

La adaptabilidad noradrenérgica en el diagnóstico del déficit atencional en niños de edad escolar

Lic. Pilar Bailador¹, Dra. Carolina Bonilla², Dra. Aurora Delfino³,
Tec. Gustavo Costa⁴, Dr. Federico Dajas⁵

Resumen

El déficit atencional con hiperactividad es un síndrome que afecta de 5 a 10% de los niños en edad escolar y tiene severas consecuencias para el rendimiento intelectual, las relaciones intrafamiliares y el futuro de los niños afectados. Dado que el tratamiento con estimulantes es beneficioso en éstos casos, un diagnóstico positivo frente a patologías comórbidas como la depresión o la ansiedad, es muy importante.

Por ello se determinó la excreción de noradrenalina a primeras horas de la mañana (8:00) y a media mañana (10:00) en niños controles y en portadores de déficit atencional con hiperactividad (DAH).

Los datos obtenidos muestran que la dinámica de la noradrenalina se modifica en los niños con DAH. En los niños normales, la noradrenalina aumenta significativamente —hasta tres veces— en el correr de la mañana, adaptándose al ritmo de actividad normal. En los pacientes no se observa este aumento y, por el contrario, existe una tendencia a la disminución de la excreción de noradrenalina matinal. Los valores basales son similares en controles y pacientes.

Se sugiere que existe una pérdida de la adaptación noradrenérgica y, por lo tanto, simpática, en el DAH. Estos cambios reflejarían la disfunción central —quizás a nivel de los ganglios basales— y junto a otras técnicas no invasivas —como la evaluación asistida por computadora— pueden ayudar al diagnóstico clínico del déficit atencional con hiperactividad.

Palabras clave: Trastorno de la atención con hiperactividad

Niño

Norepinefrina

Sistema nervioso simpático

Catecolaminas

Hipercinesia

Introducción

El déficit atencional con hiperactividad (DAH), afecta entre 5 y 10% de los niños en edad escolar y es el síndrome psiquiátrico de mayor morbilidad en la población infantil. Tres síntomas cardinales: hiperactividad, déficit atencional e impulsividad, definen hoy este síndrome que representa un problema médico de primer orden en el

niño en edad escolar, principalmente por las repercusiones sobre el rendimiento, la vida familiar, el estado afectivo del niño y su futuro como adolescente y adulto ⁽¹⁾.

El DAH constituye un síndrome conocido desde larga data por los especialistas, aunque su denominación ha ido cambiando con el tiempo: síndrome de Strauss, síndrome hiperquinético, lesión cerebral mínima, disfunción cere-

1. Lic. en Biología, Técnica, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable (IVBCE), Div. Neuroquímica.

2. Psiquiatra de Niños y Adolescentes, Profesora Adjunta, (CSIC), Servicio de Neuropediatría y UNPSI Acevedo Díaz 1509 ap. 902, Montevideo.

3. Profesora Agregada, Servicio de Neuropediatría, Hospital de Clínicas.

4. Técnico, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable,

División Neuroquímica

5. Jefe, División Neuroquímica, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable.

Correspondencia: Dr. Federico Dajas, Instituto Clemente Estable, Av. Italia 3318, Montevideo, Uruguay.

Recibido 22 de diciembre de 1995

Aceptado 3 de mayo de 1996.

Tabla 1. Criterios diagnósticos para el déficit atencional con hiperactividad (DAH) DSM-IV

- A) Tanto uno como otro de los dos grupos de síntomas siguientes: (1) o (2).
- 1) Seis o más de los siguientes síntomas de distractibilidad han persistido por lo menos seis meses en un grado que no corresponde con el nivel de desarrollo.
- *Distractibilidad*
 - Falla en prestar atención a los detalles o comete errores por descuido en sus tareas.
 - Tiene dificultad en mantener su atención en tareas o actividades de juego.
 - Parece que no escuchara cuando se le habla.
 - No sigue instrucciones y fracasa en terminar sus tareas.
 - Tiene dificultad en organizar sus tareas y actividades.
 - Evita o le disgusta involucrarse en tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido.
 - Pierde cosas necesarias para sus actividades.
 - Se distrae fácilmente por estímulos extraños.
 - Es olvidadizo respecto a sus actividades diarias.
- 2) Seis o más de los siguientes síntomas de hiperactividad e impulsividad han persistido por lo menos seis meses en un grado que es desadaptado e inconsistente con el nivel de desarrollo.
- *Impulsividad*
 - Contesta antes de que haya finalizado la pregunta.
 - Tiene dificultades en aguardar su turno.
 - Interrumpe o es intrusivo con los otros.
 - *Hiperactividad*
 - Mueve sus manos y pies o se mueve en su asiento.
 - Deja su asiento en situaciones en que se espera que no lo haga.
 - Corre o trepa excesivamente en situaciones en que esta conducta es inapropiada.
 - Tiene dificultad en participar con calma en actividades de juego o de diversión.
 - Está a menudo haciendo algo o actuando como si tuviera un motor.
 - Habla excesivamente.
- B) Varios de los síntomas hiperactivoimpulsivo o de inatención que causan inadaptación son presentados antes de los 7 años.
- C) Algunas de las inadaptaciones se presentan en 2 o más lugares (por ej.: la escuela y la casa).

