



11261
5221

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION**

**CARACTERIZACION DE LA ACTIVIDAD LOCOMOTORA DEL RATON
EFECTO DE LA D - ANFETAMINA EN ANIMALES
ESPONTANEAMENTE HIPERACTIVOS E HIPOACTIVOS.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO

MAESTRIA EN CIENCIAS BIOMEDICAS, FARMACOLOGIA

P R E S E N T A

CONSUELO IZAZOLA CONDE

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MEXICO, D. F.

1990.



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 está 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.

I N D I C E

I. INTRODUCCION.....	1
1. Antecedentes	1
a. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad..	1
i. Aspectos históricos	1
ii. Concepto actual	3
iii. Epidemiología	4
iv. Etiología	5
v. Control farmacológico	8
b. Modelos experimentales de hiperactividad.....	13
2. Justificación	17
3. Hipótesis de trabajo y objetivos del estudio.....	19
II. METODOS Y RESULTADOS	20
1. Equipo para registro de actividad locomotora.....	20
2. Actividad locomotora en tres cepas de ratones.....	22
3. Caracterización de la actividad locomotora de ratones de la cepa CD-1. Definición de los parámetros de normoactividad, hipoactividad e hiperactividad.....	27
4. Efecto de la dextroamfetamina sobre la actividad locomotora.....	38
III. DISCUSION.....	52
IV. CONCLUSIONES	69
V. BIBLIOGRAFIA	70

I. I N T R O D U C C I O N

1. A n t e c e d e n t e s .

a. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

1. Aspectos históricos. La hiperactividad de los niños (como síntoma o como síndrome) ha sido y es motivo de gran interés y controversia en la Psiquiatría contemporánea. Sobre este tema se han publicado centenares de artículos y un buen número de libros. La enorme cantidad de trabajo generado en los últimos años da la impresión de que se estudia un padecimiento recientemente descubierto; sin embargo, la revisión de los antecedentes revela la antigüedad de esta alteración. Desde el año 40 a.c. fueron descritos patrones de afasia motora en niños, los cuales a la luz de los conocimientos actuales, bien podrían considerarse como trastornos de hiperactividad (112). Stewart refiere que desde el siglo pasado un médico alemán, Hoffmann, describió la presencia de niños hiperactivos (104). En 1923, Ebaugh llamó la atención sobre las secuelas neuropsiquiátricas de padecimientos como la encefalitis, entre las que mencionó la hiperactividad (28). Esta asociación entre síntomas conductuales y diferentes tipos de lesiones cerebrales, como las causadas por traumatismos o infecciones del sistema nervioso central, dieron cabida al término de síndrome de daño cerebral (47); al final de la década de los 40's, Strauss y Lehtinen consideraron que las manifestaciones conductuales como la hiperactividad podían ser en sí mismas evidencia de daño cerebral (107). En 1957, Laufer

y Denhoff describieron un síndrome de conducta "hiperquinética" en un grupo de niños que presentaban hiperactividad, dificultad para concentrarse, conducta variable e impredecible y poca tolerancia a la frustración, con incidencia máxima a la edad de ingreso a la escuela primaria y remisión espontánea entre los 8 y los 18 años de edad. La mayoría de estos niños tenía inteligencia normal, pero en algunos de ellos, este síndrome estaba asociado con retraso mental de origen orgánico, parálisis cerebral, epilepsia y otros trastornos sensorimotores. Dichos autores aseveraron en su trabajo que un síndrome semejante al asociado con patología cerebral podía encontrarse en niños que no presentaban una historia de enfermedad neurológica conocida (49). Con el paso del tiempo se hizo más evidente la incapacidad de documentar la presencia de daño cerebral, por lo que a la ocurrencia de los síntomas conductuales descritos, sin historia de daño cerebral, se le llamó daño cerebral mínimo y, posteriormente, disfunción cerebral mínima (15). En la década de los 80s, el término de disfunción cerebral mínima se empleó para designar a niños con alteraciones conductuales (primariamente hiperactividad), trastornos del aprendizaje y signos neurológicos menores. Si los trastornos del aprendizaje, eran predominantes, se consideraba que los niños tenían problemas específicos del aprendizaje; a aquellos que presentaban primariamente trastornos conductuales se les etiquetaba como hiperactivos, término codificado en el Manual Estadístico y Diagnóstico de Enfermedades Mentales, 2a. edición (DSM - II), publicado en 1968 (3).

ii. Concepto actual. En las décadas de los 70s y 80s emergieron sistemas de clasificación para los trastornos conductuales que utilizaban criterios específicos para incluir o excluir a determinados pacientes, estos criterios se describieron en el DSM-III (4) y DSM-III-R (5). La nosología proporcionada por estas dos publicaciones difiere de las conceptualizaciones previas de los trastornos de actividad y atención, ya que ponen más énfasis en el componente de atención y no en el de actividad. En el DSM-III se establecen dos subtipos de trastorno basándose en la presencia o ausencia de síntomas de hiperactividad (trastorno por déficit de la atención con hiperactividad y trastorno por déficit de la atención sin hiperactividad). En el DSM-III-R, se combinan nuevamente los síntomas de falta de atención, impulsividad e hiperactividad para distinguir al trastorno por déficit de atención con hiperactividad; al síndrome previamente considerado déficit de la atención sin hiperactividad, se le denomina actualmente déficit de la atención indiferenciado (5). Se considera que el desarrollo de un sistema de clasificación más preciso para este grupo heterogéneo de trastornos conductuales en el niño puede permitir al clínico pasar de una visión global del problema a otra que le facilita el examen detallado del mismo. Desafortunadamente, aún cuando la nosología en sí misma ha progresado, persiste la tendencia indiscriminada de etiquetar niños simplemente como "hiperactivos" o para emplear indistintamente términos como "problemas del aprendizaje" o "falta de atención" (94). También se reconoce que la definición de hiperactividad como síntoma es subjetiva e imprecisa pero no menos importante; de hecho la hiperactividad es motivo de

consulta frecuente, tanto por el grado de actividad y falta de atención del niño, como por el nivel de tolerancia de los padres y los maestros (56).

iii. Epidemiología. Los niños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad existen en todo el mundo, en países industrializados y en desarrollo, en comunidades rurales y urbanas; sin embargo, los datos sobre incidencia varían ampliamente. Estas diferencias parecen atribuirse a los criterios de diagnóstico, que varían de un país a otro, a los procedimientos para recolectar datos y, probablemente, también a diferencias reales de incidencia entre comunidades urbanas y rurales (116).

En Europa este diagnóstico sólo se establece cuando las manifestaciones principales son: actividad o falta de atención excesivas y no hay trastornos conductuales o emocionales importantes asociados. En estas circunstancias la incidencia es de 1.2 a 1.6% de los niños en edad escolar (82,109). En Estados Unidos este síndrome se diagnostica mucho más frecuentemente y se considera que de 4 a 10% de los niños en edad escolar presentan algunos de los síntomas críticos (12) y que aproximadamente 30 a 40% de la población psiquiátrica-pediátrica presenta este trastorno (50).

Aparentemente hay prevalencia en el sexo masculino sobre el sexo femenino y se reportan proporciones desde 3: 1 hasta 9: 1 (50, 112, 116). No se conocen los motivos de esta diferencia entre los sexos.

iv. Etiología. No se conoce la causa precisa del trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Se considera que puede ser producto de varios factores y la tendencia actual es atribuir un papel importante a la interacción de influencias ambientales y factores biológicos (56,75,94). En el pasado se le consideró como alguna forma de daño cerebral, ya que muchos niños presentaron este síndrome después de la epidemia de encefalitis letárgica que ocurrió después de la 1a. Guerra Mundial (28). En 1968 se reportó que 57% de los niños hiperactivos incluidos en un estudio tenían antecedentes de lesión cerebral y que todos presentaban signos de disfunción cerebral mínima (58). Sin embargo, otros autores, que utilizaron métodos de análisis factorial, en los que relacionaron signos neurológicos, historia clínica y anomalías electroencefalográficas concluyeron que la hiperactividad, la falta de atención o la labilidad emocional, no tenían relación entre sí o con daño cerebral (120). Rutter y cols. (82) observaron que los niños con lesiones cerebrales francas pueden manifestar cualquier forma de trastorno psiquiátrico y que la hiperactividad no destaca entre ellos, por lo que rechazaron la existencia de un síndrome como tal y, al igual que otros autores (16), propusieron que el síndrome del niño hiperactivo es en realidad evidencia de la variación interindividual en los niveles de actividad, que los niños hiperactivos sólo representan uno de los extremos de una curva de distribución normal y que su supuesta patología sólo se hace aparente a través de los métodos de educación disciplinaria y restrictiva de la sociedad contemporánea.

Por otro lado, se ha demostrado que la variación

interindividual entre niños con daño cerebral mínimo es considerable y que el grado de anormalidad varía en diferentes situaciones. Esta variabilidad podría atribuirse, por lo menos en parte, a los procesos compensatorios, con funciones adaptativas en la vida postnatal temprana del sistema nervioso central. En general, los estudios clínicos y experimentales sugieren que si el cerebro es dañado estructuralmente en etapas tempranas del desarrollo, éste tiene la plasticidad necesaria para compensar el daño. Esto puede ser importante para comprender las bases neurológicas de los trastornos de hiperactividad y también para explicar la amplia variación en los síntomas de los niños que sufren de estos trastornos (72).

La intoxicación con plomo en etapas tempranas del desarrollo cerebral, por inducir deficiencias cognitivas y conductuales, se ha relacionado con la hiperactividad de los niños (23,24). La predisposición hereditaria es difícil de evaluar, aunque ha sido señalado que la incidencia de algunos trastornos psiquiátricos, particularmente el alcoholismo y la sociopatía, es mayor en los padres de niños hiperactivos que en los padres de niños normales (11, 84).

Wender sugirió que la disminución en la atención y la incapacidad para captar detalles se deben a que el niño hiperactivo está sobrestimulado y que esta sobrestimulación puede ser consecuencia de un aumento en la actividad del sistema catecolaminérgico cerebral (117). Más tarde, el mismo autor propuso subdividir a los sujetos hiperactivos según tuvieran disminuido el metabolismo de dopamina (DA) o de norepinefrina (NE) (118). En el mismo año, Shetty y Chase reportaron que las muestras de líquido cefalorraquídeo de niños hiperactivos no

difieren de las de los niños normales en cuanto a su contenido de ácido homovanílico y ácido 5- hidroxí-indolacético, los principales metabolitos de dopamina y serotonina, respectivamente; se observó que el tratamiento con d- anfetamina redujo substancialmente la concentración del metabolito de dopamina sin afectar la del ácido 5-hidroxí-indolacético; estos cambios se correlacionaron con el grado de mejoría clínica (96).

En una revisión reciente, Oades señaló que los niños con hiperactividad pueden excretar niveles normales o bajos de metoxi-hidroxí-fenil-glicol (MHPG) y que los sujetos que responden a anfetamina muestran una caída en sus niveles de MHPG independientemente del nivel previo de este metabolito (67). En los sujetos que respondieron al tratamiento, la cantidad de ácido homovanílico (HVA) excretada guardó una relación inversa con la cantidad de MHPG excretado, es decir, MHPG normal, HVA bajo; MHPG bajo, HVA normal. Shekim y cols. (95) encontraron que en sujetos que responden a anfetamina, los niveles normales de HVA disminuyen y que los niveles bajos de HVA aumentan. Wender también ha reportado que en sujetos con trastorno por déficit de la atención con hiperactividad (tipo residual), el metilfenidato, que es un estimulante del sistema nervioso central semejante a la anfetamina, reduce la concentración de HVA en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes que responden y lo aumenta en los que no respondieron al tratamiento (119).

Rapoport y Ferguson, en una excelente revisión del tema, orientada a validar las bases biológicas del síndrome, reconocen que si bien hay algunos parámetros, como signos neurológicos o anomalías físicas menores, que muestran correlaciones estadísticamente significativas con conducta anormal en

determinadas poblaciones, y que hay efectos importantes de los fármacos estimulantes sobre la conducta anormal, estas relaciones no son específicas desde el punto de vista conductual, son de poca sensibilidad y no validan la existencia del síndrome. Concluyen que la evidencia más importante a favor de la participación de factores biológicos en la génesis del síndrome sólo es relevante para una pequeña fracción de los niños considerados hiperactivos, y que las asociaciones inespecíficas entre aquellos, parecen representar la vía común en la que coinciden trastornos biológicos (depleción de catecolaminas, hiposensibilidad de receptores), que resultan de exposición a toxinas, daño cerebral fetal, transmisión genética y, aún, privación social temprana. También señalan que una relación así podría ser importante para entender las bases biológicas de la conducta, pero no para delinear un síndrome particular. Alternativamente, que las débiles asociaciones y la falta de especificidad entre los factores biológicos y la hiperactividad pueden significar que el síndrome no es un trastorno unitario, ni etiológica ni biológicamente, y que necesita de mayor subdivisión (75).

v. Control farmacológico. El tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad es conductual y farmacológico. Los fármacos de elección son los estimulantes de sistema nervioso central: metilfenidato, dextroanfetamina y pemolina (2). Sin embargo, su utilidad y beneficios son controversiales. Algunos autores consideran que representan el tratamiento del que más se conoce y cuyo éxito es el más fácil de documentar (13); otros destacan que su empleo se ha

incrementado en los últimos años y cuestionan la justificación de su uso desde el punto de vista ético y social (16,20). El tratamiento farmacológico parece disminuir la incidencia de algunas de las características negativas del síndrome: su efecto más evidente es la disminución de la actividad excesiva de estos niños. De hecho, el efecto calmante de los estimulantes del sistema nervioso central en los niños hiperactivos está relacionado con su popularidad como tratamiento. En vista de que los estimulantes generalmente producen excitación, a este efecto calmante se le ha denominado "paradójico" (38).

De los antecedentes del uso de los estimulantes del SNC sobre el citado síndrome, cabe mencionar el trabajo de Bradley en 1937, en el que reportó que la administración de benzedrina a un grupo de 30 niños con diversos trastornos conductuales y neurológicos dió lugar a una mejoría del desempeño escolar (47%) y a una conducta tranquila (50%). Sólo en el 27% de los niños estudiados se observaron los dos efectos simultáneamente (10). Llama la atención que el autor no refiere actividad excesiva antes del tratamiento ni las consecuencias del mismo sobre este parámetro. Fueron Laufer y Denhoff en 1957 quienes, al delinear algunas de las características más prominentes del síndrome, mencionaron por primera vez el efecto benéfico de la d-anfetamina sobre la actividad excesiva (49). Este reporte dió lugar al uso cada vez más frecuente de los estimulantes del SNC en el manejo de los niños hiperactivos. En 1973, Millichap informó que de un total de 610 pacientes reportados en la literatura, en 421 (69%) la administración de d-anfetamina mejoró los trastornos de conducta y que en 67 (11%) la hiperactividad había aumentado (57). La revisión hecha por

Barkley en 1977 reveló falta de sistematización, errores de diseño experimental y diferencias importantes en los criterios utilizados para aceptar el efecto benéfico de los estimulantes. También hizo patente que en algunos estudios la administración de placebo da lugar a una respuesta positiva hasta en la mitad de los casos. El siguiente cuadro resume lo reportado por Barkley en relación al estimulante que más se había empleado hasta el momento de publicar su revisión:

FRECUENCIA DE RESPUESTA A D- ANFETAMINA (PORCENTAJE)		
Según:	Mejoría	Sin cambio o empeoró
Personal del hospital	73 - 79	21 - 27
Maestros	69 - 81	19 - 31
Médicos	57 - 96	4 - 43
Padres	44 - 85	15 - 56

Los resultados son semejantes para metilfenidato. A continuación se resumen los resultados observados con la administración de placebo:

FRECUENCIA DE RESPUESTA A PLACEBO (PORCENTAJE)		
Según:	Mejoría	Sin cambio o empeoró
Maestros	30.4 - 67	33.0 - 69.6
Médicos	29.6	70.4
Padres	50.0 - 54	46.0 - 50.0

Barkley hizo hincapié en que la respuesta a los estimulantes varía ampliamente de un estudio a otro; atribuye estas diferencias a los distintos criterios utilizados para

establecer respuestas positivas. Destaca que en la revisión hecha por este autor se haya encontrado que, en promedio, el 39% de los pacientes respondieron a la administración de placebo (7). Casi una década más tarde, en el trabajo de Ullman y Sleator (111), que reporta un estudio que tomó en cuenta definiciones más cuantificables y rigurosas de respuesta a los estimulantes, se observa que 55% de los niños respondieron al tratamiento con un estimulante, 27% no respondieron al tratamiento y 18% respondieron a placebo. Lo anterior pone de relieve que además de las dificultades metodológicas inherentes a la cuantificación de una respuesta positiva a los estimulantes, los niños hiperactivos parecen pertenecer a una población heterogénea. Por ello, se ha sugerido que los niños que reciben farmacoterapia deben ser sometidos a un esquema de tratamiento en condiciones doble-ciego con el fin de obtener información específica sobre si un niño determinado ha de beneficiarse en su desempeño escolar y social con el empleo de estimulantes (53, 111).

