



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA



**EFECTO PARADOJICO DE LA d-ANFETAMINA EN
HIPERACTIVIDAD EXPERIMENTAL**

T E S I S

Que para obtener el título de:

QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO

P r e s e n t a :

Ana María Vázquez Alvarez

México, D. F.

1980



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

Jurado asignado originalmente según el tema

PRESIDENTE	DRA. MARIA DEL CONSUELO HIDALGO Y MONDRAGON
VOCAL	DR. CARLOS RAMON GARCIA
SECRETARIO	DR. URIEL ESTRADA ROBLES
1er. SUPLENTE	Q.F.B. ANA MARIA MENDEZ CHAVEZ
2do. SUPLENTE	DR. NICANDRO MENDOZA PATIÑO

Sitio donde se desarrolló el tema:

DEPTO. DE FARMACOLOGIA; FACULTAD DE MEDICINA U.N.A.M.

Nombre completo y firma del sustentante:

ANA MARIA VAZQUEZ ALVAREZ

Nombre completo y firma del asesor del tema:

DR. CARLOS RAMON GARCIA

Nombre completo y firma del coasesor del tema:

DR. URIEL ESTRADA ROBLES

INDICE

1.	INTRODUCCION.....	1
2.	GENERALIDADES.....	1
3.	HIPERACTIVIDAD EN NIÑOS.....	2
4.	HIPERACTIVIDAD EXPERIMENTAL.....	5
4.1	LESIONES CEREBRALES.....	6
4.2	MONOXIDO DE CARBONO.....	7
4.3	DICLORODIFENILTRICLOROETANO (DDT).....	8
4.4	VITAMINA A	8
4.5	MORFINA.....	9
4.6	ALCOHOL.....	9
4.7	TOXICIDAD DEL PLOMO.....	9
4.7.1	ESTUDIOS DE INTOXICACIONES CON PLOMO EN NIÑOS.....	12
4.7.2	HIPERACTIVIDAD POR PLOMO EN ANIMALES	12
5.	SULFATO DE d-ANFETAMINA.....	13
5.1.	FARMACOCINETICA.....	14
5.2.	FARMACODINAMIA.....	14
5.3.	EFECTO PARADOJICO DE LA d-ANFETAMINA.....	15
6.	MATERIALES Y METODOS	18
6.1.	ANIMALES.....	18
6.2.	MEDICION DE LA ACTIVIDAD GENERAL.....	19
6.3.	APARATO PARA EL REGISTRO DE LA ACTIVIDAD LOCOMOTORA...19	
6.4.	MANEJO ESTADISTICO DE LOS DATOS.....	21
7.	RESULTADOS.....	22
7.1	MEDICION DE LA INGESTION AD-LIBITUM DE LIQUIDO.....	22
7.2	MEDICION DE LA ACTIVIDAD GENERAL LECTURAS TOTALES A - LOS 30 MINUTOS.....	23

7.2.1.	MEDICION DE LA ACTIVIDAD LOCOMOTORA PARCIAL A LOS 10, 20, y 30 min EFECTIVAS A LOS 30, 40 y 42 DIAS DE EDAD.....	27
7.3	REGISTRO DE LA ACTIVIDAD LOCOMOTORA A LOS 45 y 50 DIAS DE EDAD LECTURAS TOTALES A LOS 30 minutos.....	27
7.3.1.	REGISTRO DE LA ACTIVIDAD LOCOMOTORA PARCIAL A LOS 10, 20 y 30 min a los 45 y 50 DIAS DE EDAD.	32
8.	DISCUSION Y CONCLUSIONES.....	32
9.	BIBLIOGRAFIA.....	35

I. INTRODUCCIÓN.

Uno de los problemas de psicopatología infantil de mayor importancia para los padres, el maestro escolar, el pediatra y el - paidopsiquiatra es el niño hiperactivo.

El niño hiperactivo sufre trastornos cerebrales que exhibe como desviaciones conductuales.

La mejor de las terapias para el síndrome de hiperactividad es la multidisciplinaria, siendo en la actualidad de gran importancia el uso de fármacos estimulantes tales como la anfetamina y el metilfenidato, que controlan a los niños que padecen este -- síndrome.

Se ha postulado que la contaminación ambiental es una de las -- causas de la hiperactividad.

En este trabajo se pretende desarrollar un modelo animal de hiperactividad por medio de la administración crónica de plomo, - que como es sabido es uno de los elementos principales que contaminan el medio.

En este modelo se probará el efecto del sulfato de d-anfetamina.

2. GENERALIDADES.

Primeramente conviene aclarar el uso terminológico.

Hiperactividad, hipercinesia, hiperquinesia, hipercinesis y disfunción cerebral mínima son sinónimos que se emplean para describir un síndrome clínico complejo, que se presenta principalmente en la niñez.

Hipercinesis proviene de los vocablos griegos hiper, que significa "aumento o exceso" y cinesia o kinesia que equivale a "movimiento". Hipercinesis indica "exageración de los movimientos normales".

En este trabajo se ha elegido el término hiperactividad porque es el más adecuado para expresar ampliamente el contenido del síndrome.

Hace un siglo, Heinrich Hoffmann escribió "The story of Fidgety Philipp", donde hablaba de un niño cuya conducta corresponde a la que ahora llamamos hiperactiva (56).

En 1902, G.F. Still, médico inglés, describió la sintomatología que se presentaba en niños que padecían un daño cerebral evidente (60).

En 1918, durante una epidemia de encefalitis en Estados Unidos de América se observó que muchos de los niños presentaron un cambio catastrófico en su conducta: desarrollaron hiperactividad en sus movimientos; eran distraídos, irritables, desobedientes, destructivos y antisociales (53).

En 1934, Kahan y Cohen describieron un síndrome que llamaron -- "orgánico cerebral", caracterizado por un alto grado de hiperactividad, incoordinación motora y liberación explosiva de actividades inhibidas.

En 1949, se hizo una descripción clínica más completa de este cuadro, en el que se altera principalmente el área de la conducta (60).

3. HIPERACTIVIDAD EN NIÑOS.

El síndrome afecta con mayor frecuencia a los niños que a las niñas; las relaciones van de 5:1 a 9:1 . La razón de esta - disparidad se desconoce.

Se ha reportado, que del 4% al 10% de la población infantil es hiperactiva, pero la incidencia del padecimiento hiperactivo - varía de acuerdo al tipo de examen empleado para su diagnósti- co (62). Velasco considera que de 1% a 1.5% de los niños exhi- ben este síndrome con suficiente claridad como para merecer el diagnóstico seguro.

En la mayoría de los casos, los signos y síntomas van desapare- ciendo al llegar a la pubertad. Algunos pacientes se recuperan totalmente en edad adulta. Otros en cambio presentan trastor- nos psiquiátricos (60).

El cuadro está caracterizado por una actividad locomotora inten- sa. Los afectados sólo pueden concentrarse por lapsos breves, - se distraen fácil y frecuentemente, y en consecuencia tienen di- ficultades en el aprendizaje (56,62). Además en orden descen- dente de aparición otras características asociadas que se pre- sentan comunmente son: hiperquinesia, inconstancia, intranquili- dad, destructividad, taquilalia, desobediencia, desaliño, agre- sividad, impaciencia, insolencia y enuresis en mayor grado que en niños normales (56).

Entre las causas del síndrome de hiperactividad, en el que hay un daño cerebral mínimo, pueden estar las siguientes: traumatis- mos craneoencefálicos (56, 62, 63), complicaciones prenatales como anemia, intoxicaciones y/o exposición prolongada a rayos X en la madre (60), hipoxia del producto durante el parto (56, -

60), antecedentes de alcoholismo de los padres (24), intoxicaciones con plomo en la infancia (17), alteraciones bioquímicas, anomalías congénitas menores (44), desórdenes genéticos - (57), ingestión de colorantes y saborizantes artificiales (65) o simplemente variación biológica (34,64).

En la terapia de esta enfermedad se emplean diversos medicamentos, entre ellos fármacos estimulantes del sistema nervioso central: los más utilizados son la dextroanfetamina y el metilfenidato, que disminuyen la hiperactividad y el comportamiento - agresivo (3, 9, 42, 48, 63, 64, 65).

La respuesta farmacológica que se observa en los niños hiperactivos con fármacos estimulantes se le llama PARADÓJICA, por producir mejoría, en lugar de exacerbar los síntomas; es decir el niño se vuelve menos inquieto, puede concentrar su atención por períodos de tiempo más largos y aumenta su perseverancia para - el trabajo (42, 48, 56, 60, 62, 63, 64, 65). Esta respuesta paradójica constituye parte del criterio de diagnóstico para la hiperactividad y se distingue de la respuesta en niños normales, ya que, la administración de sustancias estimulantes del sistema nervioso central en estos últimos produce excitación.

Este tipo de tratamiento no implica riesgos de toxicidad grave o de farmacodependencia, los efectos colaterales pueden ser leves o moderados (42, 48), cuando se utilizan y dosifican en - forma apropiada.

La cafeína puede tener un lugar en el manejo terapéutico de niños hiperactivos, pero se ha comprobado que por si sola no es - tan efectiva como para substituir a los otros fármacos psicoes-

timulantes. Se ha reportado que asociada con la anfetamina - produce sinergismo, lo cual permite disminuir la dosis de anfe tamina y disminuir los efectos colaterales, ocasionados por su empleo continuo como son: nerviosismo, insomnio, reducción del apetito y del peso corporal (48), pero esta combinación no es - de uso generalizado.

Los fármacos antipsicóticos son útiles algunas veces en niños - hiperactivos, pero se corre el riesgo de deprimir mucho las fun ciones del sistema nervioso central o de producir efectos cola - terales como la xerostomía, parálisis de la acomodación visual, acatisia y acinesia (63).

En la hiperactividad, también se han empleado antidepressores - tricíclicos como la imipramina; otros fármacos usados más re - cientemente, con este fin, son la difenilhidantoina y las sales de Litio, sin embargo, ninguno de ellos presenta grandes venta - jas sobre las anfetaminas (60, 63).