bral mínima^(2,3). Se había encontrado en el estudio psicológico de niños que presentaban dificultades específicas de aprendizaje, hiperactividad y torpeza motriz, un perfil especial en el test de Wisc o en el Bender, que fueron interpretados como "signos de organicidad" o de "lesión cerebral". Este hecho que finalmente no pudo ser corroborado hizo que se cambiara el término lesión por el de disfunción. Comienza a ser utilizada entonces la denominación de disfunción cerebral mínima para niños que presentaban dificultades de aprendizaje, hiperactividad, distractibilidad e impulsividad, además de problemas emocionales y sociales. Incluido tempranamente en la clasificación de la Asociación Psiquiátrica Americana (Diagnostic and Statistical Manual – DSM), los énfasis clínicos en cuanto al DAH han ido cambiando a lo largo de las cuatro versiones existentes. Los criterios diagnósticos requeridos actualmente por el DSM-IV se muestran en la tabla 1.

Los estimulantes como el metilfenidato y la pemolina mejoran a la gran mayoría de los niños con DAH (aproximadamente 70%), y constituyen una terapia universalmente reconocida para el síndrome⁽³⁻⁷⁾. Esta respuesta farmacológica orientó tempranamente la investigación

sobre las bases fisiopatológicas del síndrome hacia las catecolaminas, ya que se sabe que estos estimulantes producen una liberación de noradrenalina y dopamina en la terminal sináptica^(5,6).

De acuerdo con esta hipótesis, la sintomatología del DAH se debería a un déficit central de noradrenalina y dopamina, que sería revertido por los estimulantes. Los primeros resultados neuroquímicos obtenidos parecían confirmar la hipótesis, al mostrar que los niveles de metabolitos de la dopamina en el líquido cefalorraquídeo y el MHPG (metoxi-hidroxi-fenilglicol), un metabolito de la noradrenalina en la orina, estaban disminuidos en pacientes con DAH⁽⁸⁻¹¹⁾.

Estudios posteriores no permitieron replicar estos resultados^(1,11), mostrando las limitaciones del razonamiento "un neurotransmisor, una enfermedad" para la etiopatogenia de las enfermedades mentales, que los hallazgos tempranos en la enfermedad de Parkinson, habían estimulado. Hipótesis posteriores trataban de combinar ambos neurotransmisores en teorías de desbalance noradrenalina-dopamina cortical^(12, 13). Lo cierto es que, tiempo después, aún no disponemos de una teoría unifi-

cadora sobre la etiopatogenia del síndrome, que de todas maneras parece incluir disfunciones de diferentes neurotransmisores en regiones funcionalmente críticas para el proceso de atención y el control motor, como los ganglios basales (núcleo caudado) y el lóbulo prefrontal⁽¹⁴⁾.

Todos estos estudios neuroquímicos se han realizado con la intención de complementar el diagnóstico clínico, ya que hay una comorbilidad importante en el DAH y otros trastornos de la edad escolar se asemejan al mismo. Así, la ansiedad y la depresión pueden presentarse como déficit atencional e hiperactividad en el niño^(2,15). El síndrome de Tourette se presenta a menudo con DAH y éste es frecuente que se presente con tics. El diagnóstico temprano del DAH también es importante por las consecuencias psiquiátricas que el síndrome presenta en la adolescencia, como trastornos de conducta⁽¹⁾. Un aspecto importante es que los estimulantes pueden llegar a empeorar cuadros similares al DAH, debidos a ansiedad, por ejemplo⁽¹⁶⁾. En consecuencia, el diagnóstico diferencial es muy importante en este síndrome y esto ha estimulado permanentemente la búsqueda de tests diagnósticos paraclínicos.

Los primeros resultados de la investigación sobre neurotransmisores mostraron que este tipo de estudios difícilmente serían de utilidad en la práctica clínica diaria: una punción lumbar no es un procedimiento de rutina clínica y una colección de orina de 24 horas en estos niños hiperactivos exige un esfuerzo desmesurado y difícil de cumplir en forma segura por el grupo familiar.

