos (muestras de sujetos dependientes) hemos utilizado asimismo el test de McNemar.

RESULTADOS

a) Efectos de una única inyección de haloperidol sobre la conducta de catalepsia

Los resultados muestran un claro efecto dosis-dependiente de la administración única de haloperidol sobre la catalepsia, incrementándose ésta linealmente a medida que se aumentaba la dosis. Esto se aprecia cuando se realiza la evaluación conductual tanto a los 35 como a los 120 minutos, observándose diferencias estadísticamente significativas entre los grupos que recibieron 0.7 y 1 mg/kg de haloperidol y sus respectivos grupos controles ($p < 0.05$). Aunque el grupo que recibió 0.4 mg/kg de haloperidol mostró un porcentaje de animales con conductas de catalepsia mayor que su grupo control, no se alcanzó la significación estadística (Figura 1).

Por otra parte, se observa un mayor porcentaje de catalepsia cuando la evalua-

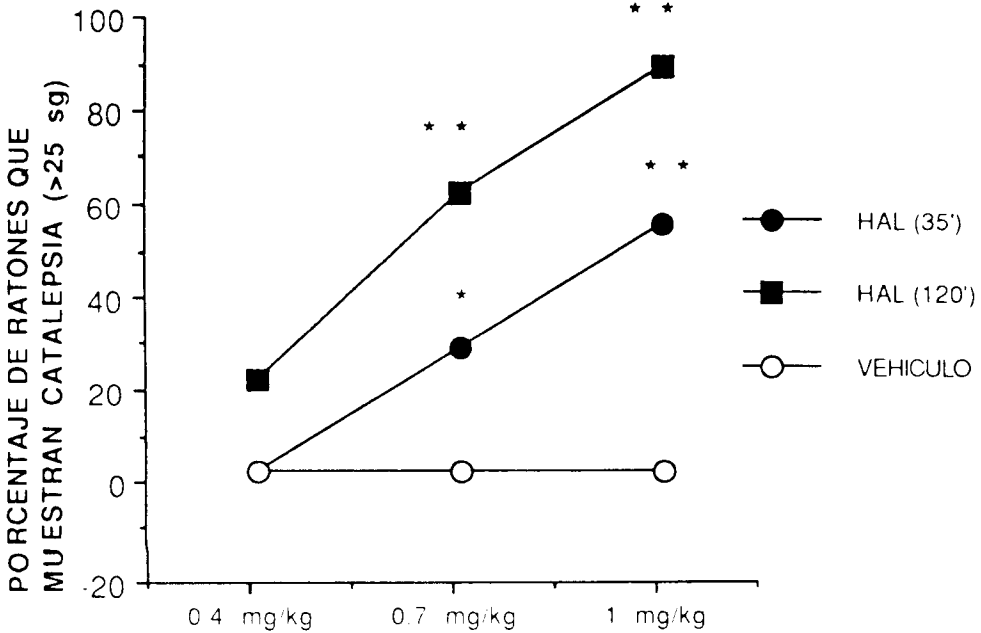


Figura 1. Comparación entre los grupos que recibieron haloperidol y el grupo vehículo, realizando el test de catalepsia a los 35 y 120 minutos (* $p < 0.05$, ** $p < 0.001$, comparación con el vehículo).

ción se realiza a los 120 que a los 35 minutos de la administración del fármaco; sin embargo, las diferencias no llegaron a ser significativas (Figura 1).

b) Efectos de una segunda administración de haloperidol

En ninguna de las dosis utilizadas se apreciaron efectos sensibilizadores estadísticamente significativos en una segunda administración, efectuada a los diez días de la primera inyección (Figura 2).

