

FARMACOLOGIA Y BIOQUIMICA DE LA HIPERQUINESIA INFANTIL

Dr. Víctor Uriarte*
Lic. Pedro Gracián Barrera**
Psic. Irma I. Lorenzo***

Introducción

El uso de medicamentos para la hiperquinesia infantil (1) no es un procedimiento terapéutico moderno sino que se remonta hasta Galeno. En esa época se prescribía opio, así como diversas bebidas que contenían alcohol. Durante la última parte del siglo pasado se estuvieron administrando bromuros y barbitúricos (Goodman y Gilman, 1970). La prescripción de estimulantes es producto del avance farmacológico de nuestro siglo y no simplemente de una moda terapéutica desarrollada por la propaganda de los laboratorios, como algunos autores han considerado erróneamente (Schrag y Divoky, 1975).

Este avance se inicia con Bradley en 1937, quien administró anfetaminas a niños portadores de diferentes patologías mentales con el objeto de disminuir la cefalea que se presenta durante varias horas o días después de extraerles el líquido cefalorraquídeo para estudios neumoencefalográficos. Como analgésico tuvo poco efecto, pero durante el tratamiento, el autor observó un efecto calmante así como una mejoría en la concentración durante las actividades que realizaban estos pacientes. Otros autores han venido a reforzar y a complementar esta afirmación (Burks, 1964; Conners y Eisenberg, 1963).

Efecto farmacológico

En algunos casos (25%) la medicación suscita una serie de cambios en el síndrome hiperquinético (Wender, 1971), y el estimulante parece tener un efecto altamente específico actuando no sólo como tranquilizante sino mejorando la atención, el arreglo personal, la conducta general, la relación familiar y escolar y disminuyendo la agresión. Esto quiere decir que se le podría comparar con la terapia de la insulina en el diabético o con el litio en la psicosis maniaco-depresiva. Debido a que tiene la capacidad de corregir las alteraciones básicas, se ha propuesto darle el nombre de "hipoanfetaminemia congénita" al síndrome hiperquinético. Como se ha demostrado en múltiples estudios (Gross y Wilson, 1974), esta especificidad terapéutica no se puede obtener con ningún otro de los medicamentos de los que disponemos actualmente en el armamentario psicofarmacológico, ya que ni los neurolépticos (NLP), ni los antidepresivos tricíclicos (ADT), ni los ansiolíticos, ni los anticomiciales producen una remisión de la sintomatología en forma tan espectacular y completa en el hiperquinético como lo hacen los estimulantes, pues el

individuo (en un 25% de los casos) regresa a una normalidad prácticamente absoluta mientras esté tomando el medicamento. Es importante destacar que el efecto del placebo en este síndrome es prácticamente igual a cero (Gross y Wilson, 1974), lo cual apoya la tesis de Wender sobre la especificidad terapéutica.

Esta especificidad nos hace pensar que la alteración en el síndrome hiperquinético ocurre en el sustrato que modifica el estimulante a nivel cerebral; de allí el enorme interés en profundizar en esta patología, así como en conocer más sobre este tipo de medicamentos. Valdría la pena aclarar que los psicoestimulantes son los compuestos más antiguos de la psicofarmacología contemporánea y a pesar de ello existen todavía grandes lagunas en el conocimiento de su efecto en los planos clínico, bioquímico y fisiológico.

Primeros intentos de localización cerebral

Partiendo de la observación clínica de que los niños hiperquinéticos son resistentes a regaños, castigos y gratificaciones, Wender (1971) consideró que en ellos existe una alteración en la capacidad para experimentar placer y dolor y correlacionó esta entidad patológica con los animales de experimentación, a los que se les había lesionado el haz medial telencefálico (*medial forebrain bundle*, MFB), los cuales desarrollaron una incapacidad para aprender por medio del castigo y de la recompensa, de tal manera que Wender propone que el niño hiperquinético tiene una alteración en el mismo sitio, que pudo ser provocada por una lesión perinatal, por una alteración enzimática-genética o por una causa psicológica en edad temprana.

En la rata con lesión en el MFB también puede observarse que tiene menos precaución para enfrentarse a los peligros así como una falta de ansiedad ante la anticipación de un estímulo doloroso en el condicionamiento clásico (Brady y Nauta, 1953). Esta conducta puede compararse con la impulsividad y la incapacidad para medir el peligro, característica del síndrome hiperquinético, por lo que en las historias clínicas se describen con frecuencia múltiples accidentes.

Para afirmar aún más este modelo de hiperquinesia, existe el hecho de que la administración de estimulantes corrige tanto la intrepidez del niño como la de la rata con lesión en el MFB, además de mejorar la capacidad para experimentar dolor y placer. Este hecho se demuestra en el siguiente experimento: Estimulando eléctricamente áreas cerebrales de placer (MFB) en animales de experimentación, se ha observado (Stein, 1966) que si se administran sustancias que elevan la noradrenalina (NA) y la dopamina (DA) cerebral, tales como las anfetaminas y los inhibidores de monoaminooxidasa (IMAO), se produce una

*Psiquiatra del Centro Psicopedagógico No. 1 (SEP). Profesor de Neuroquímica en la Maestría de Psicofisiología de la Facultad de Psicología, UNAM.

**Licenciado en Ciencias Químicas y Pasante de la Maestría de Psicofisiología de la Facultad de Psicología, UNAM.

***Licenciado en Psicología y Pasante de la Maestría de Psicofisiología de la Facultad de Psicología, UNAM.

facilitación de las respuestas de autoestimulación. Por otro lado, si se administra un inhibidor de la síntesis de NA, como la alfa-metil-tirosina, se puede observar una reducción masiva de la autoestimulación y si en seguida administramos anfetaminas, se restaura la frecuencia de autoestimulación (Poschel y Ninteman, 1966). Por consiguiente es válido pensar que existe una alteración en las aminas cerebrales de los niños con síndrome hiperquinético.

Inicio de la teoría dopaminérgica

A pesar de que las vías serotoninérgicas pasan por el MFB así como las de DA y NA (7), se ha descartado que la serotonina tenga una influencia primordial en la patología del síndrome hiperquinético tanto en los modelos animales (Tenen, 1967) como en el tratamiento medicamentoso en humanos, por lo que se ha considerado que las aminas involucradas en esta alteración son la DA y la NA (Fuxe y Hanson, 1967; Hanson, 1967).

