

302927

5  
2ej.

# UNIVERSIDAD FEMENINA DE MEXICO

ESCUELA; QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

CON ESTUDIOS INCORPORADOS A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



## ASPECTOS FARMACOLOGICOS RECIENTES DE LOS ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS Y TETRACICLICOS EN ESPECIAL SOBRE SU MECANISMO DE ACCION

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO  
P R E S E N T A  
ROSA DEL CARMEN MARTINEZ RUIZ

MEXICO, D F.

1986



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis 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

	Pág
Introducción	1
Objetivos	3
Generalidades	5
- Relación estructura-química actividad farmacológica	13
- Farmacocinética y Metabolismo	14
- Farmacología	22
a. Acción Farmacológica	23
b. Efectos adversos	26
c. Intoxicación	32
- Indicaciones terapéuticas	43
- Contraindicaciones	48
- Interacciones medicamentosas	51
- Elección del fármaco	55
- Tratamiento	58
- Mantenimiento del tratamiento	62
- Niveles plasmáticos y resultados clínicos	64
- Motivos del fracaso del tratamiento	65
- Vías de administración y preparados	68
Mecanismos de acción	70
- Hipótesis actuales sobre los receptores	93
Mecanismos de acción. Conceptos actuales	
1. Conceptos neuroquímicos	104
2. Bloqueo de las prostaglandinas-dependientes de los mecanismos del calcio	106

	Pág.
3. Mecanismos de estabilización de la membrana y efecto lítico de los tricíclicos y tetracíclicos	111
4. Estudios correlacionados con las nuevas sustancias antidepresivas para tratar de esclarecer los problemas de los mecanismos de acción	113
5. Permeabilidad vascular central	116
Comentarios	120
Conclusiones	121
Bibliografía	125

**"ASPECTOS FARMACOLOGICOS RECIENTES DE LOS  
ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS Y TETRACICLI-  
COS, EN ESPECIAL SOBRE SU MECANISMO DE -  
ACCION".**

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

En 1898 Thiele y Holzinger sintetizaron el iminobenzil, el cual es un compuesto heterocíclico insustituible, que proporciona el material suficiente para derivados sustituidos y la base para la búsqueda de otros antidepresivos como fueron los tetracíclicos, encontrados por medio de la adición de otro anillo al anillo básico.

Los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos, son las drogas más ampliamente utilizadas para el tratamiento de la depresión.

La depresión es uno de los padecimientos más comunes entre los pacientes psiquiátricos y ésta se puede observar en el 20% al 30%, de los adultos en alguna época de su vida.

El tratamiento de la enfermedad depresiva dependerá de su naturaleza y severidad. Al inicio de la quimioterapia antidepresiva, se pensaba que sólo se debía de utilizar para las formas más severas de la depresión. Pero posteriormente se encontró que este concepto era erróneo, pues el tratamiento farmacológico retardado puede ser ineficaz, en individuos tan afectados por la depresión que pueden experimentar un atentado de suicidio antes de recibir el tratamiento adecua-

do con fármacos definitivos, como es la terapia con antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos.

Este grupo de sustancias presentan un perfil farmacológico y bioquímico bien definido, siendo altamente eficaces en los trastornos mencionados anteriormente.

De suerte que resulta absolutamente necesario el recopilar y analizar los diversos mecanismos de acción, así como los distintos efectos farmacológicos y tóxicos de estos fármacos.

Por eso una de las metas más importantes de la Psicofarmacología en nuestros días, en donde más de un 30% de la población mundial sufre depresión de diversos tipos, es el explicar como los fármacos actúan en los procesos neurofisiológicos y bioquímicos en el Sistema Nervioso Central.

La inquietud de investigar sobre este tema surge debido al incremento de pacientes depresivos que acuden a la consulta externa para ser tratados por cuadros depresivos severos.

Estos pacientes son tratados con una terapia larga a base de fármacos tricíclicos y tetracíclicos y no podemos asegurar que el Médico General o el Psicoterapeuta, conocen con exactitud las dosis, efectos colaterales, mecanismos de acción y fenómenos acumulativos de estos medicamentos.

## O B J E T I V O S

Los objetivos que se pretenden alcanzar con esta revisión bibliográfica son los siguientes:

Conocer y analizar las diferentes hipótesis existentes acerca de los mecanismos de acción de los antidepresivos -- tricíclicos y tetracíclicos y establecer las posibles diferencias entre ellos.

Determinar cuales son los cambios neurofisiológicos -- que se presentan en las diversas hipótesis.

Poder inferir, en base a los estudios realizados por -- diversos autores, las diferentes acciones farmacológicas de los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos, así como -- sus efectos colaterales, causas de ineffectividad, dosis terapéuticas, toxicidad e indicaciones terapéuticas.

Finalmente, poder determinar cómo intervienen estas -- sustancias en el tratamiento de la depresión y en qué padecimientos deben ser utilizados para obtener la respuesta -- ideal.

Difundir lo más ampliamente posible los conocimientos -- anteriormente señalados, de suerte que quienes prescriban -- (Médicos y Psico-terapeutas), posean un conocimiento actual



fidedigno de los posibles beneficios V.S. de los trastornos que puedan ocurrir con estos medicamentos.

El racional uso de los antidepresivos, sólo podrá llevarse a cabo cuando se conozca y se comprenda adecuadamente su mecanismo de acción.