DISCUSION

Como se aprecia en la Figura 1, la administración aguda de haloperidol afecta significativamente la conducta de catalepsia en ratones macho. Sin embargo, este efecto varía tanto en función de la dosis utilizada

(incremento dosis-dependiente) como en función del tiempo transcurrido entre la inyección del fármaco y la evaluación conductual en el test de la barra, ya que existió un mayor porcentaje de animales que mostraron catalepsia a los 120 que a los 35 minutos de la inyección. Este aumento dosis-dependiente de la catalepsia por efecto del haloperidol ha sido descrito por otros autores en ratas (Costall et al., 1978; Mason et al., 1978; Wanibuchi y Usuda, 1990). En este sentido, es interesante señalar que con la dosis más baja utilizada (0.4 mg/kg) no se llegó a producir catalepsia, lo que sugiere que la dosis necesaria para producir conductas de catalepsia puede ser diferente en ratas que en ratones. Sanberg et al. (1981), en ratas, observaron cierto efecto bifásico, con un incremento de catalepsia con dosis de 0.5 y 1 mg/kg de haloperidol; sin embargo, con 2 mg/kg la duración de esta conducta fue

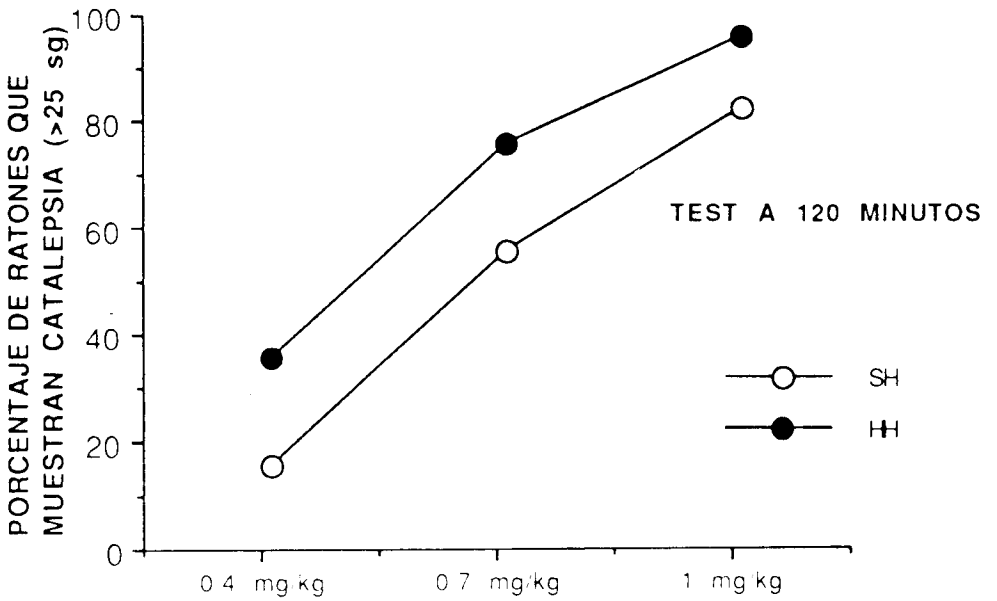
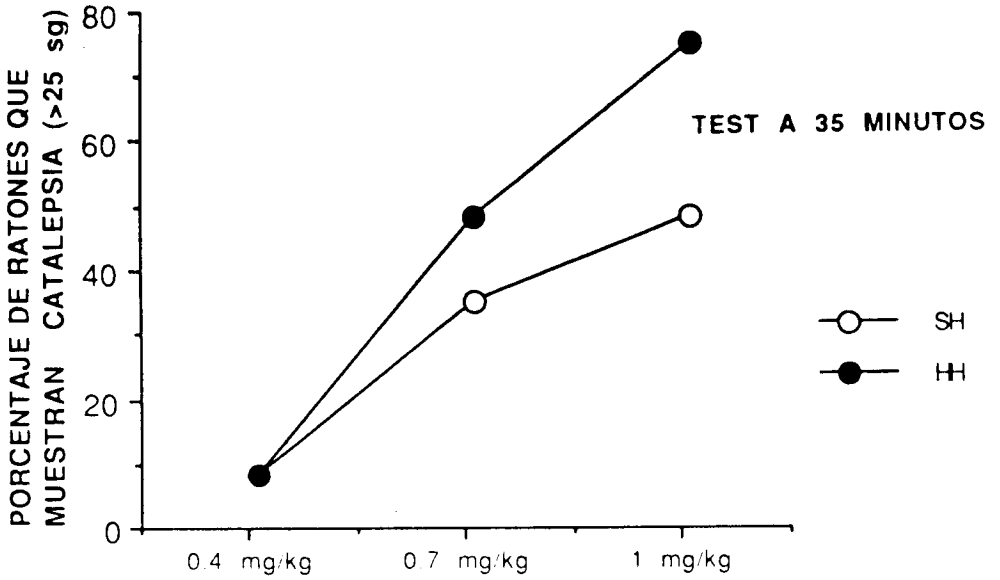