Entre los aspectos que más han llamado la atención sobre los estimulantes del SNC se encuentran: a) su pretendido efecto paradójico que ha sido cuestionado por Rapoport, ya que sus investigaciones demuestran que los niños y los adultos normales responden de una manera semejante a como lo hacen los niños hiperactivos, sugiriendo así que las diferencias observadas han sido fundamentalmente de índole cuantitativa y no cualitativa (76); y b) el desconocimiento de si los efectos benéficos del tratamiento farmacológico son directos o secundarios a la meloría que producen sobre la atención. Sobre este último punto los hallazgos de Solanto y Conners, quienes cuantificaron

frecuencia cardíaca, temperatura de los dedos, variables electrodérmicas, actividad motora gruesa, el tiempo de reacciones seriadas (como una medida de atención) y los errores de comisión, bajo el efecto del metilfenidato en una muestra de niños hiperactivos, sugieren que el déficit de la atención y la actividad motora inadecuada son manifestaciones conductuales de hiperactividad distintas entre sí y que posiblemente correspondan a sustratos neurofisiológicos divergentes (102). De lo anterior se puede concluir que no todos los niños con síndrome de hiperactividad por déficit de atención responden favorablemente a la administración de d-anfetamina y que los resultados son, en extremo, variables.

A las dosis usuales los efectos colaterales centrales o periféricos de las anfetaminas no son severos y se pueden evitar iniciando el tratamiento con dosis bajas y aumentándolas gradualmente hasta optimizar la relación entre la respuesta terapéutica y los efectos colaterales (52). Al inicio de la administración, las reacciones más frecuentes son anorexia e insomnio, las cuales tienden a desaparecer paulatinamente (116). Por otra parte, dichos estimulantes pueden exacerbar las manifestaciones de otras enfermedades: síndrome de Tourette, esquizofrenia, depresión y autismo (67). También se han reportado otros efectos colaterales, como retraso en el crecimiento, anorexia, insomnio y taquicardia (17), irritabilidad (29) y disminución de la socialización (8).

Lo anterior cobra importancia si se considera que en algunos países (EUA) el 5.98% de los estudiantes que asisten a escuelas primarias y el 26% de los que asisten a escuelas de educación especial reciben este tipo de fármacos. El exceso en

e) empleo de anfetaminas se atribuye a su administración indiscriminada a niños hiperactivos y a los que presentan déficit de la atención aunque no sean hiperactivos (85).

b. Modelos experimentales de hiperactividad.

Al igual que en otros campos del conocimiento, se han hecho esfuerzos considerables para desarrollar modelos experimentales en animales de laboratorio del trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Modelos que permitan el estudio de las causas, fisiopatología y control del citado síndrome. Ya se había mencionado que a nivel clínico los síntomas cardinales incluyen déficit de la atención, hiperactividad e impulsividad. A nivel experimental, la hiperactividad inducida por diversas manipulaciones experimentales, y su disminución bajo el efecto de la anfetaminas, son consideradas como indicativas de la analogía entre el modelo en animales de laboratorio y el síndrome clínico. Los resultados han sido poco satisfactorios. De los esfuerzos experimentales para desarrollar hiperactividad en los animales de laboratorio, cabe mencionar los siguientes, en los cuales se pretendió relacionarlos con la supuesta etiología del síndrome clínico:

i. Encefalitis. La inoculación intracerebral de diversos virus (sarampión neurotrófico, enfermedad de Newcastle, coriomeningitis linfocítica) a roedores, induce hiperactividad (88).

ii. Hipoxia. La exposición de ratas recién nacidas a monóxido de carbono hasta provocarles insuficiencia respiratoria

induce hiperactividad durante las primera semanas de vida, la cual desaparece a los 5 meses de edad (66).

iii. Lesiones cerebrales. La aspiración prefrontal en ratones maduros induce hiperactividad (59) y las lesiones del área ventral tegmental, inducidas electrolíticamente o por la inyección de 6-hidroxidopamina, en ratas, inducen hiperactividad y alteraciones en paradigmas conductuales que se han conceptualizado como hiperactividad, incapacidad para adaptar la conducta a los estímulos ambientales y dificultad para tolerar situaciones frustrantes (105).

iv. Intoxicación por plomo. La administración de plomo a ratones jóvenes induce hiperactividad que disminuye después de la administración de d- anfetamina (97).

v. Deprivación social. El aislamiento de ratas recién destetadas o a los 21 días de edad induce hiperactividad, la cual disminuye con la administración crónica de d-anfetamina (115).

vi. Depleción de dopamina cerebral. La administración intracisternal de 6- hidroxidopamina a ratas de 5 días de edad, pretratadas con desmetilimipramina, produce depleción de dopamina e induce hiperactividad que se reduce por la administración de d-anfetamina y metilfenidato (91, 92, 93).

vii. Animales seleccionados de la población normal. En ratones adultos hembras de la cepa CF-1, se ha observado una correlación inversa entre actividad locomotora basal y el efecto de la d- anfetamina sobre la misma, lo que se comparó con el efecto de los estimulantes en el síndrome entonces denominado de "disfunción cerebral mínima" (35). En los perros de la raza híbrida Telomian beagle, espontáneamente hiperactivos, la d-

anfetamina mejora la ejecución durante los entrenamientos (6). En ratones de la cepa mutante Whirler que espontáneamente presentan inquietud, excitabilidad, irritabilidad, agresividad, conducta de rotación, sordera y sacudidas de la cabeza, el metilfenidato disminuye la conducta de rotación (83).

viii. Hiperactividad inducida por anfetamina. La anfetamina produce un incremento notable de la actividad locomotora y se le considera uno de los estimulantes más poderosos del SNC. Su efecto locomotor es dosis-dependiente y es más notable en dosis relativamente bajas. Con dosis relativamente altas (mayores de 5 mg/kg) el efecto locomotor es menos marcado y es sustituido por movimientos repetitivos (estereotipia) sin desplazamiento (99). Para algunos autores la hiperactividad en los niños representa un estado comparable al observado con la administración de dosis bajas de anfetaminas (65).

Si se considera que los niños con síndrome de hiperactividad por déficit de atención se distinguen clínicamente porque su actividad motora es mayor que la observada para el resto de la población y que muestran claras deficiencias de atención selectiva y de control locomotor, además de conducta impulsiva, se puede señalar que un buen modelo experimental sería aquel que puede reproducir, simultáneamente, este conjunto de manifestaciones. Siguiendo la analogía con la situación clínica, estas alteraciones no deben estar relacionadas con daño cerebral. Bajo esta línea de pensamiento, ninguno de los modelos disponibles cumplen satisfactoriamente estos requisitos. Por lo anterior, y considerando el significado clínico y de salud pública que

representa el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, se consideró pertinente llevar a cabo este estudio cuyo propósito principal fue conocer si en poblaciones de diversas cepas de ratones existen individuos cuya actividad locomotora sea considerablemente mayor que la observada para el resto de la población; asimismo, conocer si los efectos de la d-anfetamina son cualitativa o cuantitativamente distintos en grupos de animales con diferentes niveles de actividad motora basal.

2. J u s t i f i c a c i ó n .

En todos los campos del conocimiento biomédico se han realizado esfuerzos considerables por identificar o inducir en animales de laboratorio alteraciones relativamente semejantes a las observadas en las diversas patologías que aquejan al hombre. Se acepta que los modelos animales de patología son particularmente útiles en el estudio de las causas, fisiopatología y tratamiento de diversas enfermedades. De hecho, el empleo razonado de modelos naturales o inducidos experimentalmente, ha contribuido importantemente al avance del conocimiento. El campo de las enfermedades mentales enfrenta obstáculos enormes. No se conoce la etiología de estos padecimientos y solo hasta fechas relativamente recientes se acepta su probable origen biológico. En el hombre, las enfermedades mentales suelen manifestarse por perturbaciones en las relaciones interpersonales y en la comunicación. Los conflictos emocionales, la ansiedad y la depresión frecuentemente sólo se revelan a través de la verbalización. Muchos autores consideran que las características esenciales de las enfermedades mentales del hombre no pueden reproducirse en los animales de laboratorio. A pesar de esta aseveración se han desarrollado numerosos modelos experimentales de psicopatología humana en animales de laboratorio; éstos, han generado información valiosa, al igual que los estudios conductuales, en relación a la neurobiología y al control de diversas enfermedades mentales (9).

En el caso de la entidad clínica denominada síndrome de hiperactividad por déficit de la atención, en la mayoría de los

modelos desarrollados se ha tratado de inducir hiperactividad, una de las manifestaciones cardinales del síndrome, por medio de manipulaciones experimentales (daño cerebral). Estos modelos corresponden a conceptos sobre el trastorno por déficit de atención con hiperactividad que ya han sido superados. En general, bajo este síndrome ya no se considera a los niños con daño cerebral o con trastornos psiquiátricos. Por lo anterior, resulta particularmente interesante el desarrollo de modelos animales en que los sujetos experimentales manifiesten espontáneamente alteraciones relacionadas con el citado síndrome. La posibilidad de que dentro de una población normal de animales existan individuos espontáneamente hiperactivos merece ser explorada y es uno de los objetivos principales de este trabajo.

Por otro lado, el supuesto efecto benéfico de los estimulantes del sistema nervioso central en el control del trastorno por déficit de atención con hiperactividad es aún motivo de controversia, en especial el denominado efecto "paradójico" de las anfetaminas. En animales de laboratorio los resultados son inconsistentes y habitualmente sólo se aprecia un efecto "depresor" con dosis extremadamente elevadas, capaces de producir estereotipia y evitar la conducta locomotora. A nivel experimental, este efecto es relativamente inespecífico y no parece guardar relación con las observaciones clínicas. Por ello, en este trabajo se estudiará el efecto locomotor de dosis relativamente bajas de d-anfetamina, y se tratará de establecer su relación con el nivel basal de actividad locomotora; además, se tratará de saber si la d-anfetamina induce un efecto "paradójico" en los animales hiperactivos.

3. Hipótesis de trabajo y objetivos del estudio.

a. Hipótesis de trabajo. En este trabajo se postula:

i) Que la frecuencia de las cuentas de actividad locomotora de una muestra de la población de ratones sigue una curva de distribución normal.

ii) Que la dispersión de los valores permite distinguir extremos en la curva de distribución de frecuencias de cuentas de actividad locomotora, y que hay ratones con actividad considerablemente menor y mayor que la observada en el resto de la población.

iii) Que los animales espontáneamente hiperactivos pueden llegar a constituir un modelo para el estudio experimental del trastorno por déficit de atención con hiperactividad que se presenta en los niños.

iv) Que la magnitud del efecto locomotor de la d-
anfetamina es dependiente de la actividad basal.

b. Objetivos. En la presente investigación se pretende:

i) Demostrar que la frecuencia de las cuentas de actividad locomotora de una muestra de ratones se distribuye normalmente.

ii) Estimar los parámetros de la distribución de frecuencias de las cuentas de actividad locomotora de una muestra de ratones y establecer la existencia de ratones espontáneamente hiperactivos.

iii) Establecer si la magnitud del efecto de la d-
anfetamina sobre la actividad locomotora del ratón guarda relación con la dosis y con la actividad basal.

II. METODOS Y RESULTADOS .

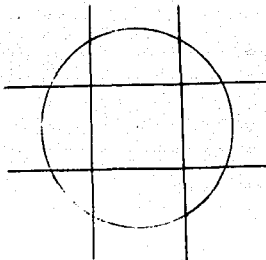
1. Equipo para registro de la actividad locomotora.

La actividad locomotora de los animales utilizados en este estudio se registró mediante un sistema electrónico de cuantificación de actividad locomotora (SECAL) equipado con fotoceldas . Este sistema, diseñado y construido en el Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina¹, consta de las siguientes partes fundamentales:

a. Areas de registro y sensores.

El sistema consta de tres áreas de registro y cada una de ellas es una caja circular de 30 cm de diámetro con pared de aluminio de 5 cm de altura. El piso es de madera y el techo, móvil, es de acrílico con perforaciones que permiten la ventilación del área. La pared de aluminio tiene 8 orificios de aproximadamente 1 cm de diámetro y colocados a 2.5 cm del piso. En la cara externa de la pared y al nivel de los orificios hay 4 fuentes emisoras de luz roja y 4 sensores fotoeléctricos. Los rayos luminosos atraviesan el Área de registro por pares y cada par es paralelo entre sí y perpendicular al otro, tal como se ilustra en el siguiente esquema:

¹Ing. Luis Beltrán del Río. Depto. de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM



Los sensores están ajustados de tal manera que cuando algún movimiento del ratón interrumpe el rayo de luz se transmite una señal a dos contadores digitales electrónicos: uno para los registros parciales (cada 2 o 4 min) y el otro para la cuenta total por sesión. Para evitar que el sensor registre movimientos rápidos (acicalamiento) que no correspondan a desplazamiento, a cada sensor se le agregó un circuito electrónico que lo bloquea durante 0.3 seg cada vez que es activado; así, la frecuencia máxima a la que opera es de 3 pulsos por seg.

b. Registro y control.

Cada señal originada en un sensor pasa por una compuerta unificadora que la transmite a través de una sola línea a los dos contadores del sistema, los cuales incrementan en uno su cuenta. El contador para cuentas parciales tiene una memoria que permite el almacenamiento de los datos colectados cada 2 o cada 4 min, según se trate de una sesión de 30 ó 60 min de duración.

c. Caja sonooamortiguada.

El sistema está ubicado en el interior de una caja sonooamortiguada, la cual está construida de aluminio con doble pared rellena de fibra de vidrio. El interior está oscurecido y cuenta con tres niveles, en cada uno de los cuales hay un área de registro y sensores.

