

11261  
2ej  
21

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA

" EFECTO DEL MAZINDOL EN LA HIPERCINESIS PROVOCADA POR PLOMO "

TESIS QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRA EN CIENCIAS BIOMEDICAS

( AREA FARMACOLOGIA )

PRESENTA: Q.F.B. ANA MARIA VAZQUEZ ALVAREZ

ASESOR ACADEMICO: DR. EN C. CRUZ REYES VAZQUEZ.

1989

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

# INDICE

	Página
RESUMEN .....	3
ABSTRACT .....	4
PROLOGO .....	5
INTRODUCCION .....	7
METODO .....	31
RESULTADOS .....	39
DISCUSION .....	60
BIBLIOGRAFIA .....	70

## RESUMEN

La contaminación ambiental es uno de los grandes problemas actuales. Uno de los contaminantes más tóxicos del medio es el plomo. Este metal es un neurotóxico que afecta principalmente a los niños, aún en dosis pequeñas. La intoxicación por plomo es considerada como una de las causas del síndrome de hiperkinesia con déficit de la atención. Los niños que sufren este síndrome, manifiestan una serie de alteraciones caracterizadas por un aumento en la actividad locomotriz, baja tolerancia a la frustración y distractibilidad. Además de psicoterapia se emplean fármacos para controlar el síndrome, principalmente el metilfenidato y la amfetamina, aunque la indicación de esta última, es controversial, por el temor de producir farmacodependencia en los niños, lo que requiere de la búsqueda de otras sustancias menos riesgosas. El mazindol es farmacológicamente similar al metilfenidato y a la amfetamina, por lo que resulta interesante el probar su efecto sobre la actividad locomotriz en ratones hiperkinesicos por la administración crónica de plomo a través de la leche materna. Esta hiperactividad es provocada por la acumulación del metal en la región del hipocampo. En este trabajo se emplearon ratonas gestantes de la cepa Taconic. Cuando las crías nacieron, las madres lactantes fueron divididas en dos grupos. El grupo experimental bebió una solución de acetato de plomo 5 mg/ml y el otro bebió agua simple (grupo testigo). A los 25 días de edad, las crías se destetaron, se separaron por sexo y a todos se les proporcionó agua simple. Los ratones se registraron durante 30 min en un sistema fotoeléctrico de cuantificación de actividad locomotriz espontánea a los 55, 60, 70, 90, y 130 días de edad. A los 55 días de edad, tal registro se hizo después de la inyección intraperitoneal de solución salina o de mazindol (0.1, 0.3, 1.0, 3.0 ó 10.0 mg/Kg). Con este experimento se detectó que las dosis bajas produjeron una disminución de la actividad locomotriz de los ratones pretratados con plomo, por lo cual se eligieron las dosis 0.1, 0.3 y 1.0 mg/Kg y solución salina para administrarse intraperitonealmente a ambos grupos a los 55, 60, 65, y 70 días de edad con el fin de determinar si el fármaco es capaz de controlar la hiperkinesia en diferentes tiempos. Finalmente se realizó un estudio comparativo de los efectos provocados por las dosis bajas de mazindol y aquellos provocados por 1 mg/kg de sulfato de d-amfetamina sobre la actividad locomotriz. Los datos obtenidos se analizaron estadísticamente utilizando una prueba de ANOVA y de t de Student. Inicialmente se observó que la actividad locomotriz de los ratones hiperkinesicos disminuye espontáneamente en función del tiempo. Las dosis bajas de mazindol (0.1 y 0.3 mg/Kg) disminuyeron la actividad locomotriz de los ratones hiperkinesicos en todas las edades probadas, mientras que las dosis altas (1.0, 3.0 y 10.0 mg/Kg) la aumentaron en los ratones de ambos grupos. Los efectos provocados por la dosis de 0.1 mg/kg de mazindol y por la dosis de 1.0 mg/kg de d-amfetamina fueron similares. Estos resultados sugieren que el mazindol puede ser un fármaco sustituto de la d-amfetamina en el tratamiento de la hiperkinesia provocada por la intoxicación crónica por plomo.

## A B S T R A C T

Currently, environmental pollution is considered the biggest social problem. From many contaminants that have been identified, the lead is the most important because of its high toxicity. This metal exerts neurotoxic effects and in low doses affects mainly children. Lead intoxication is considered one of the causes of the Attention Deficit Disorder with Hyperkinetics syndrome (ADDH). Children suffering this syndrome, show behavioral disorders such as an increase of the locomotor activity, low tolerance to frustration and distractibility, among others. Besides psychotherapy, drugs like methylphenidate and amphetamine are used for therapy. However, the administration of these drugs is still a matter of controversy, because of the risk of inducing drug dependency in children. Such condition has promoted research in this field in search of new drugs. Mazindol, a recently introduced drug, has an anorectic effect similar to methylphenidate and amphetamine, so it results interesting to analyze the effect of this drug on the locomotor activity of hyperkinetic mice, because chronic lead intoxication. The hyperkinetic state was promoted in the young mice by the administration, to their mothers during lactation, of lead acetate in the drinking water. This hyperactivity results from lead accumulation in hippocampal regions. Pregnant Taconic mice were used in this experiment. When the pups were born mothers were divided in two groups. The experimental groups drank a lead acetate solution (5 mg/ml), while control group drank plain water. In order to analyze the effects of lead on the locomotor spontaneous activity, on the 25th day after birth, all the pups were weaned, separated according sex and, all of them started to drink plain water. Locomotor activity was recorded during 30 min, using a photoelectronic system at the age of 55, 60, 70, 90 and 120 days old. Other pups were recorded at 55 day age after one intraperitoneal administration of saline solution or mazindol (0.1, 0.3, 1.0, 3.0 or 10.0 mg/kg). In this experiment it was detected that low doses decreased the locomotor activity of mice treated with lead. From this study, the 0.1, 0.3 and 1.0 mg/kg doses were selected as the doses of mazindol used for intraperitoneal administration to both animal groups on the 55, 60, 65 and 70 days old; with the purpose of determine if the drug exerts any effect on the hyperkinetic state of mice. Data were analyzed statistically using an analysis of variance for nest designs and the Student t test. Low doses of mazindol decreased locomotor activity in the mice from any age in both groups. Also it was observed that the locomotor activity of the hyperkinetic mice decreased spontaneously as a function of time.

## P R O L O G O

A partir de la Revolución Industrial los humanos han roto el equilibrio que mantenían con la naturaleza generando problemas con el ecosistema, el cual cada vez está más alejado de las condiciones naturales que han prevalecido en los últimos milenios y provocando como consecuencia, una mayor incidencia de problemas de salud. El hombre está en proceso de envenenar toda la tierra. La degradación del medio ambiente se ha convertido en uno de los fenómenos esenciales de nuestra civilización. Tales hechos muestran la enorme capacidad de autodestrucción del humano.

Las consecuencias a largo plazo de la contaminación en el humano son difíciles de apreciar básicamente debido a 2 factores: 1. La población de las grandes aglomeraciones urbanas e industriales es una población heterogénea, cuyas condiciones de vida no son idénticas para todos. 2. La contaminación no sólo es debida a un agente contaminante, sino que por lo general resulta de la acción combinada de varias sustancias, cuyas interacciones son aún poco conocidas. Todo esto dificulta los estudios médicos y epidemiológicos sobre contaminación atmosférica. Sin embargo, en la literatura médica cada vez se tienen más elementos de juicio, para señalar que los factores químicos contaminantes afectan la salud de la población.

En forma particular se describe que estos efectos son más importantes en niños y ancianos. En las grandes urbes uno de los grandes contaminantes es el plomo, elemento cuyos efectos deletéreos son ampliamente conocidos y descritos en modelos animales

experimentales. Este contaminante constituye una verdadera amenaza en ciudades como la nuestra donde la densidad de población, sobre todo de tipo infantil, es de las más altas del mundo.

El resolver un problema social de ésta índole, requiere de múltiples esfuerzos tanto sociales como económicos y sobre todo políticos, los cuales suponiendo que fuesen encauzados en forma honesta y dirigida, les tomaría varios años el revertir la intoxicación ya existente producida por este metal. Mientras tanto, es necesario encontrar fármacos que aminoren o eviten los efectos y patologías desencadenadas por la intoxicación con plomo, en los sujetos que actualmente la padecen y en los que, debido a esta contaminación, padecerán la enfermedad.

## INTRODUCCION

El plomo es el metal más conocido desde la antigüedad, su descubrimiento data del año 3 500 A.C. En la naturaleza, se encuentra combinado principalmente como sulfuro (PbS), formando un mineral llamado galena (1). Al igual que otros metales, la obtención del plomo ocurrió en forma accidental, una vez que porciones de este mineral cayeron al fuego hecho con carbón o madera, y originó una reacción química de óxido-reducción:



Posteriormente el uso del plomo se extendió a la mayor parte de las culturas antiguas. Por ejemplo, en Egipto se encontraron estatuas realizadas en plomo de dioses como Osiris y Anubis, además de otras figuras ornamentales. En el Papiro de Ebers se menciona el uso del plomo para fabricar contenedores de agua mientras que con las sales de plomo se hacían cosméticos. En Troya se encontraron utensilios y figuras de plomo que fueron realizadas y utilizadas durante el periodo del 3 000 al 2 500 A.C. El plomo también fue empleado en la construcción de los pilares que el Rey Nitocris construyó sobre el Río Eúfrates en Babilonia (2).

El amplio uso que este metal ha tenido a lo largo de la Historia, se asocia invariablemente con algunos casos de intoxicaciones por este metal. Así, la primera descripción de la intoxicación con plomo fue realizada por el médico y poeta griego Nicandro hace más de 2 000 años, tal como fue descrito en el Alexipharmaca. Este autor describe la presencia de cólicos, anemia, palidez, constipación e incoordinación motora. Posteriormente

Hipócrates y Galeno a su vez, describieron un cuadro de intoxicación similar con la presencia de un severo ataque de cólicos en los sujetos que extraían éste y otros metales. Dioscórides menciona que la práctica de ingerir el litargo (plomo rojo) se asociaba con una opresión en el estómago e intestinos con intensos dolores, supresión de la orina, parálisis y delirio (3).

Los romanos emplearon el plomo en la fabricación de acueductos y tuberías para introducir el agua a sus ciudades y casas, además también lo utilizaron en la fabricación de utensilios domésticos y en las herramientas usadas en la elaboración del vino, así como en aditivos con sales de plomo para conservarlo (4). Este uso tan generalizado provocó frecuentes intoxicaciones manifestadas como parálisis de músculos superiores y palidez. La intoxicación fué tan importante que según Plinio, la causa principal de la caída del Imperio Romano fué la intoxicación crónica del pueblo (Pandemia en Roma). Este mismo autor enfatiza la disminución en el número de nacimientos entre los aristócratas romanos y la presencia de anemia, cólicos, constipación y letargo en sujetos del pueblo; ambas situaciones atribuidas al plomo (5).

El primer informe concerniente a investigaciones experimentales relacionadas con la intoxicación por plomo se encuentra en el Tratado de Toxicología de Orfila en 1814 (6). En nuestro país, Ruiz Sandoval, G., publicó en la Gaceta Médica de México de 1878, un artículo titulado "Envenenamiento lento por el plomo en los habitantes de Oaxaca". En este trabajo, el autor expone sus observaciones y advertencias en relación al peligro que representa el uso de vasijas vidriadas con plomo (7).

En forma natural el plomo se encuentra como minerales de galena ( $PbS$ ), anglesita ( $PbO$ ) y cerussita ( $PbCO_3$ ). Además minerales como los de fierro, zinc, plata, cobre, oro, cadmio, antimonio y bismuto contienen de un 3 a un 8% de plomo (8,9). Muchas de sus propiedades fisicoquímicas, como su densidad (11.3 g/ml), punto de fusión (328 °C), punto de ebullición (1 744 °C), maleabilidad, ductibilidad, conductividad, dureza y su moderada actividad iónica  $Pb/Pb^{++} = 0.15$  (10), lo convierten en un metal muy empleado en la industria. Por ejemplo en la producción de baterías y acumuladores, se emplea para almacenar electricidad. Esta industria utiliza casi un 40% del total de la producción de plomo, mientras que otro 26% es usado en la elaboración de cables, tubos, soldaduras, tipos para imprenta y esmaltado, el porcentaje restante se emplea en la elaboración de pinturas y otros. Para la fabricación de pigmentos se emplean sales inorgánicas del tipo del minio ( $PbO_2$ ) el cual da un color rojo, el albayalde ( $PbCO_3$ ) con un color blanco y además el cromato de plomo ( $PbCrO_4$ ) el cual es de color verde.

El compuesto orgánico de plomo más empleado en las diversas sociedades es el tetraetilo de plomo, éste se adiciona como antidetonante a las gasolinas utilizadas en motores de combustión interna. También el naftenato de plomo se utiliza en la fabricación de lubricantes para máquinas de combustión interna tipo diesel (11).

Por la gran variedad de usos que posee este metal, no resulta extraño que el medio ambiente se encuentre saturado con este elemento. La Organización Mundial de la Salud establece que la concentración máxima permisible de plomo en el aire corresponde a 150  $\mu g$  por  $m^3$  y a 100  $\mu g$  por  $m^3$  cuando deriva del tetraetilo de plomo. Para el agua el límite permisible es de 100  $\mu g$  por litro

(12). En relación a la concentración de plomo en la sangre, para la población en general, se considera como un valor no tóxico un nivel de hasta 40  $\mu\text{g}$  por 100 ml. En el caso de adultos expuestos como consecuencia de su trabajo, se establecieron ciertos niveles de concentración, así que de 40 a 80  $\mu\text{g}/100$  ml se estima como aceptable; de 80 a 120  $\mu\text{g}/100$  ml se considera excesivo y más de 120  $\mu\text{g}/100$  ml es peligroso. Las categorías anteriores no deben ser igualmente aplicables a los niños, puesto que los signos de intoxicación por plomo en ellos aparecen con niveles séricos más reducidos de este metal (9,13).

Las principales vías entrada del plomo al organismo son la oral, la respiratoria y la percutánea. A través de la vía oral, este metal se ingiere con los alimentos, sobre todo si son verduras cosechadas en las orillas de las carreteras, como consecuencia de la contaminación por el plomo emitido por los escapes de los automotores. En zonas de intenso tráfico se mostró que el plomo se deposita en un radio aproximado de 30 m (9,11). Si los alimentos son servidos o cocinados en loza vidriada, el vidriado es una mezcla de óxido de silicio con óxido de plomo (greta), las posibilidades de ingesta de plomo se incrementan. Los alimentos especialmente cuando tienen carácter ácido, atacan el vidriado y son capaces de liberar plomo en forma de sales, con lo que la cantidad de plomo en los alimentos se incrementa. También el agua conducida a través de tubos de plomo o contenida en recipientes de plomo son una fuente de intoxicación (14). Los niños que tienden a comer los recubrimientos de las paredes deterioradas o bien a chupar o morder objetos ajenos a la alimentación (pica), sufren otra forma de intoxicación con

plomo por vía oral, la cual en nuestro ambiente se presenta sobre todo en los niños desnutridos. Se sugiere que la pica es consecuencia de que el organismo, en forma natural, trata de compensar sus deficiencias de minerales de fierro, calcio o zinc. Sin embargo las paredes y los objetos, generalmente están recubiertos con pinturas no sanitarias que contienen plomo (4). También por vía oral el licor clandestino que se destila en radiadores de automóviles contienen altos porcentajes de plomo, lo cual constituye una fuente alterna de intoxicación por plomo.

Otra fuente de intoxicación la constituye la leche de vaca proveniente de animales que ingieren pastos cultivados cerca de las ciudades, de los centros industriales o de las carreteras. En estos sitios la concentración de plomo en los vegetales es considerablemente elevada. Los procesos de pasteurización, homogeneización e incluso la esterilización, no modifican el contenido de plomo de la leche (9).

El plomo ingerido se absorbe principalmente en el duodeno y se transporta al hígado. En adultos el plomo ingerido es absorbido en un 5 a 10%, el resto se elimina con las heces. En los niños la absorción puede alcanzar hasta un 40%. El plomo es absorbido mediante mecanismos de transporte semejantes a los de otros iones fisiológicos, como es el caso del calcio, el zinc y el fierro (15, 16, 17).

En las ciudades principales de todos los países la fuente principal de contaminación del aire por plomo son las emisiones de los automotores (9), aunque también contribuyen las emisiones de las plantas industriales y la combustión de las baterías viejas. Aproximadamente del 70 al 80% del plomo contenido en la gasolina se

descarga a la atmósfera (12). El tetraetilo de plomo que se adiciona como antidetonante a las gasolinas, se transforma durante la combustión en óxidos de plomo, emitido por los escapes de los automotores. Los cuales también emiten tetraetilo de plomo por la combustión incompleta de la gasolina (8).

El tamaño y distribución de las partículas que penetran al tracto respiratorio son factores que determinan su absorción por esta vía. Las partículas de plomo del aire urbano varían de 0.16 a 0.43 micras (18). Aproximadamente del 22 al 63% de las partículas que penetran al tracto respiratorio y que poseen un tamaño de 0.1 a 1 micra alcanzan los alveolos pulmonares. El resto quedará atrapado en el epitelio que cubre la nasofaringe y los bronquios. De esta sección se expulsa por las secreciones de la nariz o son deglutidas, por lo que una proporción pequeña es absorbida en el tracto gastrointestinal (6).

La entrada al aparato respiratorio de partículas que contienen plomo es importante en la epidemiología del plumbismo. Así, en estudios toxicológicos realizados in vitro, se investigaron los efectos de las diversas partículas de óxido de plomo con tamaños absorbibles por el tracto respiratorio en macrófagos alveolares del conejo. Estos estudios muestran que las partículas de  $Pb_2O_3$  (tetraóxido de plomo),  $PbO_2$  (dióxido de plomo) y  $PbO$  (óxido de plomo), cuando son fagocitadas por macrófagos alveolares, inducen daño celular, caracterizado por hinchamiento de las mitocondrias, de la membrana nuclear y del retículo endoplásmico; precipitación de los complejos de plomo, de fósforo y de calcio dentro de la heterocromatina nuclear y del citoplasma. La fagocitosis de las

partículas de plomo y su posterior solubilización en los fagosomas, además de la liberación intracelular, produce la precipitación de complejos y como consecuencia la desorganización celular (18). También por la vía percutánea se absorben compuestos de plomo orgánico y en menor proporción de tipo inorgánico, como sucede con algunos cosméticos que contienen plomo (19).