Figura 2. Comparación entre los grupos SH (salino día 1 - haloperidol día 11) y HH (haloperidol día 1 - haloperidol día 11), realizando el test de catalepsia a los 35 y 120 minutos.

menor que con la dosis de 1 mg/kg. Las diferencias observadas entre los distintos autores están relacionadas posiblemente con diferencias en las metodologías utilizadas. Sanberg et al. (1988), en una excelente revisión, han mostrado que a pesar de su extendida utilización en investigación psicofarmacológica, la catalepsia es una conducta extremadamente sensible a variaciones o manipulaciones ambientales, siendo afectada por factores tales como el peso del animal, la duración del test, las medidas del aparato de evaluación usado (Sanberg et al., 1984), la cepa estudiada (Shiple et al., 1981), el número de evaluaciones realizadas (Iwata, 1989; Ferré et al., 1990) y la presión dorsal ejercida sobre el animal al cogerlo (Meyer, 1990).

En concordancia con lo descrito por algunos autores (Bunsey y Sanberg, 1986), hay que destacar que al repetir la medición se obtuvieron mayores valores de catalepsia (Figura 1) sin que se pueda apelar, por efecto de la manipulación, a una catalepsia "aprendida", ya que en ningún caso los animales controles -que recibieron suero salino- mostraron catalepsia. Además, para analizar el efecto de una posible "pseudocatalepsia aprendida" (Ferre et al., 1990)

todos los animales fueron evaluados de nuevo 24 horas después de recibir haloperidol o suero salino, sin que ninguno mostrase catalepsia.

Se ha descrito el fenómeno de la sensibilización con fármacos pertenecientes al grupo de las fenotiacinas (flufenacina), butirofenonas (como el haloperidol) y neurolépticos atípicos, incluso con intervalos de hasta ocho semanas entre las dos inyecciones (Antelman et al., 1986). En concreto, se ha descrito un efecto sensibilizador del haloperidol (0.4 mg/kg) sobre las respuestas catalepticas de ratas a una segunda dosis del fármaco 7, 14, 21 y 28 días después de la primera administración (Antelman et al., 1986). Nuestros resultados en ratones, sin embargo, difieren de los descritos por Antelman et al. (1986) en ratas (Figura 2). No se han encontrado, pues, efectos sensibilizadores del haloperidol sobre la conducta de catalepsia con ninguna de las dosis utilizadas (0.4, 0.7 y 1 mg/kg), al menos en el intervalo estudiado por nosotros (diez días entre ambas administraciones). Esta discrepancia puede estar relacionada con diferencias en la especie, las dosis o la metodología utilizada, o bien por la interacción entre estas variables.

REFERENCIAS

- Aizensteins, M.L., Segal, D.S. y Kucznski, R. (1990). Repeated amphetamine and fen-camfamine: sensitization and reciprocal cross-sensitization. *Neuropharmacology*, 3, 283-290.
- Anisman, H. y Zacharko, R.M. (1982). Stimulus change influences escape performance: deficits induced by uncontrollable stress and by haloperidol. *Pharmacol. Biochem. & Behav.*, 17, 263-269.
- Antelman S.M. (1988). Time-dependent sensitization as the cornerstone for a new approach to pharmacotherapy. *Drug Dev. Res.* 14, 1-30.
- Antelman, S.M., Kocan, D., Edwards, D.J., Knoff, S., Perel, J.M. y Stiller, R. (1986). Behavioral effects of a single neuroleptic treatment grow with the passage of time. *Brain Res.*, 385, 58-67.
- Antelman, S.M., Kocan, D., Edwards, D.J. y Knoff, S. (1987). A single injection of diazepam induces long-lasting sensitization. *Psychopharmacol. Bull.*, 23, 430-434.
- Arenas, M.C., Parra, A. y Simón, V.M. (1991). Haloperidol has different effects on latencies in an escape-avoidance task in male