## GENERALIDADES

La depresión es una disminución del tono psicológico - que cursa con síntomas muy variables<sup>1</sup>. Los síntomas más -- frecuentemente observados en los estados depresivos son:<sup>2</sup>

- Inestabilidad o Depresión Afectiva.
- Disforia, Tristeza, Ansiedad e Irritabilidad.
- Pérdida de energía o Fatiga.
- Retardo psicomotor, Agitación e Insomnio.
- Dificultad para pensar y concentrarse o deterioro de la -- memoria.
- Indecisión.
- Sentimientos inapropiados de culpa y reproche.
- Pérdida del interés en el trabajo cotidiano y en las actividades, particularmente aquellas que antes disfrutaban de -- inestabilidad para llevar a cabo la rutina diaria.
- Desórdenes del sueño:
  - a. Insomnio.
  - b. Levantamientos frecuentes en la noche o muy temprano -- en la mañana.
  - c. Dificultad para conciliar el sueño.
  - d. Dificultad para levantarse en la mañana.
  - e. Excesivo sueño durante el día y siestas.

- Pérdida del interés en el sexo.
  - a. Reducción en la frecuencia de actividades sexuales.
  - b. Problemas sexuales.
- Psicosis Activa.
  - a. Deseo de castigo.
  - b. Ilusiones o Delirio de persecución.
- Obsesión con la muerte, deseos de morir o pensamientos de suicidio.
- Síntomas somáticos.

Debido a estas causas, la rapidez del tratamiento es crucial. En los estudios realizados, se establece que el paciente depresivo vive vidas altamente productivas antes de que aparezca esta enfermedad. (3)

La depresión al presentar toda esta sintomatología con templea un desorden emocional con un final fatal: el SUICIDIO, el cual, es considerado un continuo problema en pacientes que parecen estar muy poco deprimidos.

También se considera la esquizofrenia: algunos tipos de ella se tratan con estos fármacos. La esquizofrenia presenta una sintomatología, que sugiere que esta enfermedad puede deberse a la presencia de una conexión anormal de fibras interhemisféricas, que unen funciones especializadas en los cerebros de los esquizofrénicos, las cuales no están conectadas en los sujetos normales. (4)

# SINTOMAS FRECUENTES EN LA DEPRESION

## DESORDENES DEL SUEÑO

- a Insomnio.
- b Levantamientos frecuentes en la noche.
- c Dificultad para conciliar el sueño.
- d Dificultad para levantarse en la mañana.
- e Excesivo sueño durante el día y siestas.

## DEPRESION

```
graph TD; D[DEPRESION] --> DS[DESORDENES DEL SUEÑO]; D --> CG[CARACTERISTICAS GENERALIDADES]; D --> PIS[PERDIDA DEL INTERES EN EL SEXO]; D --> PA[PSICOSIS ACTIVA];
```

## CARACTERISTICAS GENERALIDADES

- 1 INESTABILIDAD O DEPRESION AFECTIVA.
- 2 DISFORIA, TRISTEZA, ANSIEDAD E IRRITACION.
- 3 PERDIDA DE ENERGIA O FATIGA.
- 4 RETARDO PSICOMOTOR, AGITACION.
- 5 DIFICULTAD PARA PENSAR, CONCENTRARSE.
- 6 INDECISION.
- 7 SENTIMIENTOS INAPROPIADOS DE CULPA.
- 8 PERDIDA DE INTERES EN ACTIVIDADES Y TRABAJO COTIDIANO.

## PERDIDA DEL INTERES EN EL SEXO

- a ↓ Actividad sexual.
- b Problemas sexuales.

## PSICOSIS ACTIVA

- a Deseo de castigo.
- b Delirio de persecución.
- c Obsesion con la muerte.
- d Síntoma somático.

Síntomas presentes frecuentemente en los estados depresivos.

Los tipos de enfermedades, que pueden ser tratados con los antidepresivos son las depresiones de tipo primaria y - secundaria, la reactiva y la neurótica, la endógena y la -- psicótica, la retardada y la agitada y algunas categorías - especiales como son la depresión senil o la fase depresiva- de la reacción Maníaco-Depresiva o aún depresiones psico- - afectivas. La esquizofrenia tratada con estos fármacos es- la de primer orden. (5)

Los antidepresivos tricíclicos fueron introducidos en- 1957 por Kuhn, tras un "screening" destinado a buscar fárma- cos neurolépticos. Estos compuestos fueron probados en la- Clínica Psiquiátrica de Münsterlingen en Suiza, en pacien-- tes con varios desórdenes psiquiátricos incluyendo la depre- sión endógena. Demostrando ser eficaces en grado elevado, - en los desórdenes afectivos de tipo depresivo. Hacia 1960- se introdujeron los tetracíclicos, demostrando también ser- eficaces en estos trastornos. (6)

El antidepresivo tricíclico prototipo, fue la imiprami- na (IMI) y por ello a los fármacos de este grupo, se les de- nomina a veces imipramínicos, dentro de éstos se incluyeron algunos fármacos no tricíclicos, (tetracíclicos), debido a- que producen las mismas acciones antidepresivas.

En este grupo de fármacos se incluyeron sustancias de composición química similar. Hay diferentes tipos de tricíc-

clicos, los cuales pertenecen a dos grupos, las dibenzazepinas o derivados del iminodibencilo y los derivados del núcleo dibenzociclohepteno. Las drogas tetracíclicas son derivadas del dibenzobicyclooctadieno, núcleo tetracíclico -- que posee cuatro anillos. (7)

Los principales fármacos pertenecientes a este grupo, así como sus diferentes estructuras químicas son las representadas en la Figura 1A y 1B. (1)

Los fármacos pertenecientes a las dibenzoazepinas son:

- Imipramina (IMI)
- Desipramina (DIM)
- Trimiprina (TIM)
- Clorimipramina (CIM)

#### Dibenzocicloheptenos

- Amitriptilina (AMI)
- Nortriptilina (NTP)
- Noxiptilina (NXP)
- Protriptilina (PTP)

Dibenzoxepina, (presenta la misma acción de los tricíclicos y tetracíclicos, descubierto posteriormente).