En este contexto es que el grupo de la División Neuroquímica del Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, conjuntamente con el Servicio de Neuropediatría del Hospital de Clínicas, comenzó, años atrás, un estudio de la excreción de noradrenalina en el DAH.

La ventaja relativa frente a los estudios anteriores de esta aproximación bioquímica al DAH, venía representada por el hecho de que el grupo de Neuroquímica, utilizando técnicas de Cromatografía Líquida de Alta Presión (HPLC), había desarrollado un método para determinar noradrenalina en volúmenes muy pequeños de orina, lo que permitía evaluaciones en colecciones de solamente una hora o incluso menos. Para estos niños hiperactivos, esto representaba una enorme ventaja, ya que el estudio se podía realizar en cualquier servicio de policlínica.

Un primer grupo de pacientes, estudiados en 1987, mostró niveles disminuidos de noradrenalina en la orina matinal, en pacientes que presentaban una disfunción cerebral mínima (hiperactividad, impulsividad y presencia de signos neurológicos "blandos")⁽¹⁷⁾. Un segundo estudio, realizado tiempo después, con una muestra mayor de

pacientes y de controles, no permitió corroborar los resultados.

Estas discrepancias coincidían con los datos internacionales que mostraban también resultados contradictorios⁽¹⁸⁾, y fueron llevando a la conclusión de que las medidas estáticas no tenían gran valor diagnóstico. Esto parecía acompañar la clínica del síndrome, puesto que es posible que, en determinados contextos, estos niños hiperactivos aparezcan como normales. Un proceso similar estaba ocurriendo con las determinaciones de neurotransmisores en otras patologías del adulto, como la depresión o la esquizofrenia. Así, luego de un gran entusiasmo en cuanto al valor diagnóstico de la excreción de MHPG para el diagnóstico de depresión, se vieron las limitaciones de las determinaciones únicas de un solo neurotransmisor y se comenzó a manejar el concepto de que medidas dinámicas, que mostraran cambios frente a un estímulo, deberían mostrar mayor precisión diagnóstica⁽¹⁹⁾. La noradrenalina en la orina, es un indicador que integra multitud de factores, centrales y periféricos y es muy difícil que se alteren los niveles basales en forma sistemática y coherente. Se pensó que el análisis de la respuesta a un estímulo tendría mayor sensibilidad para evidenciar disfunciones más finas. El test de supresión de dexametasona, que mide los niveles de cortisol plasmático luego de estímulo por dexametasona, fue paradigmático de esta nueva forma de razonamiento⁽²⁰⁾.

La dinámica de la excreción de noradrenalina tiene un claro ritmo circadiano: es mínima durante la noche y llega progresivamente a un máximo, aproximadamente al mediar el día de actividad⁽²¹⁾. Como algunas disfunciones simpáticas ya habían sido postuladas en el DAH, surgió la posibilidad de que el análisis de esta adaptación dinámica de la noradrenalina podía ser de utilidad diagnóstica.

En este contexto, se decidió analizar la adaptación de la excreción de noradrenalina al aumento de la actividad matinal en niños controles y con DAH. A estos efectos, se realizó un estudio en una población de más de setenta niños normales en una escuela de Montevideo, determinándose la excreción horaria de noradrenalina, a primera hora de la mañana, antes de levantarse, y al mediar la mañana y se compararon con un grupo de pacientes que presentaban DAH. Los resultados de este estudio se presentan a continuación.

Material y método

Para este estudio se seleccionó una muestra de pacientes entre niños en edad escolar que consultaron en el Servicio de Neuropediatría del Hospital de Clínicas y aquellos que atendieron la consulta privada de los técnicos participantes.

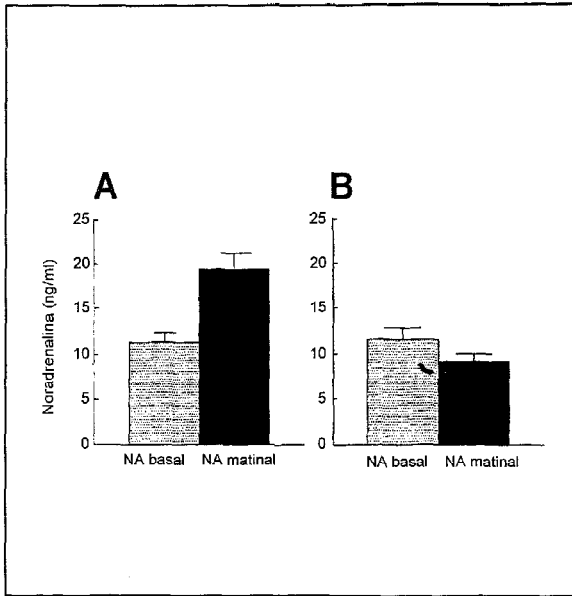


Figura 1. Excreción de noradrenalina en pacientes y controles. A: controles; B: pacientes; NA basal: noradrenalina entre las 7:30 y 8:30; NA matinal: noradrenalina entre las 10:00 y 11:00.