El envenamiento crónico con plomo induce anemia, como resultado de los efectos del metal sobre la síntesis del grupo-heme- de la hemoglobina y la disminución del tiempo de vida media de los eritrocitos. Estos elementos formen cuando son afectados por el plomo aparecen con puntos basófilos, los cuales corresponden a proteínas precipitadas (20).

Los metales pesados como el plomo afectan el metabolismo celular al inhibir a varias enzimas. Esta particularidad del plomo se debe a su valencia  $2+$ , con orbitales  $6s$   $6p$ , el orbital  $6p$  vacío es llenado por átomos de sulfuro, combinándose con grupos amino, carboxilo, fenoxi y residuos de imidazol. Tal combinación modifica la estructura terciaria de las biomoléculas alterando o destruyendo su función bioquímica (21).

Una manifestación del efecto inhibitor del plomo sobre la actividad enzimática son las alteraciones que este metal provoca sobre la biosíntesis del grupo -heme- de la hemoglobina. En este caso, la enzima delta-amino-levulinico- dehidratasa es inhibida tanto in vivo como in vitro en presencia de plomo, lo que provoca un aumento en la excreción urinaria del ácido delta-amino-levulinico. Estos hechos fueron descritos inicialmente por Haeger y Aronsen en trabajadores expuestos al plomo (22, 23). Otra etapa en la síntesis del grupo -heme-, afectada por el plomo, es la

inhibición de la conversión de coproporfirina a protoporfirina, lo que sugiere que la coproporfirina III se excreta por la orina, formando un complejo coloreado con zinc (24). Finalmente, en la síntesis del grupo -heme-, el plomo, también afecta la unión de la protoporfirina con el fierro, la cual se lleva a cabo con la intervención de la ferroquelatasa, esta enzima se inhibe por el plomo, lo que provoca un aumento de la protoporfirina y del fierro sanguíneo (20). La descripción de estos efectos se realizó después de determinar las concentraciones sanguíneas de plomo, de ácido delta-amino-levulínico y de coproporfirina en trabajadores de fábricas de baterías. Se mostró una correlación directamente proporcional entre la concentración sanguínea y urinaria de plomo y también se obtuvo una relación lineal entre la concentración en orina del ácido delta-amino-levulínico y la concentración de plomo en la sangre (24). Esta misma relación se observó entre la concentración sanguínea de plomo y la de coproporfirina urinaria. Las determinaciones de protoporfirina en la sangre, del ácido delta-amino-levulínico y de coproporfirina en orina requieren métodos de laboratorio sencillos (13, 14), por esta razón es relativamente fácil realizar determinaciones indirectas y diagnósticas de la exposición al plomo.

Otros estudios realizados en eritrocitos de sujetos expuestos en forma crónica al plomo, indican otras acciones sobre estos elementos formes de la sangre. Por ejemplo, el plomo induce fragilidad en los eritrocitos tanto in vivo como in vitro, probablemente debido a un bloqueo en el transporte activo de potasio. Esta acción implicaría una pérdida de agua y una

disminución en el volumen corpuscular promedio, provocando un mayor recambio de agua en el eritrocito, esto modificaría su volumen y morfología, ocurriendo su lisis por una disminución de la flexibilidad de la membrana celular (23).

El plomo tiene una vida media biológica de aproximadamente 70 días, se distribuye en tejidos blandos, donde alcanza altas concentraciones, este metal se deposita principalmente en huesos, cabello y dientes (19). Tanto el plomo como sus isótopos siguen procesos de remoción semejantes a los del calcio en el esqueleto. Su persistencia en los huesos se debe a que el fosfato de plomo, forma de acumulación en los huesos, es más insoluble que el fosfato de calcio y por consiguiente el catión Pb substituye paulatinamente al ión Ca en los retículos de hidroxapatita (6).

Drummond y Sir Thomas Oliver examinaron cadáveres de obreros fallecidos por saturnismo con el objeto de determinar la distribución del plomo en los diferentes órganos. Estos autores mostraron que, los órganos que acumulan más plomo son el intestino grueso y el delgado, el corazón, el riñón, el bazo, el hígado, el cerebelo, la materia gris de los ganglios basales, el resto del cerebro y la médula espinal (19, 25, 26).

En el intestino delgado el plomo inhibe el transporte activo de la absorción de la glucosa y de aminoácidos como lisina, glicina y fenilalanina. Además reduce el transporte de sodio. La interacción de este ión con los fosfatos presentes en el glucocalix de la membrana, produce fosfatos de plomo. El intestino es la primera estructura que se afecta en una intoxicación por vía oral (27). En el hígado se afectan varias actividades enzimáticas, lo que provoca una dilatación sinusoidal y congestión del parénquima (25).

El plomo se excreta a través de las heces, la orina, la saliva, el sudor y la leche (8, 28). La excreción renal se realiza por filtración glomerular y secreción tubular. Una vez en el riñón, este metal también provoca alteraciones importantes, como la disminución del metabolismo energético del riñón, la disminución de la reabsorción activa de aminoácidos, de glucosa, de ácido úrico, de ácido cítrico y de fosfato (29). Estas alteraciones son frecuentes en obreros que trabajan en la industria de la fundición del plomo (30).

Cuando se administra a ratas lactantes una dieta con carbonato de plomo al 4%, se produce una leche que contiene aproximadamente 40 ppm de plomo. Cuando estas ratas lactantes beben exclusivamente solución que contiene acetato de plomo al 0.5%, la leche que producen contiene 25 ppm de plomo (28, 31, 32).

Las intoxicaciones con plomo pueden ser agudas o crónicas. Las agudas se producen al ingerir, sales de plomo. La dosis letal oscila entre 500 mg y 20 g; y los síntomas primordiales que se presentan son: ansiedad intensa; sabor metálico en la boca; sudor y dolor abdominal; vómitos blanquecinos debidos a la formación de cloruro de plomo; diarrea; presencia de excremento negro debido a la formación de sulfuro de plomo; oliguria; hematuria; coma y finalmente la muerte. Sin embargo, si el paciente sobrevive a una intoxicación aguda con plomo, generalmente no se observan secuelas de daños neurológicos (8).

El envenamiento crónico con plomo se debe a una exposición constante con las fuentes de intoxicación. El cuadro está definido por 3 síndromes, con diferente sintomatología: a) el síndrome

gastrointestinal del adulto, inicialmente con dolor de cabeza y dolor muscular generalizado, posteriormente, hay constipación y dolor abdominal, calambres, náuseas, vómito, anorexia, sabor metálico de la boca, dispepsia y aparición de una línea azul en los bordes de la encías, debida a una precipitación de sulfuro de plomo en ese sitio (signo de Bartholin). El mismo cuadro en niños se manifiesta por anorexia, apatía, irritabilidad, vómito ocasional, constipación y baja de peso corporal (33).

Este síndrome se asocia con niveles superiores a 80  $\mu\text{g}$  de plomo en 100 ml de sangre (14); b) En el síndrome neuromuscular o de parálisis saturnina, se presentan signos musculares como debilidad, temblores, artralgias, fatiga y una parálisis de extremidades tanto inferiores como superiores, con signos como "el pie péndulo" o "la mano péndula", que son patognomónicos de la intoxicación por plomo c) Finalmente el síndrome del sistema nervioso central o encefalopatía saturnina, en el cual existe ataxia, vértigos, cefalea, insomnio, inquietud e irritabilidad. También existe excitación, confusión, convulsiones, letargo y coma, así como hipertensión endocraneana que puede originar meningitis, edema intenso, hemorragias puntiformes, gliosis y zonas de necrosis focal. Los enfermos que sobreviven, invariablemente presentan secuelas neurológicas (8).

Estas secuelas en niños, incluyen alteraciones severas de conducta, déficits neurológicos, como la incoordinación motora, dificultad en el aprendizaje, dificultad para concentrarse y distractibilidad. Estos niños intoxicados con plomo desarrollan patrones de conducta hostil, agresiva y destructiva (28, 34, 35, 36). Otra secuela de la intoxicación crónica por plomo es la

nefropatía, que provoca una progresiva e irreversible insuficiencia renal, debida a una fibrosis degenerativa de los túbulos y cambios vasculares en arterias y arteriolas, disminución en la eliminación de ácido úrico, provocando una hiperuricemia en ocasiones con manifestaciones de ataques de gota (19, 29). El plomo también es capaz de deteriorar el tejido gonadal y pueden causar una esterilidad permanente (37, 38). Tales efectos se presentan también en animales, así, se mostró que la administración de soluciones de cloruro de plomo (1 g/ml) a ratones macho, provoca la acumulación de plomo en los testículos y el hipotálamo, reduciendo la fertilidad (39). En las ratas hembra tratadas intraperitonealmente con dosis de plomo de 5 µg/día, se observó una irregularidad en su ciclo estral; y con una dosis de 100 µg/día un estró persistente. Después del periodo estral normal, la ratas desarrollaron quistes foliculares ováricos con reducción del cuerpo lúteo (40). Tanto los ratones hembra como los machos tratados con plomo desde su nacimiento, muestran una disminución significativa en la actividad sexual, así como cambios conductuales (41, 42); estos animales poseen una concentración alta de plomo en sus cerebros (43).

La exposición a plomo durante la infancia produce cambios de conducta (44), que reflejan alteraciones en el funcionamiento del sistema nervioso central (41). Estas manifestaciones entre las cuales la más importante es el síndrome de hiperactividad con déficit de la atención, se correlacionan con niveles sanguíneos elevados de plomo, principalmente en niños que están en edad escolar (35, 36, 45).

Estudios epidemiológicos indican la importancia de la

exposición al plomo en la incidencia de esta patología. Por ejemplo, cuando se midió la cantidad de plomo en el agua corriente de las casas habitadas por 77 niños con retraso mental; así como la concentración de plomo en el agua de las casas habitadas por sus madres durante el periodo de gestación, se hallaron niveles de plomo significativamente mayores a los encontrados en aquellos obtenidos en 77 niños normales como grupo control (46).

Estos datos son importantes puesto que el plomo atraviesa la placenta y afecta a los fetos en desarrollo (47). Además, estudios realizados en ratas a las cuales se les administró por vía oral plomo marcado ( $^{203}\text{Pb}$ ) durante las diferentes etapas del embarazo, mostraron que la absorción y retención del metal es significativamente mayor durante la última etapa de la gestación (48, 49). Algunas consecuencias de la exposición prenatal al plomo son malformaciones congénitas, abortos, retardo en el desarrollo y presencia de encefalopatías (50, 51).

El plomo es capaz de producir retardo en la sinaptogénesis cortical y disminución en la acumulación de citocromos de las capas I, II y III de la corteza parietal. Existe un retardo en la aparición de la actividad locomotriz, en la exploración y en la conducta de aprendizaje discriminativo (52). Histológicamente se muestra que la exposición prenatal al plomo provoca reducciones de las sustancia gris y blanca cerebrales, debido al retardo en el crecimiento y la maduración neuronal (34), hay una hipomielinización y una reducción en el número de sinápsis por neurona, con disminuciones en el contenido de ARN y ADN así como de las proteínas totales del cerebro de ratas y ratones. Estos efectos reflejan acciones inhibitorias enzimáticas producidas por el metal (21, 53). A

nivel conductual los efectos pueden ser resultado de la interacción de este metal con otros iones. Por ejemplo, el plomo compite con el calcio en los mecanismos iónicos responsables de la liberación de acetilcolina y dopamina "in vivo". Se sugiere que este efecto inhibitorio sea debido al bloqueo de la unión de calcio a la membrana, lo que provoca una inhibición en la recaptura de colina, además de la subsecuente liberación de acetilcolina en la terminal nerviosa (54, 55, 56, 57). Adicionalmente, el plomo puede substituir o interferir con el fierro, el cobre y el zinc en sus funciones (15, 16).

En lo relativo a la hiperkinesia en niños, esta es considerada como un síndrome complejo cuya manifestación ocurre principalmente en la infancia. En 1902, G. F. Still, describió la sintomatología de este síndrome en niños que padecían un daño cerebral evidente. En 1918, durante una epidemia de encefalitis en Estados Unidos de América (USA), se describieron cambios importantes y profundos en la conducta de muchos de los niños afectados. Estos niños posteriormente desarrollaron hiperactividad en sus movimientos, se distraían constantemente y se tornaron irritables, desobedientes, destructivos y antisociales. Estas manifestaciones recibieron el nombre de desórdenes conductuales post-encefalíticos (58).

Kahan y Cohen en 1934, describieron un síndrome llamado orgánico-cerebral, caracterizado por un alto grado de hiperactividad, incoordinación motora y liberación explosiva de actividades inhibidas. Posteriormente este síndrome fue descrito más ampliamente por diversos investigadores y actualmente todas estas manifestaciones son agrupadas bajo el nombre de síndrome de

hiperactividad con déficit de la atención (59, 60).

En lo relativo a su incidencia, se mostró que del 4% al 10% de la población infantil es hiperactiva, se considera que tal variación es debido al tipo de exámenes empleados para su diagnóstico, así como del criterio del examinador para interpretarlos (61). El síndrome afecta más a niños que a niñas, la proporción va de 5:1 a 9:1, dependiendo del estudio epidemiológico. La razón de esta disparidad se desconoce. En nuestro país Velasco Fernández considera que sólo del 1% al 1.5% de los niños muestran los componentes de este síndrome con suficiente claridad (60).

El cuadro se caracteriza por una actividad locomotriz intensa, los pacientes sólo se concentran por lapsos breves, fácilmente se distraen, por lo que cursan con dificultades del aprendizaje, presentan una inconstancia para iniciar y realizar todo tipo de actividad, padecen intranquilidad, destructividad, taquilalia, desobediencia, desaliffo, agresividad, impaciencia, insolencia y enuresis. Aunque estos signos pueden estar presentes en niños normales, su incidencia es extraordinariamente mayor en los niños que padecen este síndrome (58).

La hipercinesia es un estado de movilidad casi permanente, que el niño manifiesta desde muy pequeño, y ocurre en todos los lugares donde se encuentre, su casa o su escuela. En general, los ambientes que más estimulan los sentidos incrementan esta motilidad, en tanto que los tranquilos, sin ruidos u otros estímulos, tienden sólo a reducir la actividad física de éste (62). Los pacientes manifiestan hiperactividad verbal, definida como taquilalia, también la destructividad y la agresividad son características de esta patología, el niño es indiscriminadamente agresivo (63). Se

considera que la irritabilidad forma parte del estado de hiperreactividad, estos niños responden a estímulos en forma exagerada e inesperada (60).

La inatención es integrante fundamental del síndrome; esta inatención es consecuencia de una hiperactividad sensorial (36), lo que dificulta la concentración y la realización de todo tipo de actividades. Estas manifestaciones conductuales provocan que estos niños sean relegados y temidos por sus compañeros y familiares, y sean calificados como "niños malos" (63).

La etiología concreta del padecimiento es desconocida, se proponen algunas complicaciones prenatales de la madre tales como anemia, intoxicaciones, y exposición prolongada a rayos X (61). Causas como la hipoxia fetal durante el parto y antecedentes de farmacodependencia de los padres pueden originar el cuadro. Durante el postparto y la infancia, los traumatismos craneoencefálicos, las secuelas de encefalitis u otras enfermedades infecciosas, así como la ingestión de alimentos con colorantes artificiales (64), y la exposición a niveles subtóxicos de plomo, parecen ser las causas desencadenantes (65).

Según la Organización Mundial de la Salud, la concentración límite de inocuidad del metal en sangre es de 24  $\mu\text{g}/100$  ml de sangre. Sin embargo, concentraciones menores a esta pueden causar daño a niños principalmente a nivel de sistema nervioso. En México se registran los niveles sanguíneos de plomo más altos del mundo, principalmente en las grandes ciudades como el área metropolitana del Distrito Federal, Monterrey y Coahuila (66).

En la Ciudad de México circula la tercera parte del total de

automotores existentes en toda la República Mexicana, la instalación de grandes industrias al norte de la ciudad, el aeropuerto dentro del área urbana y el crecimiento a costa de la tala de los bosques; además del desecamiento de ríos y lagos, es lo que ha contribuido al deterioro y modificación del microclima de la ciudad (66, 67).

La contaminación por metales pesados es evidente en la zona urbana del Distrito Federal, siendo el plomo el elemento que se encuentra en mayor proporción, alcanza cifras que van desde 7ppm en el Desierto de los Leones hasta 550 ppm en el área cercana al aeropuerto internacional (68).

Otros estudios que señalan el efecto del plomo en el organismo humano se refieren a sus efectos dañinos sobre el comportamiento y la capacidad de aprendizaje y razonamiento en los niños. Todos los resultados de estos estudios atribuyen al plomo el ser una de las causas del síndrome de hipercinesis con déficit de la atención.

Para algunos autores, sin embargo, el síndrome de hiperactividad no existe. Para ellos, este cuadro es una excusa social para controlar o reprimir el desarrollo "normal" de los niños, los niños catalogados como hiperactivos pueden estar en los extremos de la curva normal del comportamiento habitual de los mismos; como consecuencia ellos no administran tratamiento farmacológico alguno (65).

En la mayoría de los casos, los signos y síntomas van desapareciendo al llegar a la pubertad, algunos pacientes se recuperan totalmente en la edad adulta, mientras que otros presentan trastornos psiquiátricos con un deterioro más general (69). Por ejemplo, al revisar las historias clínicas de sujetos

farmacodependientes, se encuentra que un alto porcentaje de ellos probablemente sufrieron el síndrome de hiperactividad con déficit de la atención, aunque no fueron tratados clínicamente en forma adecuada; estos pacientes se clasificaron como niños malos, rebeldes e incontrolables. Es posible que esta marginación de su medio infantil, sea un factor inductor generador del problema de farmacodependencia que sufren (70). De igual forma, algunos adultos que manifiestan una inestabilidad emocional, con problemas interpersonales y como consecuencia inestabilidad en el trabajo y en la vida privada, tienen como antecedente el haber mostrado rasgos característicos de hiperactividad en su infancia (71).