2. Actividad locomotora de tres cepas de ratones.

En una primera serie de experimentos se utilizaron ratones macho de 20 a 30 g de peso, obtenidos del bioterio de la Facultad de Medicina. Se determinó la actividad locomotora de tres cepas diferentes: C57-Black, Taconic y CD-1, las cuales se reproducen regularmente en el citado bioterio. En esta etapa sólo se utilizó el criterio de peso y sexo para seleccionar de la población disponible la muestra de ratones incluidos en esta fase del estudio. Los animales fueron colocados en grupos de 5 en jaulas metálicas de 20 cm de ancho por 30 cm de largo por 15 cm de altura con agua y alimento ad libitum y se mantuvieron en esas condiciones por lo menos durante 24 horas antes del registro. La actividad locomotora, medida por medio del SECAL, se registró inmediatamente después de colocar un ratón en cada una de las cajas circulares. En esta fase la sesión de registro de la actividad locomotora fue de 30 min y todas las sesiones se llevaron a cabo entre las 8:00 a las 14:00 hs. La temperatura ambiente fue de 22 ± 1 C.

Se pudo observar que existe una variación considerable en la actividad locomotora, registrada durante 30 min, de los ratones de cada una de las cepas incluidas en este estudio. El rango de variación de las cuentas totales fue de 800 (100- 900) para los ratones C- 57 Black; 1100 (100- 1200) para los Taconic; y 1200 (100-1300) para los animales CD- 1. Las Figs. 1, 2 y 3 muestran el polígono de frecuencias de la actividad locomotora correspondiente a cada cepa de ratones. Puede observarse que en los tres casos la distribución tiende a adquirir la forma de campana; la altura es relativamente semejante y la extensión es mayor en el caso de los animales Taconic y CD- 1. También se observa que para los animales C- 57 Black y Taconic las curvas son unimodales y relativamente asimétricas. En el caso de los animales CD- 1 el tipo de curva tiende a ser bimodal y asimétrica. En el Cuadro 1 se describen los valores de tendencia central (media, mediana, moda) para las tres muestras estudiadas. Estos datos confirman la relativa asimetría de las curvas. La distribución está sesgada positivamente (la media a la derecha de la moda) para los animales C- 57 Black y CD- 1; y el sesgo es negativo (la media a la izquierda de la moda) para los animales Taconic. El coeficiente de sesgo, calculado por el procedimiento de Pearson (media-moda/desviación tipo) (69) e incluido en el mismo Cuadro, informa del grado de sesgo de la distribución. La aplicación de la prueba de Lilliefors (62) para determinar la normalidad de los datos estudiados en las tres muestras reveló que las cuentas de actividad locomotora se distribuyeron normalmente en el caso de la cepas C- 57 Black y la cepa CD-1, $p < 0.005$ y en el caso de la cepa Taconic, $p < 0.1 > 0.05$.

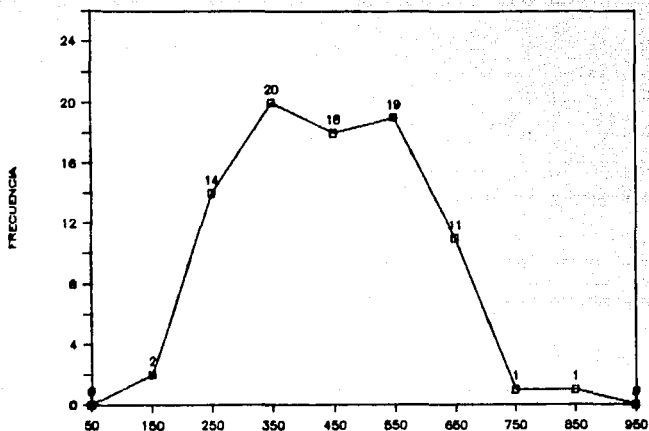


FIGURA 1. Polígono de frecuencias correspondiente a la actividad locomotora de una muestra de ratones de la cepa C57-Black. En la abscisa se indican las cuentas de actividad locomotora registradas en sesiones de 30 min; los números representan el punto medio del intervalo de clase. Intervalo de clase = 100.

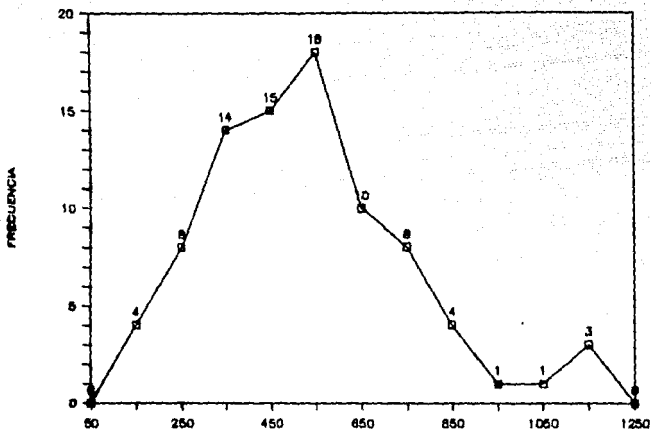


FIGURA 2. Polígono de frecuencias correspondiente a la actividad locomotora de una muestra de ratones de la cepa Taconic. En la abscisa se indican las cuentas de actividad locomotora registradas en sesiones de 30 min; los números representan el punto medio del intervalo de clase = 100.

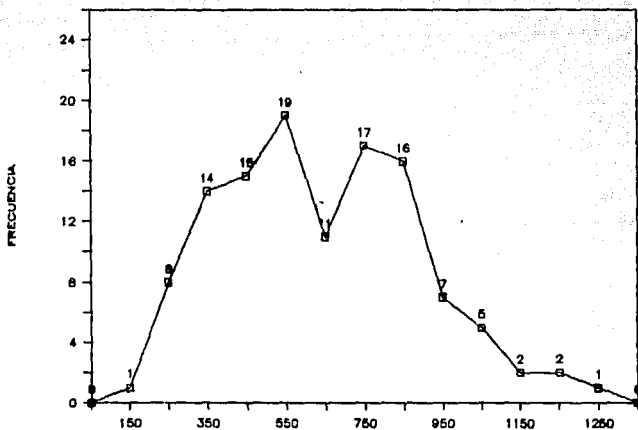


FIGURA 3. Polígono de frecuencias correspondiente a la actividad locomotora en una muestra de ratones de la cepa CD-1. En la abscisa se indican las cuentas de actividad locomotora registradas en sesiones de 30 min; los números en la abscisa representan el punto medio del intervalo de clase. Intervalo de clase = 100.

CUADRO 1. PARAMETROS DE LA ACTIVIDAD LOCOMOTORA DE RATONES DE DIFERENTES CEPAS

<u>Cepa</u>	<u>n</u>	<u>Media</u>	<u>d.t.</u>	<u>Mediana</u>	<u>Moda</u>	<u>Sesgo</u>
C 57- Black	86	448.12	139.52	445	350	0.70
Taconic	86	532.19	225.71	503	550	-0.08
CD- 1	118	638.30	248.82	604	550	0.35

Por otro lado, los valores de la media y de la desviación tipo señalan que la actividad locomotora de los ratones CD- 1 es ligeramente mayor que la observada para los animales C- 57 Black y Taconic; asimismo, y lo que es más importante para los fines de este estudio, que la dispersión de los valores de la actividad locomotora alrededor de la media es mayor para los animales CD- 1. Con fundamento en estos resultados, se tomó la decisión de realizar los experimentos subsecuentes con animales de la cepa CD- 1.

3. Caracterización de la actividad locomotora de ratones CD- 1. Definición de los parámetros de normoactividad, hipoactividad e hiperactividad.

a. En una primera serie de experimentos se utilizaron 250 ratones macho de la cepa CD- 1, los cuales fueron seleccionados al azar de grupos de camadas recién destetadas (24 hs antes). Cabe mencionar que en el bioterio de la Facultad de Medicina el destete se lleva a cabo de 3 a 4 semanas después del nacimiento. Para la selección de los animales incluidos en este estudio se

procedió de la siguiente forma: los animales recién destetados fueron pesados y colocados, en grupos de 10, en jaulas de plástico. A cada ratón se le asignó un número (del 1 al 10) y se le colocó en una jaula individual. Dependiendo del número de ratones destetados, y con el propósito de no alterar el programa de reproducción del bioterio, sólo se seleccionaron, utilizando una tabla de números aleatorios, 2 ó 3 animales de cada grupo de 10. Bajo este procedimiento, de cada destete se separaron, habitualmente, 30 animales. Los animales seleccionados fueron colocados en cajas de aluminio, 5 animales por caja, y mantenidos en condiciones estables ($22 \pm 1^\circ$ C, 12 h x 12 h luz-obscuridad) durante una semana, con libre acceso a alimento (Purina Chow) y agua. Al término de este período, la edad aproximada de los animales fue de 4 a 5 semanas. Los animales fueron llevados en jaulas al laboratorio, donde permanecieron por un período de 24 horas antes del estudio. Debe mencionarse que el peso no fue considerado como criterio de inclusión. El día del experimento los animales fueron colocados individualmente en el SECAL y la actividad locomotora se registró, en sesiones de 32 min, obteniendo registros parciales cada 4 min.

Al igual que en la fase anterior, se encontró que la actividad locomotora, registrada en sesiones de 32 min, varía considerablemente de un animal a otro. En este caso, el rango de variación de cuentas totales de actividad locomotora fue de 1400 (200- 1600). En la Fig. 4 puede observarse que la distribución de las frecuencias determinó una curva acompañada, unimodal y simétrica; se trata de una distribución normal, según la prueba de Lilliefors (62), $p < 0.005$. Los valores descritos en el

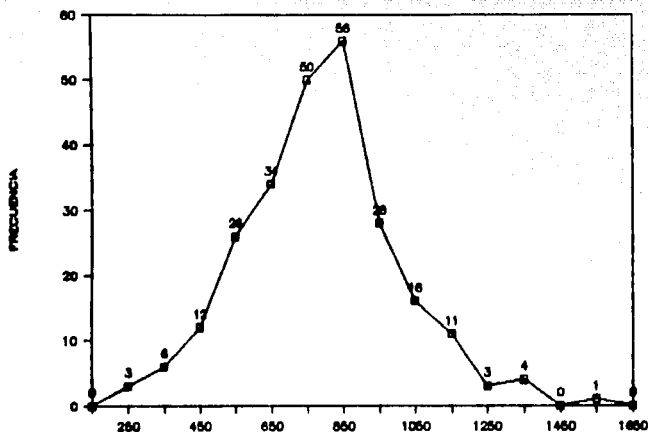


FIGURA 4. Polígono de frecuencias correspondiente a la actividad locomotora en una muestra de ratones de la cepa CD-1. En la abscisa se indican las cuentas de actividad locomotora registradas en sesiones de 32 min; los números en la abscisa representan el punto medio del intervalo de clase. Intervalo de clase = 100.

cuadro 2, confirman la simetría de la curva, la cual tiene un sesgo negativo muy discreto.

CUADRO 2. PARAMETROS DE LA ACTIVIDAD LOCOMOTORA DE UNA MUESTRA DE RATONES DE LA CEPA CD- 1.						
Cepa	n	Media	d.t.	Mediana	Moda	Sesgo
CD- 1	250	784.04	213.2	783	800	-0.11

Con el propósito de separar la muestra en grupos específicos, en función de la magnitud de la actividad locomotora, y considerando que el polígono de frecuencias fue relativamente simétrico, se utilizó la media + una desviación tipo (784.04 + 213.2) para identificar el número de casos por fuera de este intervalo. Se encontró que la actividad locomotora de 35 animales (14%) fue superior al promedio + una desviación tipo (997 cuentas) y que la actividad de 38 (15.2%) fue inferior al promedio - una desviación tipo (570 cuentas). Bajo este criterio se consideraron "normales" o normoactivos a aquellos animales cuya actividad locomotora, medida a través del número de cuentas totales en 32 min, quedó dentro del intervalo $\bar{x} \pm 1$ desviación tipo; se denominó "hipoactivos" a los ratones cuya actividad locomotora fue menor que $\bar{x} - 1$ desviación tipo; e "hiperactivos" a aquellos cuya actividad fue mayor a $\bar{x} + 1$ desviación tipo.

La identificación de estas 3 categorías, y el empleo de las cuentas parciales (registradas a intervalos de 4 min), permitió la construcción de la Fig. 5, que muestra el curso temporal de la actividad locomotora de los tres grupos a lo largo de la sesión.

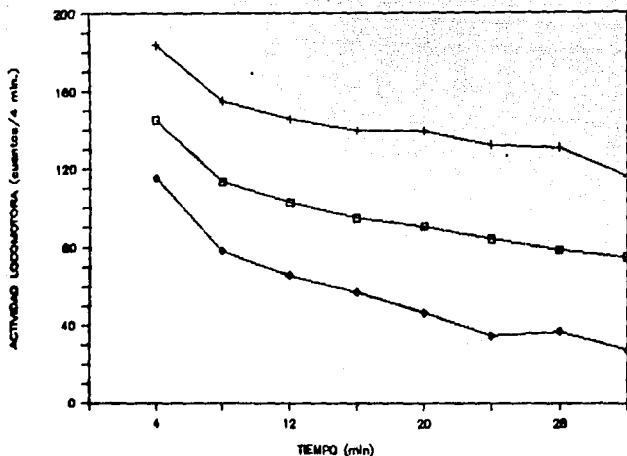


FIGURA 5. Curso temporal de la actividad locomotora (AL) en una muestra de ratones CD-1. Cada punto representa el promedio de las cuentas obtenidas en intervalos sucesivos de 4 min. durante sesiones de registro de 32 min. Los cuadrados representan a los animales cuya actividad locomotora quedó en el intervalo $\bar{x} \pm 1$ d. t. . Las cruces representan los datos obtenidos en animales hiperactivos (cuentas de AL mayores que $\bar{x} + 1$ d. t.); los rombos representan los datos obtenidos en los animales hipoactivos (cuentas de AL menores que $\bar{x} - 1$ d. t.).

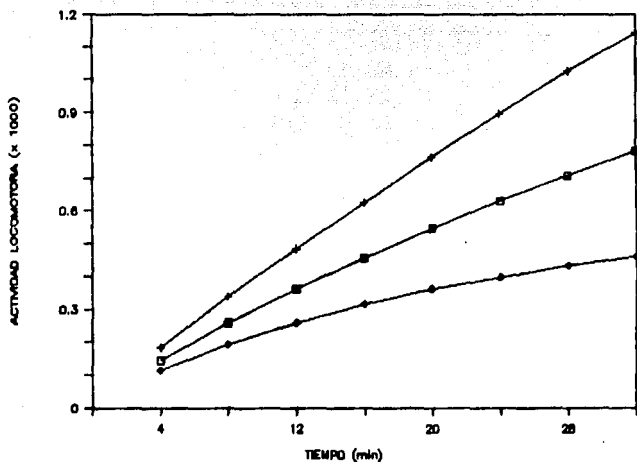


FIGURA 6. Curvas acumulativas de la actividad locomotora de animales hipoactivos (◇), normoactivos (□) e hiperactivos (+). Cada punto representa el promedio de cuentas parciales acumuladas y obtenidas en intervalos sucesivos de 4 min. Otros detalles ver Fig. 5.

Como puede observarse, existen diferencias importantes entre los tres grupos de animales. Destaca que la actividad locomotora de los animales hiperactivos es mayor desde el inicio de la sesión y que tiende a mantenerse a lo largo de los 32 min de registro; en contraste, la actividad de los animales hipoactivos disminuye claramente y tiende a desaparecer al final de la sesión.