Otro estudio que nos permite aproximarnos al conocimiento de las aminas involucradas en este trastorno, pero desde otra perspectiva, es el de la llamada "disección farmacológica" (Snyder, 1973), el cual se realizó con los isómeros de las anfetaminas. Al parecer, tanto la *d* como la *l* anfetamina facilitan el efecto dopaminérgico con la misma intensidad, mientras que la *d* facilita además el efecto noradrenérgico en forma importante. La manera como estas sustancias facilitan a la DA y a la NA es por medio del bloqueo de la recaptura (*reuptake*), provocando de esta manera un incremento del neurotransmisor, el cual estimula con mayor intensidad la neurona postsináptica. Probando los dos isómeros en el niño hiperquinético, se observó que la *d* anfetamina es ligeramente más efectiva (Arnold, 1972) o igual (Snyder, 1973) (2) a la *l*, por lo que se concluyó que el neurotransmisor involucrado en esta alteración del síndrome hiperquinético es predominantemente la DA, ya que si fuera la NA, el efecto terapéutico sería mayor con la *d* anfetamina. Más adelante profundizaremos en este punto.

Nuevos modelos animales

El modelo animal del síndrome hiperquinético aparentemente más completo, es el de Shaywitz (1976). Este autor administró 6-hidroxidopamina (6-OHDA) (3) a ratas recién nacidas, previo tratamiento con desimipramina, a fin de que la 6-OHDA no lesionara las vías noradrenérgicas (4). Bajo estas condiciones, los animales mostraron hiperquinesia y trastorno en el aprendizaje, mismos que duraron hasta la pubertad de la rata. La hiperquinesia pudo ser corregida con estimulantes del tipo de la dextroanfetamina. Esta similitud con el síndrome del niño hiperquinético no se había podido obtener con ningún modelo anterior. Incluso la dificultad de aprendizaje que persiste en el adulto humano también pudo observarse en las ratas adultas, de tal manera que este modelo, además de apoyar la hipótesis dopaminérgica de la hiperquinesia, también apoya su origen lesional. Valdría la pena mencionar el modelo animal realizado por Norton y cols. (1976) debido a que hicieron un interesante estudio conductual, subrayando además la enorme variedad de causas que pueden producir esta alteración. Demostraron que lesionando el cerebro de la rata *in utero* por medio de irradiación con rayos X, intoxicación con monóxido de carbono y destruyendo el *globus pallidus* con cirugía estereotáctica se producía un cuadro de hiperquinesia donde se obser-

van las siguientes conductas, semejantes a las observadas en el síndrome hiperquinético (6):

- a) Incremento de la frecuencia de la conducta exploratoria, así como decremento del tiempo que dedica a cada exploración.
- b) Disminución de la frecuencia y duración del acicalamiento (*Grooming*).
- c) Disminución de la frecuencia y el tiempo de atención.

Una de las aportaciones más interesantes que estos autores nos ofrecen, es el llamado análisis de la estructura de la conducta, donde varias actividades motoras se agrupan en conductas bien definidas como las tres descritas anteriormente. Es de notarse la similitud que existe entre el poco tiempo que pasa la rata acicalándose, con el desaliño que presenta el niño hiperquinético. Esta conducta no se había encontrado en los otros modelos.

Todos estos modelos apoyan la posibilidad de que las vías catecolaminérgicas estén involucradas en la alteración conocida como síndrome hiperquinético. De paso, mencionaremos otros modelos que no son tan acertados, pero que se han reportado en la literatura. Uno de ellos fue logrado en ratas por medio de la intoxicación con plomo (David, 1976). Este modelo animal tiene poca semejanza con el niño hiperquinético. Además se hace notar que la hiperquinesia se incrementaría, ya que la contaminación atmosférica producida por los automotores aumenta en forma considerable los niveles de plomo ambiental, con la consecuente intoxicación de los niños.

Otro modelo es el de la desnutrición (Loch y cols., 1978), el cual, a nuestro parecer, no aporta datos adicionales. Por último, mencionaremos la hipótesis de Feingold (1974), quien afirma que una alimentación sin colorantes, edulcorantes ni saborizantes artificiales así como sin salicilatos, mejora a los niños hiperactivos de un 30 a un 50%. Estos resultados no han sido corroborados por múltiples investigaciones subsecuentes (Harley y cols., 1978) lo que ha provocado el descrédito de esta hipótesis (5). Es importante aclarar que estas tres últimas hipótesis mencionadas, no contradicen al modelo catecolaminérgico de la hiperquinesia, aunque los procedimientos terapéuticos son evidentemente diferentes.

Conformación actual de la teoría neuroquímica y anatómica del síndrome hiperquinético

De lo anteriormente expresado podemos establecer algunas conclusiones provisionales que nos ayudarán a entender cuáles son las estructuras cerebrales que se encuentran alteradas en este trastorno, así como qué neurotransmisores pueden estar involucrados.

Es preciso advertir que es prácticamente imposible que haya una separación entre la anatomía y la bioquímica cerebral, ya que la primera se articula con la segunda y al fallar cualquiera de las dos, se altera la función, pues forman un binomio indisoluble. Se ha visto que los animales con lesión en la corteza cerebral, en el hipocampo, en el hipotálamo, en la sustancia *nigra*, en los *globus pallidus*, en el núcleo caudado, en el haz mamilotalámico y en el MFB, desarrollan hiperquinesia (Norton, 1976). En todas estas estructuras existen importantes vías de DA y NA. Sobre la localización anatómica parece existir poca duda, lo que sí reviste mayor complejidad es la separación a nivel químico, o sea, en el caso de que un solo neurotransmisor fuera el responsable del síndrome. A continuación discutiremos los hallazgos más relevantes, que son aque-

llos que nos aporta la farmacoterapia. Casi todos los estudios se han hecho con estimulantes, ya que estas sustancias parecen tener un efecto específico o, por lo menos, mayor efecto terapéutico que el resto, como ya se indicó. Hay que aclarar que los neurolépticos tienen un efecto contrario al de los estimulantes en lo que se refiere a su acción sobre la DA cerebral, ya que actúan bloqueando el receptor postsináptico. Este hecho se contrapone a la teoría dopaminérgica, la cual sostiene que en esta patología existe un déficit en la cantidad real o fisiológica de este neurotransmisor. Este es quizá, el obstáculo más importante que enfrenta esta teoría.

El hecho de que en esta revisión nos ocupemos sólo de los estimulantes, omitiendo el resto de los medicamentos, se debe a que los otros tienen una dudosa o menor capacidad terapéutica, así como a lo contradictorio de los resultados en sus efectos sobre los hiperquinéticos; por otro lado, un análisis extenso sobre estas otras sustancias va más allá de los intereses de este artículo. Ahora bien, de los estimulantes, hemos escogido sólo a la anfetamina y al metilfenidato. La cafeína queda descartada de este trabajo debido a que diversas investigaciones (Garfinkel y cols., 1975) demuestran que su capacidad terapéutica es igual a la del placebo, a pesar de que es bien conocido su importante efecto sobre la noradrenalina (Gittelman-Klein, 1978). El pemolino todavía no pasa por un escrutinio lo suficientemente adecuado como para valorar el sitio que ocupa en la terapéutica del hiperquinético, a pesar de que ya existen algunos trabajos en donde se demuestra su efectividad (Engelhardt y Engelman, 1978). Los estimulantes como la estricnina, el pentilente-trazol y la cocaína, así como los estimulantes dudosos como el dimetil-amino-etanol, tampoco se tomarán en cuenta por sus importantes efectos colaterales.