En la actualidad el tratamiento de este síndrome implica tanto psico como fármaco-terapia, su combinación da mejores resultados. Una vez iniciado el tratamiento, el paciente mejora en cuestión de una semana, al mejorar su conducta es más aceptado por las personas con las que convive, lo que favorece su desarrollo normal (72).

En la farmacoterapia se emplean sustancias estimulantes del sistema nervioso central, antihistamínicos y antipsicóticos entre otros (73). Desde 1937, se mostró que la administración de psicoestimulantes, del tipo de dextroamfetamina, en casos de hiperactividad y déficit de la atención, modifican favorablemente el cuadro. Esta respuesta favorable de un sujeto hiperactivo, a un fármaco estimulante, se le considera "paradójica" (74); ya que reducen la actividad de estos niños en lugar de exacerbar los síntomas. Actualmente esta respuesta paradójica constituye parte del criterio médico para establecer el diagnóstico de hiperactividad

(75, 76). En algunos casos, el inicio del tratamiento con psicoestimulantes se correlaciona con un aumento en los síntomas de la hiperactividad, pero al cabo de un período de una semana se inicia lo que constituye propiamente la respuesta paradójica (77, 78, 79). La respuesta inicial es debida a la interacción de las catecolaminas, liberadas por los psicoestimulantes, con sistemas inmaduros y deficientes de ellas (80, 81, 82). Posteriormente, la respuesta paradójica será consecuencia de la saturación de los sistemas catecolaminérgicos (28).

Para tratar este cuadro se utilizan amfetaminas en dosis de 0.1 a 0.6 mg/kg o de metilfenidato en dosis de 0.25 a 2 mg/kg (83). Existe una potenciación de efectos entre la amfetamina y la cafeína; por lo que su administración conjunta permite una disminución de la dosis de cada uno de los fármacos, reduciendo los efectos colaterales de la amfetamina como son el nerviosismo, la anorexia y disminución del peso corporal. Sin embargo, esta combinación farmacológica no es aceptada en forma general (84).

En dosis bajas a moderadas tanto la amfetamina como el metilfenidato promueven la utilización de catecolaminas en la sinápsis, como consecuencia de facilitar su síntesis y su liberación, además de bloquear la recaptura e inhibir a sus enzimas catabólicas, del tipo de la monoaminooxidasa (MAO), (85, 86, 87). El tratamiento crónico con amfetamina disminuye el metabolismo de la serotonina así como de dopamina y noradrenalina en el sistema nervioso central (88); mientras que el metilfenidato preferentemente bloquea la recaptura de catecolaminas en ciertas estructuras cerebrales (72, 89). El empleo de fármacos antidepresivos, tipo imipramina, es útil en el tratamiento de este padecimiento, pero el

factor limitante son sus acciones colaterales como la xerostomía, defectos de la acomodación visual, acatisia y acinencia (81, 91). También se emplean otras sustancias de uso más reciente como los antihistamínicos, la difenilhidantoína y las sales de litio. Sin embargo, ninguno de ellos presenta mayores ventajas sobre el uso de las amfetaminas (77, 91).

Recientemente se introdujo el uso del mazindol, un nuevo fármaco utilizado para controlar la obesidad (92). El mazindol se obtiene por la condensación de un 2-benzoilácido-2-benzoico con una etielendiamina y una posterior reducción con tetrahydrofurano en presencia de tetrahidruro de aluminio y litio. Su nombre químico es el 5-(4 clorofenil) 2, 5-dihidro-3H imidazo (2,1-a) isoindol 5 ol (93, 94).

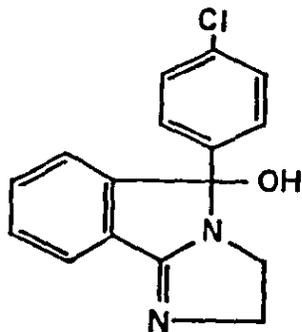


Fig. 1. Estructura química del mazindol.

Durante el estudio farmacológico del mazindol, se determinaron propiedades anoréxicas, con algunas ventajas sobre las amfetaminas (95). Esta actividad anoréxica se midió por consumo de alimento en animales con acceso limitado al mismo (96). El análisis comparativo mostró que el mazindol ejerció efectos anoréxicos de 1 a 4 veces más potente que la amfetamina en ratas, mientras que en monos ardilla fué equipotente. En el hombre esta sustancia ejerce una acción anoréxica más potente que la amfetamina, además de que posee menos efectos colaterales indeseables (97, 98).

En humanos, es posible encontrar el fármaco en sangre 50 min después de su administración oral y su concentración se mantiene casi constante durante 6 horas. Su administración durante periodos de al menos 6 meses, no provoca inducción enzimática (99); se elimina lentamente a través de las heces y de la orina, en forma de metabolitos, productos de su conjugación y su oxidación. El mazindol tiene una vida media de 21.6 horas en el humano (100).

Por sus propiedades anoréxicas este fármaco es empleado principalmente en el tratamiento de la obesidad (101, 102) y por sus efectos estimulantes, en el tratamiento de la narcolepsia (103). La estimulación cerebral por amfetamina se realiza mediante mecanismos aminérgicos (104). Las acciones del mazindol se efectúan en el área septal del sistema límbico (105); no causa adicción ni tolerancia (106, 107, 108). Este fármaco actúa a través de un mecanismo dopaminérgico. La dosis anoréxica de mazindol puede ser antagonizada con bloqueadores de la dopamina, tal como la pimozida, pero no con bloqueadores serotoninérgicos, o antiadrenérgicos ya sea alfa ó beta (109, 110). El mazindol provoca la liberación de

dopamina y bloquea su recaptura en sinaptosomas provenientes de cerebros de ratas (111), lo que sugieren un mecanismo de acción parecido al de los antidepresores tricíclicos (110).

En rebanadas de cerebro de ratón el mazindol es un potente inhibidor de la recaptura de dopamina y de norepinefrina (112, 113). Además inhibe la recaptura de 5-hidroxitriptamina en las plaquetas del cobayo, con más potencia que la fenfluoramina (79). El mazindol carece de algunos efectos hormonales no modifica la síntesis o secreción de la hormona foliculo estimulante, hormona luteinizante, testosterona, renina, angiotensina, hormona del crecimiento y niveles de insulina (101) lo cual ocurre cuando se emplean otros fármacos dopaminérgicos. Sin embargo otros estudios señalan que la administración crónica de mazindol al igual que la d-amfetamina produce hiperinsulinemia (114, 115). Su administración aguda a voluntarios sanos, eleva significativamente la concentración plasmática de ACTH,  $\beta$ -endorfina y  $\beta$ -lipotropina (116).

En estudios doble ciego realizados en 60 sujetos humanos sanos, de edades entre 21 y 65 años, se encontró que los efectos colaterales más frecuentes del mazindol son insomnio en el 21% de los sujetos, sequedad de boca en el 20%, constipación en el 10% y disuria en el 13% (98). Además, estudios comparativos entre la d-amfetamina y el mazindol en ratas, muestran que ambos fármacos deprimen la ingestión de alimento y aumentan la actividad locomotriz. La dosis mínima para inducir anorexia y estimular la actividad locomotriz es 0.5 mg/kg para amfetamina y 2 mg/kg para mazindol (117). Fenómenos farmacológicos como la estereotipia se puede inducir, tanto con la d-amfetamina (DE 50 = 2.92 mg/kg) como con el mazindol (DE 50 = 71.48 mg/kg), lo que indica la existencia

de un amplio margen entre la dosis anoréxica y la dosis que induce estereotipia con el mazindol (118).

Estos antecedentes farmacológicos sugieren que el mazindol puede ser un fármaco con mayor potencial terapéutico que las amfetaminas para el tratamiento de la hipercinesis con alteraciones de la atención. Su mayor ventaja sobre estos fármacos reside en que el mazindol provoca pocos efectos colaterales. En el presente trabajo se compararon los efectos del mazindol y de la amfetamina, en una hipercinesis provocada en un modelo por la intoxicación con plomo. Los resultados nos permitirán así conocer mejor el mecanismo tóxico cerebral del plomo.

Adicionalmente este estudio, podría proporcionar bases para la utilización de este fármaco en pacientes hipercinéticos cuya enfermedad haya sido provocada por intoxicación con plomo.

De tal manera que los objetivos de este trabajo son:

1. Determinar si la ingesta de plomo durante la lactancia produce modificaciones significativas en el patrón de actividad locomotriz espontánea del ratón.
2. Determinar si la hipercinesis inducida por la ingesta de plomo desaparece paulatinamente como ocurre en el ser humano.
3. Si la ingesta de plomo durante la lactancia induce un estado de hipercinesis sostenida, estudiar el efecto del mazindol sobre dicho fenómeno.
4. Analizar el efecto del mazindol en este modelo animal de hipercinesis, realizando un estudio comparativo entre esta sustancia y la d-amfetamina.

**HIPOTESIS:**

1. La administración de solución de acetato de plomo por vía oral a ratonas lactantes inducirá en sus crías hipercinesis.
2. La hipercinesis inducida por el plomo se manifestará preferentemente en ratones macho y desaparecerá en función del tiempo, como en los humanos.
3. La hipercinesis provocada por el plomo se controlará por la administración de un fármaco psicoestimulante del tipo de las amfetaminas.

## MATERIAL Y METODOS

### a) Preparación de soluciones

1. Solución de acetato de plomo 5 mg/ml. Se pesaron 5 g de acetato de plomo (Merck). Colocándolos en un matraz aforado de 1 litro, para adicionarle 500 ml de agua destilada y 1 ml de ácido acético a fin de obtener una solución transparente y estable por efecto del ión común. Como esta solución tenía un pH de 6.5 (medido con papel indicador), se ajustó el pH a 7 con una solución de hidróxido de sodio 0.1 N, posteriormente se aforó a 1 litro con agua destilada.

2. Solución de mazindol. Se pesaron 10 mg de mazindol (Sandoz), y fueron colocados en un matraz aforado de 10 ml. El mazindol se disolvió en 5 ml de agua destilada con 2 gotas de ácido clorhídrico 0.1 N, el pH de esta solución fué de 5.5 por lo que fué necesario ajustarla a un pH 7 con hidróxido de sodio 0.1 N; finalmente, se aforó a 10 ml con solución salina isotónica. De esta solución se hicieron las diluciones adecuadas para obtener las concentraciones de 0.3, 0.1, 0.03 y 0.01 mg/ml.

3. Solución de d-amfetamina. Esta solución se preparó pesando 5 mg de sulfato de d-amfetamina (proporcionada por el Jefe del Departamento de Farmacología), los cuales fueron colocados en un matraz de 10 ml y se aforó con solución salina. De esta solución se hizo una dilución 1:5 para obtener una concentración de 0.1 mg/ml.

## b) Aparatos

Para registrar la actividad locomotriz se empleó un "Sistema Electrónico de Cuantificación de Actividad Locomotriz" (SECAL). El principio de este aparato de registro se basa en colocar al ratón en un área limitada por paredes con fuentes de luz y celdas fotosensibles. De esta manera, las interrupciones de los haces de luz efectuadas por el ratón en movimiento son consideradas como un índice de la actividad locomotriz del animal. Cabe señalar que este sistema de registro de medición de la actividad locomotriz de los ratones es uno de los que menos problemas de retroalimentación induce, como es el caso del tambor rotatorio o de la tabla estabilimétrica (119, 120).

Este aparato consta de una caja de lámina y vidrio y un tablero de controles con carátula donde aparecen los 6 contadores, dos para cada nivel. En estos se encuentran los resultados de la sesión en números digitales luminosos.

La caja de lámina tiene las siguientes dimensiones exteriores: 82.5 cm de altura, 62.5 cm de ancho y 72.5 cm de fondo. Sus paredes son sonomortiguadas, eliminando los ruidos externos que pueden influir en la conducta del animal. La caja está dividida en 3 niveles, cada uno con área circular de 30 cm de diámetro, una cerca de 5 cm de altura y con piso de madera. La cerca es de aluminio y tiene 8 orificios de 1 cm de diámetro a 2.5 cm del piso, distribuidos equidistantemente en la misma. En estos orificios se sitúan 4 fuentes de luz roja y 4 sensores fotoeléctricos, en forma

alternada (Fig. 2). Cada cerca de aluminio sostiene una cubierta con una tapa de acrílico transparente con orificios para ventilación. A cada sensor fotoeléctrico le corresponde una fuente emisora de luz roja. Los haces de luz cuadrícula el área circular, donde se coloca al ratón para el registro de la actividad locomotriz (Fig. 2).

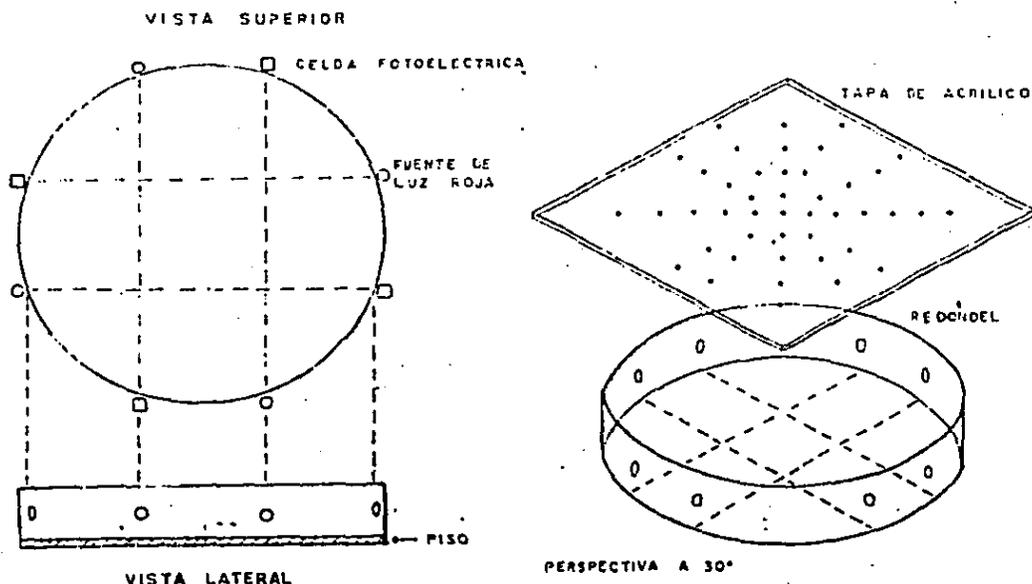


Fig. 2. Representación esquemática del dispositivo utilizado para medir la actividad espontánea de los ratones. El área total de registro es de 707 cm que corresponden al área de la base de un cilindro de 30 cm de diámetro. La cuadrícula corresponde a la intersección que realizan los haces luminosos.

Cuando un ratón cruza un rayo de luz roja, el sensor fotoeléctrico lo detecta y aumenta un número de la cuenta total. Los sensores son independientes entre sí, cuando uno de ellos queda bloqueado, los demás continúan funcionando independientemente de los otros. Este sistema de registro de la actividad locomotriz posee un mecanismo para que en el caso de que un animal realice movimientos

repetitivos muy rápidos, como el acicalamiento o sacudidas de extremidades, éstos se interpretan como movimientos que correspondan a una frecuencia de 4 por segundo como máximo.

Los contadores digitales se encargan de contar el número de veces que ocurren las interrupciones de cualquiera de los 4 haces luminosos percibidos por las celdillas fotoeléctricas. El "número total de cuentas" se obtiene al observar a los contadores digitales, los cuales dejan de acumular cuentas al terminar los 30 minutos que dura la sesión.

Se cuentan en forma independiente las interrupciones de los haces luminosos de cada uno de los 3 niveles, durante 30 minutos subdivididos en 15 períodos de 2 minutos. Mediante la acción de los interruptores del tablero se obtienen los 15 resultados parciales y el número total de cuentas por sesión, para cada uno de los 3 niveles, mismos que aparecen en la carátula con números digitales luminosos. Esto significa que se cuantifica la actividad locomotriz de 3 ratones en forma simultánea.

#### c) Animales

En este trabajo se emplearon 96 ratonas gestantes del segundo parto de la cepa Taconic, se utilizó esta cepa debido a las características de las crías de estas camadas, las cuales son más dóciles que cualquier otra camada, según comunicación personal proporcionada por el Médico Veterinario Zootecnista José Herrán, encargado del Bioterio de la Facultad de Medicina de la UNAM. Cada ratona fue colocada en una jaula de acrílico de 40 cm X 20cm X 25cm, con cama de viruta. Estos animales tuvieron libre acceso al agua y

al alimento (Purina rat chow).

Con la finalidad de determinar la dosis de plomo necesaria para inducir la hipercinesis en ratones, inicialmente se realizaron estudios piloto, con 4 lotes de ratonas Taconic con crías de aproximadamente 12 horas de nacidas. El lote testigo fué amamantado por madres que tenían acceso directo al alimento y al agua, mientras que los otros 3 lotes de ratones provenían de madres que recibieron durante toda la lactancia, en lugar de agua, una solución de acetato de plomo que contenía 2, 5 ó 10 mg/ml respectivamente. La actividad locomotriz de todos los ratones descendientes se cuantificó a los 40, 45, 50, 55 y 60 días de edad, durante 30 minutos cada vez, utilizando el SECAL.

En el caso de los ratones utilizados posteriormente, doce horas después del nacimiento de las crías, el número de animales se igualó en todas las camadas, cada madre conservó 6 crías. En este momento se formaron grupos experimentales y grupos controles con las madres lactantes. A las madres de los grupos experimentales se les substituyó el agua de beber, por una solución de acetato de plomo a una concentración de 5 mg/ml, mientras que las madres del grupo testigo continuaron bebiendo agua simple. A los 25 días de nacimiento, las crías fueron separadas de las madres, seleccionándolas de acuerdo al sexo. A partir del destete, los ratones descendientes se mantuvieron en cajas colectivas y tenían libre acceso al alimento y al agua. Las madres fueron desechadas después del destete.