- Doxepina (DXP)

Dibenzociclooctadieno

- Maprotilina (MPT)

Piperazinoazepina. (Otro tetracíclico, descubierto en la década de los 70's)

- Mianserina

Se ha comprobado que estos fármacos son altamente eficaces y alivian los síntomas de la enfermedad depresiva. - Estas drogas pueden eliminar el sentimiento de culpa y co-bardía. Le proporcionan al paciente, la habilidad de gozar sus actividades como el trabajo y ocupaciones en el tiempo-libre.

Conforme los síntomas depresivos desaparecen, los pa-cientes presentan un incremento de energía, menos fatiga y una reducción de los síntomas psicomotores, y es de esperar se que la idea de suicidio desaparezca.

Actúan en los esquizofrénicos disminuyendo la crisis - de la enfermedad y espaciando las recaídas. (8)

Los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos son considerados más efectivos y en general son menos peligrosos - que los inhibidores de la MAO (monoaminoxidasa), por lo - - cual los fármacos de elección inicial para la depresión, se rán los tricíclicos o tetracíclicos. Actualmente son los -

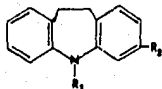
fármacos más utilizados tanto por pacientes ambulatorios, como por pacientes en tratamiento en la clínica.<sup>(9)</sup>



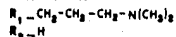
# ANTIDEPRESIVOS

## TRICICLICOS 1A DIBENZOCICLOHEPTENOS

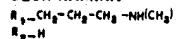
### DIBENZOAZEPINAS.



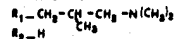
#### IMIPRAMINA



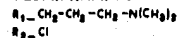
#### DESIPRAMINA



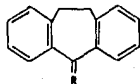
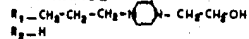
#### TRIMIPRAMINA



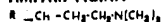
#### CLOMPRAMINA



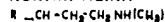
#### OPIPRAMOL



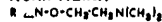
#### AMITRIPTILINA



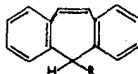
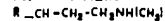
#### NORTRIPTILINA



#### NOXIPTILINA

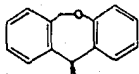


#### PROTRIPTILINA

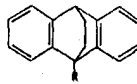


#### DIBENZOXEPINA

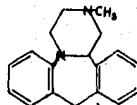
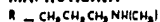
#### DOXEPINA



## TETRA-CICLICOS 1B DIBENZOCICLOOCTADIENO



#### MAPROTILINA



#### MIANSERINA

Figura 1A y 1B Representación gráfica de los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos.

## RELACION ESTRUCTURA-QUIMICA Y ACTIVIDAD FARMACOLOGICA

Para que pueda existir la acción antidepresiva debe existir el núcleo tricíclico dibenzazepina o su isómero del benzociclohepteno, o bien, sus derivados con un heteroátomo añadido; Nitrógeno, como la dibenzodiazepina; núcleos análogos como los tetracíclicos (dibenzobicyclooctadieno).<sup>(10)</sup>

El anillo heptagonal, da a la molécula en cuanto a su configuración espacial, una forma angulada que es necesaria para la acción antidepresiva.<sup>(1)</sup>

Poseen además una cadena lateral con tres átomos de -- carbono seguidos del nitrógeno amínico.

El grupo etileno del anillo medio de la imipramina imparte propiedades stereoquímicas diferentes, e impide la conjugación entre los anillos como ocurre con la fenotiazina.<sup>(8)</sup>

Al introducir un halógeno al grupo central o ramificar la cadena lateral como en la trimiprina, aumenta la acción antidepresiva.

Al introducir un heteroátomo Nitrógeno, en el núcleo de la dibenzodiazepina, aumentan las acciones depresoras -- centrales. En general por los estudios realizados se ha dicho que las aminas secundarias presentan acciones antidepre

sivas más potentes, como la nortriptilina. (1, 8 y 10).

El cambio del núcleo de las dibenzazepinas (imipramina), por el del dibenzociclohepteno (amitriptilina) o por el dibenzobicyclooctadieno (maprotilina), hace que las drogas que correspondan a éstos, además de sus acciones antidepressivas, - posean acciones depresoras centrales. (1, 7 y 10).

### FARMACOCINETICA Y METABOLISMO

Los antidepressivos tricíclicos y tetracíclicos, se pueden absorber bien por vía oral, pero tienen el inconveniente de que se puede producir una intensa metabolización hepática después de la absorción.<sup>(1)</sup> Se pueden administrar también - por vía parenteral y pasan a la sangre donde se combinan con la albúmina plasmática en una extensión del 85% al 95%, desde la sangre pasan a todos los tejidos, esto nos habla de una - rápida y completa adsorción en el intestino.<sup>(11)</sup> Si las concentraciones plasmáticas exceden a 1 mg/ml, pueden presentar se efectos tóxicos.<sup>(8)</sup>

Antes de ser excretados por vía renal, las drogas ma- - dres serán o deberán ser convertidas a metabolitos más pola- res.<sup>(11)</sup> Este metabolismo ocurre en el hfgado y puede lle- - varse a cabo por tres caminos:

La N-demetilación, en la cual se pueden presentar va- -

rios pasos intermedios.<sup>(12)</sup> La oxidación e hidroxilación aromática.

El principal cofactor del sistema polienzimático de degradación es la NADPH.<sup>(13)</sup>

La N-oxidación es una reacción muy importante y se lleva a cabo por acción de las enzimas microsomales hepáticas. Cuando los fármacos tienen una cadena alifática insertada en el anillo son oxidadas fácilmente al alcohol correspondiente. Si se presentan aminas aromáticas pueden ser oxidadas en el anillo o en el nitrógeno convirtiéndose en el grupo hidroxil-amínico. Después de este proceso de oxidación, pueden conjugarse con el ácido glucurónico, esta acción se lleva a cabo para formar un compuesto más polar que el inicial, por lo tanto menos lípido y más fácilmente excretado del organismo. La reacción para la formación de glucuronidos se lleva a cabo en dos etapas:

En la primera se forma la enzima donadora, el difosfato de uridin, ácido  $\alpha$ -D- glucurónico, (DPUAG).