De esta manera hemos reducido nuestro campo al estudio de estos dos compuestos (anfetaminas y metilfenidato), que son los medicamentos más usados en la hiperquinesia infantil. A últimas fechas las anfetaminas han sido sustituidas prácticamente por el metilfenidato ya que parece tener las mismas o mayores capacidades terapéuticas con menores efectos colaterales (Connors, 1972). Como ejemplo citaremos aquí un amplio estudio de 618 pacientes (Gross y Wilson, 1974), en el que se encontró que el metilfenidato mejora al 83% de los pacientes, contra 73% tratado con *d*-anfetaminas. Esto quiere decir que el metilfenidato es el agente actual más específico para combatir el síndrome hiperquinético y, por lo tanto, el que modifica más atinadamente la química cerebral. De esta manera podríamos intentar una disección farmacológica entre la *d*-anfetamina y el metilfenidato, como la que realizó Snyder respecto a la *d* y la *l*-anfetaminas.

Comparado con la *d*-anfetamina, el metilfenidato produce mayor estimulación del receptor dopaminérgico (Costall y Naylor, 1974).

Si tomamos además los datos de Snyder, podemos obtener el siguiente resultado: Metilfenidato > *d*-anfetamina > *l*-anfetamina, en lo que se refiere tanto al efecto terapéutico como sobre la DA. O sea, que a mayor estimulación dopaminérgica, mayor efecto terapéutico. Si nuestro interés se enfocara a correlacionar el efecto de los medicamentos sobre la NA con la capacidad terapéutica, obtendríamos los siguientes resultados: cafeína > *d*-anfetamina > *l*-anfetamina > metilfenidato. De lo que resulta que el metilfenidato tiene menor capacidad para estimular al receptor de la NA (Costall y Naylor, 1974) y sin embargo, su efecto terapéutico es mayor, o sea, inversamente proporcional a la estimulación noradrenérgica. Un punto más que parece robustecer la hipótesis dopaminérgica,

es que la administración de *l*-dopa mejora considerablemente el síndrome hiperquinético (Gross, 1977). Para completar esta hipótesis se han medido los niveles de ácido homovanílico (HVA), metabolito que resulta de la degradación de DA cerebral en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los hiperquinéticos. Algunos autores (Shetty y Chase, 1976) no encontraron ninguna diferencia al comparar los valores de HVA de pacientes con los valores de niños normales, mientras que otros (Shaywitz y cols., 1977) sí encontraron una marcada disminución del HVA en un pequeño grupo de hiperquinéticos (8).

Partiendo de los datos anteriores, puede considerarse que el síndrome hiperquinético es una "parálisis *agitans* infantil" o parkinsonismo en el niño. La similitud entre estos dos síndromes no se limita a la posible deficiencia de dopamina en ambos casos, sino también al hecho de que varios fármacos como la *l*-dopa y los anticolinérgicos como el trihexifenidilo y el biperidén (Costall y Naylor, 1974), se han usado con éxito tanto en el parkinsonismo como en la hiperquinesia. Por otro lado, también se ha podido producir hiperquinesia en ratas por medio de una dieta de colina, precursora de la acetilcolina (Wecker y Schmidt, 1979), de tal manera que el síndrome se produce tanto por un aumento de la acetilcolina como por una disminución de DA. Recordemos que las anfetaminas, que tanto se han usado en el tratamiento del síndrome hiperquinético, también se han usado en el parkinsonismo (Goodman y Gilman, 1970). El uso de los anticolinérgicos en la hiperquinesia ha sido tratado en algunos trabajos (Wray, 1976); sin embargo, aconsejamos que se use con precaución y sólo en aquellos casos que no respondan favorablemente a la medicación común. Esta consideración nos permite entender la razón por la cual el neuroléptico que mayor efecto tiene en el síndrome hiperquinético es la tioridazina, debido a que tiene mayor efecto anticolinérgico. (Para una breve revisión de los neurotransmisores DA y de la acetilcolina (ACC) en el parkinsonismo y la motricidad, se sugiere consultar a Uriarte, 1978).

Para terminar con el concepto de DA en la hiperquinesia, mencionaremos algo sobre la maduración encefálica. Se sabe que la DA cerebral, la 5HT y la NA continúan incrementándose hasta que el individuo es adulto (Agrawal y cols., 1966), por lo que, a medida que madura el cerebro infantil, disminuye la sintomatología. Además existe el hecho de que los andrógenos inhiben la actividad de la MAO, así como la castración incrementa su actividad (Klaiber, 1967), por lo que el advenimiento de mayor cantidad de andrógenos en la pubertad, produce un incremento del funcionamiento de las catecolaminas, y con ello, una mejoría clínica.

Hipótesis noradrenérgica

Ahora expondremos los estudios que apoyan la hipótesis noradrenérgica de la hiperquinesia. Rapoport y cols. (1970) pudieron observar que aquellos hiperquinéticos que tenían baja excreción urinaria de NA eran los que respondían mejor a la medicación estimulante. Esta conclusión sería de gran interés práctico ya que permitiría predecir qué pacientes obtendrían beneficios, pero por desgracia esta afirmación no se ha corroborado. El metabolito urinario de la NA cerebral es el MHPG (3 metoxi-4-hidroxi-fenilglicol), el cual se ha cuantificado en niños hiperquinéticos comparándolo con normales. En un principio se pensó que todos los hiperquinéticos tenían niveles inferiores a los de los controles (Shekim y cols., 1977), pero después se pudo observar que aunque en la mayoría de los pacientes los niveles eran bajos, también existían