4. HIPERACTIVIDAD EXPERIMENTAL.

Existen dificultades para correlacionar los signos observados - en un modelo animal de hiperactividad, con el síndrome presenta do por los niños que padecen la enfermedad. Un signo caracte - rístico es el aumento de la actividad general, por esto, en la mayoría de los modelos experimentales se ha medido la locomoción, detectándola por medio de diversos aparatos.

Entre los métodos más empleados se encuentran las cajas girato - rias o tambores, en los que se cuantifica la activi ad locomoto ra "pura", es decir, sólo cuando el animal corre o camina, se -

produce su registro, pero esto requiere un mayor esfuerzo de parte del animal al desplazarse.

Otro modelo consiste en una caja cuyo piso está equilibrado en un punto central, y cuando el animal se mueve o camina, el piso se inclina hacia el sitio donde se desplaza conectando un interruptor que mide e indica su localización.

Hay laberintos y cajas provistos de fotoceldas y fotosensores, que al ser cruzados por el animal registran la actividad, al interrumpir un haz luminoso. En los laberintos el animal tiene agua, alimento y nido.

En todos estos aparatos se procura evitar el ruido al registrar la actividad para no crear un estímulo asociado que pueda actuar como un mecanismo de retroalimentación incrementando o disminuyendo la actividad (45).

En animales sanos se puede producir hiperactividad en forma aguda por la administración de diversos fármacos estimulantes del sistema nervioso central, sin embargo, esta hiperactividad es transitoria y está limitada al tiempo que dura el efecto del fármaco, por lo que, no es representativa del síndrome.

Se sabe que las lesiones cerebrales y las intoxicaciones prenatales o en la infancia temprana con sustancias neurotóxicas, pueden producir hiperactividad (13, 17, 59, 61), estos tipos de hiperactividad en los animales asemejan a la que se presenta en los niños, ya que, son crónicas y pueden desaparecer espontáneamente en la edad adulta del animal (15).

4.1 LESIONES CEREBRALES.

En ratas albinas, se ha observado el desarrollo de hiperactividad, cuando se producen lesiones en cualquiera de las siguientes regiones anatómicas del sistema nervioso central: región extrapiramidal, putamen y núcleos caudados, globus pallidus, - substancia nigra, tubérculo olfatorio, núcleo amigdalino central porción lateral del hipotálamo e hipocampo (13, 43). -- Las lesiones bilaterales de la corteza media, putamen y núcleos caudados, hipocampo y globus pallidus causan una hiperactividad de tipo circádica, en la cual, las ratas son hiperactivas sólo en la oscuridad; pero no durante el período de luz (15). Estas lesiones se realizan por medio de operaciones estereotáxicas - dañando una región física y localizada, con un instrumento punzocortante o bien inyectando localmente, sustancias como 6-hidroxidopamina (13). Estos métodos ofrecen serias dificultades técnicas. Otra forma de producir lesiones cerebrales es la irradiación. Norton, en 1976, logró producir hiperactividad - en la progenie, irradiando con rayos X a ratas gestantes (43).

4.2 MONOXIDO DE CARBONO

La naturaleza venenosa del monóxido de carbono (CO) proviene de la formación de carboxihemoglobina, que evita el transporte de oxígeno y produce la muerte por asfixia (14, 15, 33).

El mecanismo de acción del CO está determinado por la formación de un compuesto muy estable con el átomo de hierro de la hemoglobina. El hierro es un metal de transición con orbitales "d" llenos; la fuerza de enlace metal-carbono ha sido interpretada mediante la formación de un enlace múltiple, en el que, el CO ac-

túa a la vez como un donador y aceptor de electrones (14,33). La exposición aguda al CO, hasta producir paro respiratorio en ratas neonatas, origina daño cerebral que se manifiesta, días después , por hiperactividad. Se sabe que la colocación de ratas de 5 días de nacidas, en una cámara con flujo dinámico de una mezcla de CO-aire (1 %), les produce paro respiratorio, después de un lapso aproximado de 2 horas. Al medir la actividad de estas ratas a los 23 días de edad, se observó que eran hiperactivas , principalmente durante la noche, respecto a sus controles. Esta hiperactividad persistió hasta las 8 semanas de edad y fué desapareciendo paulatinamente, y en la edad adulta se notó una recuperación total (15).

4.3 DICLORODIFENILTRICLOROETANO (DDT)

El diclorodifeniltricloreto o DDT ha sido ampliamente usado como insecticida, desde la Segunda Guerra Mundial, actualmente se encuentra como contaminante del medio ambiente (37).

En los peces se observó que con una concentración de 0.0008 ppb de DDT, la actividad de los peces aumentó 1.3 veces más que la del grupo control 8 días después de ser expuestos al tóxico, y con una concentración de 0.2 ppb, los peces fueron 3 veces más activos que los del grupo control (19).

4.4. VITAMINA A

Algunas investigaciones hechas con vitamina A tritiada o marcada con carbono 14, han demostrado su paso a través de la placenta y su localización en el hígado del feto (29, 38).

Una dosis subteratogénica de vitamina A, 80,000 U.I/kg administrada a ratas a partir de 8 a 10 días del período de gestación

produjo en las ratas recién nacidas hiperactividad y lentitud del aprendizaje (61).

4.5 MORFINA.

La exposición prenatal a morfina alteró el desarrollo normal y los patrones de actividad locomotora de ratas neonatas, durante la 3a y 4a semana de vida, lapso durante el que, el peso corporal bajó y aumento su motilidad (55).

Se ha observado que la administración diaria de morfina, 2 mg/kg, induce hiperactividad en ratas, posiblemente por las fluctuaciones de la concentración de norepinefrina en cerebro (2).

4.6 ALCOHOL.

Ratas recién nacidas de animales alcohólicos, que habían recibido 8.5 g/kg/día de etanol, durante toda su vida, resultaron ser hiperactivas en comparación con los grupos control. Por lo anterior, se piensa que existe una relación entre los efectos del alcoholismo y la transmisión genética de alteraciones conductuales de los recién nacidos (39).

4.7 TOXICIDAD DEL PLOMO.

El plomo, por sus características físicoquímicas, ha sido usado ampliamente por el hombre desde la antigüedad. Por la gran diversidad de usos de este metal, el medio ambiente se encuentra altamente contaminado, un ejemplo de esto es el mar, pues, se han encontrado cantidades apreciables del metal en especies marinas comestibles (5). En la atmósfera, la concentración máxima permisible es de 150 mcg/m³ y en el agua potable es de 100 mcg/l, según la Organización Mundial de la Salud (4). Como es -

sabido, las intoxicaciones pueden ser agudas o crónicas. Si el paciente se salva de una intoxicación aguda con plomo, generalmente no presenta secuelas de daño neurológico.

La intoxicación crónica con este elemento es causada por un contacto directo y continuo con las fuentes de contaminación, lo cual provoca la acumulación paulatina del metal en diversos órganos del cuerpo (11, 25).

Algunas fuentes de contaminación de plomo pueden ser: humos de escapes de automóviles y calderas, vapores de acumuladores, tuberías de dicho metal, pinturas como el minio (Pb_3O_4) que da una coloración rojonaranja y el albayalde ($PbCO_3$) que da una coloración blanca, algunos cosméticos como sombras para ojos, polvos para la cara, lápices labiales, alimentos enlatados, juguetes de metal, lápices de colores. Uno de los vehículos con que penetra el tóxico al organismo es el agua de bebida, pues algunas aguas se combinan o arrastran al plomo de las tuberías que la conducen (25, 40, 41, 57). En la intoxicación crónica están definidos 3 síndromes, que presentan diferente sintomatología.

a) El síndrome gastrointestinal manifestado por anorexia, náusea, vómito, hipersensibilidad dolorosa en el mesogastrio, aparición de una línea azul en los bordes de las encías, debida a la precipitación de sulfuro de plomo.

b) El síndrome neuromuscular o de parálisis saturnina presentadebilidad muscular, fatiga y posteriormente parálisis de las extremidades inferiores y superiores.

c) El síndrome del sistema nervioso central o encefalopatía saturniana se caracteriza por ataxia, vértigo, cefalea, insomnio, inquietud e irritabilidad puede ocurrir excitación, confusión, convulsiones o letargo y coma, se presenta hipertensión intracraniana que origina meningitis, edema intenso, hemorragias puntiformes, gliosis y zonas de necrosis focal; los enfermos que sobreviven presentan secuelas neurológicas (25).

Se han observado efectos cardíacos al realizar ECG en niños con 600 ng/ml de plomo en sangre, así como, alteración de fibrinógeno, reducción de la actividad de protrombina globulos rojos punteados, anemia hipocrómica microcítica y la actividad de la deshidrogenasa del glucosa-6-fosfato, en los reticulocitos, está modificada por la síntesis defectuosa de ácidos fosfatídicos - (11, 25).

Las necropsias de obreros fallecidos por saturnismo revelan como se distribuye el tóxico en los diferentes tejidos, en orden descendente: materia gris de los ganglios basales, hígado, materia gris cortical, cerebro, puente de Varolio, substancia blanca, riñón, bazo, intestino grueso, intestino delgado, corazón, mama, músculo, pulmón y médula espinal (58). El plomo y sus isótopos se depositan en huesos porque el fosfato de este metal es más insoluble que el de calcio y por consiguiente el catión Pb^{2+} substituye paulatinamente al ión Ca^{2+} en los retículos de hidroxapatita.

La eliminación de los cationes del tóxico mediante el uso de etilendiaminotetraacético disódico-cálcico (EDTA) logra un alivio rápido, por la formación de un quelato soluble estable e inocuo

que puede eliminarse por la orina (26). Otro fármaco empleado para eliminar el metal es la penicilamina, que tiene la ventaja sobre el EDTA de absorberse por vía oral (11, 35).

4.7.1. ESTUDIOS DE INTOXICACIONES CON PLOMO EN NIÑOS.

Se piensa que una de las causas del síndrome de hiperactividad es la intoxicación prenatal o en la infancia con plomo (17), algunos informes así lo indican; como el que refiere la medición de la cantidad de ese tóxico en el agua de las casas ocupadas durante el primer año de vida de 77 niños con retraso mental, con edades de 2 a 6 años, así como, el agua de las casas ocupadas por las madres durante el período de gestación. Se empleó un grupo de niños normales como control. Se encontró que el contenido de plomo en el agua fué significativamente superior en el grupo con retraso mental, también los niveles del elemento en sangre fueron superiores en este grupo y de lo cual concluyeron que la contaminación del agua con dicho elemento es uno de los factores que intervienen en el retraso mental (4).