- and female mice. *Pharmacol. Biochem and Behav.* En prensa.
- Asper, H., Bagginioni, M., Burki, H.R., Laubner, H., Ruch, W. y Stille, G. (1973). Tolerance phenomena with neuroleptics: catalepsy, apomorphine stereotypes and striatal dopamine metabolism in the rat after single and repeated administration of loxapine and haloperidol. *Canadian Journal of Pharmacology*, 22, 287-294.
- Beleslin, D.B., Samardzic, R. y Krstic, S.K. (1986). 6-Hydroxydopamine-induced aggression in cats: effects of various drugs. *Pharmacol. Biochem. and Behav.*, 24, 1821-1823.
- Blackburn, J.R. y Phillips, A.G. (1989). Blockade of acquisition of one-way conditioned avoidance responding by haloperidol and metoclopramide but not by thioridazine or clozapine: implications for screening new antipsychotic drugs. *Psychopharmacology*, 98, 453-459.
- Bunsey, M.D. y Sanberg, P.R. (1986). The topography of the locomotor effects of haloperidol and domperidone. *Behav. Brain Res.*, 19, 147-152.
- Calderón, S.F., Sanberg, P.R. y Norman, A.B. (1988). Quinolinic acid lesions of rat striatum abolish D1- and D2-dopamine receptor-mediated catalepsy. *Brain Res.*, 450, 403-407.
- Campbell, A. y Baldessarini, R.J. (1981). Tolerance to behavioural effects of haloperidol. *Life Sci.*, 29, 1341-1346.
- Campbell, A. y Baldessarini, R.J. (1982). Circadian changes in behavioural effects of haloperidol in rats. *Psychopharmacology*, 77, 150-155.
- Carey, R.J. y Deveaughgeiss, J. (1984). Treatment schedule as a determinant of the development of tolerance to haloperidol. *Psychopharmacology*, 82, 164-167.
- Carlson, A. (1982). Mecanismos de acción de los neurolepticos. En M.A. Lipton, A. Dimascio y K.F. Killam (eds): *Psicofarmacología*, Espaxs, Barcelona, 1185-1200.
- Chiodo, L.A. y Antelman, S.M. (1980). Repeated tricyclics induce a progressive dopamine autoreceptor subsensitivity independent of daily drug treatment. *Nature*, 287, 451-454.
- Costall, B., Hui, S.C.G. y Naylor, R.J. (1978). Correlation between multitest and single test catalepsy assesment. *Neuropharmacology*, 17, 761-764.
- Csernansky, J.G., Bellows, E.P. Barnes, D.E. y Lombrozo, L. (1990). Sensitization versus tolerance to the dopamine turnover-elevating effects of haloperidol: the effect of regular/intermittent dosing. *Psychopharmacology*, 101, 519-524.
- De La Cruz, F., Pellis, S.M. y Pellis, V.C. (1987). Sex differences in the effects of haloperidol, morphine, and their combination on colonic temperature in rats. *Experimental Neurology*, 96, 376-380.
- Ferre, S., Guix, T., Prat, G., Jane, F. y Casa, M. (1990). Is experimental catalepsy properly measured?. *Pharmacol. Biochem. and Behav.*, 35, 753-757.
- Oudie, A.J. y Emmettoglesb y, M.W. (eds). (1989). *Psychoactive Drugs: Tolerance and Sensitization*. New Jersey:Humana Press Inc.
- Hooks, M.S., Jones, G.H., Smith, A.D., Neill, D.B. y Ustice, J.B. (1991). Individual differences in locomotor activity and sensitization. *Pharmacol. Biochem. and Behav.*, 38, 467-470.
- Iwata, S. (1989). Effects of repeated testing on the incidence of haloperidol-induced catalepsy in mice. *Pharmacol. Biochem. and Behav.*, 33, 705-707.
- Lappalainen, J., Hietala, J. y Sivalahti, E. (1989). Differential tolerance to cataleptic effects of SCH 23390 and haloperidol after repeated administration. *Psychopharmacology*, 98, 472-475.
- Maeda, H., Maki, S. y Uchimura, H. (1988). Facilitatory effects of caerulein on hypothalamic defensive attack in cats. *Brain Res.*, 459, 351-355.
- Mason, A.S. y Granacher, R.P. (1980). *Clinical Handbook of Antipsychotic Drug Therapy*. New York: Brunner/Mazel.
- Mason, S.T., Roberts, D.C.S. y Fibiger, H.C. (1978). Noradrenergic influences on catalepsy. *Psychopharmacology*, 60, 53-57.
- McMillen, B.A., Scott, S.M., Williams, H.L. y Sanguera, M.K. (1987). Effects of gepi-