niveles elevados y normales. Es importante anotar que en aquellos pacientes que obtenían buenos resultados terapéuticos con las anfetaminas, decrecían todavía más los niveles de MHPG, cosa que no sucedía con aquéllos que respondían desfavorablemente al tratamiento (Shekim y cols., 1979). De lo anterior no se puede concluir que la *d*-anfetamina disminuya los niveles de la noradrenalina cerebral, ya que como sucede con la DA, cuando se administra esta droga, al inhibir la MAO se modifica la vía catabólica, produciendo cantidades menores de MHPG (Beckmann y cols., 1976). Los bajos niveles del metabolito de la NA en el niño hiperactivo, nos hacen pensar que existe menor cantidad de NA y que la administración del estimulante corrige esta carencia. Claro que una disminución en el MHPG producida por la anfetamina resulta paradójica, ya que los efectos cerebrales son de un incremento noradrenérgico. Otra evidencia que apoya la participación de la NA en la hiperquinesia la obtenemos de los efectos negativos que tiene el diazepam sobre estos pacientes. El diazepam actúa sobre el recambio de la NA en forma inversa a como lo hace la anfetamina; ésta la aumenta (Biswas y Carlson, 1978) y aquél la disminuye, aunque esta disminución no se lleva a cabo en forma directa, sino por medio de las vías gabaérgicas (Haefely y cols., 1975). Mencionaremos un estudio reciente hecho en monos (Redmond, 1979) a los que se les destruyó el *locus coeruleus* y como resultado presentaron un comportamiento típico de disfunción cerebral mínima. Como se sabe, esta destrucción depleta más del 90% de NA en las áreas comprendidas en el circuito límbico y la corteza cerebral, de tal manera que el punto de apoyo más fuerte sobre la participación primordial de la NA en el síndrome que nos ocupa, es el hecho de que la anfetamina aumenta la excitabilidad noradrenérgica al mismo tiempo que mejora los síntomas, mientras que el diazepam disminuye el efecto noradrenérgico y exacerba la sintomatología. Como se ha venido expresando a lo largo de este trabajo, parece ser que la solución más sencilla sería concluir que tanto la DA como la NA están involucradas en este trastorno.

Psicoendocrinología

Un enfoque diferente, pero de gran trascendencia en estas últimas décadas es el que resulta de la modificación hormonal por medio de los psicofármacos. Primeramente, es necesario mencionar que los estimulantes son medicamentos que modifican en forma muy importante la secreción de la hormona de crecimiento (GH), la corticotropina (ACTH) y el prolactina, entre otras (Brown, 1977; Brown y cols., 1978). Todavía queda por aclarar en qué grado está relacionada la modificación de estas hormonas con el efecto terapéutico o si, por el contrario, es en su totalidad un efecto colateral "indeseable".

Como ya se ha repetido en múltiples ocasiones, tanto la *d*-anfetamina como el metilfenidato sirven para combatir la hiperquinesia, sin embargo, un estudio endocrinológico nos revela interesantes diferencias: mientras que los dos medicamentos estimulan la liberación de la hormona de crecimiento, sólo la *d*-anfetamina aumenta la liberación de cortisol vía ACTH. Este esteroide se ha correlacionado con el incremento en el estado de alerta (Brown y cols., 1978). Como el metilfenidato no altera los niveles plasmáticos de cortisol, se podría pensar que una modificación en esta hormona no sería importante en el síndrome del niño hiperactivo, de tal manera que nuestro interés se enfocaría en la GH. Se ha reportado que la DA participa en la liberación de la GH ya que las drogas como la *l*-dopa y

la apomorfina incrementan los niveles plasmáticos de esta hormona, en tanto que un bloqueador dopaminérgico, como el haloperidol, disminuye este incremento (Kim y cols., 1972). Debido a que la NA libera la ACTH (Frohmán y Stachura, 1975), se refuerza la hipótesis dopaminérgica abordada desde este punto de vista psicoendocrinológico.

Etiología

La mayoría de los autores considera que existen tres etiologías principales que son: lesión orgánica cerebral, alteración genética y factores psicógenos.

1. Alteración orgánica cerebral

Como hemos demostrado en los modelos animales de hiperquinesia, no hay duda que una lesión, ya sea pequeña y circunscrita o en el cerebro entero, puede producir en los animales dicha alteración conductual. Tampoco hay duda de que en el humano, las lesiones específicas o generalizadas, provocadas por encefalitis o traumatismos, pueden producir un síndrome hiperquinético (Hohman, 1922). Se sabe que los niños que padecen de este síndrome presentan, con mayor frecuencia que la población global (Strauss y cols., 1947), antecedentes de dificultades durante la gestación y de prematuridad, así como problemas perinatales y otras complicaciones médicas durante los primeros años de vida, lo cual nos puede sugerir que su cerebro pudo haberse dañado. Otro dato que apoya esta etiología, es la alta frecuencia con que se encuentran signos neurológicos leves (*soft neurological signs*) en los hiperquinéticos cuando se les compara con niños normales o con neuróticos (Werry y cols., 1972). Si bien es cierto que estos signos reflejan una incoordinación sensomotora, no son suficientes para dar un diagnóstico de lesión cerebral (Hertzog y cols., 1969) ni de hiperquinesia (Rie y cols., 1978). Por otro lado se ha reportado un 50% de anomalías en el EEG de los niños con problemas conductuales (Seals, 1976; Gross y Wilson, 1974). Si bien es cierto que los hiperquinéticos no presentan un patrón característico en el EEG (Clements, 1969), sí resulta altamente sugerente que exista alguna anomalía a nivel cerebral, ya que estas alteraciones se encuentran sólo en el 10% de la población escolar normal (Kiloh y cols., 1961).

En caso de que la lesión cerebral perinatal fuera la principal etiología de este trastorno, México debería encontrarse entre los países con mayor número de enfermos hiperquinéticos, al igual que todas las naciones subdesarrolladas en las cuales se tienen menos cuidados para la madre durante el embarazo, así como mayores riesgos perinatales por la falta de hospitales y atención médica adecuada. Un estudio sobre la frecuencia de esta patología en nuestro país, nos daría conclusiones muy interesantes.

2. Alteraciones genéticas

Los estudios realizados en animales nos muestran que en un grupo numeroso de ratas se encuentra que un tercio de ellas tiene gran dificultad para aprender un reflejo condicionado de evitación (Rech, 1966). Si por varias generaciones se aíslan y se aparean aquéllas que han mostrado una buena capacidad de aprendizaje y por otro lado se aparean aquéllas que lo hacen con grandes dificultades, veremos que hasta la quinta generación, las ratas con buena capacidad de aprendizaje estarán 70% por arriba

de sus ancestros originales, mientras que en el grupo de las que tienen dificultad de aprendizaje, el porcentaje será de 45 por debajo.

Este experimento nos demuestra que existe una transmisión genética de esta incapacidad. Por otro lado, si a las ratas que tienen esta dificultad se les administran anfetaminas, esta incapacidad se corrige de tal manera, que la alteración enzimática que hayan arrastrado durante generaciones puede considerarse relacionada con las catecolaminas que modifican estas drogas. También existe un estudio de gran interés (Karczmar y Scudder, 1967) en el que se observó que en las ratas había una diferencia en la cantidad de monoaminas cerebrales en proporción de tres tantos; aquéllas con niveles más bajos, presentaban alteraciones en la conducta exploratoria y su actitud se corregía con anfetaminas. Extrapolando estos hallazgos animales al hombre, podemos pensar que en el síndrome hiperquinético existe un déficit congénito de estas aminas y que la administración del estimulante suple esta carencia.