La muestra final estuvo constituida por treinta y tres niños (treinta niños, tres niñas) que tenían entre 5 y 13 años (media $8,7 \pm 0,3$). El diagnóstico positivo de DAH se realizó de acuerdo con los criterios del DSM-III-R, luego de una entrevista realizada por psiquiatra infantil. Se excluyeron específicamente niños que presentaban patología médica o neurológica como epilepsia o retardo intelectual.

Se realizó un examen neurológico completo por neuropediatra que halló síntomas neuromotores en siete de los niños estudiados.

Diecisiete niños presentaban trastornos de aprendizaje, de los cuales 12 eran de naturaleza inespecífica. Cinco niños presentaron trastorno de oposición concomitante.

A los padres de los pacientes se les solicitó que el día del examen despertaran a sus hijos a las 7:20 am y los hicieran orinar hasta vaciar la vejiga. Tomaron luego un vaso de agua y se volvieron a acostar por una hora, sin dormir ni moverse en la cama. Luego de 60 minutos orinaron nuevamente y esta orina se colectó, llevándose al Laboratorio de Radioinmunoensayo donde se determinó el volumen y una muestra de 5 ml era congelada a -20°C en ácido perclórico hasta su análisis.

A las 10 de la mañana, luego de un desayuno sin café, té ni bananas, los pacientes se presentaban en el laboratorio donde se les tomaba una nueva muestra de 60 minutos (10:00 – 11:00).

Los niños controles fueron estudiados en la escuela número 13 de Montevideo, previa autorización de las autoridades docentes y médicas de Enseñanza Primaria. Un

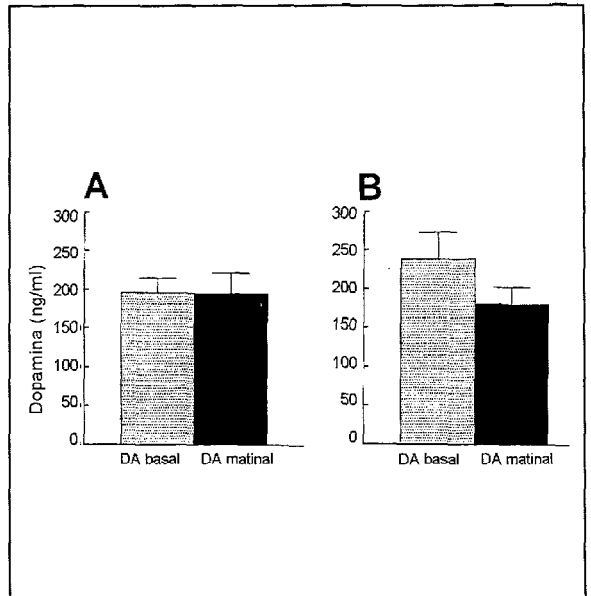


Figura 2. Excreción de dopamina en pacientes (B) y controles (A). Resto como figura 1.

volante con explicaciones sobre el test, instrucciones para su realización y una autorización a firmar por los padres fue entregada a los niños de segundos y terceros años. Se tuvo además una charla previa con los padres que aceptaron realizar el examen. La primera orina, basal, se tomó de acuerdo con las mismas instrucciones que los pacientes. Los niños llevaron esta orina en frascos especiales estériles que se les habían proporcionado, a la escuela, donde fueron colectados por los investigadores. A las diez de la mañana, los niños orinaron en grupos de diez y esperaron 60 minutos mirando un video. Luego de este período, orinaron en frascos proporcionados por los investigadores, y estos frascos fueron llevados al Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable (IIB-CE), donde se midió el volumen y se alicuotaron en 5 ml a -20°C hasta el momento del análisis.

Todas las muestras fueron analizadas en la División Neuroquímica del Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, en un cromatógrafo líquido de alta presión, con detección electroquímica, en un plazo de quince días luego de la toma, de acuerdo con el método previamente validado⁽²¹⁾.

Resultados

La excreción basal de noradrenalina (8:00 horas), en los niños controles, fue de 11,2 ng/min ($\pm 1,06$), elevándose significativamente en la toma matinal (10:00): 19,46 ng/min $\pm 2,02$. (A, figura 1).