- rone, an aryl-piperazine anxiolytic drug, on aggressive behavior and brain monoaminergic neurotransmission. *Archives of Pharmacology*, 335, 454-464.
- Meyer, M. E. (1990). Dorsal pressure potentiates the duration of tonic immobility and catalepsy in rats. *Physiol. and Behav.*, 47, 531-533.
- Miñaro, J., Castaño, D., Brain, P.F. y Simon, V.M. (1990). Haloperidol does not antagonize the effects of stress on aggressive behavior in mice. *Physiol. and Behav.*, 47, 281-287.
- Navarro, J.F. Miñaro, J. and Simon V.M (1991). Anti-aggressive and motor effects of haloperidol show different temporal patterns in the development of tolerance. *Psychopharmacology* (en revisión).
- Ögren, S.O. y Fuze, K. (1988). D-1 and D-2 receptor antagonist induce catalepsy via different efferent striatal pathways. *Neuroscience Letters*, 85, 333-338.
- Olivier, B., Van Dalen, D., y Hartong, J. (1986). A new class of psychotropic drugs: serenic. *Drugs Futur.*, 11, 6, 434-454.
- Peaus, J.G. y Phillips, A.G. (1989). Differential effects of dopamine receptor antagonists on the sexual behavior of male rats. *Psychopharmacology*, 98, 363-368.
- Poli, A. y Palermo-Neto, J. (1986). Effects of d,1-propranolol and haloperidol on aggressive behavior induced in mice by isolation and isolation plus amphetamine treatment. *Brazilian Journal of Medical Biological Research*, 19, 411-417.
- Post, R.M. (1980). Intermittent versus continuous stimulation: effect of time interval on the development of sensitization or tolerance. *Life Sci.*, 26, 1275-1282.
- Redolat, R. Miñarro, J. Simon, V. M. and Brain P.F. (1991). Influences of haloperidol and sulpiride on social behaviour of female mice in interactions with anosmic males. *Psicothema*, 3-1: 79-85.
- Sanberg, P.R. (1980). Haloperidol-induced catalepsy is mediated by postsynaptic dopamine receptors. *Nature*, 284, 472-473.
- Sanberg, P. R., PISA, M. y Fibiger, H.C. (1981). Kainic acid injections in the striatum alter the cataleptic and locomotor effects of drugs influencing dopaminergic and cholinergic systems. *Eur. J Pharmacol.*, 74, 347-357.
- Sanberg, P.R., Pevsner, J. y Coyle, J.T. (1984). Parametric influences on catalepsy. *Psychopharmacology*, 82, 406-408.
- Sanberg, P.R., Bunsey, M., Giordano, M. y Norman, A.B. (1988). The catalepsy test: its ups and downs. *Behav. Neurosci.*, 102, 748-759.
- Shipley, J.E., Rowland, N., Antelman, S.M., Buggy, J., Edwards, D.J. y Shapiro, A.P. (1981). Increased amphetamine stereotypy and longer haloperidol catalepsy in spontaneously hypertensive rats. *Life Sci.*, 28, 745-753.
- Siegel, S. (1986). *Estadística no paramétrica*, Trillas, México.
- Tuason, V.B. (1986). A comparison of parenteral loxapine and haloperidol in hostile and aggressive acutely schizophrenic patients. *J. Clin. Psychiat.*, 47, 126-129.
- Van Hest, A., Van Haaren, F. y Van De Poll, N.E. (1988). Haloperidol, but not apomorphine, differentially affects low response rates of male and female wistar rats. *Pharmacol. Biochem. and Behav.*, 29, 529-532.
- Wanibuchi, F. y Usuda S. (1990). Synergistic effects between D-1 and D-2 dopamine antagonists on catalepsy in rats. *Psychopharmacology*, 102, 339-342.
- Yoshimura, H. y OGAWA, N. (1989). Acute and chronic effects of psychotropic drugs on maternal aggression in mice. *Psychopharmacology*, 97, 339-342.