Las diferencias entre estos tres grupos de animales se hacen más aparentes cuando se grafican las cuentas parciales (cada 4 min) acumuladas (Fig. 6). En los animales hiperactivos se conserva la locomoción hacia el final de las sesiones, lo que se refleja como un aumento de las cuentas acumuladas, en tanto que en los animales hipoactivos el incremento es modesto y hay un aplanamiento de la curva.

b. Con el propósito de establecer si la inyección intraperitoneal de solución salina, y la manipulación concomitante, altera la actividad locomotora, se llevó a cabo un segundo grupo de experimentos en el que se utilizaron 182 ratones macho CD- 1, seleccionados al azar, como se mencionó en el inciso a., de las 24 a 72 hs después del destete. Se les mantuvo en condiciones equivalentes y se les inyectó intraperitonealmente 0.1 ml/ 10 g de peso de solución salina 15 min antes del registro de la actividad locomotora. Al igual que en el experimento previamente descrito, el rango de variación de las cuentas de actividad locomotora, fue muy amplio, 1300 (100-1400) y la distribución de frecuencias determinó una curva acampanada, unimodal y relativamente más asimétrica (Fig. 7). En este caso el sesgo fue más marcado (Cuadro 3) y el análisis de

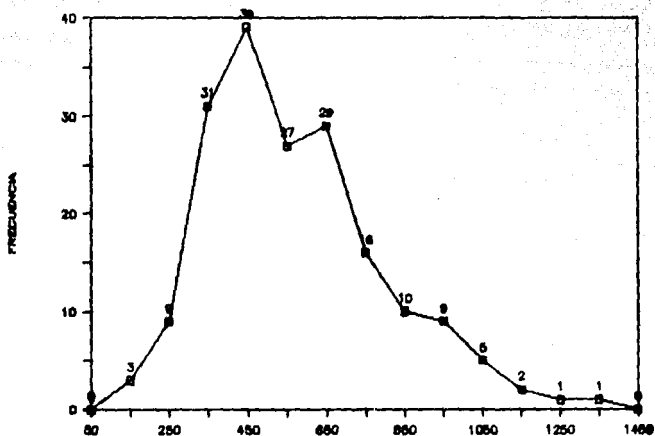


FIGURA 7. Polígono de frecuencias correspondiente a la actividad locomotora en una muestra de ratones de la cepa CD-1 después de la administración de solución salina. En la abscisa se indican las cuentas de actividad locomotora registradas en sesiones de 30 min; los números en la abscisa representan el punto medio del intervalo de clase, intervalo de clase = 100.

normalidad, aplicando la prueba de Lilliefors (62), reveló que las cuentas de actividad locomotora no se distribuyen normalmente bajo estas condiciones experimentales.

CUADRO 3. PARAMETROS DE LA ACTIVIDAD LOCOMOTORA DE RATONES
CD-1 INYECTADOS CON SOLUCION SALINA.

<u>n</u>	<u>Media</u>	<u>d.t.</u>	<u>Mediana</u>	<u>Moda</u>	<u>Sesgo</u>
182	568.05	225.73	527	450	0.522

Utilizando los mismos criterios y procedimientos descritos para la primera serie de experimentos de esta sección, se encontró un total de 29 (15.8%) animales hiperactivos, y un total de 27 (14.8%) animales hipoactivos. La Fig. 8 muestra el curso temporal de la actividad locomotora de los animales normo, hipo e hiperactivos, y la Fig. 9 muestra las cuentas parciales acumuladas para estos tres grupos de animales. Pueden observarse diferencias en el número de cuentas, así como en el sesgo de la curva en relación a lo descrito para los animales no inyectados con solución salina.

Con fundamento en esta fase del estudio, se consideró normoactivos a aquellos animales que, inyectados con solución salina 15 min antes del registro, tuvieran una cuenta total mayor a 451 y menor que 685 ($\bar{x} \pm 0.52$ d.t.) en sesiones de 30 min; bajo las mismas condiciones, hipoactivos a los ratones cuya cuenta total fuera inferior a 343 ($\bar{x} - 1$ d.t.) e hiperactivos a aquellos con actividad mayor a 793 cuentas ($\bar{x} + 1$ d.t.).

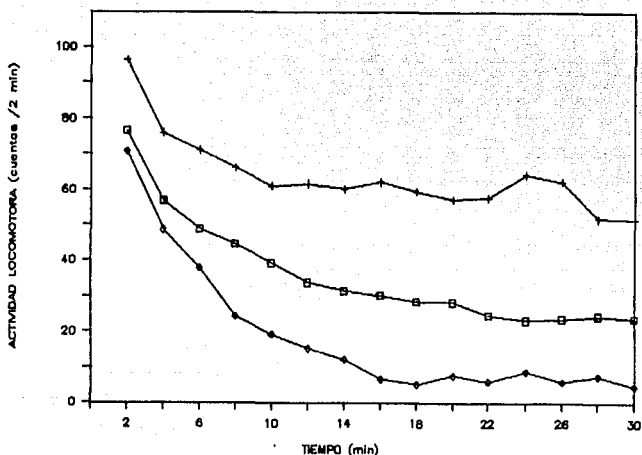


FIGURA 8. Curso temporal de la actividad locomotora en una muestra de ratones CD-1 después de la administración de solución salina. Cada punto representa el promedio de las cuentas obtenidas en intervalos sucesivos de 2 min durante sesiones de registro de 30 min. Los cuadros representan a los animales cuya actividad locomotora quedo en el intervalo $\bar{x} \pm 1$ d.t. Las cruces representan los datos obtenidos en animales hiperactivos (cuentas de AL mayores que $\bar{x} + 1$ d. t.); los rombos representan los datos obtenidos en los animales hipoactivos (cuentas de AL menores que $\bar{x} - 1$ d.t.).

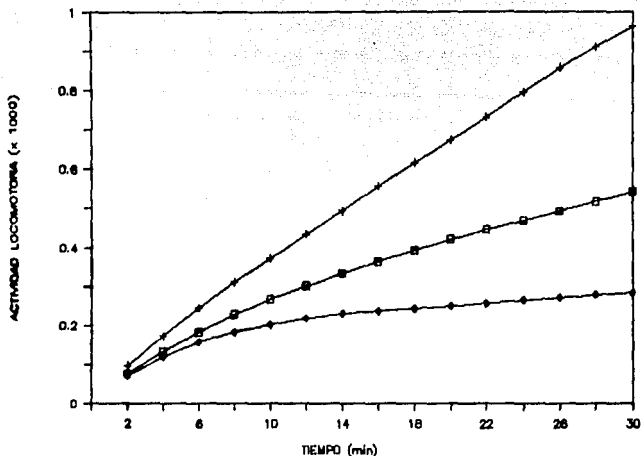


FIGURA 9. Curvas acumulativas de la actividad locomotora de animales hipocativos (◇), normocativos (□) e hiperocativos (+) después de la administración de solución salina. Cada punto representa el promedio de cuentas parciales acumuladas y obtenidas en intervalos sucesivos de 4 min. Otros detalles ver Fig. 8.

4. Efecto de la dextroanfetamina sobre la actividad locomotora.

Los 182 animales utilizados en el experimento 3b, los cuales recibieron solución salina, fueron reubicados en sus jaulas y 24 hs después se les administró intraperitonealmente solución salina o dextroanfetamina (1, 2 ó 4 mg/kg) 15 min antes del registro de actividad locomotora. El vehículo y las dosis de dextroanfetamina fueron asignados en forma aleatoria. Estos experimentos también se llevaron a cabo de las 9 a las 14 hs y la sesión fue de 30 min.

Finalmente, en la última fase del experimento, se estudió el efecto de la dextroanfetamina sólo en aquellos animales de este grupo clasificados como hipoactivos (total de cuentas menor a 343), normoactivos (total de cuentas entre 451 y 685) e hiperactivos (total de cuentas mayor a 793).

Como puede observarse en las Figs. 10 y 11, la dextroanfetamina aumentó la actividad locomotora de los ratones. El efecto locomotor fue inmediato y se mantuvo a lo largo de la sesión de 30 min (Fig. 10). Con la dosis más alta (4 mg/kg) el efecto máximo se observó a los 8 min y el promedio de cuentas totales fue 3.6 veces mayor que el observado con los animales que recibieron solución salina (Figs. 11 y 12). El efecto locomotor fue dosis-dependiente (Fig. 12) y el análisis estadístico (análisis de varianza para un sólo criterio de clasificación seguido de la prueba de Dunnett) (26,55) reveló aumento significativo ($p < 0.05$) de la actividad locomotora, en relación al grupo control, con las dosis de 2.0 y 4.0 mg/kg de dextroanfetamina.

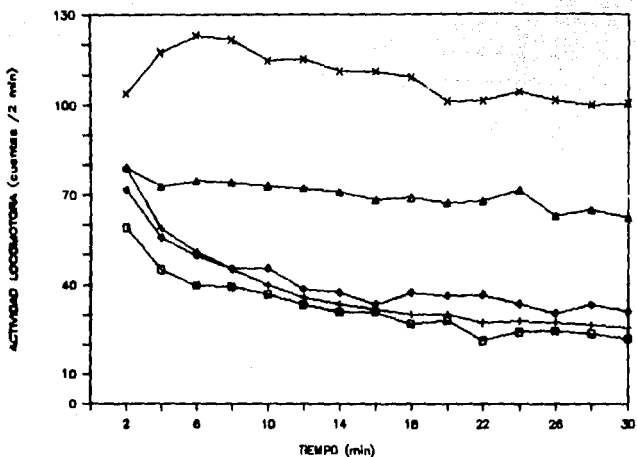


FIGURA 10. Curso temporal de la actividad locomotora en una muestra de ratones CD- 1. Efecto de la d- anfetamina. Cada punto representa el promedio de las cuentas obtenidas en intervalos sucesivos de 2 min durante sesiones de registro de 30 min. Se muestran los resultados obtenidos en el 1er. día del experimento, después de la administración de solución salina (+) y los resultados en el 2o. día del experimento, después de la administración de solución salina (□) o de d- anfetamina a la dosis de 1 (◊), 2 (Δ) y 4 (x) mg/kg. Para cada punto $n > 33$.

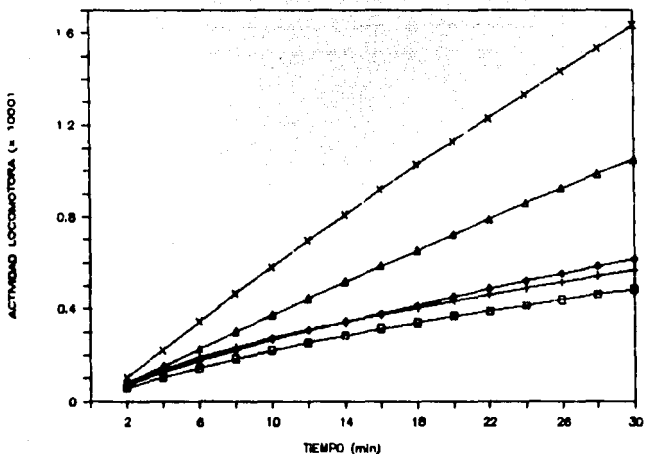


FIGURA 11. Curvas acumulativas de la actividad locomotora de ratones CD-1 que recibieron solución salina en el 1er. día del experimento (+) y solución salina (◻) ó anfetamina, a la dosis de 1 (◊), 2 (Δ) y 4 (x) mg/kg en el 2o. día del experimento. Cada punto representa el promedio de las cuentas parciales acumuladas y obtenidas en intervalos sucesivos de 2 minutos. Para cada punto $n > 33$. Otros detalles como en la Fig. 11.

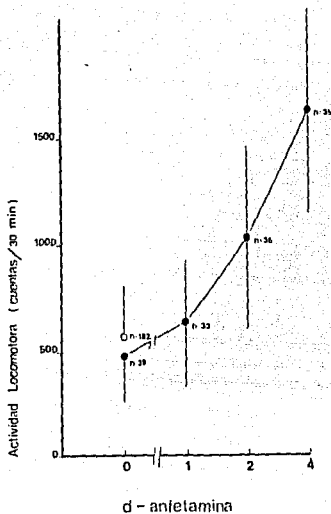


FIGURA 12. Efecto de la dextroanfetamina sobre la actividad locomotora de ratones. Cada punto representa el promedio del total de cuentas, para el número de animales que se indican, en sesiones de 30 min; las líneas verticales muestran la desviación tipo. El círculo abierto señala la media obtenida en la misma población 24 hs antes.

En la Fig. 13 se muestran las curvas dosis- respuesta de la dextroanfetamina en los animales normoactivos, hipoactivos e hiperactivos. Puede observarse en los tres casos el aumento dosis-dependiente de la actividad locomotora inducida por la dextroanfetamina; asimismo, que el efecto máximo con la dosis más elevada (4 mg/kg) es muy semejante. Cabe destacar, sin embargo, la diferencia observada en función de la actividad locomotora basal (la registrada 24 hs antes y que incluyó la administración de solución salina). En los animales normoactivos e hipoactivos la dosis baja (1 mg/ kg) de dextroanfetamina produjo un aumento discreto y moderado, respectivamente, de la actividad locomotora; en contraste, disminuyó ligeramente la actividad locomotora de los ratones hiperactivos considerando como referencia la primera administración de solución salina. También debe subrayarse el hecho de que en estos animales la actividad locomotora registrada en el segundo día del experimento, después de la administración de solución salina fue menor que en el primer día. Si se compara con la actividad locomotora después de la segunda administración de solución salina, la dosis de 1 mg/kg de d-anfetamina induce aumento de la actividad locomotora. El análisis estadístico (análisis de varianza para un sólo criterio de clasificación seguido de la prueba de Dunnett) (26,55) mostró en los animales hipoactivos un efecto significativo ($p < 0.05$) a las dosis de 2.0 y 4.0 mg/kg de d-anfetamina; en los animales normo e hiperactivos el efecto fue significativo ($p < 0.05$) sólo a la dosis de 4.0 mg/kg. La comparación de los resultados obtenidos en animales hipoactivos y normoactivos el primer día después de solución salina y el segundo día después de solución salina no reveló diferencias

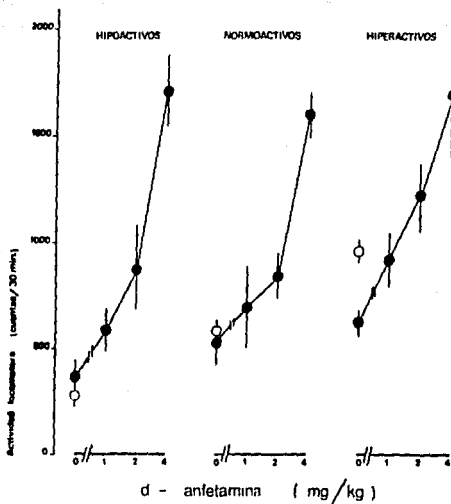


FIGURA 13. Efecto de la d-anfetamina sobre la actividad locomotora (AL) de ratones hipo, normo e hiperactivos. La AL de los animales fue registrada durante sesiones de 30 min. En la gráfica se muestran los resultados obtenidos después de la administración de solución salina y 24 hs. más tarde después de la administración del vehículo (O) o de anfetamina (●) a las dosis que se indican. Las líneas verticales representan errores tipo. Para cada punto n=6.

significativas entre las medias. En cambio, la media de los animales hiperactivos en el primer día después de solución salina fue significativamente diferente de la media en los animales hiperactivos en el segundo día después de solución salina, según la prueba de *t* para muestras pareadas (*p* 0.001). Otro análisis, basado en el porcentaje de modificación de la actividad locomotora en función de la actividad basal registrada 24 hs antes, reveló que el incremento de la actividad locomotora producido por la dextroanfetamina tiene relación inversa con la actividad basal. En la Fig. 14 se puede observar que la dosis de 4 mg/kg en los animales hipoactivos generó un incremento de la actividad locomotora del orden de 500 a 800 %; en contraste, el incremento fue de sólo 170% en los animales normoactivos y muy discreto (69%) en los ratones hiperactivos.