Otro estudio midió directamente niveles de plomo en sangre de niños hiperactivos, entre 3.5 y 12 años de edad, estas cantidades resultaron ser más altas que en los niños normales, aunque no llegaban a ser tóxicas, posteriormente se les administró penicilamina y los niveles del metal en orina se encontraron muy elevados. Por lo significativo de los resultados, se concluyó que existe una asociación entre los niveles del tóxico encontrados y la hiperactividad presente en los niños estudiados (17).

4.7.2 HIPERACTIVIDAD POR PLOMO EN ANIMALES.

Se han realizado diversos experimentos para producir hiperacti-

vidad, por medio de la administración crónica con plomo, durante el período neonatal, en ratas y ratones.

La administración a estos animales se ha hecho por medio de soluciones de acetato de plomo (5%, 1%, 0.5%, 2, 5 y 10 mg/ml), como agua de beber, o en forma de carbonato de plomo (4%) mezclado con alimento, con acceso libre a ellos (16, 18, 23, 30, 31, 47, 49, 50, 51, 52) . Los resultados de estos experimentos mostraron un incremento significativo en la actividad locomotora de las camadas de ratas y ratones, con respecto a sus correspondientes controles, que recibían agua de la llave o solución de acetato de sodio.

El análisis, por medio de microscopía electrónica, de cortes cerebrales de ratas tratadas con el metal, indicaron que había concentraciones altas en la región del hipocampo (20). Se ha observado que los daños en esta región, originan un aumento de la actividad locomotora (13, 43), porque las lesiones límbicas y del hipocampo en particular, pueden ser especialmente susceptibles a los efectos nocivos del plomo (20).

5. SULFATO DE d-ANFETAMINA

La d-anfetamina es un fármaco estimulante del sistema nervioso central, se utilizó principalmente como anoréxico, actualmente sus indicaciones están muy restringidas y es un medicamento de primera elección en el tratamiento del síndrome de hiperactividad. Su uso y elaboración están controlados, ya que, es capaz de producir farmacodependencia (28, 36, 37).

El sulfato de d-anfetamina es un polvo blanco cristalino, con ligero sabor amargo, desarrolla una sensación de entumecimiento

en la lengua. Su punto de fusión aproximado es de 300 °C con descomposición (40).

Tiene estructura química muy semejante a la de las catecolaminas endógenas:

FIGURA 1

5.1. FARMACOCINETICA.

El sulfato de d-anfetamina se absorbe fácilmente en el conducto, gastrointestinal. Después de su administración se encuentra en los tejidos, en gran concentración en el encéfalo y en el líquido cefalorraquídeo. Su biotransformación no ha sido suficientemente estudiado en el humano, pero en los animales sufre desaminación, p-hidroxilación y conjugación en el hígado, formandose algunos metabolitos, tales como: propilbenceno y para-hidroxi-fenil-etilamina. La excreción depende del pH urinario, siendo mayor en la orina ácida. El tiempo de vida media biológica es de 8 a 10.5 h - - cuando la orina es ácida (pH menor de 6) y de 16 a 31 h cuando la orina es alcalina (pH mayor de 7.5). Bajo condiciones ácidas o -básicas, la proporción de anfetamina intacta en orina es superior a la de metabolitos desaminados (ácido hipúrico y benzoico) (36,40).

5.2. FARMACODINAMIA.

El mecanismo de acción de la anfetamina probablemente esté relacionado con su estructura química, ya que, siendo un feniletilamina es muy semejante a la dopamina y a la norepinefrina (28, 36, 37). La anfetamina es un fármaco simpaticomimético, estimulante de -

receptores adrenérgicos, tanto α como β . A nivel del sistema nervioso central produce excitación intensa lo cual se ha explicado como una acción directa sobre los receptores adrenérgicos cerebrales. Los electroencefalogramas de ratones que reciben anfetamina muestran trazos característicos de estimulación; posteriormente si se administra reserpina 2 veces al día durante 3 días seguidos (la reserpina vacía los depósitos de catecolaminas), y después se les vuelve a administrar anfetamina, se observa el mismo tipo de registro electroencefalográfico, lo cual sugiere que al no haber mediador químico endógeno, la anfetamina ocupa los sitios receptores de las catecolaminas para producir excitación. En cambio cuando se realizan experimentos similares con cocaína en lugar de anfetamina, la estimulación no se presenta después del tratamiento con reserpina, de esto último se concluye que la cocaína estimula por una acción indirecta sobre los receptores adrenérgicos (46). Otros experimentos demuestran que el mecanismo de acción de la anfetamina puede ser una mezcla de mecanismos directo, actuando como amina simpaticomética, e indirecto vaciando los depósitos cerebrales de norepinefrina (59). Se ha observado que pequeñas dosis de d-anfetamina aumentan el contenido cerebral de dopamina; dosis mayores incrementan el de norepinefrina y el de 5-hidroxitriptamina, en ratones (53).

5.3 EFECTO PARADOJICO DE LA d-ANFETAMINA

El mecanismo de acción de la d-anfetamina como fármaco útil en el tratamiento del síndrome de hiperactividad, se desconoce; para tratar de esclarecer este punto, se han realizado diversos -

experimentos en animales. A continuación se mencionan algunos de ellos (54).

La d o l-anfetamina administrada por vía oral a una dosis de 1 a 5 o de 10 mg/kg disminuye la actividad exploratoria en ratos aislados (6).

Se ha reportado que la anfetamina tiene un efecto sedante inesperado o paradójico en ratas hiperactivas, pretratadas con desmetilamipramina y benzoquinolina. Con la administración intracisternal de norepinefrina tritiada se mostraron niveles altos de normetanefrina y bajos de norepinefrina (32), por lo que se piensa que los altos de normetanefrina dan lugar a la sedación con anfetamina.

También se sugiere que en la hipercinesis el efecto paradójico se debe a un sinergismo entre la anfetamina y la poca dopamina presente en los niños afectados (1, 21, 22). Algunos estudios de catecolaminas cerebrales hechos en ratas pretratadas con plomo, señalan que el metabolismo del plomo y la dopamina están relacionados (10, 16, 47, 51, 52) y que ese metal también interfiere con la noradrenalina cerebral (23, 32).

Otros autores han tratado de explicar el efecto paradójico involucrando mecanismos serotoninérgicos, lo cual apoyan con datos experimentales de ratas tratadas crónicamente con paraclorofenilalanina (inhibidor de la serotonina) en la que la administración posterior de anfetamina produce sedación (7).

Otros investigadores suponen que la hiperactividad puede estar mediada por mecanismos colinérgicos; pero la administración de fisostigmina (inhibidor de la acetilcolinesterasa) y poste-

riormente de dextroanfetamina, en roedores, no reduce la hiperactividad, por lo que, no se ha encontrado apoyo experimental directo de este último mecanismo (66).

Schecheter observó un sinergismo entre la anfetamina y la cafeína en el tratamiento de la hiperactividad. Se sabe que la cafeína es un potente inhibidor de la fosfodiesterasa que abre el anillo del 3', 5' monofosfato cíclico de adenosina, lo que incrementa la adenilciclase. Esto sugiere que la adenilciclase puede ser el receptor para la dopamina en el cerebro de los mamíferos. Así al supersensibilizar estos receptores a la dopamina liberada presinápticamente con pequeñas dosis de d-anfetamina (48).

Otro fármaco muy empleado en el tratamiento de la hiperactividad es el metilfenidato (60, 62, 63, 65).

FIGURA 2

Corson efectuó experimentos en perros y gatos agresivos y de comportamiento hipercinético incontrolable, a los que administró anfetamina o metilfenidato y observó que se hicieron dóciles y menos violentos, estos resultados sugieren que el comportamiento hiperactivo puede estar relacionado con alteraciones de neurotransmisores en los sistemas inhibitorios del cerebro (12).

Cuando se administra pargilina (inhibidor de la monoaminoxidasa), 1 hora antes que el metilfenidato, se observa una reducción de la actividad locomotora, al dar metilfenidato y paraclorofenilalanina, la actividad se eleva pero este efecto puede antagonizarse con 5-hidroxitriptofano. La destrucción de neuro -

nas serotoninérgicas con 5, 7 dihidroxitriptamina, también potencia la actividad inducida por el metilfenidato. Todo esto hace pensar que el metilfenidato activa fibras serotoninérgicas para reducir la actividad en la hipercinesis (8).

6. MATERIALES Y METODOS.

6.1. ANIMALES.

Para el desarrollo experimental de este trabajo se emplearon - 38 ratonas gestantes de la cepa Taconic y sus respectivas crías proporcionadas por el Bioterio de la Facultad de Medicina de la UNAM, cada una de las ratonas se colocó en una jaula de aluminio, con suficiente aserrín para hacer el nido, a partir del 60 al 100 día antes del parto.

Se formaron 4 grupos, todos tenían libre acceso al alimento y a la solución de bebida correspondiente.

Grupo 1 (testigo), constó de 9 ratonas gestantes y 63 crías que bebieron agua.

Grupo 2, incluyó 6 ratonas gestantes y 45 crías, que recibieron como agua de beber solución de acetato de sodio [5 mg/ml], a partir de las 12 horas post-parto.

Grupo 3, integrado por 16 ratonas gestantes y 124 crías, bebieron solución de acetato de plomo [5 mg/ml], a partir de las 12 horas post-parto.

Grupo 4, formado por 7 ratonas gestantes y 46 crías, las ratonas tomaron solución de acetato de plomo [5 mg/ml] antes del parto, es decir, desde su traslado del bioterio al laboratorio.

El volumen de agua o solución ingerida se midió diariamente en-

los grupos 1, 2 y 3 hasta el día del destete, que se realizó a los 25 días de edad de las crías. Después de esta fecha, las madres se sacrificaron y las crías continuaron recibiendo en el agua de beber las mismas sustancias, en igual concentración de acuerdo al grupo correspondiente.