Las investigaciones genéticas realizadas en humanos arrojan los siguientes resultados:

a) En 20% de los niños hiperactivos, por lo menos algunos de sus progenitores tuvieron el mismo trastorno, comparándolo con 5% del grupo control. Si además se incluyen los familiares de primero y segundo grado, la presencia de hiperquinesia adquiere mayor significancia ($p < .001$). Si a este trastorno agregamos la prevalencia de sociopatía, alcoholismo e histeria, se puede observar mayor significancia de hiperquinesia entre los familiares ($p < .01$) (Morrison y Stewart, 1971 y Cantwell, 1972).

b) Los estudios en gemelos monozigóticos (MZ) y dizigóticos (DZ) han sido escasos en esta patología, además de haberse hecho con metodología inadecuada, lo cual los hace poco confiables (López, 1965). Pero en lo que respecta a una actividad inherente del temperamento y no propiamente hiperquinesia, existen datos que demuestran un componente genético, ya que el nivel de actividad en MZ arrojó una alta significancia ($p < .001$) comparada con los DZ (Willerman, 1973).

c) Comparando a los padres adoptivos con los padres biológicos de los niños hiperquinéticos, se observó que en donde existía mayor frecuencia de hiperquinesia era entre los padres biológicos, así como también de alcoholismo, de histeria y de sociopatía (Cantwell, 1972; Morrison y Stewart, 1971).

Todos estos hallazgos nos hacen pensar que la hiperquinesia tiene una carga genética considerable.

Bajo este contexto también puede explicarse el llamado temperamento hiperquinético de Bettelheim (1973), o sea, esa predisposición a la hiperactividad debida a factores constitucionales y que el medio ambiente puede favorecer o no favorecer.

3. Psicogénesis

Entre los estudios más destacados realizados en animales, se encuentran los de Bronfenbrenner (1968), quien concluye que la privación de estímulos durante toda la infancia producirá efectos conductuales permanentes caracterizados por: hiperactividad difusa, elevada reactividad pero en forma indiferenciada, impedimento de la función cognoscitiva, corto período de atención, disminución en la capacidad perceptual y ausencia en la respuesta emocional diferenciada.

Visto a distancia, este modelo animal del síndrome hiperquinético parece completo, pero un escrutinio más detallado nos revela las diferencias que podrían agrupar-

se en: a) no se sabe si los estimulantes modifican estas conductas, b) también se desconoce si al llegar a la pubertad se aminora la sintomatología y c) la privación sensorial a la que se somete a los animales resulta ser mucho más severa que aquélla a la que se somete a los niños hiperactivos. A pesar de todas estas críticas al modelo psicógeno de hiperquinesia, debemos recordar que la privación sensorial produce una alteración química cerebral (Bennett y cols., 1964).

A pesar de tener graves dificultades metodológicas, los estudios en humanos nos permiten asomarnos aunque sea en forma incompleta, a la psicogénesis de la hiperquinesia. Según Wender (1971) existen dos formas como debe entenderse la reacción psicogénica: una es la *reactiva* y otra la *privación afectiva*.

Se ha dicho que la forma reactiva se manifiesta en aquellos niños que no tienen antecedentes de lesión cerebral ni manifiestan la hiperquinesia desde los primeros años de vida, de tal manera que su conducta puede interpretarse como un intento para acoplarse al medio ambiente, o sea, como una actitud neurótica (Chess, 1959). Esta expresión conductual ha sido descartada como perteneciente al síndrome hiperquinético y ahora se le llama "reacción hiperquinética", y en la definición que nosotros damos sobre este síndrome, queda excluida la forma reactiva (ver nota 1). Sin embargo existen otros autores (Stewart y cols., 1966) que consideran que en los niños que no tienen antecedentes de lesión cerebral, su sintomatología puede clasificarse como síndrome hiperquinético, y su conducta puede interpretarse como propositiva y útil, aunque inconsciente. Estos niños parecen tener una depresión enmascarada y su forma de reaccionar es por medio de los componentes sintomatológicos de la hiperquinesia. Planteado el problema de esta manera, se antojaría proponer un manejo a base de antidepresivos, más que con estimulantes. Por desgracia, sólo tenemos el estudio de Gross y Wilson (1974) en el que se aplicó un tratamiento con antidepresivos tricíclicos únicamente al 10% de los hiperquinéticos, obteniéndose buenos resultados. Es necesario subrayar que ningún autor que haya realizado estudios comparativos cree que la psicoterapia de cualquier tipo tenga mayor capacidad terapéutica que la farmacoterapia (Eisenberg y cols., 1961).

Según Wender (1971), existen dos evidencias más de que la hiperquinesia es reactiva: la primera es que la intranquilidad se incrementa con el stress psíquico, y la segunda, que disminuye al disminuir el stress. Por lo anterior, se ha propuesto como procedimiento terapéutico complementario estructurar el medio ambiente del niño con el fin de abatir al máximo el stress y, de esta manera, reducir la intranquilidad (Hall y cols., 1968). Así pues, más que mostrarnos una etiología, nos enseñan un procedimiento que coadyuva en la terapia, ya que sabemos que cualquier movimiento, incluyendo el del parkinsonismo, se exagera con el stress.

La privación afectiva se presenta frecuentemente en los niños que pierden a sus padres en edad temprana. Estos niños exhiben intranquilidad, falta de atención, pobre relación con los objetos y afecto vacilante o indiferencia afectiva total. En los estudios (Goldfarb, 1943) realizados en hospicios se pudo observar que en los adolescentes que habían ingresado a las instituciones a una edad que iba desde los cuatro meses a los tres años y medio, había diferencias marcadas en las siguientes conductas, si se les comparaba con los adolescentes promedio: a) incapacidad para relacionarse: los del hospicio, 87% comparados con 0% de los normales, b) falta de atención, 67% contra 0%, c) intranquilidad, 60% contra 7%, d)

deseo de afecto 60% contra el 13%. Además, en los niños de hospicio pudo observarse mayor frecuencia en las dificultades de lenguaje y de concentración para el trabajo. Otro estudio (Pringle y Bossio, 1959) hecho en 118 niños de hospicio en el cual no se estableció comparación con niños normales, pudieron observarse: atraso escolar, en el 60%; intranquilidad y dificultad para concentrarse, en el 50% y depresión, en el 25%. Estos estudios se correlacionan con aquéllos realizados en animales por Bronfenbrenner.

Tenemos que aclarar que en los estudios realizados en humanos no se valoró si los niños fueron abandonados porque los padres tenían características conductuales que podrían heredarse, como son: sociopatía, psicosis, etc., ni si existieron dificultades perinatales, por lo que concluir en forma directa que los niños de hospicio presentan estos trastornos conductuales debido a privación afectiva, no parece ser del todo válido.