#### d) Procedimientos

Los 576 ratones así obtenidos fueron empleados en los siguientes experimentos:

##### EXPERIMENTO I

Para determinar si la intoxicación crónica con plomo provoca hipercinesis en los ratones macho con mayor frecuencia que en los ratones hembra, se midió la actividad locomotriz espontánea de ambos grupos y de ambos sexos, a los 55 días de edad, durante 30 minutos.

##### EXPERIMENTO II.

Fue diseñado para determinar la actividad locomotriz en diferentes tiempos en los animales del grupo testigo y en los tratados con plomo durante la lactancia. En este caso, a los animales de ambos grupos únicamente se les determinó su actividad locomotriz espontánea en el SECAL, durante 30 minutos, a la edad de 55, 60, 70, 90 y 120 días. Cada uno de los grupos estuvo conformado por 25 sujetos experimentales.

##### EXPERIMENTO III.

En este experimento se analizó la influencia del mazindol sobre la actividad locomotriz, tanto en ratones testigo como en crías de madres tratadas con plomo durante la lactancia. Esta determinación se realizó a los 55 días de edad en 6 lotes de ratones ( $n=20$  para cada lote). Los ratones recibieron por vía intraperitoneal ya sea solución salina isotónica o mazindol en una de las concentraciones siguientes: 0.1, 0.3, 1.0, 3.0 o 10.0 mg/kg. En un

volumen constante de 0.1 ml/10 g. El registro de la actividad locomotriz se hizo inmediatamente después, durante 30 minutos.

#### EXPERIMENTO IV.

El análisis comparativo entre los efectos inducidos por el mazindol y aquellos provocados por la d-amfetamina se realizó utilizando varios lotes de ratones, tratados con solución salina, o con una de las dosis bajas (0.1, 0.3 ó 1.0 mg/kg) de mazindol, o bien tratados con una dosis de 1.0 mg/kg de d-amfetamina. Todos los fármacos y la solución salina fueron administrados intraperitonealmente inmediatamente antes del registro de la actividad locomotriz. Estos experimentos se realizaron cuando los sujetos tenían 55 días de edad y tanto en animales provenientes de madres que recibieron acetato de plomo como de animales descendientes de madres controles.

#### EXPERIMENTO V.

Para estudiar los efectos de las diversas dosis de mazindol en cada uno de los animales, tanto intoxicados con plomo como testigos, se hicieron 2 cuadrados latinos de 4 por 4. Uno de los cuadrados se formó, distribuyendo aleatoriamente a cuatro lotes de animales que habían ingerido plomo, vía leche materna (n = 20 para cada lote), y administrándoles intraperitonealmente una solución salina isotónica, o bien mazindol 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg ó 1.0 mg/kg, en un volumen constante de 0.1 ml/10 g de peso. Inmediatamente después se midió la actividad locomotriz durante 30 minutos en el SECAL.

El otro cuadrado se formó con animales provenientes de madres que habían bebido agua simple durante la lactancia, se diseñó y

trató de igual manera que el anterior.

Cada 5 días esta operación fue repetida rotando las dosis para cada lote en ambos cuadrados. De esta manera, todos los sujetos experimentales recibieron la administración de las 3 dosis de mazindol y una de solución salina.

El registro de la actividad locomotriz en todos los experimentos se realizó entre las 10:00 y las 13:00 h. Después de que los animales participaban en alguno de los 4 experimentos, éstos fueron sacrificados.

Los datos obtenidos se analizaron estadísticamente por medio de análisis de varianza y pruebas de "t" de Student.

## RESULTADOS

Los estudios piloto realizados con la finalidad de encontrar la dosis de acetato de plomo adecuada para inducir hipercinesis, mostraron que los ratones descendientes de madres que bebieron solución de acetato de plomo a una concentración de 2 mg/ml, tuvieron un aumento en su actividad locomotriz, aunque este no llegó a ser estadísticamente significativo, cuando se comparó con los resultados de los animales del grupo testigo. De igual forma, no existieron variaciones significativas cuando se compararon los pesos corporales de ambos grupos de animales.

Por otro lado, el 80% de las madres que bebieron la solución de acetato de plomo a una concentración de 10 mg/ml, manifestaron una conducta de canibalismo dirigida hacia sus crías. Tal conducta en ocasiones fue tan importante que las madres sacrificaron a toda la camada dentro de las 48 horas de iniciada la ingestión de la solución de acetato de plomo. Sin embargo, las crías sobrevivientes presentaron una hipercinesis marcada ( $p < 0.005$ ) y una reducción significativa del peso corporal ( $p < 0.001$ ) con respecto a los sujetos controles. Además mostraron una agresividad extrema que dificultó su manejo. Los ratones destetados originarios del grupo de madres que bebieron solución de acetato de plomo a concentración de 5 mg/ml, mostraron también una actividad locomotriz consistentemente superior con respecto a los sujetos testigo ( $p < 0.005$ ) con disminución en el peso corporal ( $p < 0.05$ ), así como una mayor dificultad para manipularlos, básicamente debido a que presentaron una mayor inquietud. Sin embargo, su manipulación fue mucho más sencilla que la de los sujetos cuyas madres bebieron 10 mg/ml de acetato de plomo.

En este estudio también se observó que a los 55 días de edad, la actividad locomotriz mostró una variabilidad mucho menor que la encontrada durante cualquiera de los otros días de registro.

Con base en estas consideraciones derivadas a partir de este estudio piloto, se decidió utilizar la solución de acetato de plomo a una concentración de 5 mg/ml para inducir la hipercinesis, y además administrar el fármaco (mazindol) a partir de los 55 días de edad.

#### EXPERIMENTO I.

En el cuadro I, se muestran los promedios de cuentas obtenidas cada 2 minutos, así como el promedio de cuentas acumuladas de los 30 minutos que duró el registro tanto del grupo testigo como del grupo tratado.

CUADRO I  
ACTIVIDAD LOCOMOTRIZ ESPONTANEA PROMEDIO DE LOS RATONES DEL GRUPO TESTIGO Y DEL GRUPO PRETRATADO CON PLOMO VIA LECHE MATERNA.

TIEMPO (min)	T E S T I G O		T R A T A D O	
	(n=30)	(n=30)	(n=35)	(n=35)
2	75.0	76.7	88.9	94.0
4	56.0	54.4	69.9	64.8
6	47.4	49.8	62.5	56.3
8	42.0	41.8	56.5	50.8
10	38.3	37.7	52.9	51.0
12	35.7	34.8	48.8	44.3
14	31.5	27.7	45.0	42.3
16	32.8	31.0	44.5	45.5
18	24.5	32.3	43.3	38.0
20	26.0	23.5	43.4	32.0
22	27.7	23.2	39.6	35.9
24	25.0	20.6	41.7	29.8
26	22.1	22.0	38.4	23.1
28	19.9	20.4	35.1	25.1
30	18.0	18.3	20.1	27.0
ACUMULATIVO	545.9	514.2	730.6	702.2

El cuadro II muestra los mismos valores transformados a logaritmos.

CUADRO II

LOGARITMO DE LA ACTIVIDAD LOCOMOTRIZ ESPONTANEA PROMEDIO DE LOS RATONES DEL GRUPO TESTIGO Y DEL GRUPO PRETRATADO CON PLOMO VIA LECHE MATERNA

TIEMPO (min)	TESTIGO		TRATADO	
	(n=30)	(n=30)	(n=35)	(n=35)
2	1.8751	1.8848	1.9489	1.9731
4	1.7482	1.7356	1.9445	1.8116
6	1.6758	1.6972	1.7959	1.7505
8	1.6232	1.6212	1.7520	1.7059
10	1.5832	1.5763	1.7235	1.7076
12	1.5527	1.5416	1.6884	1.6464
14	1.4983	1.4425	1.6532	1.6267
16	1.5159	1.4914	1.6484	1.6580
18	1.3892	1.5092	1.6265	1.5798
20	1.4150	1.3711	1.6375	1.5051
22	1.4425	1.3655	1.5977	1.5551
24	1.3979	1.3139	1.6201	1.4742
26	1.3444	1.3424	1.5843	1.3636
28	1.2765	1.3096	1.5453	1.3997
30	1.2553	1.2625	1.6021	1.4314
ACUMULATIVO	2.7371	2.8636	2.8636	2.8465

ACTIVIDAD LOCOMOTRIZ ESPONTANEA. GRUPO TESTIGO.

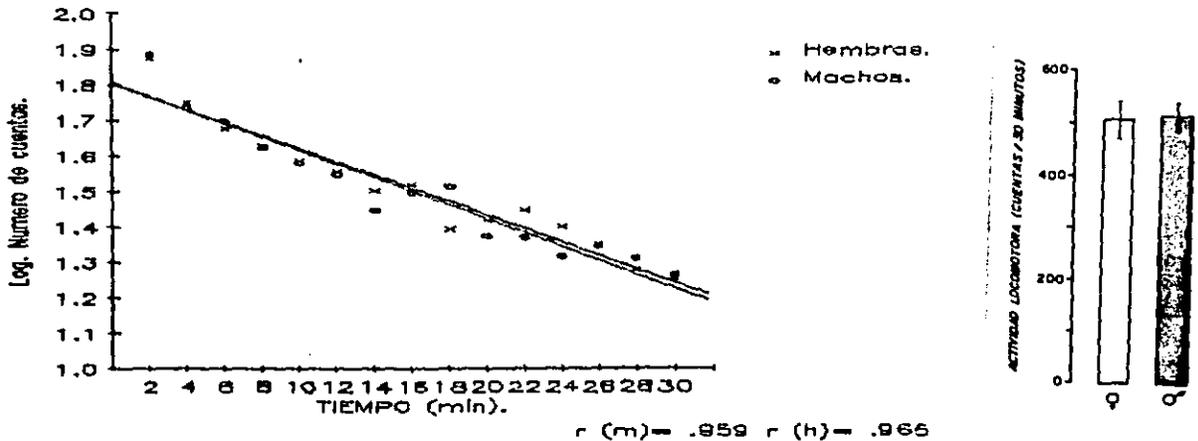


Fig. 3. Representación del logaritmo de la actividad locomotriz de ratones hembra (n=30) y macho (n=30), del grupo testigo, a los 55 días de edad, durante 30 minutos. En las ordenadas está el logaritmo de las cuentas promedio de cada 2 minutos y en las abscisas los minutos. Las barras adjuntas muestran las cuentas totales y el error estándar. No existió diferencia estadísticamente significativa de la actividad locomotriz desarrollada por los animales hembras y machos del grupo testigo. Se muestra el valor de r de la regresión lineal realizada,  $p < 0.0001$  para ambas regresiones.

En la figura 3 se observa la tendencia típica que muestra la actividad locomotriz. De un valor inicial alto, la actividad disminuye considerablemente a lo largo de la sesión de registro. En promedio, al inicio del experimento los sujetos mostraron aproximadamente 75 ( $\log = 1.8751$ ) cuentas en 2 minutos, después se observa una disminución con características típicamente exponenciales para finalmente a los 30 minutos mostrar un nivel de aproximadamente 18 ( $\log = 1.2771$ ) cuentas en 2 minutos.

Particularmente, en esta gráfica se confirma que la actividad locomotriz desarrollada por lotes de ratones testigos hembras y machos, no muestran diferencias significativas, puesto que las líneas que unen a los puntos respectivos, casi no difieren e incluso en algunos casos se sobrepone ( $p > 0.05$ ). Las barras adjuntas de la misma figura muestran la actividad acumulativa promedio obtenida durante los 30 minutos que dura la sesión. En ellas, se aprecia que aunque la actividad locomotriz desarrollada por los animales del grupo testigo es muy similar, existe una dispersión ligeramente mayor en las cuentas promedio de las hembras. Sin embargo, el análisis estadístico de estos resultados mostró que no existe diferencia estadísticamente significativa entre ambos sexos.

Los resultados obtenidos del registro de la actividad locomotriz de los animales hembras y machos pretratados con plomo a través de la leche materna, se muestran en la figura 4. Existen diferencias en la actividad mostrada por ambos sexos, siendo éstas más pronunciadas al final de la sesión de registro. Principalmente en los 10 últimos minutos de la sesión. En estas circunstancias las hembras presentan una mayor actividad que los machos. Cuando estos

datos se compararon estadísticamente, se mostró que en los minutos 24, 26, 28 y 30, las hembras de este grupo mostraron una mayor actividad locomotriz ( $p < 0.05$ ) que los machos (Fig. 4). En los barras adjuntas a la misma figura 4, se muestra que el número de cuentas acumulativas desarrollado por las hembras es ligeramente superior (4.07 %) a la de los machos, aunque el análisis estadístico de estos datos, muestra que esta diferencia no es significativa.

### ACTIVIDAD LOCOMOTRIZ ESPONTANEA. GRUPO TRATADO.

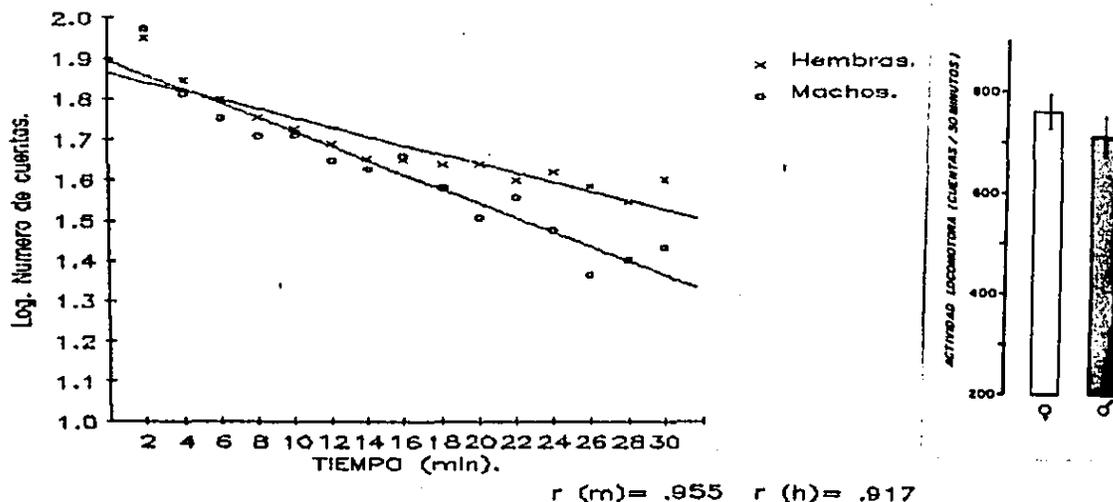


Fig. 4. Representación del logaritmo de la actividad locomotriz de los ratones hembras (x) y macho (o), pretratados con plomo durante la lactancia. Desde 12 horas después del parto, las ratonas madres bebieron una solución de acetato de plomo (5 mg/ml) hasta el destete, el cual se realizó a los 25 días post-partum. La actividad locomotriz espontánea de los ratones hembra (n=35) y macho (n=35) se registró durante 30 minutos a los 55 días de edad. La actividad locomotriz promedio obtenida cada 2 minutos se señala en las ordenadas y en las abscisas el tiempo en minutos. En el histograma acumulativo adjunto se muestran las cuentas promedio con el error estándar. La actividad de los ratones hembra fue mayor, siendo la diferencia significativa sólo en las cuentas parciales obtenidas a los 24, 26, 28 y 30 minutos ( $P < 0.05$ ). También se muestra el valor de r obtenido en la regresión lineal realizada.  $p < 0.0001$  para ambas regresiones.

## ACTIVIDAD LOCOMOTRIZ ESPONTANEA. HEMBRAS.

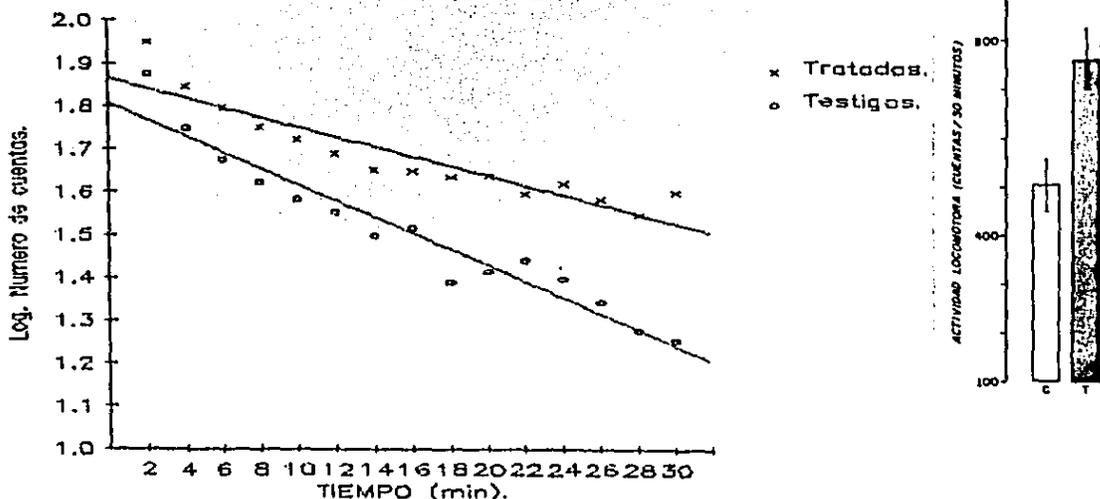


Fig. 5. Representación gráfica del logaritmo de número de cuentas parciales de cada 2 minutos, obtenidas del registro de la actividad locomotriz de ratones hembra tratadas con plomo a través de la leche materna (x) y de ratones hembra del grupo control (o). El histograma acumulado adjunto a la gráfica, muestra los valores promedio del número total de cuentas de la sesión de registro con el error estándar, tanto del grupo testigo (n=30) como del grupo tratado (n=35). La comparación de ambos grupos mostró una diferencia estadísticamente significativa ( $P < 0.05$ ).