6.2. MEDICIONES DE LA ACTIVIDAD GENERAL.

La actividad locomotora de las crías se registró en todos los grupos a los 30, 40, 42, 45, 50 y 55 días de edad, entre las 7:30 y las 14:00 horas. Las 3 primeras mediciones tuvieron el propósito de caracterizar la motilidad espontánea y las 2 últimas de observar el efecto de la anfetamina.

A los 45 días de edad, los grupos 1, 2 y 3 se dividieron en 2 subgrupos cada uno, que respectivamente fueron 1A, 1B, 2A, 2B, 3A y 3B. Las lecturas efectuadas en esta fecha permitieron medir en los subgrupos 1A, 2A y 3A el efecto de 1mg/kg de sulfato de d-anfetamina inyectado por vía intraperitoneal en un volumen de 10 ml/kg de peso, los animales de los subgrupos 1B, 2B y 3B recibieron solución salina en igual volumen. Las lecturas de actividad se realizaron inmediatamente después de la inyección intraperitoneal.

A los 50 días de edad, los animales de los subgrupos 1A, 2A y 3A recibieron inyección con solución salina y los de los subgrupos 1B, 2B y 3B recibieron solución de sulfato de d-anfetamina (1 mg/kg). Las lecturas de actividad, en esta ocasión, se realizaron 30 minutos después de la inyección intraperitoneal.

6.3 APARATO PARA EL REGISTRO DE LA ACTIVIDAD LOCOMOTORA.

Se solicitó la construcción de una caja cuyas dimensiones externas son 62.5 cm de ancho, 72.5 cm de largo y 82.5 cm de altura; con paredes dobles que contienen fibra de vidrio para -- amortiguar o eliminar ruidos externos que pudieran influir en la conducta del animal. En el interior de la caja se colocaron 3 redondeles, cada uno está conectado a circuitos que están montados en un chasis separado de la caja sonoamortiguada. A cada redondel con su equipo electrónico se le denomina Sistema Electrónico de Cuantificación de Actividad Locomotora (SECAL)- y estos fueron diseñados, construidos y armados en el Departamento de Farmacología.

A continuación se describe un equipo SECAL:

El redondel es una jaula de área circular de 30 cm de diámetro y de 5 cm de altura, con una tapa de acrílico transparente con orificios de ventilación, piso de madera, pared de aluminio con 8 orificios de 1 cm. de diámetro a 2.5 cm del piso en donde se colocaron 4 fuentes de luz roja y 4 sensores fotoeléctricos, si tuados en puntos opuestos como se observa en los siguientes dibujos:

FIGURA 3

La disposición de los haces de luz permite una distribución uni forme de sensibilidad de las fotoceldas, y por lo tanto un nivel de cuantificación similar en toda el área circular de experimen tación, subdividida en 9 espacios, de acuerdo al diagrama.

Los sensores fotoeléctricos son independientes, ya que, si un - rayo de luz queda bloqueado, los demás continúan siendo sensi -

bles a los movimientos del animal. Poseen a su vez un mecanismo de filtrado temporal para que en caso de que el animal haga movimientos repetidos muy rápidos, éstos se interpretasen como movimientos más lentos, que corresponden a 4 pulsos por segundo como máximo.

Existe una compuerta unificadora que permite alimentar a los - contadores digitales con las señales provenientes de las interrupciones de cualesquiera de los 4 haces luminosos.

Este equipo también tiene un reloj electrónico que alimenta los circuitos de automatización con diversas señales temporales - para sincronizar actividades y fijar la duración de cada sesión, que en esta investigación fué de 30 minutos subdivida en 15 períodos de 2 minutos.

Dos contadores electrónicos miden la actividad registrando el - número de interrupciones de los haces luminosos, durante 2 minutos, tiene 3 dígitos y sus datos parciales se almacenan en una memoria del equipo. El otro contador de 4 dígitos acumula durante la sesión todas las cuentas parciales.

Mediante la acción de los interruptores del panel se obtuvieron las 15 cifras parciales y la cantidad acumulada total de cada sesión; los resultados aparecieron en una carátula con números digitales luminosos para su lectura y posterior tabulación, análisis, e interpretación.

6.4 MANEJO ESTADISTICO DE LOS DATOS.

Los datos obtenidos en los experimentos de las sesiones de 30 mi nutos de los grupos 1, 2 y 3 se reunieron cronológicamente y se

tabularon de acuerdo a los tratamientos aplicados y se graficó la media. Para observar con más detalle el desarrollo de la actividad locomotora durante la sesión de 30 minutos, se procedió a subdividirla en 3 períodos de 10 minutos cada uno, graficando estos datos con el valor medio.

Para determinar el grado de significancia de los resultados de cada grupo, en la ingestión de líquidos se aplicaron pruebas de t entre ellos y en los de actividad locomotora se realizaron pruebas de "U" de Mann-Whitney.

7. RESULTADOS

7.1 MEDICION DE LA INGESTA AD-LIBITUM DE LIQUIDO

Las cantidades diarias de líquido consumido fueron medidas y tabuladas en los grupos 1, 2 y 3, los datos obtenidos se resumen a continuación:

TABLA I. INGESTIÓN PROMEDIO DE LÍQUIDO POR CAMADA EN 24 HS.

GRUPO	SOLUCION	n	VOLUMEN PROMEDIO	± e. s.
1	AGÜA H_2O	6	35.30	2.38
2	ACETATO DE SODIO CH_3COONa [5 mg/ml]	6	37.99	2.90
3	ACETATO DE PLOMO (CH_3COO) ₂ Pb [5 mg/ml]	6	10.88	1.00

Tomando el grupo 1 como patrón normal de la ingesta de líquidos, se observó una disminución drástica en los animales tratados con plomo ($P < 0.001$) y un ligero aumento del volumen consumido en el caso de acetato de sodio.

FIGURA 4

7.2. MEDICION DE LA ACTIVIDAD GENERAL. LECTURAS TOTALES A LOS 30'.

GRUPO 1. Este grupo control estuvo formado por 9 ratonas gestantes, que bebieron agua simple, 4 de ellas mostraron canibalismo hacia las crías después del parto. El número total de ellas fué de 63 de las cuales únicamente sobrevivieron 25, por lo que hubo un índice de canibalismo de 60.3%.

La actividad locomotora espontánea durante 30 minutos a los 30, 40 y 42 días de edad fué registrada en todas las crías y los datos separados por sexo se muestran a continuación.

TABLA II. ACTIVIDAD LOCOMOTORA DE 30 MIN. EN EL GRUPO CONTROL.

N	SEXO	EDAD	ACTIVIDAD PROMEDIO.
13	♀	30 días	442.85
12	♂	30 días	508.00
13	♀	40 días	513.92
12	♂	40 días	538.33
13	♀	42 días	685.00
12	♂	42 días	616.33

Grupo 2. Estuvo formado por 6 ratonas gestantes, que bebieron solución de acetato de sodio [5 mg/ml] , 2 de ellas mostraron canibalismo hacia las crías después del parto. El número total de ellas fué 45, de las cuales únicamente sobrevivieron 34 por lo que hubo un índice de canibalismo de 25%.

La actividad locomotora espontánea desarrollada durante 30 minutos a los 30, 40 y 42 días de edad se registró en todas las crías sobrevivientes y los datos obtenidos separados por sexo se muestran en la siguiente tabla.

TABLA III. ACTIVIDAD LOCOMOTORA DE 30 MIN EN RATONES QUE IN-
GIRIERON SOLUCIÓN DE ACETATO DE SODIO [5mg/ml]

N	SEXO	EDAD	ACTIVIDAD PROMEDIO.
16	♀	30 días	504.77
18	♂	30 días	474.14
16	♀	40 días	453.73
18	♂	40 días	533.33
16	♀	42 días	786.74
18	♂	42 días	462.28

GRUPO 3. Estuvo formado por 16 ratonas gestantes, que bebieron solución de acetato de plomo [5 mg/ml], 10 de ellas mostraron canibalismo hacia las crías después del parto. El número total de éstas fué de 124, de las cuales únicamente sobrevivieron 50, por lo que se observó un índice de canibalismo de 60%.

Las crías mostraron 2 tipo de conducta, la primera se notó como un aumento de la actividad dentro de la jaula y la otra consistió en que los animales se encontraban aparentemente pasivos pero al ser manipulados manifestaron agresividad. Esta agresividad originó canibalismo entre ellos ya que después de los 45 días de edad aparecieron ratones que habían sido devorados por sus compañeros. Las lecturas de actividad locomotora espontánea

nea de 30 min a los 30, 40 y 42 días de edad se muestran separados por sexo en la tabla IV.

TABLA IV. ACTIVIDAD LOCOMOTORA DE 30 MIN. EN RATONES QUE INGERIERON SOLUCIÓN DE ACETATO DE PLOMO [5mg/ml.]

N	SEXO	EDAD	ACTIVIDAD PROMEDIO.
25	♀	30 días	814.26
25	♂	30 días	864.53
25	♀	40 días	719.22
25	♂	40 días	920.20
25	♀	42 días	834.24
25	♂	42 días	893.20

Con el objeto de averiguar la edad más temprana en que se podía detectar la hiperactividad en este grupo, se hicieron lecturas aisladas de actividad general desde los 20 días de edad; pero -- por ser muy pequeños los animales podían salirse por los orificios para las fuentes de luz y de las celdas fotoeléctricas, -- por lo que, se prefirió la edad de 30 días para hacer la primera determinación, en la mayor parte de la literatura la medición inicial se hace a los 40 días.

GRUPO 4. En 6 hembras gestantes de las 7 que lo formaron se observó que sus 36 crías nacieron muertas con alteraciones morfológicas macroscópicas por falta de desarrollo completo de los fetos; aunque el parto ocurrió cercano a la fecha esperada. La única hembra que tuvo sus crías vivas mostró canibalismo pues -- las devoró al día siguiente del nacimiento lo que produjo un -- 100% de mortalidad por ello no se obtuvieron datos de actividad

locomotora ni de ingestión de líquidos en este último grupo.

En la siguiente figura se ven en forma gráfica los registros de la actividad general total en 3 diferentes edades de los ratones de los grupos 1, 2 y 3 en la que se aprecia fácilmente la hiperactividad producida por el plomo desde los 30 días de edad lo cual persistió a los 40 y 42 días de edad, en todos los animales tratados.