Para terminar, mencionaremos una muy frecuente causa de error en algunos terapeutas. Se piensa que si el trastorno se debe a causas físicas, la terapia debe ser física, pero si se debe a causas psíquicas, el tratamiento sería psicológico. En este trastorno se ha demostrado (Wender 1971) que aun en el caso de que la alteración supuestamente sea de origen psíquico, el mejor tratamiento seguiría siendo el farmacológico. Podemos observar lo inverso en el Síndrome de Down, en el que, a pesar de ser una alteración orgánica bien demostrada, el tratamiento farmacológico no ayuda tanto como el conductual.

Interacción de factores patógenos

Según Wender (1971) el daño cerebral, los trastornos genéticos, la variación al azar, la alteración fetal y los trastornos psicológicos, son las causas que producen hiperquinesia. Pero una sola de estas características parece ser insuficiente para que se exprese un cuadro clínico. Como bien se sabe, sólo uno de los pequeños del grupo de niños expuestos a lesión perinatal, desarrolló hiperquinesia. Entonces, ¿qué pasa con el resto? La explicación que damos a continuación parece aclararnos esta incógnita.

En un estudio realizado por King (1959) se observó que cuando se lesionaba el área septal, los animales incrementaban su "emocionalidad", pero sólo aquéllos que tenían antecedentes de padres excitables manifestaban esa "emocionalidad" en forma muy marcada. Este sería el caso de una interacción entre antecedentes hereditarios y una lesión cerebral. Enseguida describimos un estudio en el que parece que interactúa una predisposición biológica con los factores educacionales.

Thomas y cols. (1968) observaron a 136 niños lactantes con ciertas características de temperamento, y en el estudio longitudinal concluyeron que si eran "difíciles" como lactantes, como niños también lo serían, pero que si los padres les proporcionaban una educación adecuada, las dificultades conductuales se expresarían más discretamente.

Según este último criterio, podríamos concluir que uno solo de los antecedentes resulta insuficiente para el desarrollo de la hiperquinesia por lo que habremos de sensibilizarnos para percibir dos o más factores patógenos. En un estudio que estamos realizando en el Centro Psicopedagógico No. 1 (SEP) se demuestra que esta visión multifactorial es una conclusión acertada. Para terminar con este tema, podemos concluir que de las cinco etiologías planteadas por Wender, ninguna se opone a que exista

una alteración neuroquímica. La hipótesis dopaminérgica de la hiperquinesia es, en efecto, un criterio reduccionista, pero merced al interés de este artículo, resulta de gran valor heurístico.

Conclusiones

Como se ha expresado a través de las diferentes investigaciones, aseguramos de buen grado que el síndrome del niño hiperquinético puede deberse a una alteración en las catecolaminas, particularmente de la dopamina.

De todos los modelos animales de trastornos psíquicos, difícilmente podrán obtenerse las alteraciones tan específicas y semejantes como las que se logran al destruir las vías dopaminérgicas en ratas, para dar expresión al síndrome hiperquinético. Sirviendo a esta teoría, no es de extrañarse que el tratamiento fundamental para la alteración que nos ocupa sea el farmacológico, y pocos trastornos mentales responden en forma tan favorable como lo hace la hiperquinesia infantil bajo el metilfenidato. Por todo ello, el valor que detenta este modelo no reside únicamente en su acertada terapéutica, así como tampoco por el hecho de imaginar los mecanismos cerebrales involucrados en esta patología, sino por permitir desenmascarar y desmistificar aquellas posiciones teóricas que consideran que los síntomas y los trastornos infantiles son un producto exclusivo de las malas relaciones familiares y debido a su propia arbitrariedad, aplican terapias largas, costosas e inútiles.

Notas generales:

1. El concepto de síndrome hiperquinético que usamos en esta publicación incluye sólo a los niños que desarrollan la hipermotilidad desde antes del primer año de vida y cuya intranquilidad se expresa en todos los ámbitos, sin que se haya presentado un periodo de mejoría de más de una semana; que padezcan de falta de atención y que tengan un coeficiente intelectual normal.
2. Bradley (1950) reporta que la mezcla racémica fue mejor que la *L*-anfetamina. Por desgracia, este estudio no se realizó bajo condiciones adecuadas de control.
3. La 6-OHDA es una sustancia que destruye las vías neuronales dopaminérgicas y noradrenérgicas cuando es capturada por la neurona.
4. La desimipramina bloquea la recaptura de NA de tal manera que cuando se administra la 6-OHDA, sólo se destruyen las neuronas dopaminérgicas, ya que las noradrenérgicas no pueden captar la 6-OHDA. Para una breve revisión de estos aspectos consultar: Uriarte (1978).
5. Pensando en la población mexicana, se nos ocurre que en México, por ser un país subdesarrollado, el uso de colorantes y saborizantes artificiales es poco común. En una encuesta que llevamos a cabo, pero cuya metodología es poco válida, nos dimos cuenta de que los grupos sociales con escasos recursos en el DF consumen mayor cantidad de alimentos con colorantes (raspados, gelatinas, refrescos, etc.) que la población económicamente más acomodada. Por lo tanto, si algo tienen que ver los colorantes en la hiperactividad, nuestra enorme clase social humilde no está exenta de esta complicación.
6. Si bien es cierto que las lesiones en el cerebro entero producen hiperquinesia en los animales (Norton, 1976), es necesario aclarar que ese "cerebro entero" fue

expuesto a rayos X o a intoxicación por monóxido de carbono, agentes que lesionan sólo partes del cerebro. Lo que faltó por investigarse en este trabajo fue qué áreas estaban alteradas después de la exposición a estos agentes, lo que daría respuesta a algunas interrogantes de gran interés.

7. Anatomía de las vías noradrenérgicas (Ungerstedt, 1971). Se ha dividido en dos haces primordiales:

- a) Haz ventral, que tiene sus cuerpos neuronales en diferentes núcleos del bulbo y de la protuberancia, los cuales ascienden por la formación reticular y se dirigen hacia adelante por medio del haz medial telencefálico. En todo su trayecto inervan diferentes estructuras del tallo cerebral, del mesencéfalo y del hipotálamo.
- b) Haz dorsal, que parte del *locus coeruleus*, pasando por el haz medial telencefálico y el *septum*, para enviar ramas a los geniculados, al tálamo y a toda la corteza cerebral. También salen vías al cerebelo inmediatamente después de originarse en el *locus coeruleus*.

Anatomía de las vías dopaminérgicas (Ungerstedt, 1971).

- a) Haz *nigro* estriado, sus cuerpos neuronales se

encuentran en la zona compacta de la sustancia *nigra*. De allí ascienden para inervar el núcleo caudado, el putamen y la porción central del núcleo amigdalino.