En la figura 5 se muestra la actividad locomotriz de los animales hembras del grupo testigo y la correspondiente del grupo pretratado con plomo. En ella, se observa como el tratamiento con plomo incrementa la actividad locomotriz desde el inicio del registro (54.4% en promedio) aunque el patrón exponencial de la misma no se modificó. Existió una diferencia aún mayor al final de la sesión de registro con un incremento del 95% en promedio durante los últimos 10 minutos ( $p < 0.001$ ).

# ACTIVIDAD LOCOMOTRIZ ESPONTANEA. MACHOS.

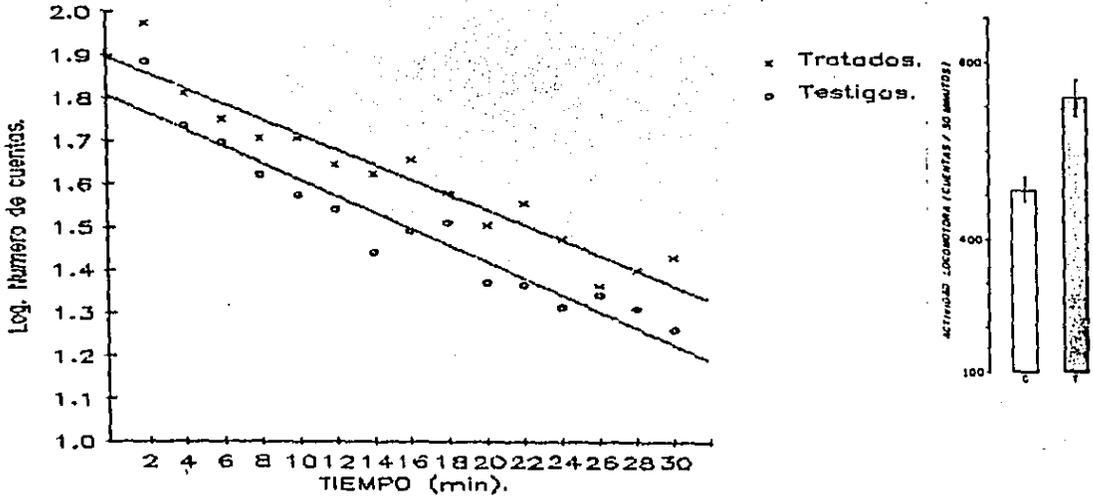


Fig. 6. En esta gráfica, las ordenadas muestran el logaritmo de la actividad locomotriz promedio de los ratones macho, como cuentas obtenidas en periodos de 2 minutos, y las abscisas marcan el tiempo de duración de la sesión de registro. Los valores mostrados por los sujetos testigos se señalan con triángulos claros mientras que los oscuros corresponden a los sujetos tratados. Las barras adjuntas representan el número de cuentas totales de la sesión, mostrándose la actividad locomotriz total promedio con el error estándar del grupo control ( , n=30) y del grupo tratado ( , n=35). Existe una diferencia estadísticamente significativa ( $P < 0.05$ ).

En la figura 6, se muestra la comparación de la actividad locomotriz para los ratones macho provenientes de los grupos testigo e intoxicado crónicamente con plomo. Los animales machos también mostraron un incremento importante en su actividad locomotriz (38% mayor en las cuentas acumuladas de los 30 minutos de la sesión), registrada a los 55 días de edad, cuando se compararon con los sujetos testigo. Además, las diferencias observadas fueron similares a todo lo largo de la sesión de registro (31%), mientras que en las hembras, las mayores diferencias se obtuvieron al final de la sesión. La comparación de los grupos de ratones macho controles

contra los pretratados con plomo arrojó una diferencia estadística ( $p < 0.05$ ). La actividad locomotriz de los ratones del grupo pretratado con plomo, tanto hembras como machos, mostró ser superior a la de los ratones del grupo testigo.

#### EXPERIMENTO II

Para determinar el efecto del crecimiento y maduración de los sujetos sobre la hipercinesis provocada por el tratamiento crónico con plomo durante la lactancia, se decidió registrar la actividad locomotriz a los 55, 60, 70, 90 y 120 días de edad. Los datos obtenidos de estos registros se muestran en el cuadro III y su representación en la figura 7. En este experimento se encontró que la actividad locomotriz mostrada por los sujetos experimentales a los 60, 70 y 90 días de edad fue superior (57%) a la presentada por los animales testigo ( $p < 0.05$ ). Aunque, también la variabilidad de los datos se encontró aumentada (Fig. 7). A los 120 días, la actividad locomotriz de ambos grupos, controles y pretratados, fue muy similar, sólo un 11.5% superior en los animales pretratados con plomo, por lo que no existió diferencia estadística significativa.

CUADRO III  
CIENTAS PROMEDIO Y SU ERROR ESTANDARD OBTENIDAS DESPUES DE 30 MINUTOS DE REGISTRO DE LA ACTIVIDAD LOCOMOTRIZ ESPONTANEA DE LOS ANIMALES DEL GRUPO TESTIGO (n = 25) Y DEL GRUPO PRETRATADO CON PLOMO (n = 25).

EDAD (DIAS)	TESTIGO		TRATADO	
	X	e. s.	X	e. s.
55	425	32	730	76
60	452	26	745	80
70	477	46	670	96
90	420	42	643	86
120	393	41	428	58

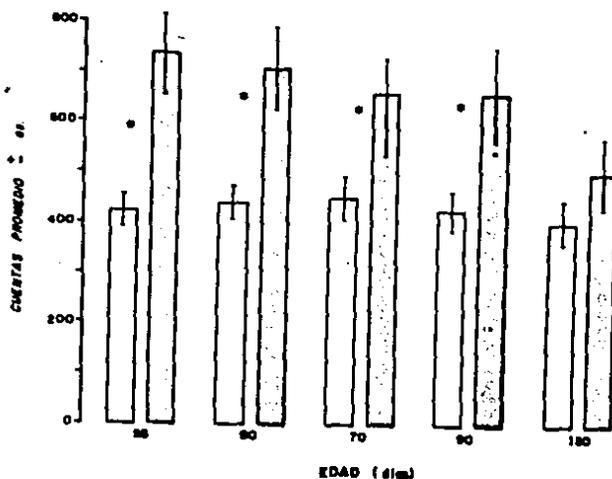


Fig. 7. Gráfica representativa de las cuentas totales promedio y del error estándar, obtenidas del registro de la actividad locomotriz espontánea de los ratones pertenecientes tanto al grupo testigo (□ n=25) como al grupo pretratado con plomo a través de la leche materna (■ n=25) a los 55, 60, 70, 90 y 120 días de edad de los animales macho.

### EXPRIMENTO III

Los efectos que el mazindol indujo sobre la actividad espontánea de los ratones pertenecientes al grupo testigo y a los ratones pretratados con plomo se resumen en el cuadro IV. Ahí, se muestran las cuentas promedio acumulativas durante 30 minutos, con su error estándar de la media, de los ratones testigos y de los ratones pretratados con plomo, una vez que se les ha administrado intraperitonealmente ya sea solución salina ó alguna de las dosis (0.1, 0.3, 1.0, 3.0, 10.0 mg/kg) de mazindol. Los resultados se muestran en el cuadro IV y se representan gráficamente en la figura 8.

CUADRO IV

CUENTAS PROMEDIO (X), Y SU ERROR ESTANDARD (e. s.) DE LOS 30 MINUTOS DE REGISTRO DE LOS RATONES TESTIGO Y DE LOS RATONES PRETRATADOS CON PLOMO VIA LECHE MATERNA, DESPUES DE LA ADMINISTRACION INTRAPERITONEAL DE DOSIS DIFERENTES DE MAZINDOL.

n	DOSIS mg/kg	TESTIGO		PRETRATADO	
		X	e. s.	X	e. s.
20	Sol. Salina	417	32	645	65
20	0.1	357	35	416	75
20	0.3	306	53	400	70
20	1.0	349	49	548	69
20	3.0	611	80	945	76
20	10.0	1571	157	1326	125

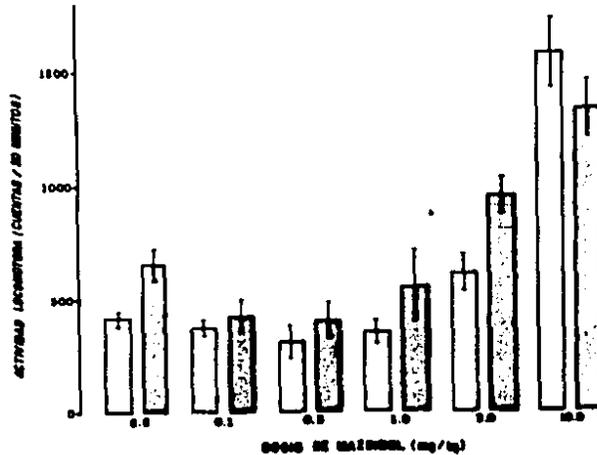


Fig. 8. Gráfica representativa que muestra el efecto provocado por solución salina (S.S.) o por las diferentes dosis de mazindol sobre la actividad locomotriz en animales del grupo control (□) y del grupo que recibió plomo a través de la leche materna, desde el nacimiento hasta el destete (▨). Cada barra corresponde al número total de cuentas durante 30 minutos. Las ordenadas señalan las cuentas promedio y el error estándar, mientras que las abscisas, indican la administración de solución salina o la dosis de mazindol (n=20 para cada barra).

En la figura 8, las abscisas indican las dosis administradas y las ordenadas las cuentas promedio obtenidas con su error estándar. En este experimento se observa que los animales pretratados con plomo y que además recibieron una administración de solución salina, previa al registro de la actividad locomotriz, muestran una mayor actividad locomotriz (35%), estadísticamente significativa ( $p < 0.005$ ), que los animales testigo correspondientes. La actividad locomotriz después de la administración de dosis bajas de mazindol (0.1, 0.3 ó 1.0 mg/kg), tanto en animales control como pretratados con plomo, mostró disminuciones no significativas de la actividad locomotriz en el grupo testigo, ésta mantuvo valores muy similares en los encontrados en los sujetos controles que recibieron solución salina. Estos datos indican que la administración de dosis bajas de mazindol en animales que no padecen de hiperkinesia, provoca una disminución, en promedio del 16%, de su actividad locomotriz basal.

Por el contrario, en el caso de ratones hiperkineséticos, la administración de las mismas dosis de mazindol provocó una disminución promedio del 37 %, estadísticamente significativa, ( $p < 0.05$ ), en la actividad locomotriz promedio de los ratones descendientes de madres que bebieron acetato de plomo durante la lactancia. En contraste, la administración de mazindol en dosis altas (3.0 y 10.0 mg/kg) provocó un incremento de la actividad locomotriz con respecto a los animales que recibieron solución salina de sus respectivos grupos, ( $p < 0.001$ ), en los pretratados con plomo con la dosis de 3.0 mg/kg se observó un aumento del 46.5%, con la dosis de 10.0 mg/kg el aumento fue del 106%. En aquellos provenientes de madres que recibieron agua simple durante la

lactancia, el aumento con la dosis de 3.0 mg/kg fué del 47% y con la dosis de 10.0 mg/kg fué de 277%.

Con el objetivo de analizar con mayor detalle la actividad locomotriz registrada después de la administración de las diferentes dosis de mazindol, tanto en el grupo testigo como en el grupo pretratado con plomo, las cuentas acumulativas obtenidas durante el periodo de registro (30 min), se desglosaron en intervalos de 10 minutos. En el cuadro V se resumen los datos del grupo testigo, mientras que el cuadro VI muestra los datos del grupo pretratado con plomo. Estos datos se representan gráficamente en las figuras 9 y 10 respectivamente.

CUADRO V  
CUENTAS PROMEDIO CON SU ERROR ESTANDAR OBTENIDAS DURANTE LA SESION DE REGISTRO DE LOS RATONES DEL GRUPO TESTIGO, DESGLOSADAS EN PERIODOS DE 10 MINUTOS. DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE DIFERENTES DOSIS DE MAZINDOL.

n	DOSIS mg/kg	10 min		20 min		30 min	
		x	e.s.	x	e.s.	x	e.s.
20	Sol. Salina	221	18	120	16	60	14
20	0.1	201	15	102	16	56	14
20	0.3	176	34	76	23	56	19
20	1.0	200	26	86	17	55	13
20	3.0	269	34	196	30	151	24
20	10.0	525	50	521	48	472	79

En la figura 9, es posible observar que los valores correspondientes a la actividad locomotriz registrada durante los primeros 10 minutos, siempre es mayor que los registrados en los 2 periodos restantes de la sesion. Posteriormente la actividad

locomotriz tiende a disminuir progresivamente hasta la observación realizada a los 30 minutos. En los animales que conforman el grupo testigo este patrón de actividad se conserva aún después de la administración de diferentes dosis de mazindol.

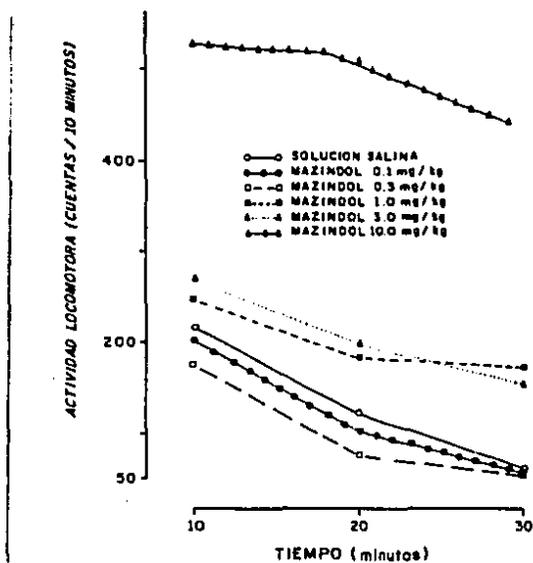


Fig. 9. Se muestra el efecto de la administración de diferentes dosis de mazindol sobre la actividad locomotriz acumulada cada 10 minutos de los ratones testigos. Las ordenadas corresponden a la actividad locomotriz cuantificada como el número de cuentas promedio obtenidas y en las abscisas los 3 periodos de 10 minutos. Para cada dosis se emplearon 20 animales machos.

En la misma figura 9, también se observa que los animales que recibieron las dosis menores de mazindol (0.1 y 0.3 mg/kg) mostraron una ligera disminución de la actividad locomotriz (12% en promedio), con respecto a los que se les administró solución salina. Las dosis de mazindol de 1.0, 3.0 y 10.0 mg/kg administradas a estos animales provocó un aumento de su actividad locomotriz en los 3 intervalos de tiempo analizados.

CUADRO VI  
 CUENTAS PROMEDIO CON SU ERROR ESTANDAR OBTENIDAS DURANTE LA  
 SESION DE REGISTRO DE LOS RATONES DEL GRUPO TRATADO CON PLOMO,  
 DESGLOSADAS EN PERIODOS DE 10 MINUTOS. DESPUES DE LA  
 ADMINISTRACION DE DIFERENTES DOSIS DE MAZINDOL.

n	DOSIS mg/kg	10 min		20 min		30 min	
		»	e.s.	»	e.s.	»	e.s.
20	Sol. Salina	301	21	173	22	137	20
20	0.1	179	30	121	31	119	26
20	0.3	197	29	112	32	83	26
20	1.0	234	50	171	62	171	62
20	3.0	271	36	225	35	228	34
20	10.0	457	49	460	46	407	44

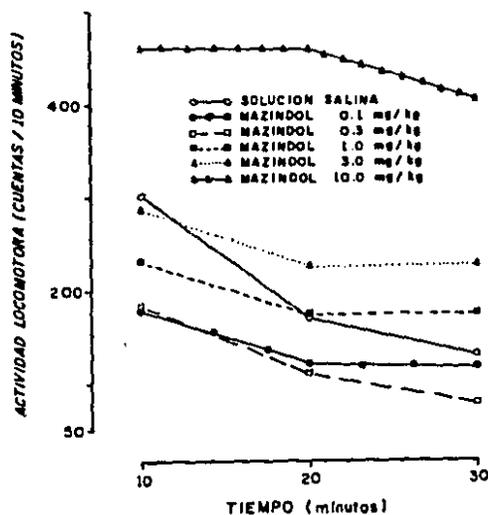


Fig. 10. Se representa en forma gráfica el efecto de diferentes dosis de mazindol sobre la actividad locomotriz acumulada de 3 intervalos de 10 minutos, de los ratones pretratados con plomo a través de la leche materna. En las ordenadas se indica la actividad locomotriz como cuentas promedio obtenidas y en las abscisas los 3 períodos de 10 minutos. Para cada dosis se emplearon 20 animales machos.

En la figura 10 se describe la actividad locomotriz de los animales pretratados con plomo después de la administración de solución salina o de alguna de las dosis de mazindol (0.1, 0.3, 1.0, 3.0 ó 10.0 mg/kg) durante los 3 intervalos del período de registro. En la gráfica se observa que la actividad locomotriz de estos animales, al igual que los del grupo testigo, disminuye a lo largo del registro. Con respecto a la actividad registrada en los animales pretratados con plomo y que se les administro solución salina, podemos mencionar que:

1. la administración de dosis bajas de mazindol (0.1 y 0.3 mg/kg), disminuyó significativamente la actividad a los 10 minutos un 40% y a los 20 minutos un 32% ( $p < 0.005$ ), mientras que a los 30 minutos tal diferencia sólo es significativa con la dosis de 0.3 mg/kg, ya que disminuyó un 39% ( $p < 0.05$ ).

2. Con la dosis de 1.0 mg/kg la actividad disminuyó un 22% significativamente ( $p < 0.05$ ) sólo en los primeros 10 minutos, a los 20 minutos no se observó diferencia estadística, en el tercer intervalo la actividad no sólo no disminuyó, sino que incluso aumentó, aunque sin llegar a ser significativo este aumento.