FIGURA 5

Para completar el análisis de los datos se procedió a realizar pruebas de "U" de Mann-Whitney entre cada uno de los grupos 1, 2 y 3 para determinar el grado de significancia en la actividad locomotora desarrollada durante 30 minutos.

La siguiente tabla resume los resultados obtenidos de la comparación de la actividad locomotora desarrollada por cada grupo.

TABLA V. NIVELES DE SIGNIFICANCIA ENTRE LOS GRUPOS 1, 2 Y 3 DE LA ACTIVIDAD GENERAL DESARROLLADA A LOS 30, 40 Y 42 DÍAS DE EDAD.

EDAD	30 días		40 días		42 días	
	GRUPO 2 AcNa	GRUPO 3 Ac ₂ Pb	GRUPO 2 AcNa	GRUPO 3 Ac ₂ Pb	GRUPO 2 AcNa	GRUPO 3 Ac ₂ Pb
Grupo 1 H ₂ O	P>0.10	P<0.025	P>0.10	P<0.001	P<0.05	P<0.001
Grupo 2 AcNa	-	P<0.001	-	P<0.001	-	P<0.001

7.2.1. MEDICION DE LA ACTIVIDAD GENERAL. LECTURAS PARCIALES A LOS 10,20 Y 30 MIN EFECTUADAS A LOS 30, 40 Y 42 DÍAS DE EDAD.

Con las lecturas registradas en los contadores parciales cada 2 minutos se procedió a analizar el patrón de la actividad general dividiéndola en 3 períodos de 10 minutos para tratar de caracterizar con más detalle el tipo de distribución de los registros individuales durante el lapso de la sesión experimental. Los resultados se resumen en la siguiente figura, en la que puede observarse que la actividad es casi homogénea durante los 3 períodos de 10 minutos aunque existe cierta tendencia a que los animales sean más activos durante los 10 primeros minutos que transcurren después de que cada uno es colocado en la caja de experimentación. Lo anterior se observó con mayor claridad hacia los 42 días de edad y en el grupo 3.

FIGURA 6

7.3 REGISTRO DE LA ACTIVIDAD LOCOMOTORA A LOS 45 Y 50 DÍAS DE EDAD. LECTURAS TOTALES A LOS 30 MINUTOS.

GRUPO 1. El registro de la actividad locomotora a los 45 días de edad en el subgrupo 1A, al que se le administró anfetamina, mostró un aumento muy significativo ($P < 0.001$) en la actividad locomotora respecto al subgrupo 1B, que recibió solución salina, en el que no se observó cambio respecto a su actividad anterior.

A los 50 días de edad, los animales del subgrupo 1B mostraron un incremento muy significativo ($P < 0.001$) en su actividad general, después de la inyección de d-anfetamina, respecto al subgrupo 1A que recibió solución salina isotónica y que no mos-

tró variación notable respecto a la actividad desarrollada a las 3 primeras mediciones. Lo anterior demostró la acción estimulante de la d-anfetamina.

TABLA VI. ACTIVIDAD LOCOMOTORA DESARROLLADA DE 30 MIN A LOS 45 Y 50 DÍAS DE EDAD POR LOS SUBGRUPOS 1A Y 1B, DESPUES DE LA INYECCIÓN DE SULFATO DE d-ANFETAMINA O SOLUCIÓN SALINA ISOTONICA.

SUBGRUPO	N	SEXO	EDAD	INYECCIÓN	ACTIVIDAD PROMEDIO
1A	6	♂	45 días	Anfetamina	1.353.0
	7	♀	45 días	Anfetamina	1.208.8
1B	6	♂	45 días	SSI	473.8
	6	♀	45 días	SSI	530.0
1A	6	♂	50 días	SSI	661.0
	7	♀	50 días	SSI	557.3
1B	6	♂	50 días	Anfetamina	883.0
	6	♀	50 días	Anfetamina	873.3

GRUPO 2. El registro de la actividad locomotora a los 45 días de edad en el subgrupo 2A, al que se le administró anfetamina, mostró un aumento poco significativo ($P < 0.01$), en la actividad locomotora respecto al subgrupo 2B, que recibió solución salina, en el que no hubo cambio significativo respecto a su actividad anterior.

A los 50 días de edad, los animales del subgrupo 2B mostraron un incremento poco significativo ($P < 0.01$) en su actividad general, después de la inyección de d-anfetamina, respecto al sub

grupo 2A que recibió solución salina isotónica y que no mostró variación notable respecto a la actividad desarrollada en las 3 primeras mediciones. La acción estimulante del fármaco fue leve en este grupo.

TABLA ACTIVIDAD LOCOMOTORA PROMEDIO DESARROLLADA DE 30 MIN. -
VII A LOS 45 Y 50 DÍAS DE EDAD POR LOS SUBGRUPOS 2A Y 2B, -
DESPUÉS DE LA INYECCIÓN DE SOLUCIÓN DE SULFATO DE D-AN -
FETAMINA O SOLUCIÓN SALINA ISOTÓNICA.

SUBGRUPO	N	SEXO	EDAD	INYECCION	ACTIVIDAD PROMEDIO
2A	8	♀	45 días	Anfetamina	780.0
	9	♂	45 días	Anfetamina	611.7
2B	8	♀	45 días	SSI	481.33
	9	♂	45 días	SSI	435.00
2A	8	♀	50 días	SSI	560.80
	9	♂	50 días	SSI	351.00
2B	8	♀	50 días	Anfetamina	505.4
	9	♂	50 días	Anfetamina	591.40

GRUPO 3 . El registro de la actividad locomotora a los 45 días de edad en el subgrupo 3A, al que se le administró anfetamina, mostró una disminución significativa ($P < 0.001$) en la actividad locomotora respecto al subgrupo 3B, que recibió solución salina, en el que no se observó cambio notable respecto a su actividad anterior.

A los 50 días de edad, los animales del subgrupo 3B mostraron un decremento significativo ($P < 0.001$) en su actividad general después de la inyección de d-anfetamina respecto a la actividad

desarrollada en las 3 primeras mediciones. Con esto se comprobó el efecto paradójico en este modelo experimental.

TABLA VIII. ACTIVIDAD LOCOMOTORA DESARROLLADA DE 30 MIN A LOS 45 Y 50 DÍAS DE EDAD POR LOS SUBGRUPOS 3A Y 3B, DESPUÉS DE LA INYECCIÓN DE SOLUCIÓN DE SULFATO DE α -ANFETAMINA O SOLUCIÓN SALINA ISOTÓNICA.

SUBGRUPO	N	SEXO	EDAD (DÍAS)	INYECCIÓN	ACTIVIDAD PROMEDIO.
3A	12	♀	45	Anfetamina	529.92
	12	♂	45	Anfetamina	531.18
3B	13	♀	45	SSI	892.42
	13	♂	45	SSI	826.55
3A	8	♀	50	SSI	848.48
	8	♂	50	SSI	731.27
3B	11	♀	50	Anfetamina	574.54
	11	♂	50	Anfetamina	479.18

En la siguiente figura se muestra la actividad locomotora promedio desarrollada por los animales de los subgrupos 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, y 3B durante 30 minutos a los 45 días de edad.

FIGURA 7

Para determinar el grado de significancia de la actividad locomotora desarrollada durante 30' a los 45 y 50 días de edad se realizaron pruebas de "U" de Mann Whitney entre todos los subgrupos.

En la siguiente tabla se muestran los resultados obtenidos.

TABLA IX.

	45 días					50 días					
	1B	2A*	2B	3A*	3B	1B*	2A	2B*	3A	3B*	
1A*	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.10	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P>0.10	1A
1B		P>0.10	P>0.10	P>0.10	P<0.001		P<0.001	P>0.10	P>0.10	P<0.001	1B*
2A*			P>0.10	P>0.10	P<0.001			P>0.10	P=0.05	P<0.001	2A
2B				P<0.05	P<0.001				P<0.05	P<0.001	2B*

* TRATADOS CON ANFETAMINA.

7.3.1. REGISTRO DE LA ACTIVIDAD LOCOMOTORA PARCIAL A LOS 10 , 20, Y 30 MIN A LOS 45 Y 50 DÍAS DE EDAD.

Para caracterizar con más detalle el tipo de distribución de los registros obtenidos de 30 min se procedió a dividir la sesión en períodos de 10 , lo que fué posible gracias a las lecturas parciales. Los resultados obtenidos se resumen la figura 8.

FIGURA 8

En esta figura se observa que la actividad locomotora desarrollada tanto con solución de sulfato de d-anfetamina así como con solución salina isotónica fué claramente superior durante los primeros 10 minutos que durante los siguientes 2 lapsos, la actividad locomotora disminuyó período a período durante la sesión y la acción del fármaco no alteró este patrón de distribución.

8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Todos los datos obtenidos del grupo 1 se tomaron como base de comparación, es decir, como normales respecto a la actividad general, agresividad, canibalismo, ingestión de líquido (agua), - el efecto de la d-anfetamina y la conservación de su patrón de actividad general, agresividad, canibalismo, ingestión de líquido (agua), el efecto de la d-anfetamina y la conservación de su patrón de actividad general al administrar solución salina isotónica.

En el grupo 2, que iba a ser tomado como segundo control y en el que se esperaba observar efectos semejantes o iguales al gru

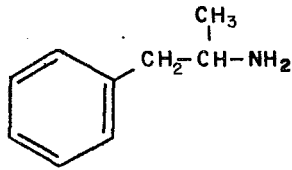
po 1, por razones hasta el momento desconocidas se observó mayor sobrevivencia de las crías, menor índice de canibalismo de las madres hacia las crías, un aumento en el consumo de líquidos (solución de acetato de sodio), aunque este aumento quizá se debe al estímulo de su sabor salino o a la retención de sodio en los animales. Se observó que la actividad general era más baja que la del grupo 1 y que los animales eran muy dóciles cuando se les administró solución de sulfato de d-anfetamina - se pudo observar un aumento en el registro de la actividad registrada anteriormente, pero el efecto estimulante de la d-anfetamina no se manifestó tan claramente como en el grupo 1. En el grupo 3 se observó poca sobrevivencia, mayor índice de canibalismo de las madres hacia las crías, menor consumo de líquido (solución de acetato de plomo), tal vez por poseer un sabor aversivo, un aumento significativo en la actividad locomotora, lo que puede explicarse con los estudios hechos en cortes cerebrales de ratas en que se demostró que el plomo se concentra en la región del hipocampo (20) y que las lesiones estereotáxicas producidas en esa región originan hiperactividad (15,43). Este aumento en la actividad debida a la ingestión de plomo confirma lo reportado por otros autores (16, 18, 23, 30, 31, 47, 49, 50, 51, 52). Al administrar solución de sulfato de d-anfetamina se observó una disminución drástica de la actividad locomotora con lo cual se obtuvo la respuesta PARADOJICA a la anfetamina, que en la clínica sirve como comprobación diagnóstica del síndrome.