Las figuras 15, 16 y 17 contrastan el curso temporal del efecto locomotor producido por la dextroanfetamina en los tres grupos de animales. Se puede apreciar el aumento inmediato, marcado y persistente que produce el estimulante en los animales hipoactivos; asimismo, que en los animales normoactivos sólo la dosis alta (4 mg/kg) produce un patrón de efecto semejante. En los animales hiperactivos, el efecto locomotor máximo tiene una latencia ligeramente mayor y la disminución de la actividad locomotora inducido por la dosis baja de dextroanfetamina y por la solución salina fue inmediato y persistió a lo largo de la sesión (Figs. 18, 19 y 20).

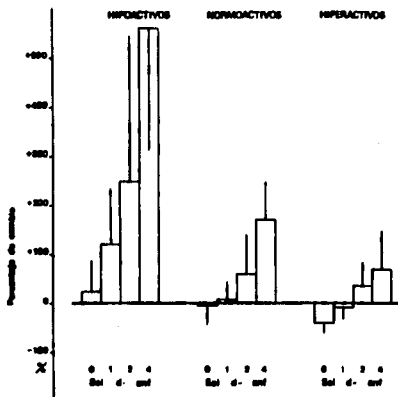


FIGURA 14. Efecto de la d- anfetamina sobre la actividad locomotora (AL) de ratones hipo, normo e hiperactivos. Las barras representan los promedios de los porcentajes de aumento o disminución de la AL inducidos por la d- anfetamina o solución salina. Los datos se obtuvieron al comparar las cuentas de AL de cada ratón después de recibir solución salina (1er. registro) con las de los mismos ratones 24 horas más tarde (2o. registro) después de recibir solución salina o d- anfetamina a las dosis que se indican. Las líneas verticales representan desviaciones tipo.

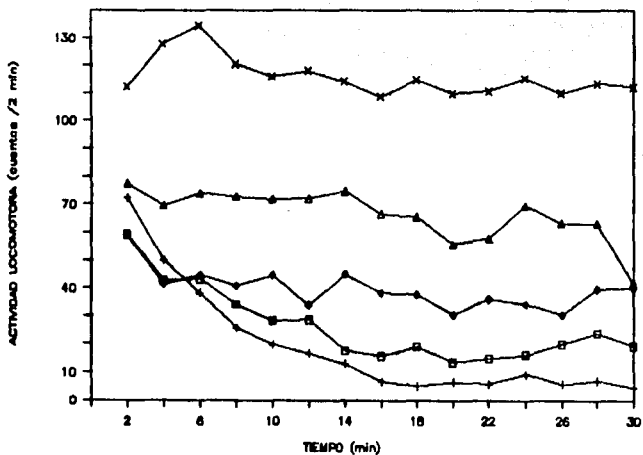


FIGURA 15. Curso temporal de la actividad locomotora de ratones hipoactivos bajo el efecto de la d- amfetamina. Cada punto representa el promedio de las cuentas obtenidas en intervalos sucesivos de 2 min. durante sesiones de registro de 30 min. En la gráfica se muestran los datos obtenidos en los animales hipoactivos en el primer día del experimento, después de la administración de solución salina (+) y en el segundo día, después de la administración de solución salina (□) ó de d- amfetamina a las dosis de 1 (◇), 2 (Δ) y 4 (X) mg/kg. Para cada punto n = 6.

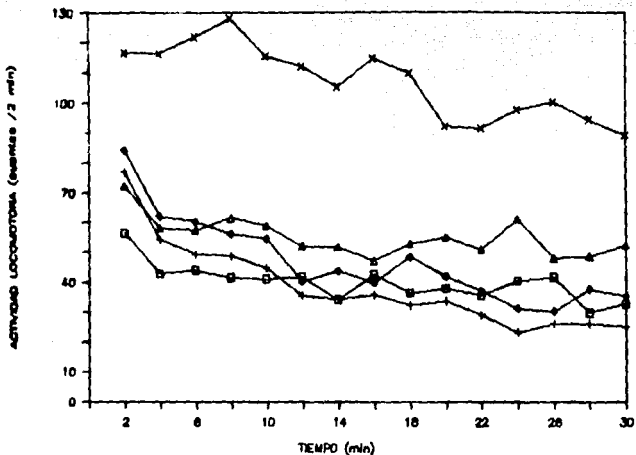


FIGURA 16. Curso temporal de la actividad locomotora de ratones normoactivos bajo el efecto de la d- anfetamina. Cada punto representa el promedio de las cuentas obtenidas en intervalos sucesivos de 2 min. durante sesiones de registro de 30 min. En la gráfica se muestran los datos obtenidos en los animales normoactivos en el primer día del experimento, después de la administración de solución salina (+) y en el segundo día, después de la administración de solución salina (□) ó de d- anfetamina a las dosis de 1 (◊), 2 (Δ) y 4 (X) mg/kg. Para cada punto n = 6.

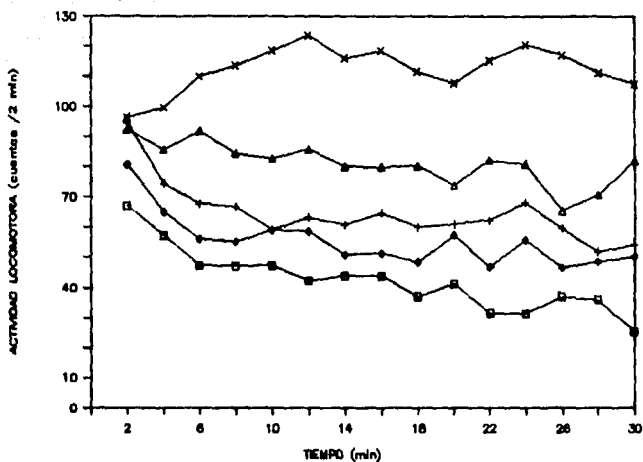


FIGURA 17. Curso temporal de la actividad locomotora de ratones hiperactivos bajo el efecto de la d- anfetamina. Cada punto representa el promedio de las cuentas obtenidas en intervalos sucesivos de 2 min. durante sesiones de registro de 30 min. En la gráfica se muestran los datos obtenidos en los animales hiperactivos en el primer día del experimento, después de la administración de solución salina (+) y en el segundo día, después de la administración de solución salina (□) ó de d- anfetamina a las dosis de 1 (◇), 2 (△) y 4 (x) mg/kg. Para cada punto n = 6.

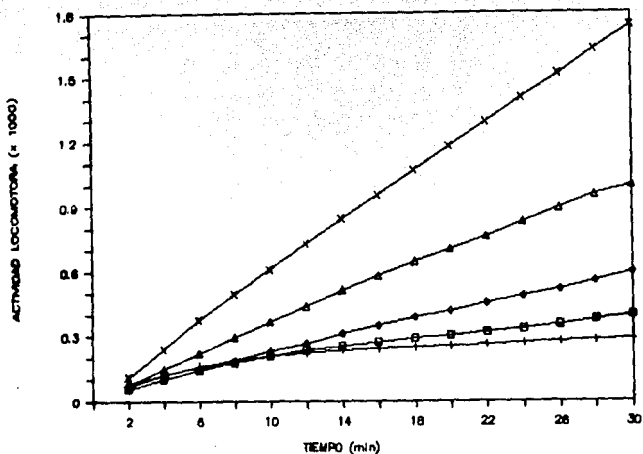


FIGURA 18. Curvas acumulativas de la actividad locomotora de animales hipocativos bajo el efecto de d- anfetamina. Cada punto representa el promedio de cuentas parciales acumuladas y obtenidas en intervalos sucesivos de 2 min. En la gráfica se muestran los datos obtenidos en los animales hipocativos en el primer día del experimento, después de la administración de solución salina (+) y en el segundo día, después de la administración de solución salina (□) ó de d- anfetamina a las dosis de 1 (◇), 2 (Δ) y 4 (x) mg/kg. Para cada punto n= 6.

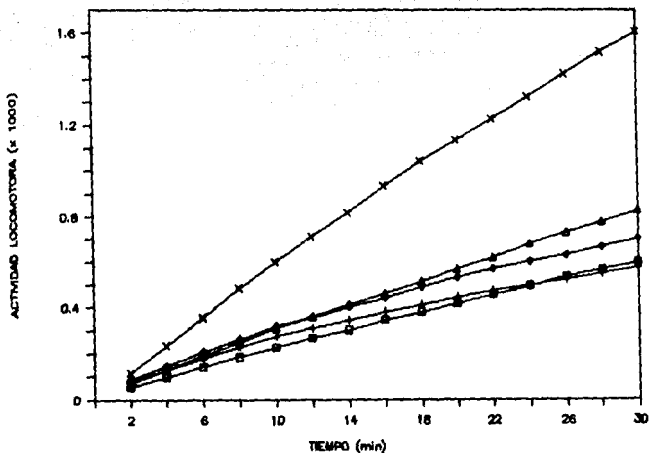


FIGURA 18. Curvas acumulativas de la actividad locomotora de animales normoactivos bajo el efecto de d- anfetamina. Cada punto representa el promedio de cuentas parciales acumuladas y obtenidas en intervalos sucesivos de 2 min. En la gráfica se muestran los datos obtenidos en los animales normoactivos en el primer día del experimento, después de la administración de solución salina (+) y en el segundo día, después de la administración de solución salina (□) ó de d- anfetamina a las dosis de 1 (◇), 2 (△) y 4 (X) mg/kg. Para cada punto n= 6.

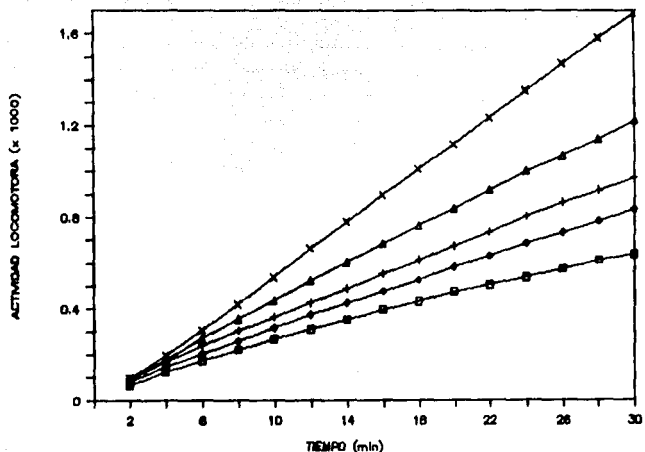


FIGURA 20. Curvas acumulativas de la actividad locomotora de animales hiperactivos bajo el efecto de d- anfetamina. Cada punto representa el promedio de cuentas parciales acumuladas y obtenidas en intervalos sucesivos de 2 min. En la gráfica se muestran los datos obtenidos en los animales hiperactivos en el primer día del experimento, después de la administración de solución salina (+) y en el segundo día, después de la administración de solución salina (□) ó de d- anfetamina a las dosis de 1 (◇), 2 (△) y 4 (×) mg/kg. Para cada punto n= 8.

III. D I S C U S I O N

Los resultados de este estudio demuestran que existe una variación considerable en la actividad locomotora espontánea de los ratones de las cepas C-57 Black, CD- 1 y Taconic. Se observó que, en condiciones experimentales equivalentes, el rango de variación de las cuentas de actividad locomotora al final de sesiones de registro de 30 min oscila de 800 a 1200, siendo más marcado para los animales de la cepa CD- 1 y menor para los animales C57- Black. Al respecto, se ha reportado que la actividad locomotora de los roedores varía considerablemente dentro de la misma cepa y entre cepas (97). En el presente estudio se observó que los animales C- 57 Black fueron, en promedio, menos activos que los animales de las otras dos cepas albinas, Taconic y CD- 1, quienes tuvieron promedios de cuentas de actividad locomotora semejantes. Estos resultados están de acuerdo con los reportados por Hano y cols. (39) quienes compararon la actividad motora exploratoria de ratones CD- 1 y C57- Black y encontraron que la cepa C57- Black es menos activa. En contraste, Kitahama y Valatx, (46) encontraron que en "campo abierto", las cepas pigmentadas (la C- 57 Black es una de ellas), son más activas que las cepas albinas. Durante el desarrollo de este trabajo se pudo apreciar que la cepa C- 57 Black es más difícil de manipular porque los ratones se desplazan más y a mayor velocidad que los albinos dentro de las jaulas antes de dejarse atrapar. Aún cuando esta observación no fue debidamente sistematizada, conviene mencionarla para destacar que la observación directa, no sistematizada, puede no

corresponder a los datos que provienen de medios automatizados y objetivos de cuantificación de una conducta.

Se sabe que la actividad general de los roedores, medida a través de la actividad locomotora, está sujeta a muy diversas influencias. Entre ellas, las ambientales como luz, temperatura, hora del día; las sociales, como el agrupamiento y aislamiento de los sujetos experimentales antes o durante los registros; las biológicas como sexo, fase del ciclo estral y genéticas (evidenciadas por diferencias entre cepas); además de las relacionadas con el diseño experimental, el instrumento para cuantificación de la actividad locomotora, el tiempo de registro, la habituación al aparato de registro, etc. (77,78).

En condiciones equivalentes, las diferencias cuantitativas en la actividad locomotora de diferentes cepas de ratas y ratones se han relacionado con diferencias en los niveles de neurotransmisores y receptores adrenérgicos en sistema nervioso central (14,44). Se ha encontrado una relación inversa entre actividad motora y las concentraciones de tirosina hidroxilasa en mesencéfalo y neocórtex de ratas, por lo que se ha sugerido que tanto la actividad enzimática como la conducta son influenciadas por el nivel de transmisión adrenérgica y que el factor responsable de las diferencias en transmisión podía ser la sensibilidad del receptor (89). En 1974 Skolnik y Daly midieron la acumulación de AMP cíclico en mesencéfalo y estriado inducido por norepinefrina en ratas y encontraron una correlación muy alta con los niveles de actividad locomotora, hecho que apoya la hipótesis de que hay una relación directa entre actividad conductual de las diferentes cepas y la sensibilidad de los receptores adrenérgicos (100). En los

ratones se ha demostrado una correlación entre el fenotipo conductual y las concentraciones de norepinefrina en regiones cerebrales; en particular, la concentración de norepinefrina en la protuberancia anular se correlaciona directamente con la magnitud de la actividad motora de ratones de las cepas C-57 Black, DBA y SEC (44). Por otra parte, Tiplady (110) estudió la actividad de tirosina hidroxilasa en diversas regiones del cerebro de varias cepas de ratones y encontró diferencias en la actividad de la enzima, en la capacidad de aprendizaje, en la actividad motora y en la emocionalidad entre las diversas cepas que estudió. También se han encontrado diferencias en el número de cuerpos celulares dopaminérgicos en mesencéfalo y en la actividad de tirosina hidroxilasa en los sistemas dopaminérgicos nigroestriales y mesolímbicos de ratones BALB/ CJ y CBA/ J (32) y en la concentración de receptores D2 entre cepas de ratones (40).