En la segunda se transfiere el radical glucurónico al compuesto que constituirá el radical aglicona del glucuronido.<sup>(12)</sup>

Esta es la principal vía metabólica, para la fácil eliminación de estos compuestos del organismo.

Por medio de la N-demetilación se obtienen metabolitos farmacológicamente activos, por ejemplo: La amitriptilina sufre una desmetilación y se convierte en nortriptilina.

El metabolismo de estos fármacos varía extraordinariamente de un individuo a otro.<sup>(14)</sup>

Las velocidades de estos sistemas enzimáticos son determinadas generalmente, pero pueden ser influenciadas por factores externos como son:<sup>(11)</sup>

Las drogas que influyen el metabolismo de los anti-depresivos tricíclicos y tetracíclicos.

1. Barbitúricos. Aumentan el metabolismo.
2. Neurolépticos (metilfenilato). Disminución del metabolismo.
3. Las resinas y el carbón. Pueden inhibir la circulación enterohepática, por lo tanto se facilita la eliminación de la droga.

Mientras que los metabolitos lipofílicos se mueven fácilmente dentro de la célula y a través de la barrera de la sangre cerebral, los metabolitos polares se limitan al espacio extracelular plasma, bilis, orina y heces. La secreción gástrica y biliar de anti-depresivos tricíclicos y tetracíclicos, sólo es de un 3% de la dosis ingerida.<sup>(11)</sup> -- Mas aún la secreción en heces de esta droga es despreciable.

ya que la mayor parte de ella es reabsorbida por el tubo digestivo.<sup>(13)</sup>

Esta recirculación enterohepática prolonga las sobredosis aumentando los índices de mortalidad.

Los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos se acumulan en el tejido parenquimatoso especialmente en el hígado donde tiene una máxima concentración, luego sigue el corazón, en estos dos órganos se encuentra en una relación de un 40% a 50% más que a nivel plasmático.<sup>(11)</sup> Las concentraciones plasmáticas llegan al máximo típicamente de 2 a 8 horas, pero esto puede demorarse hasta más de 12 horas.<sup>(8)</sup>

La fracción no conjugada de los tricíclicos y tetracíclicos con proteínas plasmáticas, es activa farmacológicamente. Esta cantidad de droga disponible puede variar como lo hemos mencionado, esta variabilidad puede explicarse en parte por las diferencias farmacocinéticas, determinadas genéticamente y la ingesta de otros fármacos con acción sobre el Sistema Nervioso Central, que pueden desplazar a los tricíclicos y tetracíclicos, reduciendo consecuentemente su eficacia clínica.<sup>(15)</sup> Los metabolitos son excretados por riñón cuando cada una de las vías metabólicas produce compuestos hidrosolubles.<sup>(16)</sup> Su vida media es relativamente larga, y varía en cada uno de los compuestos:

- Imipramina - de 8 a 16 horas

-- Amitriptilina -- de 32 a 49 horas.

-- Maprotilina -- presenta una vida media de 2 días por término medio.

-- Nortriptilina -- de 15 a 90 horas.<sup>(1)</sup>

Como se sabe los fármacos que tienen una vida media prolongada pueden presentar problemas, pequeños excesos en la dosis no tienen importancia, pero en los pacientes que ingieren grandes cantidades de estos fármacos, las consecuencias pueden ser graves<sup>(14)</sup>, ya que las dosis elevadas pueden aminorar el vaciamiento gástrico y hacer la absorción irregular provocando una sobredosis aguda.<sup>(8)</sup>

El conocimiento de los factores cinéticos nos ayuda a explicar la dificultad para la eliminación de la droga. Todos los metabolitos y una muy pequeña cantidad de droga no transformada de 1% a 5% es excretada en la orina en unas 72 horas.<sup>(10)</sup>

Para la eliminación rápida de la droga se han realizado diuresis forzada, diálisis peritoneal y hemodiálisis, también se ha probado la hemoperfusión a través del carbón activado, la cual ha tenido resultados variables.<sup>(11)</sup>

Otro método que se ha empezado a implementar con buenos resultados, es el de considerar a esta droga como una base débil con un pK de 8.6, la eliminación urinaria se verá facilitada por medio de la acidificación de la orina.<sup>(16)</sup>

Las biotransformaciones más comunes son la de la imipramina y la de la amitriptilina ya que muchas de las demás drogas parten de ellas y algunas otras como la maprotilina es semejante a la de la desipramina. Estas biotransformaciones se encuentran representadas en la Figura 2A y 2B.