Con la administración de acetato de plomo a las hembras gestan-

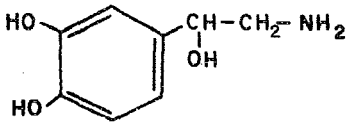
tes se comprobó el paso del metal a través de la placenta (27) y que el plomo que contamina el agua de beber puede causar efectos psicopatológicos en la progeⁿie(4) que se manifiestan como un aumento en la actividad locomotora y en la agresividad. En este trabajo no se obtuvieron datos que confirmaran lo postulado por otros investigadores por nacer muertas las crías y con malformaciones macroscópicas por falta de desarrollo.

En este modelo no se observaron diferencias significativas en la actividad general debidas al sexo en los grupos 1, 2, y 3. Las estadísticas indican que en el humano la hiperactividad se manifiesta con mayor frecuencia en los niños que en las niñas, lo que no pudo ser observado en este modelo, ya que, la hiperactividad se manifestó tanto en hembras como en machos.

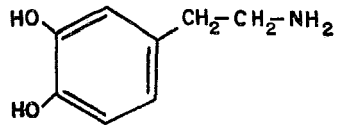
El presente estudio no excluye que se hayan producido alteraciones fisiológicas en otros sistemas además de las del sistema nervioso central, pero indica que las medidas conductuales (actividad locomotora) pueden ser un índice de los efectos tóxicos, crónicos con dosis subletales del metal.



ANFETAMINA



NOREPINEFRINA



DOPAMINA

FIGURA 1. Estructuras de anfetamina, norepinefrina y dopamina.

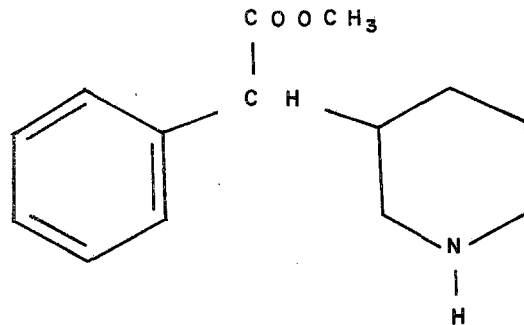


FIGURA 2. Estructura química del metilfenidato.

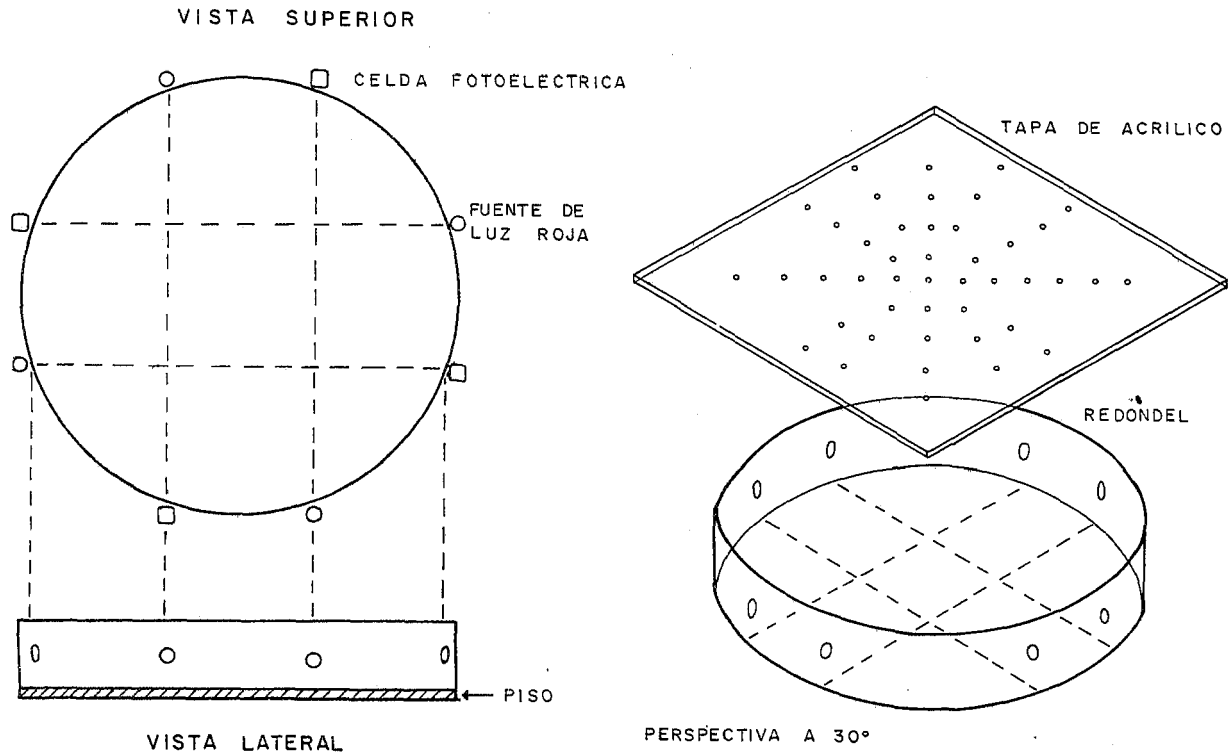


FIGURA 3. Diagramas a escala (1:4) de la jaula para medir actividad general. Obsérvese que las 9 divisiones del piso no son áreas equivalentes.

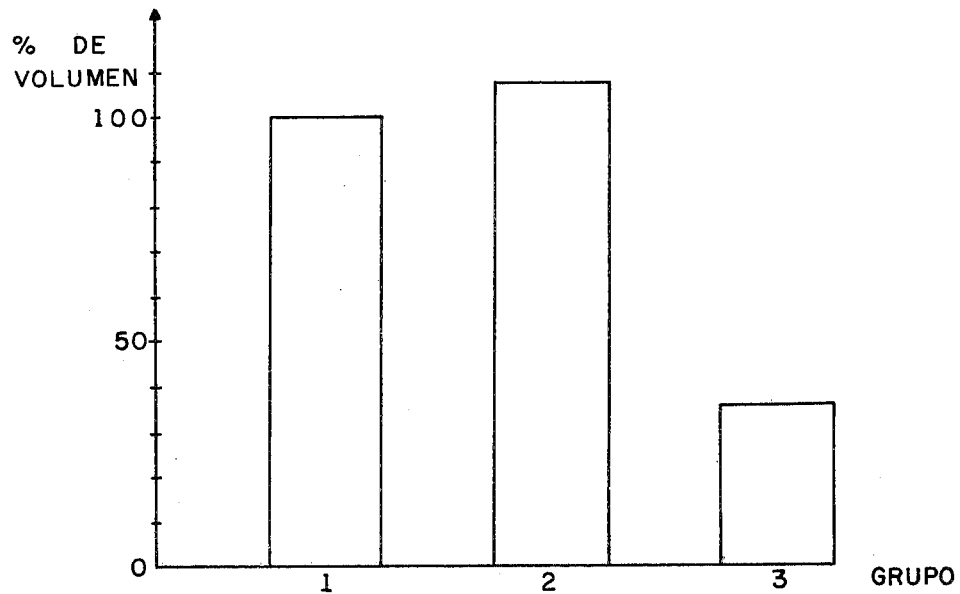


FIGURA 4. El volumen promedio diario de la ingestión de líquidos por camada fué de 35 ml para el grupo 1 o control equivalente al 100%. Obsérvese la pronunciada disminución ocasionada por la adición de acetato de plomo.

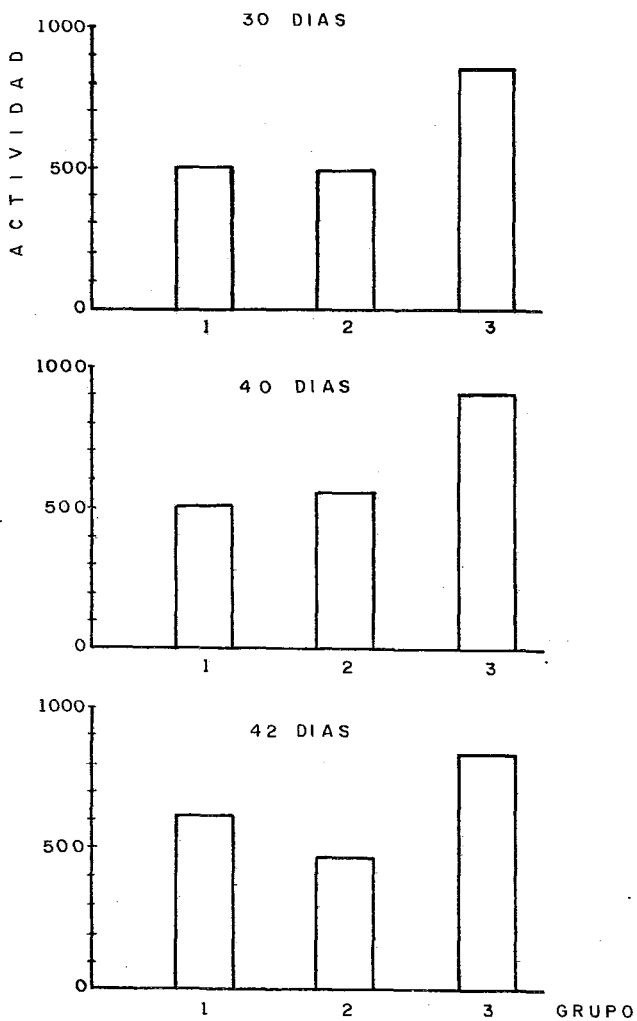


FIGURA 5. Actividad locomotora promedio desarrollada durante 30', analizada cada 10', de cada grupo, a los 30, 40, y 42 días de edad.