En este trabajo se observó que en las tres cepas de ratones estudiadas, las cuentas de actividad locomotora obtenidas mediante un dispositivo equipado con fotoceldas, siguen una distribución normal. Lo anterior fue corroborado estadísticamente empleando la prueba de Lilliefors para normalidad, sin embargo, es posible apreciar que cada curva de distribución de frecuencias presenta un sesgo (según la prueba de Pearson), positivo en el caso de las cepas C57- Black y CD-1 y negativo en el caso de la cepa Taconic. Este tipo de distribución de las cuentas de actividad locomotora en ratones, medida mediante fotoceldas, fue descrita desde 1968 por Watzman y cols., cuya observación estuvo relacionada a la aplicabilidad de las pruebas estadísticas paramétricas en el análisis de

resultados obtenidos por ese medio. Estos autores sugirieron la conversión de los datos a sus respectivas raíces cuadradas o a sus logaritmos para "normalizar" (o hacer menos sesgada) la distribución de las frecuencias. Sin embargo, no mostraron las gráficas o datos en apoyo de esta aseveración (114). En contraste, en 1978 Hano y cols. si mostraron los polígonos de frecuencia resultantes de la cuantificación de la actividad locomotora de ratones medida por medio de un actómetro equipado con sensores de tipo pivote en el suelo; en ese reporte es evidente la distribución acampanada de la actividad locomotora de ratones CD- 1 y C- 57 Black (39). Los datos obtenidos en esta serie de experimentos se conservaron sin transformarse a sus raíces cuadradas, ya que en un trabajo previo se encontró que no hay diferencias entre los polígonos descritos por los datos crudos y sus respectivas raíces cuadradas (42). Por otro lado, no es sorprendente que las cuentas de actividad locomotora describan una distribución de frecuencias normal, puesto que se trata de una variable biológica. La mayoría de las variables biológicas se comportan así, describen una curva acampanada cuando se grafican las frecuencias de su ocurrencia dentro de determinados rangos (37).

La caracterización cuantitativa de la actividad locomotora de los ratones de la cepa CD-1 permitió distinguir extremos en la curva de distribución de frecuencias y la separación de individuos hiper e hipoactivos de una población "normal". El criterio para llevar a cabo esta separación fue cuantitativo y determinó que los valores por arriba o por abajo del valor promedio más-menos una desviación tipo corresponden a los de los animales normalmente hiper e hipoactivos. La

separación de los valores en términos de desviaciones tipo para fijar arbitrariamente los límites de "normalidad" de una variable biológica se ha hecho en el caso de la presión arterial (70). Bajo este criterio, en la muestra de ratones estudiada fue posible distinguir tres grupos, los "hipoactivos", los "normoactivos" y los "hiperactivos". Esta división es arbitraria y probablemente artificial ya que no se puede establecer una diferencia clara entre lo que es normal y lo que es anormal; sin embargo, resulta interesante la existencia de animales cuya actividad locomotora es considerablemente mayor o menor que la media de la población total. En relación a uno de los objetivos principales de este trabajo, una de las interrogantes que surgen es si un animal es "suficientemente" hiperactivo cuando sus cuentas de actividad locomotora sólo rebasan 1 desviación tipo al promedio de cuentas de actividad locomotora de la muestra. Sin embargo, un criterio más estricto, como sólo considerar hiperactivos a aquellos animales cuyas cuentas hubieran sido superiores al promedio de la muestra más 2 desviaciones estándar como el adoptado en el caso de la presión arterial (70) habría limitado considerablemente el desarrollo de este estudio, ya que del total de animales estudiados (ciento ochenta y dos), sólo siete (3.8%) cumplían este requisito. Con el criterio arriba indicado, el 15.9% de la población estudiada registró una actividad locomotora total suficiente para ser considerados como hiperactivos. La actividad promedio de este grupo fue un 60% más alta que la observada para el grupo de animales normoactivos. Esta diferencia es comparable a la aceptada como índice de hiperactividad en otros modelos que emplean diversas manipulaciones experimentales para producir aumento de la

actividad locomotora (66,91,92,115). Este hecho apoya el criterio adoptado en este trabajo para clasificar a los animales como hiperactivos.

Como ya fue mencionado, a nivel clínico, el concepto del trastorno por déficit de la atención con hiperactividad se ha modificado a lo largo del tiempo y ahora se considera que la atención disminuida es la característica central del síndrome (3,4,5,). Sin embargo, la hiperactividad no deja de ser menos importante; esta manifestación, al igual que el déficit de atención, es motivo principal de consulta médica, una vez que son detectadas por padres de familia y maestros (56). A pesar de ello, hasta antes de la década pasada se tenía escasa evidencia de que la actividad motora de los niños con el síndrome estuviera real y objetivamente aumentada. Al respecto, Solanto señaló: "irónicamente, el síntoma conductual de hiperactividad, presumiblemente una característica central del síndrome de hiperactividad, ha generado, hasta recientemente la mayor controversia y la investigación menos controlada" (103) e hizo notar que diversos reportes señalaban claramente que los niños hiperactivos son más activos que los normales durante la ejecución de tareas que requieren atención (108), durante el juego libre, el juego estructurado, el juego restringido, la observación de filmes (7, 121) y aún durante el sueño (71).

En este trabajo se acepta que la hiperactividad es una manifestación cardinal del síndrome clínico y se sugiere que los animales hiperactivos pueden constituir un modelo apropiado para el análisis experimental del síndrome y para el estudio de la acción de fármacos. La actividad aumentada de estos animales puede no ser esencialmente distinta de la hiperactividad

observada en los niños. De hecho, algunos autores han señalado que el niño hiperactivo, con inteligencia normal, sin evidencia de daño cerebral, puede corresponder a una variante biológica que se hace manifiesta por la exigencia extendida de que los escolares mantengan una posición sedentaria durante el acto educativo (120).

A la fecha se han desarrollado diversos modelos experimentales para el estudio en el laboratorio del síndrome clínico. Se señalan a continuación sus características más significativas:

1) En la mayoría de los modelos desarrollados se considera el aumento en la actividad locomotora como la manifestación más útil para el estudio experimental del síndrome clínico (35,59,86,91,92,97,115). También se han considerado otros parámetros como la impulsividad e incapacidad para aprender en perros (6), conducta de rotación en ratones (83) y latencia para convulsiones mioclónicas en ratones (1), etc., que son conductas que se dan en determinadas razas o híbridos de razas o cepas como una característica de las poblaciones en estudio y no como una peculiaridad de algunos individuos.

2) Cuando la hiperactividad es considerada como la manifestación en estudio, en la mayoría de los reportes la cuantificación de esta conducta se ha hecho por observación directa (6,83,88,89,91,92,115). Este procedimiento tiene varios inconvenientes; por una parte, los criterios y las condiciones de cuantificación son muy variables de un estudio a otro; por la otra, a la gran variabilidad que normalmente muestra la actividad locomotora de los animales en estudio, se debe agregar la subjetividad del observador. Por ello, la cuantificación de

la actividad locomotora que se hace através de medios automatizados genera resultados más confiables y consistentes (79).

3) Casi todos los modelos animales desarrollados para el estudio del trastorno por déficit de la atención con hiperactividad utilizan sujetos en los que experimentalmente se ha inducido alguna lesión en el sistema nervioso central, ya sea por medios biológicos, como la inoculación intracerebral de diversos virus (98), físicos, como la aspiración del área prefrontal (59), químicos, como la administración intracerebroventricular de 6-hidroxi-dopamina (91,92), y la administración crónica de plomo (97). Estos modelos tuvieron como fundamento los resultados de los estudios clínico-epidemiológicos que señalaban cierta relación entre las lesiones cerebrales producidas por diversos medios y la aparición subsecuente del síndrome de hiperactividad (93). Uno de los problemas inherentes a este tipo de modelos es el que las lesiones provocadas no sólo son de diferente grado y extensión, sino de diferente localización; además, las manipulaciones semejantes no siempre dan los mismos resultados. Por ejemplo, el modelo de hiperactividad inducida por la administración intracisternal de 6-hidroxi-dopamina (91,92), que produce lesión neuronal y depleción de dopamina, fue reproducido por algunos autores (27), pero no por otros (88). También se ha reportado que tres medios diferentes de lesionar el SNC generan patrones semejantes de hiperactividad; así, las alteraciones conductuales por lesiones en el telencéfalo, a través de la exposición in utero a rayos x, no son diferentes de las inducidas por lesiones al globus pallidus ni por exposición a

monóxido de carbono (66).

Desde el punto de vista cuantitativo, también existen diferencias en la magnitud de la hiperactividad inducida por las diversas manipulaciones experimentales. Así, los animales mantenidos en aislamiento social despliegan de 90 a 300% más actividad que los agrupados (115), y la actividad locomotora en las ratas lesionadas por varios medios físicos puede aumentar hasta un 95% en relación a los controles (66). En contraste, los lesionados con 6-hidroxiopamina sólo despliegan 20% más actividad que los animales control (91,92).

Algunos autores señalan que los intentos para crear un modelo animal equivalente del síndrome clínico han sido frustrantes y que tales modelos sólo han generado resultados confusos e inconsistentes; asimismo, que ninguno de ellos cumple con los criterios básicos de un modelo experimental del síndrome clínico (93). Sin embargo, el análisis de estos modelos permite conocer las diferentes líneas de pensamiento en relación al problema, así como las limitaciones y restricciones de cada abordaje experimental. Además, no puede desconocerse su contribución a la evolución de los conceptos actuales del síndrome.

4) Con excepción de dos grupos de investigadores que han utilizado perros (6,18), casi todos los modelos animales del síndrome utilizan roedores: ratas (66,93,105,115) y ratones (1,35,83).

5) En general, para validar la utilidad de un modelo experimental se ha pretendido que los anfetamínicos reviertan o disminuyan la actividad locomotora aumentada o el signo o síntoma anormal del modelo. Los resultados han sido muy

variables. Shaywitz reportó que la d-anfetamina y metilfenidato disminuyen la hiperactividad de ratas pretratadas con 6-hidroxidopamina intracisternal (92), efecto que no fue reproducido por otros autores (68). Silbergeld y Goldberg también observaron que la d-anfetamina disminuye la hiperactividad de ratones intoxicados con plomo (98) y Weinstock y cols. (115) observaron un efecto semejante después de la administración crónica de d-anfetamina en ratas cuya hiperactividad fue inducida por aislamiento social. Sin embargo, Sahakian, en un modelo semejante, pero en el que la hiperactividad fue evaluada a través de un medio automatizado, no observó la reducción selectiva de la actividad locomotora después de la administración de estimulantes de sistema nervioso central, aunque sí un aumento de la estereotipia (86). Por otro lado, otros autores han reportado que existe una correlación inversa entre actividad locomotora y efecto de la d-anfetamina en ratones maduros (35). Sin embargo, en ratas de diversas cepas, con diferentes niveles de actividad basal, la d-anfetamina aumenta la actividad locomotora y en ningún caso la disminuye (88,89,97). También se ha reportado que la d-anfetamina mejora la ejecución en perros entrenados y que disminuye la excitabilidad neural, expresada como una disminución en la susceptibilidad a convulsiones mioclónicas en ratones (1). Asimismo, que el metilfenidato, administrado durante 23 semanas, inhibe la conducta de rotación de ratones (83).

Para un análisis más completo del modelo de hiperactividad propuesto en este trabajo, es necesario considerar específicamente los modelos que emplean animales

seleccionados de la población normal, en los que las alteraciones conductuales se presentan espontáneamente (8,35,83) y no son producto de manipulaciones experimentales. En este caso, las especies empleadas por los investigadores, en general, son roedores, con excepción de un grupo que describió ciertas características conductuales en perros de la raza Telomian-Beagle susceptibles de modificación por d- anfetamina (8). En las cepas mutantes de ratones Whirler que exhiben conducta de rotación, sordera y, en general, inquietud, nerviosismo y excitabilidad, que se han atribuido a degeneración laberíntica, lesiones del sistema nervioso central y enfermedad del tallo cerebral, el metilfenidato disminuye la conducta de rotación (83). Sin embargo, esta conducta de rotación semeja más una estereotipia (80). Es claro que este modelo de "cepas neurológicas" involucra daño cerebral estructural, en algunos casos severo, como agenesia cerebelar, lo que impide su analogía con el síndrome clínico en cuyo caso la evidencia de daño orgánico es escasa, indirecta y no siempre demostrable.

En otro modelo reportado se emplean ratones hembras de la cepa CF-1, habituados durante 7 días a una caja de actividad locomotora equipada con fotoceldas; el día 8 se administra el fármaco en estudio (35). Los autores de este modelo señalan una correlación inversa entre la actividad locomotora registrada el día 7 con la observada bajo el efecto de d-anfetamina. Sin embargo, las dosis efectivas del estimulante fueron extremadamente altas (mayores de 5 mg), capaces de producir estereotipia. Por otro lado, no describen la actividad locomotora más alta en términos cuantitativos absolutos, excepto para una dosis, y sólo refieren el cociente de actividad

locomotora entre el 7o. y el 8avo. día, es decir en términos relativos. Sólo se puede inferir (se trata de una comunicación breve muy incompleta) que existe relación entre las dosis de d-anfetamina y la actividad locomotora. Los autores de este modelo concluyeron que la acción sedante de las anfetaminas en el síndrome clínico puede ser menos "paradójica" y más consistente con los principios establecidos por la farmacología conductual.

Considerando todo lo anterior, el modelo experimental que aquí se propone puede representar algunas ventajas sobre los desarrollados por otros autores, especialmente porque la hiperactividad sólo es observada en un porcentaje limitado de la población y no es producto de manipulaciones experimentales.

Por otro lado, en la segunda fase de este estudio se pudo demostrar que la d-anfetamina aumenta en forma dosis-dependiente la actividad locomotora del ratón. El efecto locomotor fue relativamente modesto con dosis muy bajas (1 mg/kg) y muy intenso con dosis moderadas (4 mg/kg). Estos cambios y la magnitud de los mismos son semejantes a los reportados por otros autores (89). Se sabe que con dosis más altas (mayores de 10 mg/kg) la d-anfetamina inhibe la actividad locomotora. Por lo anterior, se ha señalado que la curva dosis-respuesta a este fármaco tiene forma de "U" invertida (89). Esta disminución de la actividad locomotora se atribuye a estereotipia, que es la ejecución de movimientos poco amplios (acicalamiento, rotación y masticatorios) y repetitivos, la cual sustituye a los movimientos de desplazamiento (74,79). Esta disminución de la actividad locomotora no guarda relación con el efecto "paradójico" de la d-anfetamina, el cual se observa con dosis relativamente pequeñas, y sólo debe interpretarse como la

manifestación tóxica de dosis excesivamente altas.

Desde hace varias décadas los estudios bioquímicos y farmacológicos han demostrado que los efectos estimulantes de la amfetamina son dependientes de su interacción con las catecolaminas, dopamina y noradrenalina (34,36,87,106). Uno de los efectos conductuales más sobresalientes de la amfetamina en los roedores es la hiperactividad locomotora que se ha atribuido a la liberación de catecolaminas inducida por el fármaco (43). La evidencia disponible, ha permitido relacionar el aumento en la neurotransmisión catecolaminérgica con los efectos estimulantes de la amfetamina a través de los siguientes mecanismos: a) promoviendo la liberación del neurotransmisor desde la terminación neuronal; b) bloqueando la inactivación del transmisor liberado mediante inhibición de la recaptura y c) aumentando la disponibilidad del transmisor liberable mediante inhibición de la monoaminooxidasa. Cada uno de estos mecanismos ha sido considerado, en diferentes momentos, el principal responsable de la acción del fármaco (48). Por otra parte, ha sido expresado que tanto el sistema noradrenérgico como el sistema dopaminérgico pueden ser responsables de la actividad locomotora espontánea e inducida por fármacos en animales (33). La amplia distribución del sistema de fibras noradrenérgicas (61), sugiere que la noradrenalina puede actuar como un neuromodulador. Esto es, la noradrenalina puede ajustar la transmisión sináptica más que transmitir mensajes neurales precisos para efectos específicos. En contraste, las vías y receptores dopaminérgicos tienen una distribución más restringida y aproximadamente el 80% de toda la dopamina cerebral se encuentra en el sistema nigroestriatal y el resto en

el sistema mesolímbico (33).