# BIOTRANSFORMACION

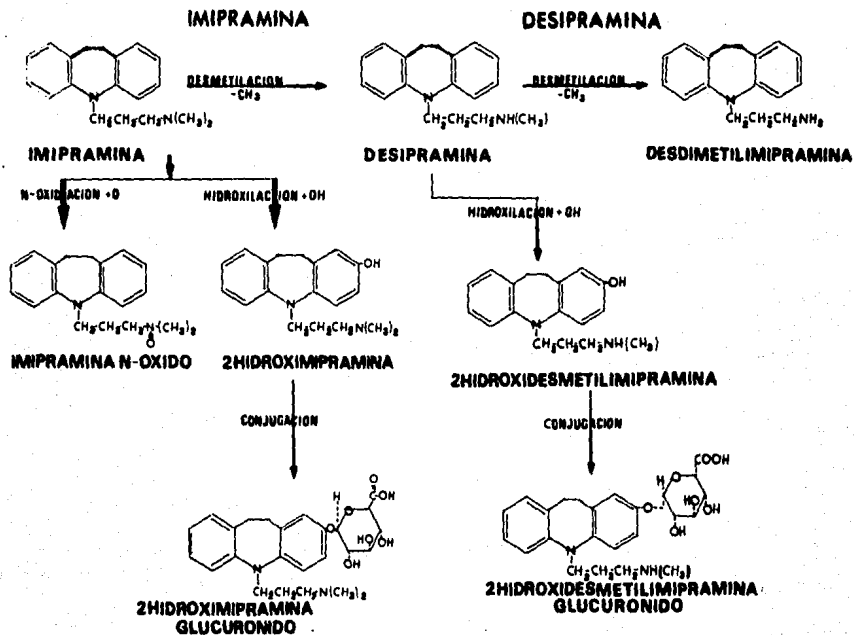


FIGURA 2A. METABOLISMO DE LA INIPRAMINA Y DESIPRAMINA

# BIOTRANSFORMACION

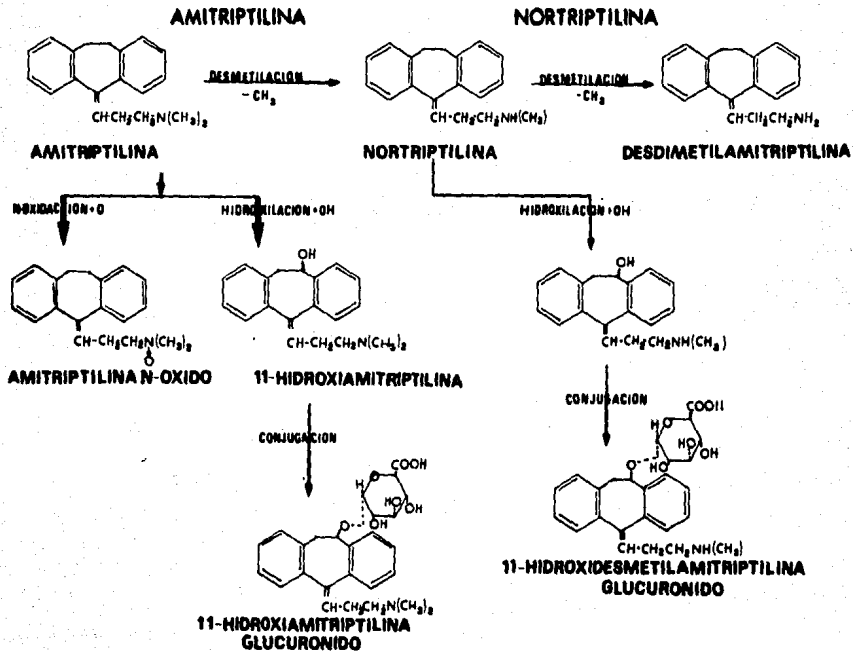


FIGURA 2B. METABOLISMO DE LA AMITRIPTILINA Y NORTRIPTILINA

## FARMACOLOGIA

Los perfiles farmacológicos de los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos se encuentran catalogados como se ilustra en la tabla 1.

ANTIDEPRESIVO	EFECTO ANTICOLI- NERGICO	EFECTO SEDANTE	INHIBICION DE LA RECAPTURACION	
			NORADRENALINA	SEROTONINA
Aminas terciarias				
Amitriptilina	+++++	+++++	+	++++
Imipramina	++++	+++	++	+++
Trimipramina	++++	++++	Incierto	Incierto
Doxepina	++	++++	Incierto	Incierto
Aminas secundarias				
Desipramina	+	+	+++++	0
Protriptilina	+++	0	Incierto	Incierto
Nortriptilina	+++			
Tetracíclicos				
Maprotilina	++	++++	+++++	0

Tabla 1. Perspectiva de los efectos farmacológicos. (2)

Los efectos señalados en la tabla 1 tienen como consecuencia diversas acciones en el organismo, ya sea como causa principal o efecto colateral adverso.

a) Acción farmacológica.

1. Efectos sobre la conducta. La acción fundamental - consiste en estimular el humor sólo cuando está deprimido. - El efecto puede ser excesivo llegando a producir una inver- sión del humor desencadenando una fase de manía.<sup>(1)</sup> Los - efectos benéficos que se producen son elevación del humor, - por lo cual, se les denomina timoanalépticos. Proporcionan- una sensación de bienestar en el paciente, mejoría del sueño y del apetito. Si se llegara a la fase de manía, se puede - presentar euforia, presencia de alucinaciones e ilusiones.<sup>(10)</sup>

Estos efectos sobre la conducta se pueden presentar en- pacientes con depresión endógena, involutiva o reactiva.<sup>(17)</sup> Este efecto tarda varios días en empezar a manifestarse, ra- ramente menos de 1 semana.

2. Efecto sedante. Este no es igual en todos los fár- macos expuestos en la tabla 1. Algunos producen sedación -- marcada y algunos otros tienen poca capacidad sedante,<sup>(1)</sup> co- mo la protriptilina, nortriptilina, etc., produciendo una le- ve somnolencia. Se ha demostrado que este efecto de seda- ción se puede producir en las personas sanas de manera lige- ra.<sup>(18)</sup>

3. Psicosis tóxicas. Estas pueden presentarse en los- enfermos predispuestos o por sobredosis, ésta puede ser pro- ducto de la mala metabolización del fármaco, debido a un pro

ceso lento produciéndose un exceso de efecto anticolinérgico en el Sistema Nervioso Central. La sintomatología es similar a la de la intoxicación atropínica.<sup>(17)</sup>