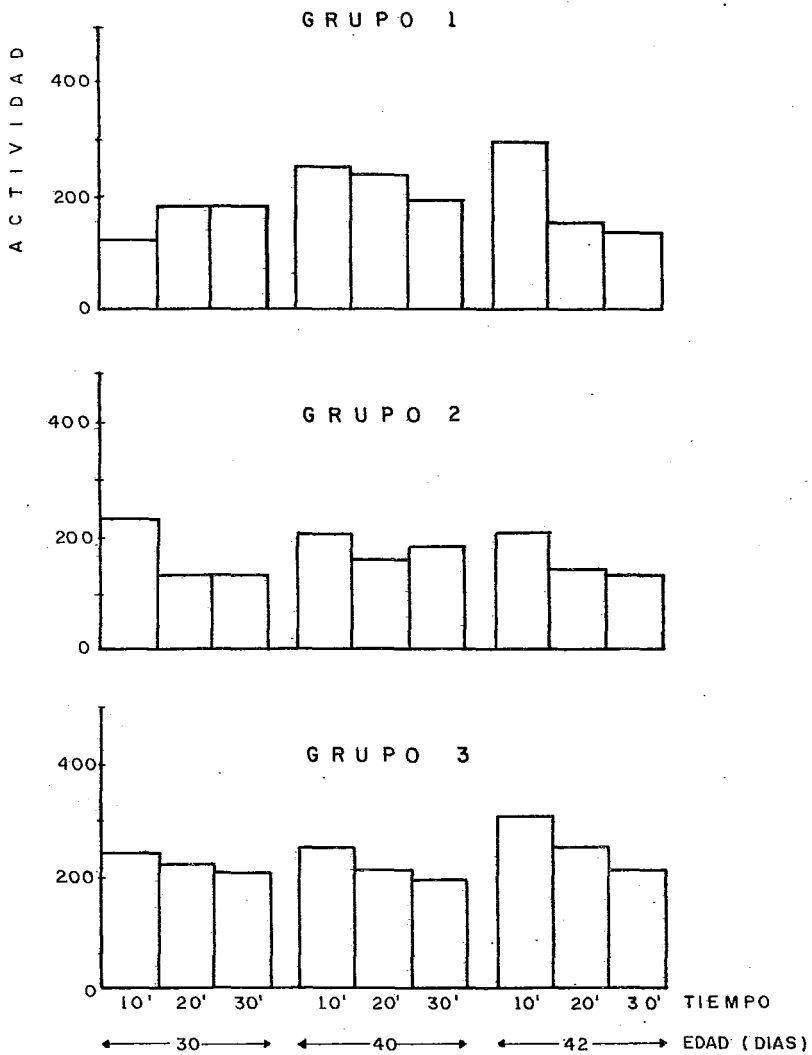


FIGURA 6. Actividad locomotora promedio desarrollada durante 30', analizada cada 10', de cada grupo, a los 30, 40 y 42 días de edad.

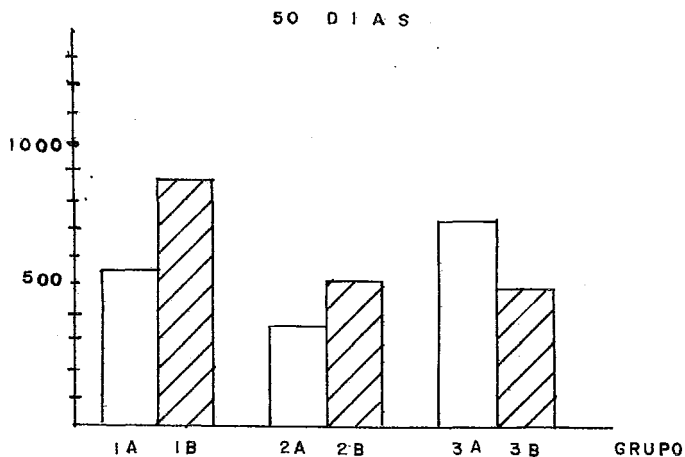
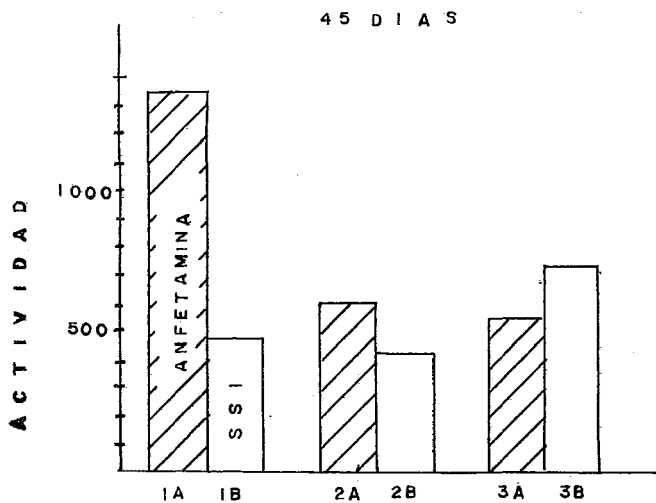


FIGURA 7. Actividad locomotora desarrollada con solución de sulfato de d-anfetamina a solución salina - isotónica (SSI) por los subgrupos 1A, 1B, 2A, 2B, 3A y 3 B durante 30' a los 45 y 50 días de edad.

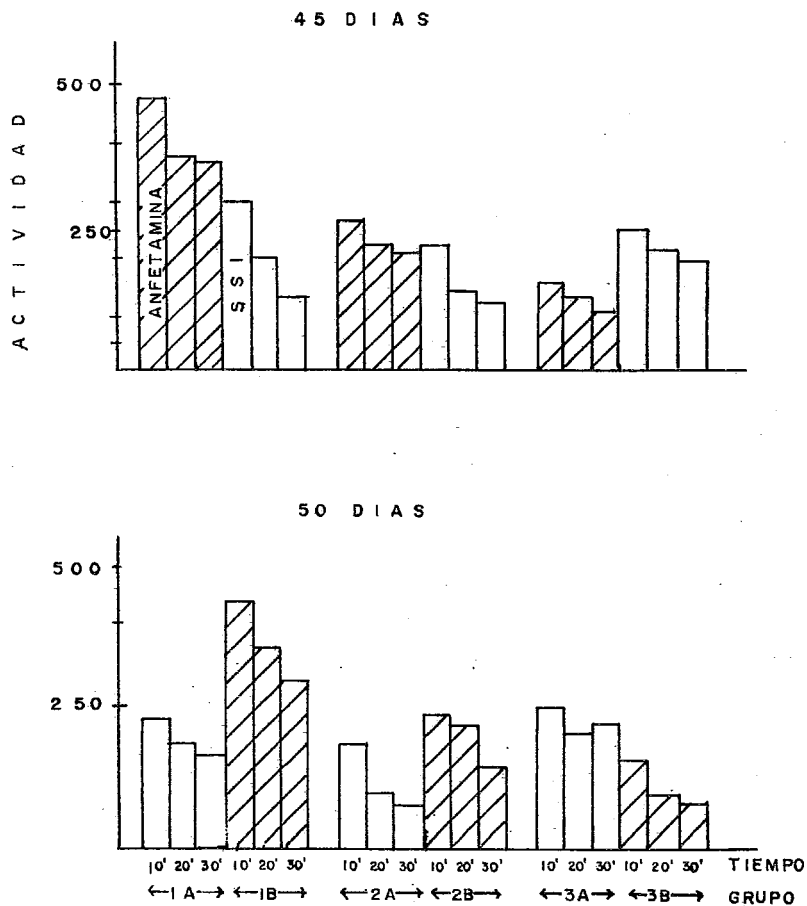


FIGURA 8. Actividad locomotora desarrollada con solución de sulfato de d²-anfetamina o solución salina - isotónica (SSI) por los subgrupos 1A, 1B, 2A, - 2B, 3A y 3B, durante 30' analizada a los 10', - 20' y 30' a los 45 y 50 días de edad.



Impresiones Lupita

MEDICINA No. 25
FRACC. COPILCO UNIVERSIDAD
CIUDAD UNIVERSITARIA, D. F.
TEL. 548-49-79

9. BIBLIOGRAFIA

1. Alpern, H.P. y Greer, C.A.
A dopaminergic basis for the effects of amphetamine on a mouse "preadolescent" hyperkinetic model
LIFE SCE. 21 (1), 93-98, 1977.
2. Ayhan, I.H.
Daily susceptibility variations to the morphine induced hyperactivity of rats.
J. PHARMA. PHARMACOL. 21 (1), 76-78, 1974
3. Arnold, L.E. y col.
Levoamphetamine and dextroamphetamine. Differential effect on aggression and hyperkinesis in children and dogs.
AMER. J. PSYCHIAT. 130 (2), 165-170, 1973.
4. Beattie, M.R.
Role of chronic low-level lead exposure in the etiology mental retardation
THE LANCET. 589-591, March 15, 1975.
5. Botello Vázquez, A.
Contaminación en lagunas costeras y estuarios
GACETA UNAM 3(70), 16, 1979.
6. Brainbrindge, J.C.
The inhibitory effect of amphetamine on exploration in mice
PSYCHOPHARMACOLOGIA. 18, 314-319, 1979.
7. Brase, D. y Loh, H.H.
Possible role of 5-hydroxytryptamine in minimal brain dysfunction.
LIFE SCI. 16 (7), 1005-1016, 1975
8. Breese, G.R. y col.
Involvement of brain monoamines in the stimulated and paradoxical inhibitory effects of metilphenidate
PSYCHOPHARMACOLOGIA, 44 (1), 5-10, 1975.