Los efectos estimulantes centrales de la amfetamina parecen asociados a un aumento en la liberación de dopamina cerebral, mientras que la norepinefrina juega sólo un papel secundario y poco importante (19,31,61). Algunos estudios han mostrado que el aumento en la actividad locomotora inducido por amfetamina está mediada preferentemente por la liberación de dopamina y no de norepinefrina (30,81) mientras que otros sostienen que la inhibición en la captación de norepinefrina es más importante (64,101). Experimentos en animales han mostrado que el síndrome conductual inducido por amfetamina, que incluye aumento de la actividad locomotora y el inicio de un patrón estereotipado de movimientos (74) es eliminado por antagonistas dopaminérgicos (63), lesión de las neuronas dopaminérgicas centrales (21,31,41) y por inhibición de la síntesis de dopamina (25,122). La amfetamina libera dopamina de tejido cerebral rico en dopamina cuando se le incuba in vitro y cuando se le perfunde in vivo (60,123). Se postula que el efecto estimulante de la actividad locomotora de la amfetamina es consecuencia de la liberación de dopamina en el nucleus accumbens; mientras que la estereotipia está mediada por aumento de la liberación de dopamina en el estriado (90).

En el análisis de los resultados que aquí se reportan también deben considerarse los efectos de la administración intraperitoneal de solución salina. Se observó que esta manipulación experimental tiende a disminuir la actividad locomotora promedio de los ratones, efecto previamente reportado por otros autores (22,54,78), y que en nuestros estudios dió lugar a un aumento y un cambio en el signo del sesgo de la curva

de distribución de frecuencias, dato para el cual no se encontraron antecedentes. El hecho de que la curva de distribución de frecuencias esté sesgada a la derecha, y que haya más probabilidades de encontrar animales hiperactivos, sugiere la presencia de sujetos más reactivos. El efecto de la inyección intraperitoneal de solución salina sobre la actividad locomotora parece más dependiente de la asociación manipulación-inserción de la aguja, que de la simple manipulación sin inyección (22), o de la composición de la solución inyectada (54). Cabe subrayar que el efecto hipomotor de la inyección intraperitoneal de solución salina fue más notable en los animales hiperactivos y que parece guardar relación con la actividad basal (Fig. 13), ya que fue muy discreto en los normoactivos y produjo cierta hiperactividad en los hipoactivos. En el caso de los animales hiperactivos, tal efecto podría atribuirse a alguno de los siguientes factores: a) habituación y disminución de la actividad locomotora por la proximidad de ambos registros (carry-over effect) (45); b) mayor susceptibilidad de este tipo de animales a las influencias externas. Resulta aventurado suponer que se trata de un efecto placebo, semejante al que se aprecia en los niños hiperactivos a la administración de una sustancia inerte.

Por otro lado, el análisis de los efectos de la d-anfetamina sobre poblaciones específicas (hipoactivos, normoactivos, hiperactivos) reveló datos interesantes. Se pudo demostrar que la magnitud del cambio en la actividad locomotora producida por el estimulante guarda relación estrecha e inversa con la actividad basal. En los animales hipoactivos la d-anfetamina produjo incrementos del orden de 100 (1 mg) a 500 (4

mg) por ciento sobre la actividad basal. En contraste, en los animales hiperactivos la dosis baja de anfetamina (1 mg) no modificó o disminuyó ligeramente la actividad basal y el incremento observado con la dosis alta (4 mg) sólo fue del orden de 70%. El que la magnitud de la respuesta a estímulo químico guarde relación con el nivel previo de un parámetro biológico no es novedoso, pero nuestros resultados confirman plenamente dicha relación para la d-anfetamina y la actividad locomotora como ya ha sido reportado por otros autores (79,80) que utilizan roedores.

El análisis del efecto de la anfetamina sobre la actividad locomotora de los animales clasificados como hiperactivos no revela la existencia del llamado efecto paradójico. Sólo la dosis más baja disminuyó la actividad locomotora en este grupo cuando se le compara con la actividad basal. Sin embargo, dicha disminución no es significativa ni convincente. Por ello fue necesario recurrir a los registros individuales, en los que se observó que 4/6, 1/6 y 1/6 animales respondieron con hipoactividad a la administración de d-anfetamina (1, 2 y 4 mg/kg, respectivamente). En atención al número reducido de observaciones, tampoco consideramos estos datos como indicativos de efecto paradójico. Sólo los aceptamos como fundamento para desarrollar una investigación más amplia, ya que no puede menospreciarse su analogía con la variabilidad tan considerable de la respuesta que se presenta en la clínica con la administración de d-anfetamina.

Por otro lado, también es posible que el llamado efecto paradójico de la d-anfetamina o de cualquier otro estimulante solo se revele con la administración crónica (113) o bien que

dicho efecto requiere del uso de cepas con mayor sensibilidad al efecto de las anfetaminas.

Finalmente, la menor susceptibilidad de los animales hiperactivos al efecto locomotor de la d-anfetamina es un argumento a favor de esta primera aproximación al desarrollo de un modelo que representa una alternativa interesante para el análisis experimental del trastorno por déficit de atención con hiperactividad que se presenta en los niños. Es necesario determinar si los animales hiperactivos tienen, además, dificultades de aprendizaje y son hiperreactivos. Estos serán los objetivos de estudio de los futuros experimentos.

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

IV. C O N C L U S I O N E S

1. La actividad locomotora de los ratones de las cepas Taconic, C57- Black y CD-1 es muy variable y su distribución adquiere una forma acampanada, relativamente normal, con un sesgo discreto, cuyo signo depende de la cepa estudiada.

2. El análisis de los resultados reveló la existencia de animales cuya actividad locomotora es considerablemente inferior o mayor a la media de la población estudiada.

3. La magnitud del efecto locomotor de la d-anfetamina es claramente dependiente de la dosis.

4. La magnitud del efecto locomotor de la d-anfetamina guarda una relación inversa con la actividad basal.

5. Los resultados globales de este estudio revelan la posibilidad de que los animales espontáneamente hiperactivos puedan ser empleados como modelo para el análisis experimental del trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Sin embargo, los resultados reportados sólo deben apreciarse como una primera aproximación en esa dirección.

6. La validación del modelo propuesto requiere de estudios adicionales.

V. B I B L I O G R A F I A

1. Alpern, H.P. y Greer, C.A.: A dopaminergic basis for the effects of amphetamine on a mouse "preadolescent hyperkinetic" model. *Life Sci.* 21: 93- 96, 1977.
2. American Academy of Pediatrics. Committee on children with disabilities y Committee on drugs: Medication for children with an attention deficit disorder. *Pediatrics* 80 (5): 758- 760, 1987.
3. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 2a. ed. Washington, D.C. American Psychiatric Press, 1968.
4. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3a. ed. Washington, D.C. American Psychiatric Press, 1980.
5. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3a. ed. revisada. Washington, D.C. American Psychiatric Press, 1987.
6. Bareggi, S.R., Becker, R.E., Ginsburg, B., y Genovese, E.: Paradoxical effect of amphetamine in an endogenous model of the hyperkinetic syndrome in a hybrid dog: correlation with amphetamine and p- hydroxyamphetamine blood levels. *Psychopharmacology* 62: 217-224, 1979.
7. Barkley, R.A.: A review of stimulant drug research with hyperactive children. *J. Child Psychol. Psychiat.* 18: 137- 165, 1977.
8. Barkley, R.A. y Cunningham, C.E.: The effects of methylphenidate on the mother - child interaction of hyperactive children. *Arch. Gen. Psychiat.* 38: 201- 208, 1979.
9. Bond, N.W.: Animal models in Psychopathology: An introduction. En: "Animal Models in Psychopathology". Academic Press, Australia 1984. pp.1 -21.
10. Bradley, C.: The behavior of children receiving benzedrine. *Am. J. Psych.* 94: 557- 585, 1937.
11. Cantwell, D.P.: Psychiatric illness in the families of hyperactive Children. *Arch. Gen. Psychiat.* 27: 414-7, 1972.
12. Cantwell, D.: The hyperactive child. Diagnosis, Management and Current Research. Spectrum, New York, 1975.
13. Cepeda, M.L.: Neuropharmacological management of childhood behavior disorders. En: *Neuropharmacology of Central Nervous System and Behavioral Disorders*. Capitulo 9. Academic Press, Inc. 1981.

14. Ciaranello, R.D., Barchas, R., Kessler, S. y Barchas, J.D.: Catecholamines: Strain differences in biosynthetic enzyme activity in mice. *Life Sci.* 11 Part 1: 565- 572, 1972.
15. Clements, S.D. y Peters, J.E.: Minimal brain dysfunctions in the school-aged child. *Arch. Gen. Psychiatry* 81: 185- 187, 1962.
16. Codd, J.A. Hyperactive children: Problems, issues and Approaches. *N.Z. Med. J.* 88: 333- 336, 1978.
17. Cole, S.D.: Hyperkinetic children: the use of stimulant drugs evaluated. *Am. J. Orthopsychiat.* 45: 28- 37, 1975.
18. Corson, S.A., Corson, E.O'L., Kirilouk, V. y Arnold, L.E.: Tranquillising effects of d-amphetamine on hyperkinetic untrainable dogs. *Fed. Proc.* 30: 72, 1971.
19. Costa, E., Gropetti, A. y Naimzada, M.: Effects of amphetamine on the turnover rate of brain catecholamines and motor activity. *Brit. J. Pharmacol.* 44: 742-751, 1972.
20. Cowart, V.S.: The Ritalin controversy: what's made this drug's opponents hyperactive?. *J.A.M.A.* 259 (17): 2521- 2523, 1988.
21. Creese, I., e Iversen, S.D.: Blockade of amphetamine induced motor stimulation and stereotypy in the adult rat following neonatal treatment with 6-hydroxydopamine. *Brain Res.* 55: 369-382, 1973.
22. Davis, W.M., King, W.T. y Babbini, M.: Placebo effect of saline on locomotor activity in several strains of mice. *J. Pharm. Sci.* 56 (10): 1347-9, 1967.
23. de la Burde, B. y Choate, M.S.: Does asymptomatic lead exposure in children have latent sequelae? *J. Pediat.* 81: 1088-1091, 1972.
24. de la Burde, B. y Choate, M.S.: Early asymptomatic lead exposure and development at school age. *J. Pediat.* 87: 638- 642, 1975.
25. Dominic, J.A. y Moore, K.E.: Acute effects of alfa-methyltyrosine on brain catecholamines and on spontaneous and amphetamine stimulated motor activity in mice. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 178: 166-176, 1988.
26. Dunnett, C.W.: A multiple comparison procedure for comparing several treatments with a control. *J. Amer. Statist. Assoc.* 50: 1096- 1121, 1955.
27. Eastgate, S.M., Wright, J.J. y Werry, J.S.: Behavioural effects of methylphenidate in 6- hydroxydopamine treated neonatal rats. *Psychopharmacol.* 58: 157- 159, 1978.
28. Ebaugh, F.G. Neuropsychiatric sequelae of acute epidemic encephalitis in children. *Am. J. Dis. Child.* 25: 89- 97, 1923.

29. Epstein, L.C., Lasagna, L., Conners, C.K. y Rodríguez, M: Correlation of dextroamphetamine excretion and drug response in hyperkinetic children. *J. Ner. Ment. Dis.* 146: 136- 146, 1968.
30. Feigenbaum, J.J., Yanai, J. y Blass, R.: The role of dopamine and norepinephrine uptake inhibition in mediating the action of d-amphetamine induced locomotor activity. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 35: 333- 335, 1982.
31. Fibiger, H.C., Fibiger, H.P., y Zis, A.P.: Attenuation of amphetamine induced locomotor stimulation and stereotypy by 8-hydroxydopamine in the rat. *Brit. J. Pharmacol.* 47: 683- 692, 1973.
32. Fink, J.S. y Reis, D.J.: Genetic variations in midbrain dopamine cell number: Parallel with differences in responses to dopaminergic agonists and in naturalistic behaviors mediated by central dopaminergic systems. *Brain Res.* 222: 335, 1981.
33. Fishman, R., Feigenbaum, J.J., Yanai, J., y Klawans, H.L.: The relative importance of dopamine and norepinephrine in mediating locomotor activity. *Progr. Neurobiol.* 20: 55-86, 1983.
34. Fuxe, K., y Ungerstedt, U.: Histochemical, biochemical and functional studies on central monoamine neurons after acute and chronic amphetamine administration. En: *International symposium on amphetamines and related compounds.* Ed. por Costa, E. y Garattini, S. Raven Press, N. York. pp. 257- 266. 1970.
35. Glick, S.D. y Miloy, S.: Rate- dependent effects of d-amphetamine on locomotor activity in mice: possible relationship to paradoxical amphetamine sedation in minimal brain dysfunction. *Eur. J. Pharmacol.* 24: 266- 268, 1973.
36. Glowinski, J.: Effects of amphetamine on various aspects of catecholamines metabolism in the central nervous system of the rat. En: *International symposium on amphetamines and related compounds.* Ed. por Costa, E. y Garattini, S. Raven Press, N. York, pp.301- 317. 1970.
37. Goldstein, A.: *Quantitative Data.* En: *Biostatistics. An introductory Text.* Macmillan Co. N. York, 1964.
38. Green, L. y Warshauer, D.: A note on the "paradoxical" effect of stimulants on hyperactivity with reference to the rate-dependency effect of drugs. *J. Nerv. Ment. Dis.* 169 (3): 196- 198, 1981.
39. Hano, J., Vetulani, J., Sansone, M. y Oliverio, A.: Effect of clonidine, amphetamine, and their combinations on the locomotor activity of CD- 1 and C57BL/6 mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 9: 741- 746, 1978.
40. Heimste, D.M. y Seeman, P.: Amphetamine-induced hypolocomotion in mice with more brain D2 dopamine receptors. *Psychiat. Res.* 7: 351-359, 1982.