La excreción basal de los pacientes fue similar a los

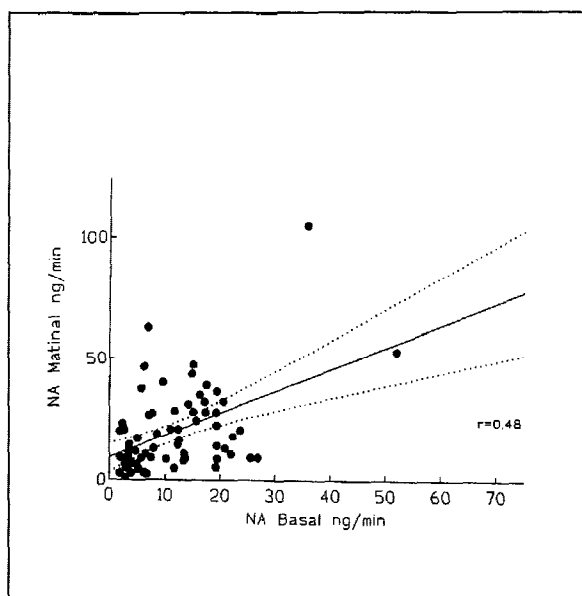


Figura 3. Regresión lineal de noradrenalina matinal sobre basal en controles. R: coeficiente de correlación. Correlación estadísticamente significativa ($p < 0,05$)

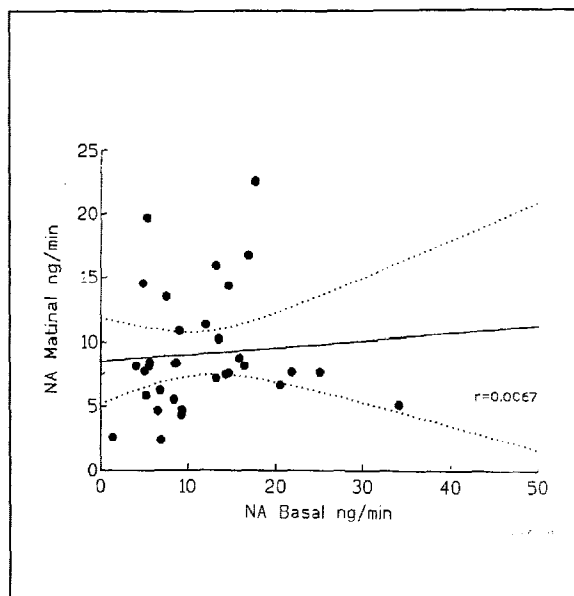


Figura 4. Regresión lineal de noradrenalina matinal sobre basal en pacientes con DAH. R: coeficiente de correlación.

controles ($11,55 \pm 1,21$ ng/min), pero en éstos la noradrenalina matinal descendió a la media mañana (B, figura 1), en forma significativa.

La excreción de dopamina basal y matinal no mostró diferencias en los controles (A, figura 2), descendiendo en los pacientes, en forma no significativa (B, figura 2).

El cociente entre la noradrenalina matinal y la basal fue de 2,44 en los controles y de 0,95 en los pacientes, indicando, de otra manera, el gran aumento en los niños normales de la excreción de noradrenalina y la ausencia de cambios de los pacientes.

El mismo fenómeno se puede observar con un análisis de regresión de la noradrenalina matinal sobre la basal. En la figura 3 se observa una relación estadísticamente significativa con un coeficiente de regresión de 0,48, que permite concluir que, en los controles normales, a valores basales de noradrenalina corresponden valores más elevados de noradrenalina matinal.

La figura 4, por el contrario, que corresponde al mismo análisis de regresión en los pacientes, permite observar cómo no existe correlación entre la noradrenalina basal y matinal (coeficiente de 0,006, línea con pendiente nula) en portadores de DAH. La dispersión de los valores es mayor y no aumentan correlativamente los de noradrenalina matinal en relación a la basal.

Discusión

Los datos presentados muestran cómo la dinámica de los cambios normales de la noradrenalina se altera en los niños con DAH. En los controles, la noradrenalina aumenta

significativamente en el correr de la mañana, adaptándose al ritmo de actividad normal. En los pacientes, este aumento no se da y existe una tendencia a la disminución de la excreción de noradrenalina.

Es importante destacar que los valores basales son similares en controles y pacientes.

Los resultados con dopamina contrastan con los de noradrenalina y confieren especificidad a éstos. La dopamina no varía con la actividad, y si bien parece disminuir en pacientes, ninguna de estas diferencias es significativa.

Si bien parte proviene de la circulación, la mayoría de la dopamina urinaria tiene un origen renal⁽²²⁾ y ello podría explicar la falta de correlación con la actividad motora en sujetos normales.