#### 4. Efectos neurológicos.

- Efectos convulsionantes. Disminuye el umbral convulsivo, lo que puede llegar a tener trascendencia clínica. - Así la inyección intravenosa de amitriptilina desencadena o aumenta la actividad encefalográfica paroxística en la mayoría de los epilépticos. Los antidepresivos por lo tanto a dosis normales pueden producir un temblor fino o más marcado, si la dosis se incrementa, estos temblores pueden llegar a un "discreto síndrome parkinsoniano", pero pueden llegar a producir convulsiones de tipo epiléptico, incluso en personas que no presentan esta enfermedad.<sup>(1)</sup>

- Efectos sobre el sueño. Algunos de estos fármacos - como la imipramina, desimipramina, clorimipramina y amitriptilina, aumentan la duración total del sueño, pero disminuye la proporción del sueño paradójico, es decir la fase de movimientos oculares rápidos (REM). Por lo cual al cesar la medicación bruscamente se tiende a sufrir una fase de -- "recuperación", la cual incrementa su proporción en las noches (efecto de rebote), presentándose intranquilidad en el paciente y la sensación de dormir mal.<sup>(15)</sup>

- Electroencefalograma. Provocan la aparición de on--

das lentas y de amplio voltaje (sincronización) y la resincronización de los trazos desincronizados, bloqueando así la reacción de alerta por estímulos sensoriales, o bien, -- por estimulación de la formación reticular mesencefálica. - Estas drogas no afectan la actividad eléctrica del sistema límbico. A dosis altas puede aparecer una hipersincronización y la aparición de las grandes ondas en punta. (10)

5. Acción analgésica. Este efecto se ha podido observar en el hombre, que presenta dolores crónicos, especialmente los provocados por afecciones neoplásicas. (10)

6. Acción antagonista con respecto a otros fármacos.- Una de las principales acciones de estos fármacos, en donde están basados muchos de los estudios acerca del mecanismo de acción, es la antagonización de la reserpina, la cual puede provocar un estado depresivo en el hombre. Se ha encontrado que la reserpina administrada en pacientes hospitalizados puede llegar a provocar una depresión aguda, con ideas de suicidio, el efecto antidepresivo de los fármacos aquí estudiados, al ser aplicados en estos pacientes inhiben la respuesta depresiva de la reserpina, antagonizando la acción de ésta. (7)

También se ha encontrado que pueden antagonizar la ptosis palpebral, la miosis, la hipotermia, la facilitación de la narcosis barbitúrica y la catatonía ocasionada por la reserpina. (10)

b) Efectos adversos

1. Efectos neurológicos. Puede producirse parestesia, disartria y ataxia, disminución del nivel de conciencia, hiperpirexia, lenguaje titubeante y nistagmus, generalmente se presentan a dosis altas. No son frecuentes los vómitos (los cuales pueden ser no solamente de origen central), aunque algunos medicamentos los desencadenan con más frecuencia y la aparición de náuseas y vómitos es más frecuente tras la retirada del medicamento, si ésta se hace bruscamente. Aunque no puede hablarse realmente de "Síndrome de abstinencia", -- pues el fenómeno en general es leve y los antidepresivos apenas tienen tendencia a producir adicción, hay que recordar -- que el vómito no es el único síntoma que aparece tras suprimir los antidepresivos, ya que aparece un temblor fino de tipo no parkinsoniano generalmente en las extremidades superiores. (15)

2. Efectos vegetativos. Los cuales provienen de la acción anticolinérgica. Los más marcados son sequedad de boca, a la cual se le conoce como "boca de algodón", esto puede ayudarse con la ingestión de líquidos y fármacos que estimulen la salivación. Estos efectos están relacionados con la potente acción muscarínica.

También se presenta ciclopegia estreñimiento el cual es un síntoma habitual y se recomienda un tratamiento rápido ya que si no puede progresar en un fleo parálitico.

La retención urinaria está relacionada con las dosis, duración del tratamiento y la susceptibilidad de cada paciente, siendo los viejos los más vulnerables. Entre los síntomas se encuentra micción incompleta, frecuencia e inhibición completa de la micción. Se presentan también trastornos de la eyaculación. (1, 15)

Otro de los efectos vegetativos es el aumento de la presión intraocular. La visión borrosa es un problema frecuente, ésta se debe a un efecto atropínico que dificulta la respuesta del esfínter y de los músculos ciliares del eje. Esta dificultad produce una dilatación en la pupila y la parálisis de la acomodación.

Un efecto muy incómodo es el incremento de la sudoración durante la noche o bien durante el día, se pueden producir crisis agudas de la misma. (7)

3. Efectos Cardiovasculares. Los efectos adrenérgicos y anticolinérgicos de los tricíclicos y tetracíclicos pueden producir taquicardia y palpitaciones. Entre otras posibles alteraciones del ritmo cardíaco, se encuentra el bloqueo A-V<sup>(19)</sup>, bradicardia y diversas arritmias auriculares y ventriculares. Estos fármacos pueden producir despoliarización cardíaca y cambios de la onda U. Estas alteraciones se pueden presentar de un 10% a un 66%, pero no son peligrosas. Se han observado cambios en el electrocardio-



grama el cual puede registrar prolongación del intervalo QT, depresión del segmento ST, aplanamiento de la onda T.<sup>(1)</sup> Se ha encontrado que embotan diversos reflejos cardiovasculares, incluso en la oclusión carotídea.<sup>(8)</sup>

Alexander E.C y Nino A.<sup>(15)</sup>, señalaron 7 casos de adultos jóvenes sanos, que desarrollaron cardiomegalia, insuficiencia biventricular o arritmias graves, mientras tomaban dosis moderadas de tricíclicos y tetracíclicos. Entre los posibles mecanismos de los efectos cardíacos, se encuentran alteraciones del equilibrio simpático-parasimpático y la potenciación de la hipersensibilidad a las catecolaminas circundantes. Todos estos cambios parecen estar relacionados con la dosis, por lo que es bueno seguir un control electrocardiográfico seriado.