3. Con la dosis de 3.0 mg/kg, la actividad locomotriz en el primer periodo de 10 minutos es muy similar, para posteriormente en los siguientes intervalos aumentar a los 20 minutos un 30% y a los 30 minutos un 66%, en forma significativa  $p < 0.025$  y  $p < 0.001$ , respectivamente.

4. Con la administración de 10.0 mg/kg de mazindol se observó un incremento significativo ( $p < 0.001$ ) en la actividad locomotriz durante los 3 intervalos de 10 minutos, los primeros 10 minutos

aumentó un 52%, a los 20 minutos un 166% y a los 30 minutos 197%.

Al comparar la actividad desarrollada por ambos grupos después de la administración de las diferentes dosis de mazindol o de la solución salina, se observa que con la administración de solución salina hay una mayor actividad en el grupo pretratado con plomo (70% en promedio), en los 3 intervalos de tiempo ( $p < 0.025$ ); en ambos grupos la administración de dosis bajas de mazindol disminuye la actividad, la diferencia estadística entre ambos grupos en los 3 periodos no fué significativa; con la dosis de 1.0 mg/kg aumenta la actividad del grupo testigo en los 3 intervalos de tiempo analizados, mientras que en los pretratados con plomo la actividad es muy similar a la obtenida con solución salina, en los 3 intervalos.

Con las dosis de 3.0 y 10.0 mg/kg se observa que aumenta la actividad locomotriz de los ratones del grupo testigo en mayor proporción que en los ratones del grupo pretratado con plomo.

#### EXPERIMENTO IV

La administración de las diversas dosis bajas (0.1 y 0.3 mg/kg) de mazindol a un mismo ratón en diferentes tiempos, diseño denominado cuadrado latino, provocó disminuciones en la actividad locomotriz, tanto en animales del grupo testigo como en los animales del grupo pretratado con plomo. Los resultados obtenidos del grupo testigo se muestran en el cuadro VII y en la figura 11, los datos del grupo pretratado con plomo en el cuadro VIII y se representan gráficamente en la figura 12.

**CUADRO VII**  
**CUENTAS PROMEDIO (x) Y SU ERROR ESTANDAR (e.s.) OBTENIDAS**  
**DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE DOSIS BAJAS DE MAZINDOL EN**  
**DIFERENTES EDADES DEL GRUPO TESTIGO.**

DOSIS mg/kg	EDAD ( DIAS )							
	55		60		65		70	
S. S.	342	33	341	41	295	49	328	29
0.1	409	36	195	34	353	45	322	36
0.3	336	30	187	47	301	39	415	32
1.0	373	53	498	72	296	97	536	50

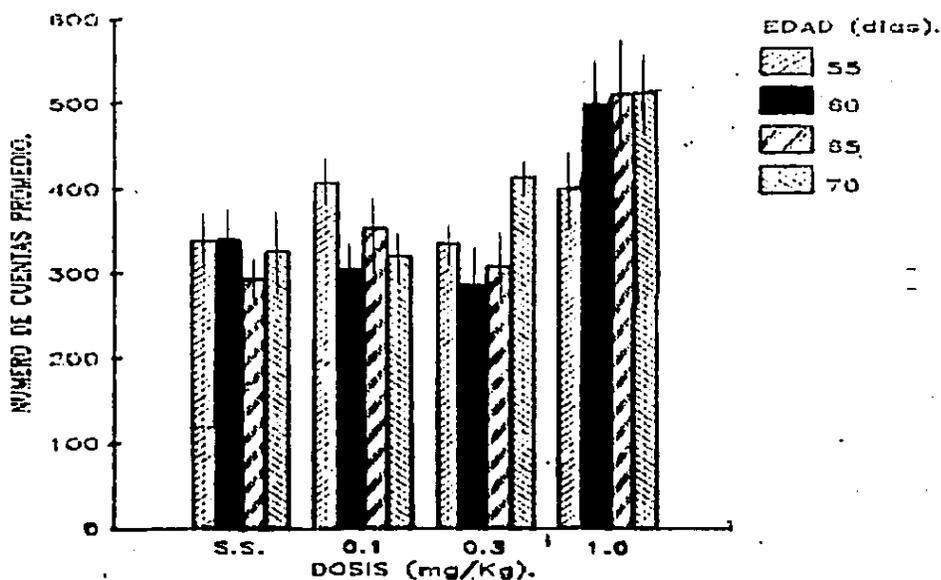


Fig. 11. Histograma representativo de la actividad locomotriz promedio y del error estandar, generado durante 30 minutos a los 55, 60, 70 y 75 días de edad, después de la administración intraperitoneal de diferentes dosis de mazindol (0.1, 0.3 y 1.0 mg/kg) o bien de solución salina, a los animales pertenecientes al grupo testigo (n = 20).

CUADRO VIII  
 CUENTAS PROMEDIO (x) Y SU ERROR ESTANDARD (e.s.) OBTENIDAS DESPUES  
 DE LA ADMINISTRACION DE DOSIS BAJAS DE MAZINDOL EN DIFERENTES EDADES  
 DEL GRUPO PRETRATADO CON PLOMO.

DOSIS mg/kg	55		60		65		70	
	x	e.s.	x	e.s.	x	e.s.	x	e.s.
S. S.	757	70	611	73	757	69	501	75
0.1	398	40	307	53	406	41	356	29
0.3	415	38	207	49	401	55	272	32
1.0	529	59	498	70	517	64	536	63

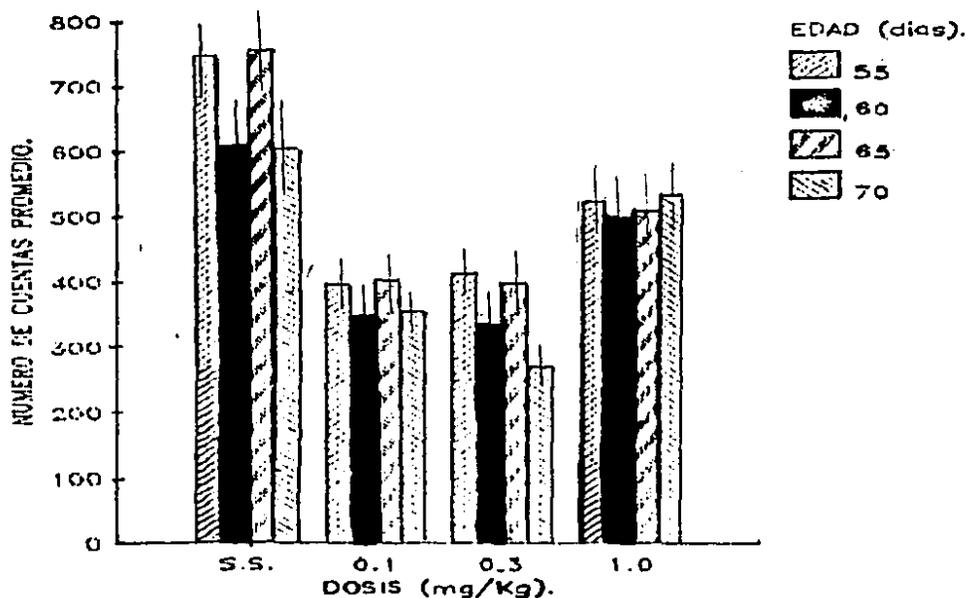


Fig. 12. Histograma que representa la actividad locomotriz promedio  $\pm$  error estándar, obtenida de los 30 minutos de duración de la sesión a los 55, 60, 70 y 75 días de edad de los animales del grupo pretratado con plomo via leche materna, después de la administración intraperitoneal ( $n = 20$ ) de solución salina o de diferentes dosis de mazindol.

La actividad de los animales después de la administración de

solución salina fue mayor (57%) en los animales del grupo pretratado con plomo que en los animales del grupo testigo, con un nivel de significancia de  $p < 0.05$ , de forma similar a como se describió con anterioridad. En ambos grupos se observa una disminución de la actividad locomotriz después de la administración de 0.1 y 0.3 mg/kg. Pero con la dosis de 1.0 mg/kg aumento la actividad de los animales del grupo testigo (un 29.5% en promedio), no así la del grupo pretratado con plomo, en el cual disminuyó un 22% en promedio. Estos datos fueron consistentes sin importar el orden de administración de las diferentes dosis del mazindol.

#### EXPERIMENTO V

El estudio comparativo para analizar los efectos provocados por el mazindol con aquellos inducidos por la d-amfetamina. El número de cuentas correspondiente al registro de la actividad locomotriz de los sujetos pertenecientes al grupo testigo aumentó (148%) en forma significativa después de la administración intraperitoneal ( $p < 0.01$ ) de 1.0 mg/kg de d-amfetamina. Contrariamente, después de la administración de alguna de las dosis bajas de mazindol (0.1, 0.3 ó 1.0 mg/kg) se observó una ligera disminución de la actividad locomotriz, que no llegó a ser estadísticamente significativa.

Los resultados de ambos grupos se muestran en el cuadro VIII y se representan gráficamente en la figura 13. El registro de los animales del grupo tratado con plomo durante la lactancia, mostró una disminución de la actividad locomotriz de un 38% después de la inyección intraperitoneal de 1.0 mg/kg de sulfato de d-amfetamina, de la misma manera que con las diferentes dosis de mazindol administradas.

CUADRO VIII  
 CUENTAS PROMEDIO (  $\bar{x}$  ) Y SU ERROR ESTANDAR ( e. s. ) OBTENIDAS  
 DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE DIFERENTES DOSIS DE MAZINDOL, DE  
 SOLUCION SALINA ISOTONICA O DE UNA DOSIS DE SULFATO DE d-AMFETAMINA  
 A RATONES DEL GRUPO TESTIGO Y DEL GRUPO TRATADO CON PLOMO.

n	DOSIS mg/kg	TESTIGO		TRATADO	
		$\bar{x}$	e. s.	$\bar{x}$	e. s.
24	S. S.	432	28	823	52
24	0.1	376	32	440	60
24	0.3	310	50	400	63
24	1.0	359	47	568	71
24	1.0 d-amfetamina	1073	123	510	63

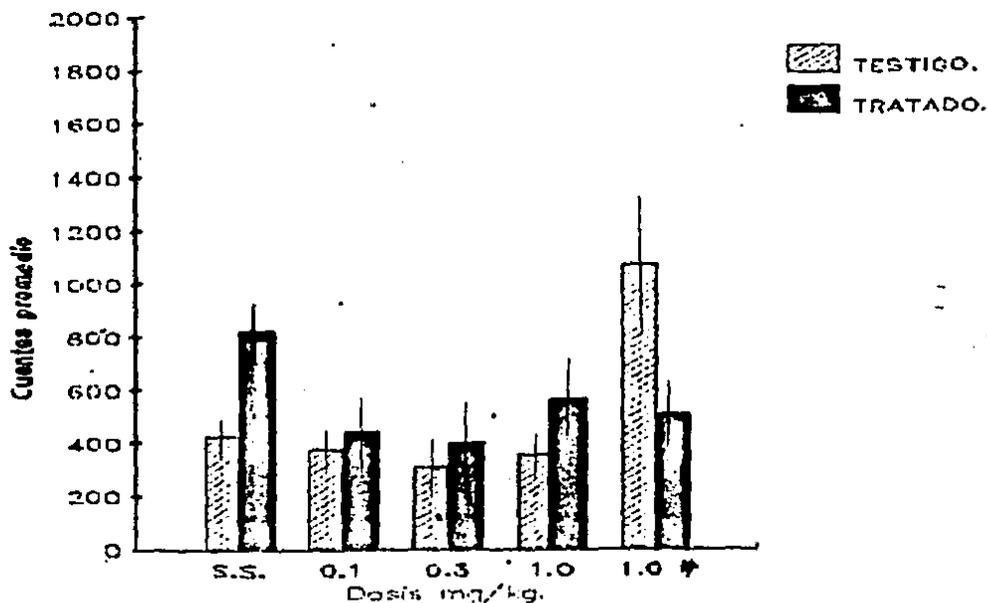


Fig. 13. Representación gráfica de la actividad locomotriz promedio y su error estándar, desarrollada por los animales del grupo testigo (n=24) y los del grupo tratado con plomo (n= 24). Después de la administración intraperitoneal de solución salina, de

mazindol 0.1, 0.3, 1.0 mg/kg ó de 1.0 mg/kg de d-amfetamina.

La disminución del 38 % en promedio de actividad locomotriz de los ratones pretratados con plomo cuando se les administro alguna de las dosis bajas (0.1, 0.3 o 1.0 mg/kg) de mazindol es estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ) con respecto a los animales de este grupo que recibieron solución salina, ya que en estos se observó hipercinesis. Sin embargo, el efecto de la d-amfetamina es muy similar al provocado por dosis de 0.3 o incluso de 0.1 mg/kg de mazindol.

## DISCUSION

El tipo y magnitud de las alteraciones originadas por la intoxicación con plomo genera diversos problemas, dependiendo del grado y duración de la exposición. Los problemas de salud originados pueden ser desde simples alteraciones gastrointestinales hasta graves trastornos neurológicos. En las zonas urbanas, la contaminación por plomo constituye un serio problema de salud pública, como repetidamente lo han señalado varios estudios epidemiológicos, en los cuales se muestra que la exposición crónica a concentraciones habituales de plomo, causa daño en las funciones psiconeurológicas de todos los individuos (16, 66, 68).

Aunque los objetivos de este trabajo no contemplaban medir la concentración de plomo en la leche secretada por las ratonas, ni en sangre, ni en algún otro tejido de los ratones intoxicados. Consideramos que esto hubiera sido de utilidad para correlacionar la hipercinesis de los animales con la concentración de plomo presente en los tejidos; para asegurarnos de que el plomo se absorbió y que su presencia origina la alteración conductual. Pero al tener un grupo testigo presente en todos y cada uno de los experimentos podemos inferir que los cambios de conducta observados en el grupo pretratado con plomo se deben a la acción de este metal.

En el presente trabajo se muestra que después de la exposición a niveles bajos de plomo durante la lactancia de ratones, es posible provocar alteraciones conductuales del tipo de la hipercinesis y de la agresividad. En el caso de la hipercinesis, ésta se presentó en una proporción similar entre las hembras como

entre los machos, a diferencia de la hipercinecinesis que ocurre en los seres humanos, la cual se presenta en mayor proporción en los niños que en las niñas, con una relación de 4 a 1 (60), Tal diferencia puede constituir un rasgo característico de la especie.

La hipercinesis disminuyó conforme la edad del sujeto avanzó, esto ocurre también en la hipercinésis del humano (58). Por ejemplo, se ha señalado que en la mayoría de los niños afectados por el síndrome de hipercinesis con déficit de la atención, ésta entidad nosológica, disminuye o incluso desaparece cuando el paciente alcanza la pubertad (63, 77). En el presente trabajo, el registro de la actividad locomotriz realizado a diferentes edades, mostró que la hipercinecia disminuye paulatinamente y para los 120 días de edad no existen diferencias estadísticamente significativas entre la actividad locomotriz observada en el grupo testigo con la registrada en el grupo pretratado con plomo.

La reducción en la sensibilidad al plomo, dependiente de la edad del individuo, probablemente ocurre como una consecuencia del proceso de maduración, así, al ir aumentando la edad, los sistemas neuronales adquieren una mayor madurez, con lo cual podrían entonces subsanar las deficiencias y los desequilibrios provocados por la presencia del plomo en los procesos de síntesis, liberación y recaptura de varios de los neurotransmisores afectados, principalmente de acetilcolina y de dopamina (57, 61).

Otra situación que explicaría la desaparición de la hipercinésis conforme la edad del sujeto aumentó, se relaciona con el factor ambiental intoxicante; es decir, debido a que los animales se retiraron de la fuente de intoxicación a los 25 días de edad, es

posible que el plomo absorbido se fuese depositando paulatinamente en los huesos, retirándose así de la circulación, y por consiguiente su toxicidad disminuyó en función del tiempo.

Los efectos ejercidos por el plomo sobre la conducta de los animales intoxicados, son debidos a las múltiples alteraciones que este metal produce en varias funciones cerebrales. Por ejemplo, algunos estudios in vitro reportan que la administración de plomo orgánico e inorgánico a preparaciones sinaptosomales de cerebros de ratas, aumenta la recaptura de dopamina (52, 121). Además existen reportes que indican que este metal también modifica en forma importante a los sistemas adrenérgico, colinérgico y gabaérgico; en éste último el plomo modifica el metabolismo del ácido gama-aminobutírico a monopirroles. Como consecuencia de todas estas acciones, el plomo altera la concentración de aminas, especialmente en regiones como el hipotálamo (57); aunque no existe un consenso general en cuanto a la proporción de neurotransmisores y la región específica del sistema nervioso central más afectada por la administración de plomo (21).

Algunos autores señalan que el plomo aumenta la concentración de noradrenalina en todo el cerebro de la rata (31, 32, 53). Posteriormente, una serie de estudios, en los que se investigaron los efectos del plomo sobre el recambio y utilización de noradrenalina, dopamina y acetilcolina en regiones específicas del cerebro, después de la administración aguda (5.2 mM/kg i.p. en ratas) o crónica (2 mM/kg de 8 a 26 semanas), mostraron que después de la administración aguda, se observa un incremento en la concentración de noradrenalina en el hipotálamo anterior y en el

posterior. Mientras que con la administración crónica se encontró una disminución en preparados de cerebro total en las concentraciones de dopamina y noradrenalina (122). También, otros estudios muestran que el plomo es capaz de incrementar el metabolismo de la noradrenalina, aumentando la actividad de su enzima catabolizadora, la monoaminoxidasa, esto se refleja en un incremento en la concentración de ácido vainillilmandélico en el cerebro y en la orina de la rata (53).

También existen reportes controversiales sobre los efectos cerebrales inducidos por el plomo. Por ejemplo, en un estudio se expuso a ratas hembras gestantes o en el posparto inmediato al tetraetilo de plomo, de esta forma las crías recibieron una administración crónica del metal. Posteriormente se realizaron estudios histológicos con el cerebro de las crías de estos animales. La mielinización cerebral, el crecimiento dendrítico y la producción de las células granulares de los animales tratados, no mostraron diferencia apreciable en relación con los animales del grupo testigo. Sin embargo, la relación peso corporal: peso cerebral de estos animales fue muy superior a la encontrada en los sujetos controles. Los autores sugieren que el plomo actúa en forma similar a como lo hacen otros neurotóxicos, es decir, cuando se administran en dosis muy bajas, son capaces de estimular el desarrollo corporal (48).