La noradrenalina urinaria proviene de la plasmática y ésta a su vez deriva de las terminaciones simpáticas periféricas⁽²³⁾. La noradrenalina urinaria refleja fielmente, en forma muy sensible, los cambios plasmáticos, y, por lo tanto, la actividad simpática⁽²⁴⁾. Por esto último, los niveles de noradrenalina periférica varían ante una diversidad de estímulos como el dolor, el cigarrillo, la actividad física, etcétera^(25,26); es comprensible que, en los niños normales, los niveles periféricos de noradrenalina casi se tripliquen durante la mañana, en relación a los basales, como una adaptación a la creciente actividad, especialmente física.

En contraste, existiría una pérdida de la adaptación noradrenérgica y, por lo tanto, simpática, en el DAH. Si bien es la primera vez que ello se objetiva por estimación

directa del neurotransmisor, sugerencias en el sentido de una disfunción simpática en el DAH habían sido adelantadas tempranamente, a partir de datos de la adaptabilidad de la presión arterial y la frecuencia cardíaca a los cambios en pacientes con DAH⁽¹⁰⁾.

En cuanto al origen de esta disfunción, en un plano especulativo, podemos decir que es difícil que sea puramente periférica. Por estar integrado en los sistemas de adaptación general del organismo, el sistema simpático es controlado por el sistema nervioso central. Desde un nivel hipotalámico y protuberancial (*locus coeruleus*) el sistema nervioso central regula la actividad simpática y, por lo tanto, los niveles periféricos de noradrenalina a las demandas de la homeostasis interna y la circunstancia ambiental. Nuestros resultados representarían una muestra de la disfunción de los mecanismos generales de adaptación, de origen central, en niños con DAH.

El rol de la noradrenalina cerebral es más difícil de analizar, aunque se puede inferir que está involucrada por los resultados terapéuticos positivos con los estimulantes y los bloqueantes alfa 2 adrenérgicos^(6,7). Nuestros resultados no permiten descartar el involucramiento de la dopamina central en la disregulación postulada.

Una hipótesis integradora, que contemple los resultados más recientes obtenidos con tomografía de emisión de positrones y resonancia magnética debería incluir dominios cerebrales específicos de interacción noradrenalina-dopamina, como el lóbulo prefrontal y los ganglios basales.

Se han encontrado diferencias significativas en el tamaño del caudado en pacientes con DAH en comparación con controles⁽²⁷⁾. El caudado es el destino de terminaciones dopaminérgicas originadas en la sustancia nigra y recibe una importante inervación noradrenérgica. El caudado forma parte, a su vez, de un sistema amplificador del input-sensorial (*córtico-estriado-nígrico-tálamo-prefrontal*), que parece ser clave para la modulación de las respuestas motoras y atencionales. Las aferencias dopaminérgicas son críticas en este circuito, lo mismo que la noradrenalina. Podemos suponer que el cambio de tamaño significativo del caudado se corresponde —entre otros cambios múltiples— con una pérdida de la inervación dopaminérgica-noradrenérgica en esa zona. Dada la integración del caudado en el circuito mencionado, es de suponer que este déficit regulador daría como resultado la disfunción prefrontal y por lo tanto motora, junto al déficit atencional. De todas maneras, nada podemos decir sobre el proceso de base que lleva a estas diferencias de tamaño del caudado. Los estimulantes, al aumentar las catecolaminas en estas regiones cerebrales darían el resultado paliativo que vemos en los pacientes.

Más allá de su significación etiopatogénica, la nora-

drenalina periférica refleja la disfunción central y, por lo tanto, la manifiesta más tempranamente, en un momento adaptativo máximo como lo son las primeras horas de la mañana.

El valor diferencial de nuestros resultados con la ansiedad, por ejemplo, es más claro ya que, en general, los cuadros de ansiedad cursan con noradrenalina elevada, como corresponde clásicamente a situaciones de estrés^(28,29). No sabemos aún si alteraciones profundas en niños de la misma edad, como el autismo, no presentan disfunciones similares. Lo cierto es que incluso una colección de orina breve como la realizada por nosotros es difícil de realizar en forma segura en niños autistas. Sin embargo, en general, en estos casos, el cuadro clínico es más claro y no es un diagnóstico diferencial de primer orden frente al DAH.

El análisis de los cambios noradrenérgicos con la medicación es uno de los objetivos inmediatos que tenemos planteados, para confirmar la especificidad de nuestros resultados.

Mientras tanto, un análisis simple y no invasivo como el que hemos realizado, puede ayudar, junto a la clínica y otras técnicas —como la evaluación asistida por computadora— al diagnóstico positivo del déficit atencional con hiperactividad.

Agradecimientos

Parte de estos estudios han sido apoyados por la Agencia Sueca para la Cooperación Internacional (SAREC) y por la Comisión Sectorial de Investigación Científica (CSIC) de la Universidad de la República.