La hipotensión ortostática. Podría ser la resultante de un efecto bloqueador y de un efecto inotrópico negativo. Esta hipotensión en pacientes con trastornos cardíacos puede conducir a una insuficiencia cardíaca congestiva o un infarto al miocardio.

Los tricíclicos y tetracíclicos pueden aumentar la presión arterial al reforzar los mecanismos adrenérgicos a dosis bajas, mientras que con dosis elevadas, la presión disminuye por bloqueo adrenérgico.<sup>(1)</sup>

4. Efectos diversos. Las mujeres pueden quejarse de amenorrea y otras irregularidades menstruales, la reducción de la dosis soluciona el problema. (15)

La glucemia puede disminuir principalmente en los diabéticos. Esto puede reflejar un cambio del metabolismo de los hidratos de carbono, debido a que los enfermos también están sujetos a un aumento de peso y sienten necesidad de hidratos de carbono. (20)

Los tricíclicos y tetracíclicos pueden producir diversos cambios hematopoyéticos. Durante las primeras semanas muy frecuente una eosinofilia transitoria, pero no tiene trascendencia clínica. La leucopenia es otro efecto benigno y transitorio de estos fármacos. Una complicación poco frecuente y a veces mortal (de un 10% a un 20%) es la agranulocitosis, se considera que se debe a una hipersensibilidad alérgica, y generalmente se produce en el segundo mes de tratamiento y afecta más a las mujeres y a los ancianos. (21)

Otra complicación poco frecuente es el síndrome de ictericia obstructiva y colestática. Es de tipo idiosincrático, en los primeros tres meses de tratamiento y desaparece al interrumpirlo. (22)

Durante los dos primeros meses se puede presentar una-

reacción cutánea de tipo alérgico en la parte superior del cuerpo. (23)

En el aparato respiratorio a dosis clínicamente útiles, produce poco efecto sobre la respiración.

Después de observar estos efectos, se ha podido apreciar que algunas veces se comportan como simpaticomiméticos y otras como simpaticolíticos. Pruebas clínicas evidencian que estos fármacos potencializan de forma acentuada a la adrenalina y a la noradrenalina inyectadas, mientras que inhiben intensamente a los simpaticomiméticos indirectos. (18) Debido a este fenómeno se cree que estos fármacos actúan inhibiendo la captación de noradrenalina la cual es una de las hipótesis sobre los mecanismos de acción. (24)

En la tabla 2 se encuentran resumidos los efectos de estos fármacos y la frecuencia con que éstos se presentan.

TABLA 2 EFECTOS COLATERALES

<u>Efectos Anticolinérgicos</u>	
Visión borrosa	(glaucoma de ángulo estrecho)
Boca seca	(común)
Constipación	(común)
Retención urinaria	(ocasional)
Aumento o Descenso en la sudoración	(infrecuente)
Taquicardia Sinusal	(común)
Bloqueo del lenguaje, lagunas mentales	(ocasional)
Confusión y Delirio	(raro)

Cardiovascular

Hipotensión, vértigo (ocasional)

Hipertensión (rara)

Taquicardia sinusal (común, efecto anticolinérgico)

Edema de miembros inferiores (ocasional, puede provocar falla cardíaca congestiva)

Electrocardiograma (depresión del segmento ST la onda T plana o invertida, ensanchamiento Q.R.S.)

Latidos prematuros arteriales o ventriculares (raros)

Efecto de arritmia, depresión miocárdica (aumenta con drogas cardíacas).

Neurológicos

Efectos anticolinérgicos centrales (varían con las drogas)

Somnolencia (varía con las drogas)

Temblores musculares, contracciones nerviosas (ocasional)

Síntomas extrapiramidales (raros)

Fatiga, Debilidad, Ataxia, Parestesias (infrecuentes)

Ataques nerviosos (sobredosis en pacientes con desórdenes nerviosos)

Gastrointestinales

Constipación (común, efectos anticolinérgicos)

Náuseas, Vómitos, Dolor abdominal, (infrecuente)

Alergia

Erupción (rara pero más frecuente con los tetracíclicos como la maprotilina)

Tabla 2. Resumen de los efectos colaterales que se presentan durante el tratamiento con antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos. (2)

c) Intoxicación

Las sobredosis de los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos son muy frecuentes, siendo una amenaza para la vida, debido en primer término a sus efectos cardiotóxicos.<sup>(11)</sup> Las intoxicaciones o sobredosis pueden ser de diversos tipos intencionales, accidentales, o aún yatrogénicas, la última debida a la gran variedad de velocidades de excreción individuales. Otros factores incrementan el riesgo de toxicidad incluyendo: edad, estado cardíaco y el uso de otras drogas. La cardiotoxicidad es el resultado de la acción directa de estos fármacos, en la membrana con concentraciones tisulares elevadas.

Los envenenamientos que atentan contra la vida se presentan en tres formas<sup>(25)</sup>.

- a. Ingestión accidental en niños
- b. Atentado de suicidio
- c. Sobredosis no intencional por prescripción médica

Esta última debida a la gran variedad de interacciones en el metabolismo individual de estas drogas, a pesar de la magnitud del problema, muchos médicos desconocen las características negativas de estas drogas, si no son administradas con precaución. Como ejemplo tenemos las arritmias cardíacas, depresión respiratoria, convulsiones y muerte.<sup>(13)</sup>

### 1. Consideraciones farmacológicas.

La toxicidad de los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos es dependiente de la concentración de la droga, el médico debe tener presente que los niveles plasmáticos de estos fármacos pueden mantenerse elevados durante varios días, sobre todo si el fármaco que se está ingiriendo es un antidepresivo terciario como la amitriptilina.<sup>(14)</sup> Por ejemplo se ha encontrado que la intoxicación con imipramina empieza a ser grave en adultos, tras la ingestión de 1,2 g. y es fatal con frecuencia después de tomar 2,5 g<sup>(1)</sup>, aunque se han presentado muertes con dosis de 1,58 g. de imipramina.<sup>(16)</sup> A su vez se han reportado muertes a 950 mg. de amitriptilina<sup>(26)</sup>, esto puede ser debido a la gran individualidad que se presenta.