- b) Haz mesolímbico, que parte de la porción dorsal del núcleo interpeduncular en el mesencéfalo y se dirige hacia arriba junto con el haz *nigro* estriado para terminar en el núcleo *acumbens*, en el *septum*, en el tubérculo olfatorio y en el núcleo central de la amígdala.
 - c) Haz tubero-infundibular, que tiene los cuerpos celulares en el núcleo arcuato y paraventricular anterior del hipotálamo para dirigir sus fibras hacia abajo y terminar en el plexo capilar que irriga la glándula pituitaria.
8. Existe duda sobre la razón por la cual se disminuye el HVA del LCR en los hiperquinéticos después del tratamiento con anfetaminas. Se ha dicho que esta reducción se debe a una disminución de la DA (Shetty y Chase, 1976), pero el hecho es que la neurona postsináptica recibe mayor estimulación cuando se administran estas sustancias, lo cual puede interpretarse más bien como una desviación metabólica de la DA ya que al inhibir la MAO la vía degradatoria se modifica y no produce HVA, sino otro catabolito.

BIBLIOGRAFIA

1. AGRAWAL H C, GLISGOM S N, HIMWICH W A: Changes in monoamines of rat brain during postnatal ontogeny. *Biochem. Biophys. Acta.* 130: 511-513, 1966.
2. ARNOLD L E, WENDER P H, McCLOSKEY K, SNYDER S H: Levoamphetamine and dextroamphetamine comparative efficacy in the hyperkinetic syndrome. *Arch. Gen. Psychiat.* 27: 816-822, 1972.
3. BECKMANN H, VAN KAMMEN D P, GOODWIN F K Y COLS.: Urinary excretion of 3 methoxy-4-hydroxyphenylglycol in depressed patients. Modification by amphetamine and lithium. *Biol. Psychiatry* 11: 377-387, 1976.
4. BENNETT E L, DIAMOND M C, KRECH D, ROSENZWEIG M R: Chemical and anatomical plasticity of brain. *Science* 146: 610-619, 1964.
5. BETTELHEIM B: Bringing up children. *Ladies Home Journal* 9: 28, 1973.
6. BISWAS B, CARLSON A: On the mode of action of diazepam on brain catecholamine metabolism. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 303: 73-78, 1978.
7. BRADLEY C: Benzedrine and dexedrine in the treatment of children's behavior disorders. *Pediatrics.* 5: 24-36, 1950.
8. BRADLEY C: The behavior of children receiving benzedrine. *Am. J. Psychiat.* 94: 577-585, 1937.
9. BRADY J, NAUTA W J H: Subcortical mechanism in emotional behavior: effective changes following septal forebrain lesions in the albino rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 46: 339-346, 1953.
10. BRONFENBRENNER U: Early deprivation in mammals: A cross species analyses. En: *Early Experience and Behavior. The Psychobiology of Development.* Edit. Newton G, Levine S, Springfield, Ill. Thomas, 1968.
11. BURKS H F: Effects of amphetamine therapy on hyperkinetic children. *Arch. Gen. Psychiat.* 11: 604-609, 1964.
12. BROWN W A: Psychologic and neuroendocrine response to methylphenidate. *Arch. Gen. Psychiat.* 34: 1103-1108, 1977.
13. BROWN W A, CORRIVEAU D P, EBERT M H: Acute psychologic and neuroendocrine effects of dextroamphetamine and methylphenidate. *Psychopharmacology*, 58: 189-195, 1978.
14. CANTWELL D P: Psychiatric illness in the families of hyperactive children. *Arch. Gen. Psychiatry.* 27: 414-417, 1972.
15. COSTALL B, NAYLOR R J: The involvement of dopaminergic systems with the stereotyped behavior patterns induced by methylphenidate. *J. Pharm. Pharmacol.* 26: 30-33, 1974.
16. CLEMENTS S: *Task Force II*. Minimal brain dysfunction in children. National Institute of Neurological Diseases and Blindness. U S Dept. H E W 1976.
17. CONNERS C K: Pharmacotherapy of psychopathology in children. En: *Psychopathology Disorders of Children*. Edit. Quay, H. y Werry, J., John Wiley and Sons Inc. Nueva York, 1972.
18. CONNERS C K, EISENBERG L: The effects of methylphenidate on symptomatology and learning in disturbed children. *Am. J. Psychiat.* 120: 458-464, 1963.
19. CHESSE S: Diagnosis and treatment of the hyperactive child. *J. Med.* 60: 2379-2385, Nueva York, 1960.
20. DAVID O: Lead and hyperactivity-behavioral response to chelation. *Am. J. Psychiat.* 13: 1155-1158, 1976.
21. EISENBERG L, GILBERT A, CYTRYN L, MOLLING P A: The effectiveness of psychotherapy alone and in conjunction with perphenazine or placebo in the treatment