Se agradece la excelente ayuda secretarial de Ivana Faccini y el apoyo de las autoridades de Enseñanza Primaria, muy particularmente del personal docente de la Escuela N°13 de Montevideo y su directora.

Résumé

Le déficit de l'attention avec hyperactivité est un syndrome qui atteint de 5 à 10% des enfants en âge scolaire et qui a de graves conséquences sur le rendement intellectuel, les rapports au sein de la famille et l'avenir des enfants affectés. Vu que le traitement avec des stimulants est avantageux dans ces cas-là, un diagnostic positif face à des pathologies co-morbides telles que la dépression et l'anxiété est très important.

Pour cela, un dosage de noradrénaline à première heure du matin (8 hs) et à mi-matin (10 hs), a été réalisé parmi des enfants-contrôle et parmi des porteurs de DAH.

Les données obtenues montrent que la dynamique de la noradrénaline se modifie parmi les enfants avec DAH. Chez les enfants normaux, la noradrénaline augmente de

façon significative—trois fois plus élevée—au cours de la matinée, s'adaptant au rythme de l'activité habituelle. Chez les patients, cette augmentation n'est pas observée et, par contre, il existe une tendance à la diminution de l'excrétion de noradrénaline matinale. Les valeurs basales sont similaires chez les contrôles et chez les patients.

Il on suggéré qu'il existe une perte de l'adaptation noradrénérquique et, par conséquent, sympathique chez le DAH. Ces changements traduiraient la disfonction centrale—peut-être au niveau des ganglions basaux—et, avec d'autres techniques—telles que l'évaluation assistée par ordinateur—ils peuvent aider au diagnostic clinique du Déficit de l'Attention avec Hyperactivité.

Summary

Attention Deficit with Hyperactivity Disorder (ADHD) is diagnosed in 5 to 10% of school-age children. Differential diagnosis is important in this disorder because of important co-morbidity with depression and anxiety. Stimulants have clear beneficial effects on ADHD. Because of the known effects of stimulants on the release of catecholamines, several studies on markers for ADHD have evaluated mainly those neurotransmitters. After failing to confirm previous studies showing differences in basal noradrenaline excretion in patients suffering from ADHD, it was decided to assess the integrity of the regulation of dynamic changes in morning noradrenaline, as a way to contribute to find a marker for the disease.

Noradrenaline excretion was assessed in normal and ADHD children by High Pressure Liquid Chromatography with Electrochemical detection, in 60 min. urine collection samples. Collected between 7:00 – 8:00 am, at home (both, patients and normal controls) and 10:00 – 11:00 am at school (normal controls) or outpatient clinic (patients), urine 5ml samples were kept at –20°C up to analysis.

There were no differences in basal noradrenaline excretion between patients and normal controls. Noradrenaline increased significantly in normal controls at the second sample, while patients showed no change.

Results are interpreted as a failure of central sympathetic regulatory mechanisms and given the non-invasive nature of the analysis, it is expected that the test can be of help in the clinical diagnosis of ADHD.

Bibliografía

1. **Taylor E.** Syndromes of Attention Deficit and Overactivity. In: Child and Adolescent Psychiatry. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1995.
2. **Weinberg A, Brumback RA.** The Myth of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Symptoms Resulting from Multiple Causes. *J Child Neurol* 1992; 7:431–45.