41. Hollister, A.S., Breese, G.R. y Cooper, B.R.: Comparison of tyrosine hydroxylase and dopamine-beta-hydroxylase inhibition with the effects of various 6-hydroxydopamine treatments on d-amphetamine induced motor activity. *Psychopharmacology* 38: 1-18, 1974.
42. Izazola- Conde, C., García, E., Mata- Moreno, E. y Rodríguez, R.: Quantitative and temporal characteristics of photocell measured locomotor activity in a sample of mice. *Proc. West. Pharmacol. Soc.* 26: 269- 272, 1983.
43. Kelly, P.H.: Drug-induced motor behavior. En: *Handbook of Psychopharmacology*, Vol. 8. Ed. por Iversen, L.L., Iversen, S.D. y Snyder, S.H. Raven Press, N.York. pp.295-331. 1977.
44. Kempf, E., Greilzamer, J., Mack, G. y Mandel, P.: Correlation of behavioural differences in three strains of mice with differences in brain amines. *Nature* 247: 483- 485, 1974.
45. Kinnard, J.W. y Watzman, N.: Techniques utilized in the evaluation of psychotropic drugs on animal activity. *J. Pharmacol. Sci.* 65: 995- 1012, 1966.
46. Kitahama, K. y Valatz, J.L.: Strain differences in amphetamine sensitivity in mice. *Psychopharmacology* 66: 189-194, 1979.
47. Knobloch, H. y Pasamanick, B.: Syndrome of minimal cerebral damage in infancy. *J.A.M.A.* 170 (12): 106- 109, 1959.
48. Kuczenski, R.: Biochemical actions of amphetamine and other stimulants. En: *Stimulants: Neurochemical, Behavioral and Clinical Perspectives*. Ed. por Creese, I. Raven Press, N.York. pp. 31- 61, 1983.
49. Laufer, M. y Denhoff, E.: Hyperkinetic behavior syndrome in children. *J. Pediat.* 50: 463- 474, 1957.
50. Mannuzza, S. y Gittleman, R.: The adolescent outcome of hyperactive girls. *Psychiat. Res.* 13:19- 29, 1984.
51. Mata, E. Comunicación personal.
52. Mc Daniel, K. D.: Pharmacological treatment of psychiatric and neurodevelopmental disorders in children and adolescents (part I). *Clin. Pediat.* 25: 65- 71, 1986.
53. Mc Bride, M.C.: An individual double- blind crossover trial for assessing methylphenidate response in children with an attention deficit disorder. *J. Pediat.* 112: 137- 145, 1988.
54. Meier, G.W.: Suppression of activity following physiological saline injection: still more variables. *Psychol. Rep.* 11: 333- 4, 1962.
55. Méndez, I.: Comparación de medias de población. *Comunicaciones Técnicas, Serie Azul, Núm. 3. IIMAS-UNAM.* 1976.

56. Mental Health Committee, Canadian Paediatric Society: Hyperactivity in children. *Can. Med. Assoc. J.* 139 (6): 211-212, 1988.
57. Millichap, J.G.: Drugs in the management of minimal brain dysfunction. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 205: 321- 334, 1973.
58. Millichap, J. G., Aymat, F., Sturgis, L.H., Larsen, K.W. y Egan, R.A.: Hyperkinetic behavior and learning disorders.III. Battery and neuropsychological tests in controlled trial of methylphenidate. *Am. J. Dis. Child.* 118: 235- 248, 1988.
59. Millichap, J.G. y Johnson, F.K.: Methylphenidate in hyperkinetic behavior: relation of response to degree of activity and brain damage. En: *Clinical Use of Stimulant Drugs in Children*. Ed. por Conners, C.K. Excerpta Medica, Amsterdam. 1974.
60. Moore, K.E.: Amphetamines: biochemical and behavioural actions in animals. En: *Handbook in Psychopharmacology*. Vol.II. Ed. por Iversen, L.L., Iversen, S.D. y Snyder, S.H. Plenum Press, N. York. pp. 41-98. 1978.
61. Moore, R.Y. y Bloom, F.E.: Central catecholamine and neuron systems: Anatomy and physiology of the norepinephrine and epinephrine systems. *Ann. Rev. Neurosci.* 2: 113- 168, 1979.
62. Neave, H.R. y Worthington, P.L.: Goodness of fit tests. En: *Distribution-free tests*. Unwin- Hyman, Boston, pp. 100- 108, 1988.
63. Niemegeers, C.J.E. y Janssen, P.A.J.: A systematic study of the pharmacological activities of dopamine antagonists. *Life Sci.* 24: 2201- 2216, 1979.
64. North, R., Harick, S. y Snyder, S.: Amphetamine isomers: Influences on locomotor and stereotyped behavior of cats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2: 115- 118, 1974.
65. Norton, S.: Amphetamine as a model for hyperactivity in the rat. *Physiol. Behav.* 11: 181- 186, 1973.
66. Norton, S., Mullenix, P. y Culver, B.: Comparison of the structure of hyperactive behavior in rats after brain damage from X- irradiation, carbon monoxide and pallidal lesions. *Brain Res.* 116: 49- 67, 1978.
67. Oades, R.D.: Attention deficit disorder with hyperactivity (ADHD): the contribution of catecholaminergic activity. *Progr. Neurobiol.* 29: 385- 391, 1987.
68. Pappas, B.A., Gallivan, J.V., Dugas, T., Saari, M. e Ings, R.: Intraventricular 6-hydroxydopamine in the newborn rat and locomotor responses to drugs in infancy: No support for the dopamine depletion model of minimal brain dysfunction. *Psychopharmacology* 70: 41-46, 1980.
69. Pearson, K. ref. por: Mills, F.C. En: *Statistical Methods*. Capitulo 5. Pitman & Sons, Ltd. Londres. 1955. p.131

70. Pickering, G.W.: The arterial pressure in the population at large and its relationship to age: a consideration of "normal" and "high" blood pressure. En: High Blood Pressure. Capitulo 8. Grunne & Stratton, New York, 1955. pp.154-183.
71. Porrino, L., Rapoport, J. y Behar, D., Sceery, W., Ismond, D.R. y Bunney, W.E.: A naturalistic assessment of the motor activity of hyperactive boys. Arch. Gen. Psychiat. 40: 681- 687, 688-693, 1983.
72. Prechtl, H. F. R. : Minimal brain dysfunction syndrome and the plasticity of the nervous system. Adv. biol. Psychiat. 1:98-105, 1978.
73. Randrup, A. y Munkvad, I.: Stereotyped activities produced by amphetamine in several animal species and man. Psychopharmacology 11: 300- 310, 1967.
74. Randrup, A. y Munkvad, I.: Pharmacology and physiology of stereotyped behaviour. J. Psychiatr. Res. 11: 1- 10, 1974.
75. Rapoport, J. L. y Ferguson, H. B.: Biological validation of the hyperkinetic syndrome. Develop. Med. Child Neurol. 23: 687-692, 1981.
76. Rapoport, J. L., Buchsbaum, M.S., Zahn, T.P., Ludlow, C., Mikkelsen, E.J.: Dextroamphetamine: cognitive and behavioral effects in normal prepubertal boys. Science 199: 560- 563, 1978.
77. Reiter, L.: Use of activity measures in behavioral toxicology. Environ. Hlth. Perspec. 28: 9- 20, 1978.
78. Riffes, W.H., Wilcox, R.E. y Smith, R.V.: Modification of drug-induced behavioral arousal by preinjection routines in mice. Psychopharmacology 63: 1- 5, 1979.
79. Robbins, T.W.: A critique of the methods available for the measurement of spontaneous motor activity. En: Handbook of Psychopharmacology, Sec. 2 Vol. 7. Ed. por L.L. Iversen, J.D. Iversen y S.H. Snyder. N. York. Plenum Press. 1977.
80. Robbins, T. W. y Sahakian, B.J.: "Paradoxical" effects of psychomotor stimulant drugs in hyperactive children from the standpoint of behavioural pharmacology. Neuropharmacology 18: 931-950, 1979.
81. Roberts, D.C.S., Zis, A.P. y Fibiger, H.C.: Ascending catecholamine induced locomotor activity: importance of dopamine and norepinephrine. Brain Res. 93: 441- 454, 1975.
82. Rutter, M., Graham, P., y Yule, W.: A neuropsychiatric study in childhood. Clinics in Developmental Medicine. Nos. 35/ 36. Lippincott Co. 1970.
83. Sackler, A.M. y Weltman, A.S.: Effects of methylphenidate on whirler mice: an animal model for hyperkinesis. Life Sci. 37: 425-431, 1985.

84. Safer, D.J.: A familial factor in minimal brain dysfunction. *Behav. Genet.* 3: 175- 186, 1973.
85. Safer, D.J. y Krager, J.M.: A survey of medication treatment for hyperactive/ inattentive students. *J.A.M.A.* 260 (15): 2256- 2258, 1988.
86. Sahakian, B.J., Robbins, T.W. Morgan, M.J., e Iversen, S.D.: The effects of psychomotor stimulants on locomotor activity and stereotypy in socially deprived and control rats. *Brain Res.* 84: 195- 205, 1975.
87. Scheel-Krüger, J.: Comparative studies of various amphetamine analogues demonstrating different interactions with the metabolism of the catecholamines in the brain. *Eur. J. Pharmacol.* 14: 47- 59, 1971.
88. Segal, D.S., Geyer, M.A. y Weiner, B.E.: Strain differences during intraventricular infusion of norepinephrine: possible role of receptor sensitivity. *Science* 199: 301- 303, 1975.
89. Segal, D.S., Kuczenski, R., y Mandell, A.J.: Strain differences in behavior and brain tyrosine hydroxylase activity. *Behav. Biol.* 7: 75- 81, 1972.
90. Sharp, T., Zetterström, T., Ljungberg, T. y Ungerstedt, U.: A direct comparison of amphetamine-induced behaviours and regional brain dopamine release in the rat using intracerebral dialysis. *Brain Res.* 401: 322- 330, 1987.
91. Shaywitz, B.A., Yager, R.D. y Klopper, J.H.: Selective brain dopamine depletion in developing rats: An experimental model of minimal brain dysfunction. *Science* 191: 305- 308, 1976 a.
92. Shaywitz, B.A., Yager, R.D., Klopper, J.H. y Gordon, J.W.: Paradoxical response to amphetamine in developing rats treated with 6- hydroxydopamine. *Nature* 281: 153- 155, 1976 b.
93. Shaywitz, S.E., Cohen, F.J. y Shaywitz, B.A.: The biochemical basis of minimal brain dysfunction. *J. Pediat.* 92: 179- 187, 1978.
94. Shaywitz, S.E. y Shaywitz, B.A.: Increased medication use in attention- deficit hyperactivity disorder: regressive or appropriate? *J.A.M.A.* 260 (15): 2270-2272, 1988.
95. Shekim, W.O., Javald, J., Dekirmenhan, H., Chapel, J.L. y David, J.M.: Effects of d-amphetamine on urinary metabolites of dopamine and norepinephrine in hyperactive boys. *Am. J. Psychiat.* 139: 485- 488, 1982.
96. Shetty, T. y Chase, T.: Central monoamines and hyperkinesis of childhood. *Neurol.* 28: 1000- 1002, 1976.
97. Silbergeld, E.K.: Neuropharmacology of hyperkinesis. En: *Current Developments in Psychopharmacology*. Vol. 4. Ed. por Essman, W.B. y Valzelli, L. Spectrum Pub. N.York. 1978.

98. Silbergeld, E. K. y Goldberg, A.M.: Animal models of hyperactivity. Eni: *Animal Models in Psychiatry and Neurology*. Ed. por Hanin, I. y Usdin, E. Pergamon Press, Oxford, 1977.
99. Simon, P., Larousse, C., y Boissier, J.R.: Behavioral pharmacology of p- chloroamphetamine, comparison with amphetamine. Eni: *Amphetamines and Related Compounds*. Ed. por E. Costa y S. Garattini. Raven Press, N. York. 1970.
100. Skolnik, P. y Daly, J.W.: Norepinephrine- sensitive adenilate cyclases in rat brain: relation to behavior and tyrosine hydroxylase. *Science* 184: 175- 177, 1974.
101. Snyder, S., Taylor, K., Coyle, J. y Meyerhoff, J.: The role of brain dopamine in behavioral regulation and the actions of psychotropic drugs. *Am. J. Psychiatr.* 127: 199- 207, 1970.
102. Solanto, M.V. y Conners, C.K.: A dose- response and time- action analysis of autonomic and behavioral effects of methylphenidate in attention deficit disorder with hyperactivity. *Psychophysiology* 19: 858- 867, 1982.
103. Solanto, M.V.: Neuropharmacological basis of stimulant drug action in attention deficit disorder with hyperactivity: a review and synthesis. *Psychol. Bull.* 95 (3): 387- 409, 1984.
104. Stewart, M.A.: Hyperactive children. *Sci. Am.* 222: 94- 98, 1970.
105. Stinus, L., Gaffori, G., Simon, F., y Le Moal, M.: Small doses of apomorphine and chronic administration of d- amphetamine reduce locomotor activity produced by radiofrequency lesions of dopaminergic A10 neurons area. *Biol. Psychiat.* 12: 719- 732, 1977.
106. Stolk, J.M. y Rech, R.H.: Antagonism of d- amphetamine by alpha- methyl- l- tyrosine: Behavioural evidence for the participation of catecholamine stores and synthesis in the amphetamine stimulant response. *Neuropharmacology* 9: 249- 263, 1970.
107. Strauss, A.A. y Lehtinen, L.E.: *Psychopathology and Education in the Brain Injured Children*. New York, Grune and Stratton, 1947.
108. Sykes, D.H., Douglas, V.I., Weiss, G. y Minde, K.K.: Attention in hyperactive children and the effect of methylphenidate (Ritalin). *J. Child Psychol. Child. Psychiat.* 12: 129- 139, 1971.
109. Thorley, G.: Hyperkinetic syndrome of childhood: Clinical characteristics. *Brit. J. Psychiat.* 144: 16- 24, 1984.
110. Tiplady, B., Killian, J.J., y Mandel, P.: Tyrosine hydroxylase in various brain regions of three strains of mice differing in spontaneous activity, learning ability and emotionality. *Life Sci.* 18: 1065, 1976.

111. Ullmann, R.K. y Sleator, E. K. : Responders, nonresponders, and placebo responders among children with attention deficit disorder. *Clinical Pediatrics* 25 (12): 594- 599, 1986.
112. Velasco, R. : El niño hiperquinético. Ed. Trillas. México, D. F. 1977.
113. Vidrio, H.: Cardiovascular effects of methamphetamine in dogs treated chronically with the amine. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 4: 326- 329, 1982.
114. Watzman, N., Barry III, H., Kinnard, W.J. y Buckley, J.: Repeated test of mice in the photocell activity cage after different time intervals. *J. Pharm. Sci.* 55: 518-521, 1966.
115. Weinstock, M., Speiser, Z., y Ashkenazi, R.: Changes in brain catecholamine turnover and receptor sensitivity induced by social deprivation in rats. *Psychopharmacology* 56: 205- 209, 1978.
116. Weiss, G. y Hechtman, L.: The hyperactive child syndrome. *Science* 205: 1348- 1354, 1979.
117. Wender, P. H.: Some speculations concerning a possible biochemical basis of minimal brain dysfunction. *Life Sci.* 14: 1605-1621, 1974.
118. Wender, P. H.: Hypothesis for a possible biochemical basis of minimal brain dysfunction. En: *Neuropsychology of Learning Disorders*. Eds. R. M. Knights y D.J. Baker. University Park Press: Baltimore. 1976.
119. Wender, P.H., Wood, D. y Reimherr, F.: Studies in attention deficit disorder, residual type (minimal brain dysfunction in adults). *Psychopharmac. Bull.* 21: 18- 20, 1984.
120. Werry, J., Hinde, K., Guzman, A., Weiss, G., Dogan, K. y Hoy, E.: Neurological status compared with neurotic and normal children. *Am. J. Orthopsychiat.* 42: 441- 451, 1972.
121. Whalen, C.K. and Henker, B.: Psychostimulants and children: A review and analysis. *Psychol. Bull.* 83: 1113- 11130, 1976.
122. Wiessman, A., Koe, B.K., y Tenen, S.S.: Anti-amphetamine effects following inhibition of tyrosine hydroxylase. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 151: 339- 352, 1966.
123. Zetterström, T., Sharp, T., Marsden, C.A. y Ungerstedt, U.: In vivo measurement of dopamine and its metabolites by intracerebral dialysis: changes after d-amphetamine. *J. Neurochem.* 41: 1769- 1773, 1983.