El efecto terapéutico de la d-amfetamina en la hiperkinesia, es consistente con su mecanismo de acción, este fármaco estimula la síntesis de norepinefrina y de dopamina, además, aumenta la liberación de estos neurotransmisores e inhibe la recaptura de los

mismos (8). La d-amfetamina, también actúa en forma directa sobre los receptores adrenérgicos. Este fármaco administrado a ratones con una actividad locomotriz normal, produce, según varios reportes, un incremento significativo de la actividad exploradora. Tal efecto se observa con dosis menores a 10 mg/kg, en animales hiperkinéticos la administración de estas dosis produce lo que se ha considerado como un efecto "paradójico", disminución de la actividad locomotriz. Sin embargo, dosis iguales o mayores a 10.0 mg/kg, por el contrario inhiben la actividad exploradora de animales normales (123).

La amfetamina y el metilfenidato se emplean en varios modelos animales de hiperkinesis, como por ejemplo el modelo que utiliza ratas privadas de sus madres antes del destete (85), o el modelo de ratas o ratones hiperactivos debido a la administración crónica de dosis pequeñas de plomo (32, 119, 120, 124). También la d-amfetamina es empleada en el tratamiento de la hiperkinesis en humanos (77, 87).

Correspondientemente, el mazindol también actúa inhibiendo la recaptura de norepinefrina, de dopamina y de 5-hidroxitriptamina (79, 109, 110, 125). Estos 3 neurotransmisores están involucrados en la génesis del cuadro de hiperkinesis en niños. Así, se reportó una disminución en el recambio y en la concentración de estos tres neurotransmisores en el líquido cefalorraquídeo de pacientes que sufrían de tal patología (82). Estudios farmacológicos muestran que el mazindol, al igual que la fenfloramina, inhibe la recaptura y el metabolismo de la 5-hidroxitriptamina, con lo cual aumenta la concentración de este neurotransmisor en las plaquetas (126, 127,

128).

Investigaciones previas reportaron que la administración de mazindol en dosis de 2.5 mg/kg, por vía intraperitoneal, a ratones de la cepa CD-1 provoca un aumento considerable en la actividad locomotriz. Tal efecto muestra una relación directa con la dosis administrada. También en el mismo trabajo previo se describió un incremento significativo a partir de una dosis de 5 mg/kg (108). En el presente experimento, se analiza el efecto que produce la administración de varias dosis de mazindol (0.1, 0.3, 1.0, 3.0 y 10.0 mg/kg), tanto en animales provenientes del grupo testigo como en los animales que recibieron plomo a través de la leche materna. Los datos obtenidos muestran que la administración de mazindol a ratones del grupo testigo provoca un aumento en su actividad locomotriz con una relación dosis respuesta, tal efecto se inicia a partir de la dosis de 1.0 mg/kg. Esta misma situación es similar a lo reportado por otros autores.

Sin embargo, cuando el mazindol se administró al grupo pretratado con plomo a través de la leche materna, este fármaco provocó un efecto bifásico. Las dosis bajas (0.1 y 0.3 mg/kg) provocaron una disminución de la actividad locomotriz. Mientras que dosis iguales o superiores a 3.0 mg/kg causan un aumento considerable de esta actividad. Esta situación es congruente con los hallazgos neurofarmacológicos del mecanismo de acción de este fármaco, y con lo que se describe acerca de la fisiopatología de este padecimiento.

En los presentes experimentos el mazindol probó ser un fármaco eficaz en el control de la hipercinesis provocada por plomo en el

ratón. Este efecto puede ser consecuencia también de su acción sobre los diversos neurotransmisores cerebrales, por lo que este fármaco reestablecería las concentraciones normales de neurotransmisores a nivel de las sinápsis adrenérgicas, dopaminérgicas y serotoninérgicas. Por tal razón es concebible que tal fármaco pueda ser empleado en el tratamiento del niño hiperkinético.

Estudios por separado de ambos fármacos, mazindol y d-amfetamina, sobre el metabolismo de norepinefrina, mencionan que los dos producen altas concentraciones de normetanefrina. Autores como Ladisich en 1970, publicó un estudio de ratas hiperkinéticas a las que después de administrar d-amfetamina y obtener efecto paradójico, encontró concentraciones altas de normetanefrina. Este autor le adjudicó a este metabolito la propiedad de inducir el efecto paradójico (129). Por otro lado en 1975, Engstrom y cols. estudiaron el metabolismo cerebral del mazindol y también encontraron un aumento de la normetanefrina (117). Además, la d-amfetamina y el mazindol desarrollan tolerancia al aumento del ácido homovainilínico, otro metabolito de las catecolaminas, lo que sugiere un mecanismo de acción común de estos fármacos en las estructuras dopaminérgicas (130).

Como se mencionó anteriormente, a la reducción de la actividad motora de los niños que padecen el síndrome de hiperkinesis con déficit de la atención, debida a la administración de fármacos estimulantes, se le llama efecto paradójico (74). Este efecto también se observa en el modelo animal de hiperkinesis, obtenido en este trabajo por la administración de plomo a través de la leche materna. Existen varias teorías para explicar este efecto, una de ellas,

menciona que el tamaño de la respuesta a los estimulantes depende del estado basal de la actividad motora del sujeto al que se le administre. Así, en los niños que padecen el síndrome, el estado basal de la actividad motora es considerablemente alto, por lo que la administración de fármacos estimulantes produce una reducción de tal conducta (131). Aunque esta teoría es muy aceptada, otros resultados no la sustentan. Por ejemplo, varios autores analizaron la existencia de una correlación entre la respuesta a la administración de d-amfetamina con la actividad basal de los sujetos.

La actividad funcional del cerebro está poderosamente determinada por las experiencias previas y controlada por los eventos del medio ambiente así como por el estado interno de los órganos y tejidos del cuerpo. Peter B. Dews encontró que la dirección y la magnitud del efecto de un fármaco está determinado por las características de conducta que se estén emitiendo en el momento de la administración. Por ejemplo la amfetamina tiene este tipo de acción en el intestino delgado, si este está contraído, lo relaja y si está relajado lo contrae. Tal complejidad en la acción de fármacos en los niveles fisiológicos podría ejemplificar una acción compleja a nivel conductual (91).

Es posible que exista una relación entre la hipercinesia originada por el plomo, la cual es indirectamente generada por un desequilibrio en los niveles cerebrales de dopamina (132) y el efecto que se provoca por la administración de dosis bajas de mazindol, el cual inhibe la recaptura de la dopamina. Tal fármaco llevaría así al sistema a un equilibrio, lo cual conductualmente se refleja en la normalidad de la actividad locomotriz, de la inquietud y agresividad de los ratones pretratados con plomo.

También, como resultado de los estudios diseñados en forma de cuadrados latinos, se observó que independientemente del orden de administración de las diferentes dosis bajas de mazindol a un mismo sujeto, el perfil de respuesta se mantiene en forma similar al que se obtiene cuando se administraron dosis únicas a los 55 días de edad.

Un aspecto de sumo interés para los objetivos del presente trabajo, fue el estudio comparativo entre los efectos provocados por el mazindol y aquellos inducidos por la d-amfetamina, sobre la hipercinesis provocada por plomo, y sobre la actividad locomotriz espontánea de animales controles. En este estudio comparativo, se observó que la dosis de 1.0 mg/kg de d-amfetamina, induce un incremento significativo de la actividad locomotriz, mientras que las dosis menores de mazindol, dosis que por lo demás ejercen muy pocos efectos colaterales, no modifican significativamente este parámetro.

En el caso de los animales pretratados con plomo, la misma dosis de d-amfetamina, provoca una clara disminución de la actividad locomotriz (Fig. 12). Pero las dosis bajas de mazindol (0.1, 0.3 y 1.0 mg/kg), también reducen tal parámetro. La dosis de 0.3 mg/kg de mazindol ejerce un efecto ligeramente mayor al provocado por una dosis de 1.0 mg/kg de d-amfetamina. Si esta observación pudiese ser extrapolada a estudios en humanos, entonces una dosis baja de mazindol efectuaría el mismo efecto terapéutico de 1.0 mg/kg de d-amfetamina. Debido a que esta dosis de mazindol carece de efectos psicotrópicos, no así la de d-amfetamina, entonces el mazindol sería un excelente sustituto de la d-amfetamina.

La principal similitud entre el efecto de la dosis de

amfetamina y las dosis bajas de mazindol, descrita en el presente trabajo es que ambos fármacos, producen una disminución de la actividad locomotriz en animales hipercinéticos, hasta un nivel semejante al normal. Estos datos sugieren que el mazindol puede ser útil y cualitativamente mejor que la anfetamina en el tratamiento del síndrome de hipercinesia con déficit de la atención. Otra ventaja de usar dosis muy bajas de mazindol es que se reduce su acción anoréxica, algunos reportes señalan que el uso de fármacos psicoestimulantes retrasan el desarrollo corporal de los niños, a los que se les administra (133). Por lo que incluso aconsejan discontinuar su uso durante las vacaciones escolares, con el fin de que el niño ingiera una mayor cantidad de alimento al suprimirse el efecto anoréxico del psicoestimulante, ya que los mayores problemas derivan de su comportamiento social y su aprovechamiento en la escuela (134, 62).

## BIBLIOGRAFIA

1. Cotton, A. F. y Wilkinson, G. F. Química Inorgánica Avanzada. 2a. Edición, Editorial Limusa, México, 1978, 187-193.
2. Waldrom, M. A. Lead poisoning in the ancient world. MED. HISTORY. 17(4), 391-399, 1973.
3. Chilsolm, J. J. Lead poisoning, one of the ubiquitous substances in main environment has curious effects. SCI. AM. 224(2), 15-23, 1971.
4. Bicknell, D. J. Pica. A childhood symptom. Butterworth & Co. (Publishers) Ltd. 1 - 187 p, 1975.
5. Gilfillan, S. C. Lead poisoning and the fall of Rome. J. OCUP. MED. 7, 53-60, 1965.
6. Klaasen, C. D. Los metales pesados y sus antagonistas en: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Goodman G. A., Goodman A., Rall T. W., Murad F. (eds). 7a. Edición. Editorial Panamericana. Buenos Aires, Argentina, 1520-1541, 1986.
7. Ruiz-Sandoval, G. Envenenamiento lento por el plomo en los habitantes de Oaxaca. GAC. MED. MEX. 13, 393, 1878.
8. Goyer, R. A. y Chilsolm, J. J. Lead . in: Metallic contaminants and human health. Lee D. H. K. (ed) Academic Press. New York and London, 57-66, 1972.
9. Morgan, G. B. and Bretthauer, E. . Metals in bioenvironmental systems. ANALYTICAL. CHEM. 49(14), 1210-1214, 1977.
10. Merck Index. 9th Ed. Merck & Co. Inc. Rahway, N. J. U. S. A. 708-709, 1976.
11. Deboasz, K., Babich, H. y Stotzky, G. Toxicity of lead soil respiration: mediation by clay minerals himic acids and compost. BULL. ENVIRON. CONTAM. TOXICOL. 35, 517-524, 1985.
12. Martindale. Extrapharmacopoeia. 28a. Edition, 935-937, 1982.
13. Molina-Ballesteros, G. , Zuniga-Charles, M. G. , Gonzalez-Ramirez, D. J. y Navarrete-Cadena, C. Blood protoporphyrin in as a biological indicator of increased absorption of lead. TOXICOL. LET. 7, 195-200, 1981.
14. Molina-Ballesteros, G., Zúñiga-Charles, M. G., Cárdenas-Ortega, A., Solís-Cámara R., P. y Solís-Cámara V., P. Lead concentrations in the blood of children from pottery-making families exposed to lead salts in a mexican village. BULL. PAN. AM. HEALTH. ORGAN. 17(1), 284-290, 1983.

15. Niklowitz, W. J. y Yeager, D. W. Interference of Pb with essential brain tissue Cu, Fe and Zn as main determinant in experimental tetraethyllead encephalopathy. LIFE SCI. 13, 897-905, 1973.
16. Evans, G. W. Normal and abnormal zinc absorption in man and animals: the tryptophan connection. NUTRITION REV. 38(4), 137 - 141, 1980.
17. Pfeiffer, C. C. y Braverman, E. R. Zinc, the brain and behavior. BIOL. PSYCHIAT. 17(4), 513-532, 1982.
18. Vries, C. R. de, Ingram, P., Walker, S. R., Linton, R. W., Gutknecht, W. F. y Shelburne, J. D. Acute toxicity of lead particulates on pulmonary alveolar macrophages. Ultrastructural and microanalytical studies. LAB. INVEST. 48(1), 35-44, 1983.
19. Keller C. A. y Doherty, R. A. Effects of dose on lead retention and distribution in suckling and adult female mice. TOXICOL. APPL. PHARMACOL. 52, 285-293, 1980.
20. Zielhuis, R. L. Interrelationship of biochemical responses to the absorption of inorganic lead. ARCH. ENVIRON. HEALTH. 22, 299-311, 1971.
21. Jason, K. M. y Kellogg, C. K. Behavioural neurotoxicity of lead in lead toxicity. Ur. and Schw. eds. Balt. 241-271, 1980.
22. Karai, I. Fukumoto, K. y Horiguchi, S. An increase in Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> - ATPase activity of erythrocyte membranes in workers employed in a lead refining factory. BR. J. IND. MED. 39, 290-294, 1982.
23. Karai, I., Fukumoto, K. Kageyama, K. y Horiguchi, S. Effect of lead in vitro on water metabolism and osmotic fragility of human erythrocytes. BR. J. IND. MED. 39, 295-299, 1982.
24. Molina-Ballesteros, G. Contaminación ambiental por plomo en áreas industriales. GAC. MED. MEX. 113(5), 213-237, 1977.
25. Karmakar, N., Saxena, R. y Anand, S. Histopathological changes induced in rat tissues by oral intake of lead acetate. ENVIRON. RES. 41, 23-28, 1986.
26. Thorpe, E. Enciclopedia de Química Industrial. The University Society Inc. New York, 595, 1974.
27. Nzeliba, C. G., Knight, E. M. y Adkins, J. S. Effect of carbohydrates on lead absorption and retention in weanling rats. ENVIRON. RES. 41, 458-465, 1986.
28. Silbergeld, E. K. Neuropharmacology of hyperkinesia. CURR. DEV. PSYCHOPHARMACOL. 4, 179-214, 1977.
29. Momcilovic, B. Kinetics of lead retention and distribution in

- suckling and adult rats. ENVIRON. RES. 8, 214-220, 1974.
30. Vacca, C. V., Hines, J. D. y Hall III, P. W. The proteinuria of industrial lead intoxication. ENVIRON. RES. 41, 440-446, 1986.
  31. Goldberg, A. Low level lead toxicity. COMM. EUR. 2, 793-803, 1974.
  32. Goldberg, A. M. Animal models of hyperactivity in: Animal models in Psychiatry and Neurology. Hanin I. and Usdin E. (eds) Pergamon Press, Oxford, 1977.
  33. Der, R. Combined effects of lead and low protein diet on growth sexual development and metabolism in female rats. RES. COMMUN. CHEM. PATHOL. PHARMACOL. 9(4), 723-738, 1975.
  34. Crofton, K. M., Taylor, D. H., Bull, R. J., Sivulka, D. J. y Lutkenhoff, S. D. Developmental delays in exploration and locomotor activity in male rats exposure to low level lead. LIFE SCI. 26, 823-831, 1980.
  35. David, O., Clark, J. y Voeller, K. Lead and hyperactivity. LANCET, 2, 900-903, 1972.
  36. Yule, W., Lansdown, R., Millar, I. B., Urbanowicz, M. A. The relationship between blood lead concentrations, intelligence and attainment in a school population: a pilot study. DEVELOP. MED. CHILD. NEUROL. 23, 567-576, 1981.
  37. Hilderbrand, D. C., Der, R., Griffin, W. T. y Fahim, M. S. Effect of lead acetate on reproduction. AM. J. OBSTET. GYNECOL. 115, 1058-1065, 1973.
  38. Wide, M. Lead exposure on critical days of fetal life affects fertility in female mouse. TERATOL. 32, 375-380, 1985.
  39. Johansson, L. y Wide, M. Long-term exposure of the male mouse to lead: effects on fertility. ENVIRON. RES. 41, 481-487, 1986.
  40. Wray, S. R. Failure of dexamphetamine to antagonise a cholinomimetic-induced hyperactivity. NEUROPHARMACOL. 15, 269-271, 1976.
  41. Cory-Slechta, D. A., Weiss, B. y Cox, C. Delay behavioural toxicity of lead with increasing exposure concentrations. TOXIC. APPL. PHARMAC. 71, 342-352, 1983.
  42. Donald, J. M., Cutler, M. G. y Moore, M. R. Effects of lead in the laboratory mouse. ENVIRON. RES. 41, 420-431, 1986.
  43. Donald, J. M., Cutler, M. G. y Moore, M. R. Effects of 1.2 mM lead in the laboratory mouse developmental and behavioural consequences of chronic treatment. NEUROPHARMACOL. 25(12), 1395-1401, 1986.