- of neurotic and hyperkinetic children. *Am. J. Psychiat.* 117: 1088-1093, 1961.
22. ENGELHARDT D M, ENGELMAN E: The pharmacotherapy of mental disorders of children. En: *Contemporary Standards for the Pharmacotherapy of Mental Disorders: Principles and Techniques of Human Research and Therapeutics* Vol. XII. Futura Publishing Co. Inc., 205-231, 1978.
 23. FEINGOLD B: Why your child is hyperactive? Random House, Nueva York, 1974.
 24. FROHMAN L A, STACHURA M E: Neuropharmacologic control of neuroendocrine function in man. *Metabolism* 24: 211-234, 1975.
 25. FUXE HANSON L C F: Central catecholamine neurons and conditioned avoidance behaviour. *Psychopharmacologia*, 11: 439-447, Berlin, 1967.
 26. GARFINKEL B D, WEBSTER C D, SLOMAN L: Methylphenidate and caffeine in the treatment of children with minimal brain dysfunction. *Am. J. Psychiat.* 132: 723-728, 1975.
 27. GITTERLMAN-KLEIN R: Spectrum of action of psychostimulants and neuroleptics in childhood psychopharmacology. *Advance in Biological Psychiatry* 2: 23-36, 1978.
 28. GROSS M B, WILSON W C: *Minimal Brain Dysfunction*. Brunner Mazel, Nueva York, 1974.
 29. GROSS M D: Improvement with L-Dopa in a hyperkinetic child, *Case Reports* 38: 556-557, 1977.
 30. GOLDFARB W: The effect of early institutional care in adolescent personality, *J. Exp. Educ.* 12: 106-129, 1973.
 31. GOODMAN L, GILMAN A: *The Pharmacologic Basis of Therapeutics*. 4a. Edición McMillan, Nueva York, 1970.
 32. HEAFELY W, KUCSAR A, MÖHLER H, PIÉRI L, POLE P, SCHAFFNER R: Possible involvement of GABA in the central actions of benzodiazepines. Mechanism of action of benzodiazepines. Editado por: Costa y Greengard. *Advances in Biochemical Psychopharmacology*, 14: 131-151, 1975.
 33. HALL R V, LUND D, JACKSON D: Effects of teacher attention on study behavior. *J. Appl. Behav. Analysis* 1: 1-12, 1968.
 34. HARLEY J P, RAY R S, TOMASI L, EICHMAN P L, MATTHEWS CH G, CHUN R, CLEELAND C S, TRAISMAN E: Hyperkinesers and food additives: Testing the Feingold hypothesis. *Pediatrics*. 61:811-952, 1978.
 35. HERTZIG M E, BORTNER U, BIRCH H G: Neurological findings in children educationally designated as brain damaged. *Am. J. Orthopsychiat.* 39: 437-446, 1969.
 36. HOHMAN L B: Post-encephalitic behavior disorders in children. *John Hopkins Hospital Bull.* 380: 372-375, 1922.
 37. KARCZMAR A G, SCUDDER C L: Behavioral responses to drugs and brain catecholamine levels in mice of different strain and genera. *Federation Proc.* 26: 1186-1191, 1967.
 38. KILOH L G, OSSELTON J Q: *Clinical Electroencephalography*. Bulterwath, Londres 1961.
 39. KIM S, SHERMAN L, KOLODNY H D: Atenuation by haloperidol of human serum growth hormone (HGH) response. *Clin. Res.* 19: 718, 1972.
 40. KING F A: Relationship of the "septal syndrome" to genetic differences in emotionality in the rats. *Psychol. Rep.* 5: 11-17, 1959.
 41. KLAIBER E L, BROVERMAN D M: The automatization cognitive style, androgens and monoamine oxidase. *Psychopharmacologia*, Berlin, 11: 320, 1967.
 42. LOCH P K, RAFALES L S, MICHAELSON I A, BORNSCHEIN R L: The role of undernutrition in animal models of hyperactivity. *Life Sciences* 22: 1963-1970, 1978.
 43. LOPEZ R E: Hyperactivity in twins. *Can Psychiat. Ass. Journal* 10:421, 1965.
 44. MORRISON J R, STEWARD M A: A family study of the hyperactive child syndrome. *Biological Psychiatry*. 3: 189-195, 1971.
 45. NORTON S: Hyperactive behavior of rats after lesions of the globus pallidus. *Brain Research Bull.* 1 (2): 193-202, 1976.
 46. NORTON S, MULLENIX P, 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, 1976.
 47. POSCHEL B P H, NINTEMAN F W: Hypothalamic self-stimulation: Its suppression by blockade of norepinephrine biosynthesis and reinstatement by methamphetamine. *Life Sci.* 5: 11-16, 1966.
 48. PRINGLE M L, BOSSIO V A: A study of deprived children *J. Vita. Num.* 1: 65-92, 142-170, 1958.
 49. RAPOPORT J L, LOTT I T, ALEXANDER D F, ABRAMSON A U: Urinary noradrenaline and playroom behavior in hyperactive boys. *Lancet*. ii: 1141, 1970.
 50. RECH R H: Amphetamine effects on poor performance of rats in a shuttle-box. *Psychopharmacologia*. Berlin, 9: 110-117, 1966.
 51. REDMOND D E: The effects of destruction of the locus coeruleus on nonhuman primate behaviors. *Psychopharmacology Bulletin* 15 (2): 26-27, 1979.
 52. RIE E D, RIE H E: An analysis of neurological soft signs in children with learning problems. *Brain and Language* 6: 32-46, 1978.
 53. SCHRAG P, DIVOKY D: *The myth of the hyperactive child*. Pantheon. Nueva York, 1975.
 54. SHAYWITZ B A, YAGER R D, KLOPPER J H: Selective brain dopamine depletion in developing rats: An experimental model of minimal brain dysfunction. *Science* 191: 305-308, 1976.
 55. SEALS J R: M B D: Advances in understanding many bothersome dilemmas. *Ad. Pediatr.* 23: 113-149, 1976.
 56. SHAYWITZ B A, COHEN D J, BOWERS M B: C S F monoamine metabolites in children with minimal brain dysfunction: Evidence for alteration of brain dopamine. *J. Pediat.* 90: 67-71, 1977.
 57. SHEKIM W O, DEKIRMENJIAH H, CHAPEL J L: Urinary-catecholamine metabolites in hyperactive boys treated with d-amphetamine. *Am. J. Psychiatry* 134: 1276-1279, 1977.
 58. SHEKIM W O, DEKIRMENJIAH H, CHAPEL J L: Urinary MHPG excretion in MBD and its modification by d-amphetamine. *Am. J. Psychiat.* 136: 667, 1979.
 59. SHETTY T, CHASE T N: Central Monoamines and hyperkinesis of childhood. *Neurology* 26: 1000-1002, 1976.
 60. SNYDER S H, MEYERHOFF J L: How amphetamine acts in minimal brain dysfunction. *Ann N Y Acad. Sci.* 205: 310-320, 1973.
 61. STEIN L: Psychopharmacological sustrates of mental depression. *Excerpta Medica-Int. Cong. Series.* 122: 130-139, 1966.

62. STEWART M, FERRIS A, PITTS N JR, CRAIG A C, DIERUF W: The hyperactive child syndrome. *Amer. J. Orthopsychiatry* 36: 861-867, 1966.
63. STRAUSS A A, LEHTINEN L E: *Psychopathology and Education of the Brain Injured Children*. Grune y Stratton, Nueva York, 1947.
64. TENEN S S: The effects of p-chlorophenylalanine, a serotonin depletor, on avoidance acquisition, pain sensitivity and related behavior in the rat. *Psychopharmacologia*. Berlin, 10: 204-219, 1967.
65. THOMAS A, CHESSE S, BIRCH H G: *Temperament and Behavior Disorders in Children*. Univ. Press, Nueva York, 1968.
66. UNGERSTADT U: Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain. *Acta Physiol. Scand. Supp.* 367: 1-48, 1971.
67. URIARTE V: *Psicofarmacología*. Edit. Trillas, México, 1978.
68. WECKER L, SCHMIDT D E: Central cholinergic function: Relationship to choline administration. *Life Sciences* 25: 375-384, 1979.
69. WENDER P H: *Minimal Brain Dysfunction in Children*. Wiley Interscience, Nueva York, 1971.
70. WERRY J S, MIDE K, GUZMAN A, WEISS G, DOGAN K, HOY E: Studies on the hyperactive child-VII neurological status compared with neurotic and normal children. *Am. J. Orthopsychiat.* 42: 441-451, 1972.
71. WILLERMAN L: Activity level and hyperactivity in twins. *Child Development*, 44: 288-293, 1973.