9. Chistenesen, B. y col.
Reduction of hyperactive behavior by conditioning procedures alone and combined with methylphenidate
BEHAV, RES. THER. 11(3), 331-334, 1976.
10. Cladel, C.E. y col.
Effect of amphetamine and catecholamines on startle -
response and general motor activity of albino rats.
NATURE. 210, 864-865, 1966.
11. Clarkson, T.W.
Lead, mercury, arsenic and chelanting agents
En: Drill's Pharmacology in Medicine
4th Edition
Dipalma, J.R. ed
Mc. Graw-Hill Book Co.
New York, 1971 1101-1119 pp
12. Corson, S.A.
Psychopharmacologic studies on animal models of hipoinhibi
tory behavior stimulating childhood minimal brain
dysfunction (hiperkinesis) and violence
MEKH. DEYAT. GOLOUN. MOZGA. 506-526, 1975.
13. Costall, B. y col.
Stereotyped behaviour patterns and hiperactivity induced -
by amphetamine and apomorphine after discrete 6-hydroxydo
pamine lesions of extrapiramidal and mesolimbic nuclei.
BRAIN RESEARCH. 123, 89-111, 1977.
14. Cotton, A.F. y Wilkinson G.F.
Química Inorgánica Avanzada
2a. Edición, Editorial Limusa
México 1978, 321-322 pp.
15. Culver, B. y Norton, S.
Juvenile hyperactivity in rats after acute exposure to car-
bon monoxide.

- EXP. NEUROL. 50 (1), 80-98, 1976
16. Cutler, M.G.
Effects of exposure to lead on social behavior in the laboratory mouse.
PSYCHOPHARMACOLOGY, 52, 279-282, 1977.
 17. David O. y col.
Lead and hyperactivity
THE LANCET, 2, 900-903, 1972.
 18. Der. R. y col.
Combined effects of lead and low protein diet on growth sexual development, and metabolism in females rats.
RES. COMMUN. CHEM. PATHOL. PHARMACOL. 9 (4), 723-738, - 1978.
 19. Ellgaard, E.
Locomotor hyperactivity induce in the blue gill sunfish Lepunus macrochirus by sublethal concentrations of DDT. CAN ZOOLOG. 55 (7), 1077-1081, 1977.
 20. Fjerdningstad, E. J. y col.
Hippocampus: selective concentration of lead in the normal rats brain
BRAIN RESEARCH. 80, 350-354, 1974.
 21. Glick, D.S. y Muller, R.U.
Paradoxical effects of low doses of d-amphetamine
PSYCHOPHARMACOLOGIA. 22, 396-402, 1971.
 22. Glick D.S. Y Milloy S.
Rate-dependent effect of amphetamine on locomotor activity in mice: Possible relationship to paradoxical amphetamine sedation in minimal brain dysfunction
EUR. J. PHARMACOL. 24 , 266-268, 1973.
 23. Golter, M. y Michaelson A.
Growth, behaviour, and brain catecholamines in lead- exposed neonatal rats: A reappraisal.
SCIENCE. 187 , 359-361, 1975.

24. Goodwin, D. y col.
Alcoholism and the hyperactive child syndrome
J. NERVOUS AND MENTAL DISEASES. 160 , 349-353, 1975.
25. Harvey, S.C.
Metales pesados
En: Bases Farmacológicas de la Terapéutica
4a. Edición
Goodman, G. y Gilman, L. (Editores)
Editorial Interamericana
México, 1974. 789-813 pp
26. Hidalgo y Mondragón, María del Consuelo
Aspectos Bioquímicos de Interés Farmacológico
C.E.C.S.A.
México, 1977. 32-61 pp
27. Hilderbrand, D.C. y col.
Effect of lead acetate on reproduction
AM. J. OBSTET. GYNECOL. 115 (8), 1058-1065, 1973
28. Innes, I.R. y Nickerson M.
Fármacos que obran en las terminaciones de los nervios
adrenérgicos postganglionares y en los órganos que estos
inervan (fármacos simpaticomiméticos).
EN: Bases Farmacológicas de la Terapéutica
4a. Edición.
Goodman, G. y Gilman, L. (Editores).
Editorial Interamericana
México, 1974. 393-430.
29. Kockhar, D.M.
Transplacental passage of label after administration of
[H³] retioic acid (vit A acid) to pregnant mice .
TERATOTOLOGY. 14 (1), 53-63, 1976.

30. Kostas J. y col.
Lead-induced hyperactivity. Chronic exposure during the neonatal period in the rat.
PHARMACOLOGY. 14 , 435-442, 1976.
31. Kostas J. y col.
Lead-induced behavioral disorder in the rat: Effects of amphetamine
Pharmacology. 16, 226-236, 1978.
32. Ladisich, W. y col.
Paradoxical amphetamine effect in hyperactive rats in relation to norepinephrine metabolism.
NEUROPHARM. 9, 302-310, 1970.
33. Lawoski J.J.
Química Inorgánica Moderna
Editorial Reverté
México 1976.
345-347 pp
34. Leonard, B.E.
Pharmacological and biochemical aspects of hyperkinetic disorders
NEUROPHARMACOLOGY, 18 , 923-929, 1979.
35. Levine, W.G.
Antagonistas de los metales pesados
En: Bases Farmacológicas de la Terapéutica
4a. Edición
Goodman, G. y Gilman, L.
Editorial Interamericana
México, 1974.
777-788.
36. Levy, B. y Ahlquist, R. P.
Adrnergic Drugs
En: Drill's Pharmacology in Medicine
4th Edition

- Dipalma, J.R. ed.
Mc. Graw-Hill Book Co.
New York, 1971
627-674 pp
37. Litter, M.
Farmacología
5a. Edición
Editorial "El Ateneo"
Buenos Aires, 1975
492-537, 1823 pp
38. Lorente, C.A. y Sanford, A.M.
Fetal and maternal vit A. A levels in tissues of hyper-
vitaminic A, rats and rabbits.
J. Neutr. 107 (10), 1816-1821, 1977.
39. Martin, J.C y col.
Maternal ethanol consumption and hyperactivity in cross
fostered offspring
PHYSIOL. PSYCHOL. 6 (3), 362-365, 1978.
40. Martindale, W.
Extrapharmacopoeia
27 th Edition
Ed. Ainley Wade, Jamex E. F. Reynolds
London, 1977
305-307, 899-901 pp
41. Merck Index
9th Edition
Merck & Co. Inc.
U.S.A., 1976.
708-709 pp
42. Model, W. y col.
Applied pharmacology
W.B. Saunders Co.
Philadelphia, 1976.
355 pp

43. Norton, S. y col.
Comparison of structure fo hyperactive behavior in rats after brain damage from X-irradiations, carbon monoxide and pallidal lesions.
BRAIN RESEARCH, 116, 49-67, 1976.
44. Rapoport, J. y Quinn, P.
Minor physical anomalies (stigmata) and early developmental deviation. A meyor biologic subgroup of hyperactive children.
INTERNATIONAL. J. OF MENTAL HEALTH, 4, 29-44, 1975.
45. Reiter, L.
Use of activity mesures in behavioral toxicology
ENVIRON. HEALTH. PERPEC. 26, 9-20, 1978.
46. Rossum, J.M. y col.
Mecahnism of action of cocaine and amphetamine in the brain.
EXPERENTIA, 18, 229-231, 1962.
47. Sauerhoff, M.W. y Michaelson, I.A.
Hiperactivity and brain catecholamines in lead-exposed developing rats.
SCIENCE, 182, 1022-1024, 1973.
48. Schechter, M.D.
Caffeine potentation of amphetamine: Implications for hyperkinesis therapy.
PHARM. BIOCHEM. BEHAV. 6 , 359-361, 1977.
49. Silbergerld, E.K. y Goberg A.M.
A. Lead- induce behavioral disorder
LIFE SCI. 13 (9), 1275-1283, 1973.
50. Silbergeld, E.K y Golberg, A.M.
Lead-induced behavioral dysfunction. Animal model of hyperactivity
EXPERIMENTAL NEUROLOGY, 42 , 146-157, 1974.

51. Silbergeld, E.K. y. Golberg, A.M.
Pharmacological and neurochemical investigations of
lead- induce hyperactivity
NEUROPHARMACOLOGY. 14 , 431-444, 1975.
52. Silbergeld, E.K.
Neuropharmacology of hyperkinesis
CURR. DEV. PSYCHOPHARMACOL. 4, 179-214, 1977
53. Smith, C.B.
Effects of d-amphetamine upon brain amine content and
locomotor activity of mice
J. PHARMACOL. EXPET. THER. 147 , 96-102, 1965.
54. Snyder, S.H. y Myerhoff, J.L.
How amphetamine acts in minimal brain dysfunction
ANN. N. Y. ACAD. SCI. 205 , 310-320, 1973.
55. Sobrian, S.K.
Prenatal morphine administration alters behavioral
development in the rat.
PHARMACOL. BIOCHEM. BEHAV. 7 (3) , 285-288, 1977.
56. Stewart, M.A.
Hyperactive children
SCIENTIFIC AMERICAN, 200 (4), 94-98, 1970.
57. Stewart, M.A. y Leoné, L.
A family of unsocialited aggressive boys
BIOL. PSYCHIAT. 13 (1), 107-118, 1978.
58. Thorpe, E.
Enciclopedia Química Industrial.
The University Society Inc.
New York, 1974.
595 pp
59. Uretsky, N.J. y Sodgrass, R.
Studies on the mechanism of stimulation of dopamine
synthesis by amphetamine in striatal slices
J. PHARM. PHARMACOL. 202 (3), 565-580, 1977.

60. Velasco Fernández, R.
El niño hiperquinético: Los síndromes de disfunción cerebral
Editorial Trillas
México 1979.
61. Vorhees, C.U. y col.
The relationship of gestational age to vitam A. induced post
natal dysfunction.
TERATOLOGY. 17 (3) 271-276, 1978.
62. Weiss, G. y Hechtman, L.
The hyperactive child syndrome
SCIENCE. 205 (28), 1347-1354, 1979.
63. Werry, J.S.
Medication for hyperkinetic children
DRUGS. 11, 81-89, 1976.
64. Williams, J.I. y col.
Relative effects of drugs and diet on hyperactive
behaviors: An experimental study
PEDIATRICS. 61 (6), 811-817, 1978.
65. Winsberg, B.G. y col.
Dextroamphetamine and metilphenidate on the treatment of
hyperactive aggressive children.
PEDIATRICS. 52 (2), 236-241, 1974.
66. Wray, S.R.
Failure of dexamphetamine to antagonize a cholinomimetic-
induced hyperactivity
NEUROPHARMACOLOGY. 15, 269-271, 1976.