3. **Wender PH.** Disfunción cerebral mínima: panorámica. In: Lipton MA, Di Mascio A, Killman KF. Psicofarmacología a los treinta años de progreso. New York: Raven Press Books, 1982: 1595–601.
4. **Simeon G, Wiggins DM.** Pharmacotherapy of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Can J Psychiatry* 1993; 38: 443–8.
5. **Gualtieri T, Hicks RE.** Neuropharmacology of Methylphenidate and a Neural Substrate for Childhood Hyperactivity. *Psychiatr Clin North Am* 1985; 8: 875–92.
6. **Mercugliano M.** Psychopharmacology in children with developmental disabilities. *Pediatr Clin North Am* 1993; 40: 593–616.
7. **Green HW.** Child and adolescent clinical psychopharmacology. 2a. ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1995: 68–82.
8. **Shaywitz B, Cohen D, Bowers M.** CSF monoamines metabolites in children with animal brain dysfunction: Evidence for Alteration of Brain Dopamine. *J Pediatrics* 1977; 1: 67–71.
9. **Shetty T, Chase T.** Central Monoamines and Hyperkinesis of Childhood. *Neurology* 1976; 26: 1000–2.
10. **Zametkin AJ, Rapoport JL.** Noradrenergic Hypothesis of Attention Deficit Disorder with Hyperactivity: a Critical Review. In: Meltzer HY. Psychopharmacology: The Third Generation of Progress. New York: Raven Press, 1987.
11. **Baker RA, Bornstein AB, Douglass JC, Van-Muyden S, Ashton T, Bazylewich L.** Urinary excretion of MHPG and normetanephrine in attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Chem Neuropathol* 1993; 18(1–2): 173–8.
12. **Malone J, Kershner R, Swanson JM.** Hemispheric Processing and Methylphenidate Effects in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *J Child Neurology* 1994; 9: 181–9.
13. **Matochik JA, Nordahl TE, Gross M, Semple WE, King AC, Cohen RM, et al.** Effects of Acute Stimulant Medication on Cerebral Metabolism in Adults with Hyperactivity. *Neuropsychopharmacology* 1993; 8:377–85.
14. **Jensen PS, Shervette RE, Xenakis SN, Richters J.** Anxiety and depressive disorders in attention deficit disorder with hyperactivity: new findings. *Am J Psychiat* 1993; 150 (8):1203–9.
15. **Mannuzza S, Klein RG, Bessler A, Malloy P, LaPadula M.** Adult Outcome of Hyperactive Boys. *Arch Gen Psychiat* 1993; 50: 565–76.
16. **Harrington R.** Affective Disorders. In: Rutter M, Taylor E, Hersov L. Child and Adolescent Psychiatry. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1995.
17. **Delfino A, Dajas F, Bailador P, Rebollo A.** Catecolaminas periféricas en el déficit atencional con hiperactividad. *Arch Pediatr Urug* 1987; 58: 207–14.
18. **Rogeness A, Maas JW, Javors MA, Macedo CA, Fischer C, Harris WR.** Attention Deficit Disorder Symptoms and Urine Catecholamines. *Psychiatry Res* 1989; 27: 241–51.
19. **Stokes PE, Sikes CR.** Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Affective Disorders; In: Meltzer HB. Psychophar-

- macology: The Third Generation of Progress. New York: Raven Press, 1987: 589-607.
20. **Arana GW, Baldessarini RJ.** Clinical Use of the Dexamethasone Suppression Test in Psychiatry. In: Meltzer HB. Psychopharmacology: The Third Generation of Progress. New York: Raven Press, 1987: 609-615.
21. **Barbeito L, Lista A, Silveira R, Dajas F.** Resting Urinary Catecholamine Excretion in Schizophrenics: Methodology and Interpretation of Results. *Biol Psychiat*, 1984; 19:1419-25.
22. **Lee M.** Dopamine and the kidney. *Clin Sci* 1982; 62:439-48.
23. **Esler J, Turbott R, Schwarz P, Leonard A, Bobik H, Skews, Jackman G.** The peripheral kinetics of norepinephrine in depressive illness. *Arch Gen Psychiat* 1982; 39:295-300.
24. **Moelman JHM, Tulen PJ, Blankestijn AJ, Manintveld F, Boomsma.** Urinary Excretion of catecholamines, their metabolites in relation to circulating catecholamines - 6-hour infusion of epinephrine, norepinephrine in healthy volunteers. *Arch Gen Psychiat* 1992; 49:7.
25. **Wasilewska E, Swiecka Z, Bargiel.** Urinary catecholamine excretion and plasma dopamine-beta-hydroxylase activity during mental work performed in some periods of menstrual cycle in women. *Acta Physiol Pol* 1980; 11:6.
26. **Harrison CD, Palmer DA, Jenner V, Reynolds.** Associations between rates of urinary catecholamine excretion and aspects of lifestyle among adult women in some Oxfordshire villages. *Hum Biol* 1981; 53: 617-704.
27. **Castellanos JN, Giedd P, Eckburg WL, Marsh AC, Vaituzis D, Kaysen SD et al.** Quantitative morphology of the caudate nucleus in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiat* 1994; 151:12.
28. **Johnson TC, Kamilaris G, Chrousos PW, Gold.** Mechanisms of stress: a dynamic overview of hormonal and behavioral homeostasis. *Neurosci Biobehav Rev* 1992; 16:2.
29. **Reymond.** New and old evidence for the involvement of a brain norepinephrine system in anxiety. In: Fann WE et al. Phenomenology and Treatment of Anxiety. New York: Spectrum Publication, 1979: 153-203.

JORNADAS DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL SECUNDARIA

FEOCROMOCITOMA
HIPERALDOSTERONISMO
COARTACIÓN DE AORTA
NEFROVASCULAR

Coordinadores:

Dr. Luis E. Folle, Dr. José Aníbal Manfredi.

Organizan:

Sindicato Médico del Uruguay (Revista Médica del Uruguay)
Sociedad Uruguaya de Cardiología.

Salón de Actos del Sindicato Médico del Uruguay. Bulevar Artigas 1521
Jueves 25 de julio de 1996
Hora 19:30