44. Dubas, T. C. y Hrdina, P. D. Behavioural and neurochemical consequences of neonatal exposure to lead in rats. J. ENVIRON PATHOL. TOXICOL. 2, 473-484, 1978.
45. David, O. The relationship between lead and hyperactivity. COMM. EUR. 3, 1545-1555, 1974.
46. Beattie, A. D., Moore, M. R. Goldberg, A., Finlayson, M. J. W. Graham, J. F., Mackie, E. M., Main, J. C., Maclaren, D. A., Murdoch, P. M. y Stewart, G. T. Role of chronic low-level lead exposure in the etiology of mental retardation. LANCET 7907, 589-592, 1975.
47. Zimering, R. T. , Burrright, R. G. y Donovich, P. J. Effects of pre-natal and continued lead exposure on activity levels in the mouse. NEUROBEHAV. TOXICOL. TERATOL. 4(1), 9-14, 1982.
48. Cragg, B. y Rees, S. Increased body brain weight in developing rats after low exposure to organic lead. EXP. NEUROL., 86, 113-121, 1984.
49. Kimmel, C. A. , Grant, L. D. Sloan, C. S. y Gladen, B. C. Chronic low level lead toxicity in the rat I. Maternal toxicity and perinatal effects. TOXICOL. APPL. PHARMAC. 56, 28-41, 1980.
50. Donald, J. M. , Cutler, M. G. , Moore, M. y Bradley, R. M. Development and social behaviour in mice after prenatal and postnatal administration of low levels of lead acetate. NEUROPHARMACOL. 20, 1097-1104, 1981.
51. Sundström, K., Müntzing, H. y Sourander, P. Chnages in the integrity of blood-brain barrier in suckling rats with low dose lead encephalopathy. ACTA. NEUROPATHOL. 68, 1-9, 1985.
52. Bull, R. J., McCauley, P. T., Taylor, D. H. y Croften, K. M. The effects of lead on the developing central nervous system of the rat. NEUROTOXICOL. 4, 1-18, 1983.
53. Jason, K. M. y Kellog, C. K. Neonatal lead exposure effects on development of behavior and striatal dopamine neurons. PHARMACOL. BIOCHEM. BEHAV. 16, 641-649, 1981.
54. Carroll, P. T. Silvergeld, E. K. y Golgberg, A. M. Alteration of central cholinergic function by lead acetate exposure. BIOCHEM. PHARMACOL. 26, 397-402, 1977.
55. Kim, C. S., Tuama, L. A., Cookson, S. L. y Mann, J. The effects of lead poisoning on calcium transport by brain in 30-day-old albino rabbits. TOXICOL. APPL. PHARMACOL. 52, 49-56, 1980.
56. Minnema, D. J., Michaelson, I. A. y Cooper, G. P. Calcium, efflux and neurotransmitter, release from rat hippocampal synaptosomes exposed to lead. TOXICOL. APPL. PHARMACOL. 92, 23-34, 1988.

57. Moore, M. R. , McIntosh, J. M. y Bushnell, I. W. R. The neurotoxicology of lead. NEUROTOXICOL. 7, 541-556, 1986.
58. Stewart, H. A. Hyperactive children. SCI. AM. 200, 94-98, 1970
59. Rapoport, J. y Quinn, P. Minor physical anomalies (stigmata) and early developmental deviation. A mejor biologic subgroup of "hyperactive children". INTERN. J. MENT. DIS. 4, 29-44, 1975.
60. Velasco Fernández, R. El niño hiperquinético: los síndromes de disfunción cerebral. Ed. Trillas, 2a. Edición, México 1980.
61. Dades, , R. D. Attention deficit disorder with hyperactivity (ADDH); The contribution of catecholaminergic activity. PROG. NEUROBIOL. 29, 365-386, 1987.
62. Rapoport, J. Dextroamphetamine: its cognitive and behavioral affects in normal and hyperactive boys and normal men. ARCH. GEN. PSYCHIAT. 37, 933-943, 1980.
63. Weiss, G. y Hechtman, L. The hiperactive child syndrome. SCIENCE, 205(28), 1347-1354, 1979.
64. Ferguson, H. B. Food dyes and impairment of performance in hyperactive children. SCIENCE 211(4480), 410, 1981.
65. Schrag, P. y Divoky, D. The myth of the hyperactive child. Laurel Ed. New York. 1975.
66. Ostos, . E. Se ha alterado la calidad del aire en la cuenca de México. X Congreso Nacional de Geografía. del 6 al 9 de Marzo de 1985. Morelia Mich. 305 p.
67. Fernández de la Garza, M. Valle de México: Ecosistema y Desarrollo Urbano. REVISTA DE GEOGRAFIA UNIVERSAL 17 (2), 161- 173, 1984.
68. González-Pérez, A. y Esquivel-Hernández, B. Cuantificación de metales pesados en suelos y plantas del D. F. REV.SOC. QUIM. MEX. 25 (4), 483-487, 1981.
69. Quitkin, F. y Klein, D. F. Two behavioral syndromes in young adults related to possible minimal brain dysfunction. J. PSYCHIAT. RES. 7, 131-142, 1969.
70. Goodwin, D. Alcoholism and the hyperactive child syndorme.J. NERV. MENT. DIS. 160, 349-353, 1975.
71. Martin, J. C. Maternal ethanol consuption and hyperactivity in cross-fostered offspring. PHYSIOL. PSYCHOL. 6, 362-365, 1978.
72. Conners, C. y Taylor, E. Pemoline, methylphenidate, and placebo in children with minimal brain dysfunction. ARCH. GEN. PSYCHIAT. 37, 922-930, 1980.

73. Taylor, E. The use of drugs in hyperkinetic states clinical issues. NEUROPHARMACOL. 18, 951-958, 1979.
74. Bradley, C. The behavior of children receiving benzedrine. AM. J. PSYCHIAT. 94, 577-585, 1937.
75. Robbins, T. y Sahakian, B. Paradoxical effects of psychomotor stimulant drugs in hyperactive children from the standpoint of behavioural pharmacology. NEUROPHARMACOL. 18, 931-950, 1979.
76. Porrino, L. J. ,Rapoport, J. L., Behar D., Sceery, W. Ismond, D. R. and Bunney, W. E. A naturalistic assessment of the motor activity of hyperactive boys. I. Comparison with normal controls. ARCH. GEN. PSYCHIATRY. 40, 681-687, 1983.
77. Porrino, L. J. ,Rapoport, J. L., Behar D., Sceery, W. Ismond, D. R. and Bunney, W. E. A naturalistic assessment of the motor activity of hyperactive boys. II Stimulant drug effects. ARCH. GEN. PSYCHIATRY 40, 688-693, 1983.
78. Leonard, B. E. Pharmacological and Biochemical aspects of hyperkinetic disorders. NEUROPHARMACOL. 18, 923-929, 1979.
79. Picotti, G. B., Carrauba, M. O., Zambotti, F. y Mantegazza, P. Effects of mazindol and d-fenfluramine on 5-hydroxytryptamine uptake storage and metabolism in blood platelets. EUROPEAN. J. PHARMACOL. 42, 217-224, 1977.
80. Christensen, L. H. Reduction of hyperactive behavior by conditioning procedures alone and combined with methylphenidate. BEHAV. RES. THER. 11(3), 331-334, 1973.
81. Millichap, J. G. Drugs in management of minimal brain dysfunction. ANN. NY. ACAD. SCI. 205, 321-334, 1973.
82. Shaywitz, B. A. Ontogeny of dopamine and serotonin metabolites in the cerebrospinal fluid of children with neurological disorders. DEVELP. MED. CHILD. NEUROL. 22, 748-754, 1980.
83. Wender, P. H. Minimal brain dysfunction in children. Wiley-Interscience, New York, 1971.
84. Schechter, M. D. Caffeine potentiation of amphetamine: Implications for hyperkinesis therapy. PHARM. BIOCHEM. BEHAV. 6, 359-361, 1977.
85. Hofer, A. M. Effects of reserpine and amphetamine development of hyperactivity in maternally deprived rat pups. PSYCHOSOM. MED. 42(5), 513, 1980.
86. Lu Tzu Chiau. Effects of repeated administration of d, l-amphetamine and methamphetamine on tolerance to hyperactivity. EXPERENTIA 28, 1461, 1972.

87. Nielsen, J. A. , Chapin, D. S. y Moore, K. E. Differential effects of d-amphetamine, b-phenylethylamine, cocaine and methylphenidate on the rate of dopamine synthesis in terminals of nigrostriatal and mesolimbic neurons and on the efflux of dopamine metabolites into cerebro-ventricular perfusates of rats. LIFE SCI. 33, 1899-1987.
88. Trulson , M. E. y Trulson, U. M. Reduction in brain serotonin synthesis rate following chronic metamphetamine administration in rats. EUR. J. PHARMAC. 83, 97-100, 1982.
89. Breese, G. R. Involvement of brain monoamines in the stimulant and paradoxical inhibitory effects of methylphenidate. PSYCHOPHARMACOL. 44, 5-10, 1975.
90. Heal, . J. Single and repeated administration of neuroleptic drugs to rats: effects on striatal dopamine-sensitive adenylate cyclase and locomotor activity. Produced by tranlycypromine and l-tryptophan or l-dopa. PSYCHOPHARMACOL. 49, 287-300, 1976.
91. Millard, W. J. y Standish, L. J. The paradoxical effect of central nervous system stimulants on hyperactivity: A paradox unexplain by the rate-dependent effect. J. NERV. MENT. DIS. 170, 567-587, 1982.
92. Craddock, D. Anorectic drugs use in general practice. DRUGS 11, 378-393, 1976.
93. Aeberli, P. , Eden, P., Gogerty, J. H., Houlihan, W. J. y Penberthy, C. 5 - Aril - 2, 3 - dihydro - 5 h - imidazo (2, 1 - a) isoindol - 5 - ols. Anovel class of anorectic agents. J. MED. CHEM. 18(2), 177-181, 1975.
94. Aeberli, P, Eden, P., Gogerty, J. H., Houlihan, W. J. y Penberthy, C. Anorectic agents. 2 Structural analogs of 5-(p-clorophenyl)-2,3-dihydro-5H-imidazo (2,1-a) isoindol 5 ol. J. MED. CHEM. 18(2), 182-185, 1975.
95. Barcza, S. y Houlihan, J. W. Structure determination of the anorexic agent mazindol. J. PHARMAC. SCI. 64, 829-831, 1975.
96. Cooper, S. J. y Sweeney, K. F. Food-intake and locomotor activity: effects of mazindol and spiperone. PROC. 412, 1978.
97. Defelice, E. A. , Chaykin, L. y Cohen, A. Double blind evaluation of mazindol dextroamphetamine and placebo in treatment of exogenous obesity. CURR. THERAP. RES. 15, 358-366, 1973.
98. Hadler, A. J. Mazindol a new non-amphetamine anorexigenic agent. J. CLIN. PHARMACOL. 453-458, 1972.
99. Dugger, H., Madrid, O. U., Talbot, K. C., Coombs, R. y Orwing, B. Biotransformation of mazindol II. Comparison of metabolism

- in rat, dog and man. DRUG. MET. DISP. 7, 129-131, 1979.
100. Dugger, H., Madrid, O. U., Talbot, K. C., Coombs, R. y Orwing, B. Biotransformation of mazindol III. Comparison of metabolism in rat dog and man. DRUG. MET. DISP. 7, 132-137, 1979.
  101. Dolecák, R. Endocrine studies with mazindol in obese patients. PHARMATHERAPEUT. 2, 309-316, 1980.
  102. Dykes, M. H. M. Evaluation of three anorexiant. J. A. M. A. 230(2), 270-272, 1974.
  103. Parkes, J. D. y Schachter, M. Mazindol in the treatment of narcolepsy. ACTA. NEUROL. SCAND. 60, 250-254, 1979.
  104. Uretsky, N. J. y Snodgrass, R. Studies on the mechanism of stimulation of dopamine synthesis by amphetamine in striatal slices. J. PHARM. PHARMACOL. 202(3), 565-580, 1977.
  105. Samanin, R., Bendoth, S., Bernasconi, E. Baroni, E. and Garattini, S. Role of brain monoamines in the anorectic activity of mazindol and d-amphetamine in the rat. EUR. J. PHARMACOL. 43, 117-124, 1977.
  106. Glick, D. S. y Milloy, S. Rate-dependent effects of d-amphetamine in locomotor activity in mice: Possible relationship to paradoxical amphetamine sedation in minimal brain dysfunction. EUR. J. PHARMACOL. 24, 266-268, 1973.
  107. Glick, D. S. y Muller, R. U. Paradoxical effects of low doses of d-amphetamine. PSYCHOPHARMACOL. 22, 396-402, 1971.
  108. Gogerty, J. H., Penberthy, C. , Iorio, L. C. y Trapold, J. H. Pharmacological analysis of a new anorexic substance: 5-hydroxy-5-(4-chlorophenyl)-2, 3 dihydro-H-imidazo (2,1a) isoindole (mazindol) ARCH. INT. PHARMACODYN. 214,285-307, 1975.
  109. Fuller, R. W. y Sonoddy, H. D. Effects of mazindol on brain dopamine turnover in spiperone- treated rats. J. NEURAL. TRANSM. 44, 13-19, 1979.
  110. Kruk, Z. L. y Zarrindast, L. Mazindol anorexia is mediated by activation of a dopaminergic mechanism. BR. J. PHARMAC. 58, 367-372, 1976.
  111. Oh, V. M. S., Ehsanullah, R. S. B., Leighton, M. and Kirby, M. J. Influence of ciclazindol on monoamine uptake and CNS function in normal subjects. PSYCHOPHARMACOL. 6, 170-181, 1979.
  112. Heikkila, R. E., Cabbat, F. S., Manzano, L., Babington, R. G. y Houlihan, W. Unexpected differences between mazindol and its homologs on biochemical and behavioral responses. J. PHARMACOL. EXP. THER. 217, 745-749, 1981.
  113. Jori, A. y Dolfi, E. Tolerance to the increase of striatal

- hovanillic acid elicited by several anorectic drugs. EUR. J. PHARMACOL. 41, 443-445, 1977.
114. Sitori, C. Hyperinsulinemia secondary to chronic administration of mazindol and d-amphetamine. AM. MED. SCI. 261, 341-349, 1971.
  115. Zambotti, F. Carruva, M. O., Barzaghi, F., Vicentini, L., Gropetto, A. y Mantegazza, P. Behavioural effects of a new non-phenylentylamine a anorexicgenic agent. EUR. J. PHARMACOL. 36, 405-412, 1976.
  116. Sekiya, K., Okajima, T., Kato, K. y Ibayashi, H. Acute effects of mazindol on the secretion of ACTH,  $\alpha$ -lipotropin,  $\beta$ -endorphin and cortisol in human. ENDOCRINOL. JAP. 31(5), 523-528, 1984.
  117. Engstrom, R. G. , Kelly, L. A. y Gogerty, J. H. The effects of 5- hydroxy-5-(4-chlorophenyl-2,3,3 dihydro-5H imidazo (2,1-a) isoindole (mazindol. SaH 42-548) on the metabolism of brain norepinephrine. ARCH. INT. PHARMACODYN. 214, 308-325, 1975.
  118. Babbini, M., Gaiardi, M. y Bartoletti, M. Anorexic and behavioural effects of a new imidazoindol derivates (mazindol) in comparison with d-amphetamine in rat. PHARMACOL. 15, 45-56, 1977.
  119. Reiter, L. Use of activity measures in behavioral Toxicology. ENVIRON. HEALTH. PERSPEC. 26, 9-20, 1978.
  120. Robbins, T. W. A critique of the methods available for the measurement of spontaneous motor activity. in: and book of Psychopharmacology. Iverson L. L., Iverson S. D. and Sneyder, S. H.(eds.) Vol. 7 , Plenum, New York, 37-77, 1977.
  121. Komulainen, H., Pietarinen, R. y Tuomisto, J. Increase in dopamine uptake in rat striatal synaptosomes after an acute in vivo administration of organic and inorganic lead. ACTA PHARMACOL. TOXICOL. 52, 381-389, 1983.
  122. Valenzuela, A., Pla, A. y Villanueva, E. Effects of chonic administration of dextroamphetamine on enzymes of metabolism in regions of the rat brain. NEUROPHARMACOL. 26(6), 627-631, 1987.
  123. Brainbridge, J. G. The inhibitory effects of amphetamine on exploration in mice. PSYCHOPHARMACOL. 18, 318-319, 1970.
  124. Goldberg, J. O. y Konstantareas, M. M. Vigilance in hyperactive childrens on a self paced operant task. J. CHILD. PSYCHOL. 22, 55-63, 1981.
  125. Green, A. R. y Youdim, M. B. H. Effects of monoamineoxidase inhibition by clorgyline, deprenil or tranylcypromine on 5-hydroxytryptamine concentrations in rat brain and hyperactivity following subsequent tryptophan administration. BR. J. PHARMAC. 55, 415-422, 1975.

126. Bradbury, A. J., Costall, B. y Naylor, R. J. Inhibition and facilitation of motor responding of the mouse by actions of dopamine agonist in the forebrain. NEUROPHARMACOL. 23, 1025-1031, 1984.
127. Brase, D. y Loh, H. H. Possible role of 5-hydroxytryptamine in minimal brain dysfunction. LIFE SCI. 16(7), 1005-1006, 1975.
128. Giovanni, B. P. , Carauba, M. Q. , Zambotti, F. y Mantegazza, P. Effects of mazindol and d-fenfluramine on 5-HT uptake, storage and metabolism in blood platelets. EUR. J. PHARMACOL. 42, 217-224, 1977.
129. Ladisich, W. Paradoxical amphetamine affects in hyperactive rats in relation to norepinephine metabolism. NEUROPHARMACOL. 9, 303-310, 1970.
130. Jori, A. y Monti, E. Different sensilivity to drugs eliciting homovanillic acid increase in two strains of mice. J. PHARM. PHARMAC. 26, 993-994, 1974.
131. Green, L. and Washaver, D. A note on the paradoxical effect of stimulants with reference to the rate-dependency effect of drugs. J.NERV. MENT. DIS. 169, 196-198, 1981.
132. Schwartz, J. y Otto, D. Blood lead, hearing thresholds, and neurobehavioral development in children and youth. ARCH. ENVIRON. HEALTH. 42(21), 153-160, 1987.
133. Dickinson, J. Ring, I. C. Schedewie, H. K., Kilgore, B. S. and Elders, M. J. Impared growth in hyperkinetic children receiving pemoline. J. PEDIAT. 94, 567-578, 1979.
134. Snyder, S. H. y Meyerhoff, J. L. How amphetamine acts in minimal brain dysfunction. ANN. NY. SCI. 205, 310-320, 1973.