La toxicidad iatrogénica se presenta por el lento metabolismo de estos fármacos, esta toxicidad se presenta periódicamente debido a la administración de una sola dosis diaria, por lo cual estas drogas solamente deberían ser empleadas con un conocimiento elevado acerca de sus precauciones y de la potencialización de sus efectos adversos.<sup>(9)</sup> Este problema se puede resolver monitorizando la concentración de la droga presente en el plasma y ajustando la dosis, esto incrementa la eficacia de la terapia, y reduce el riesgo de la toxicidad.

Otros factores de riesgo pueden ser, la edad avanzada -

y la existencia de problemas cardíacos, ya que se presenta una potencialización de la cardiotoxicidad por drogas como la quinidina, lidocaína, etc.

Se ha observado un índice elevado de mortalidad en pacientes cardíacos con tratamiento de estos fármacos, en comparación con pacientes de la misma edad cardíacos, que no reciben este tipo de drogas. A dosis altas se han observado muertes al cabo de 3 a 6 días, cuando se presentan niveles plasmáticos elevados. (14)

En pacientes sin trastornos cardíacos, la intoxicación por estas drogas, puede producir trastornos cardiocirculatorios serios, aunque las muertes no son tan frecuentes como entre los pacientes cardíacos. Se presenta la aparición de extrasístoles ventriculares o supraventriculares y excepcionalmente flutter y fibrilación auriculares, también aparece la taquicardia sinusal, defectos de conducción, anormalidades de repolarización, arritmias ventriculares, taquicardia supraventricular, bradicardia profunda y finalmente asistolia. Algunas veces se presentan accidentes isquémicos cerebrales o miocárdicos como consecuencia de la bradicardia (27). Se han reportado algunos casos de fibrilación ventricular mortal y deficiente circulación coronaria en niños, provocando la muerte (10), esto se debe a que algunos antidepresivos tricíclicos como la imipramina, son utilizados para el tratamiento de la enuresis, debido a estos tras

tornos es necesario supervisar a estos pacientes por lo menos las primeras 24 horas. (28)

En los enfermos cardiópatas deberá de mantenerse un control cardiovascular continuo durante 5 ó 6 días, especialmente si se sospecha de una sobredosis grave, bien por las alteraciones iniciales en el electrocardiograma, o bien por haberse determinado los niveles de los compuestos tricíclicos o tetracíclicos en el plasma. Se puede emplear la fisostigmina que es una droga anticolinesterasa que incrementa la actividad de la acetil-colina en el receptor por la inhibición de la enzima degradatoria. (29) La fisostigmina se puede utilizar para reducir o eliminar el síndrome anticolinérgico central inducido por los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos. La fisostigmina deberá de evitarse a menos que la taquicardia sea un problema significativo. (11)

La lidocafna sólo será utilizada para las arritmias severas. En caso de falla cardíaca los glucósidos cardíacos son el tratamiento de elección, los cuales pueden potenciar el nódulo A-V. (29) El monitoreo podrá cesar cuando la concentración caiga abajo de los 500 mg/ml y cuando el electrocardiograma sea normal durante 48 horas.

Algunas veces han aparecido trombosis y embolias, quesuelen incidir sobre los miembros inferiores y más raramente en los vasos cerebrales, los cuales son accidentes en realidad excepcionales.



Se han comunicado aumentos de la velocidad de sedimentación globular, leucopenia, eosinofilia y agranulocitosis, - estas reacciones son generalmente producidas por la interacción con otros fármacos. (27) Se han reportado pocos casos de púrpura (concretamente se han reportado 3 en los últimos 5 años). (30)

También en las intoxicaciones se han llegado a presentar algunos trastornos endocrinológicos y metabólicos, aunque no son tan importantes como los cardíacos. Henzeck y col. (27), han descrito un síndrome de etiología desconocida, caracterizado por hiponatremia y baja esmolaridad sérica en presencia de funciones suprarrenales, renal, cardíaca y hepática normales.

Se han descrito trastornos de la libido, principalmente disminución de ésta. En ocasiones se observa retraso o desaparición del orgasmo, hasta que los niveles de antidepresivo se encuentren dentro de rangos terapéuticos. (17)

Se han reportado algunos casos de reacciones hepáticas de intolerancia que se manifiestan por medio de la ictericia benigna. (13)

Entre los efectos tóxicos misceláneos, se han hecho estudios sobre la inocuidad de estos fármacos durante el embarazo y la lactancia o en el tratamiento en los niños pequeños.

Las pruebas de inocuidad no han arrojado datos reproducibles por lo que se continúa con la investigación. Las pruebas de la posibilidad de efectos teratógenos de los agentes tricíclicos y tetracíclicos son mixtas pero no convincentes. La posibilidad sobre efectos tóxicos sobre el tejido fetal no está resuelta. Las sobredosis que se presentan en la etapa de embarazo, generalmente son con fines suicidas.<sup>(8)</sup>

En los niños se utiliza como ya mencionamos en el tratamiento de la enuresis, en estos niños cuando hay una dosificación excesiva o una sobredosis, se presentan convulsiones y algunas veces llegan a caer en coma. El electrocardiograma se encuentra alterado puede presentarse midriasis y sequedad de las mucosas, este tipo de intoxicaciones se presenta en un promedio de un 8%.<sup>(16)</sup>

Se han reportado casos aislados<sup>(11)</sup> de reactivación del proceso esquizofrénico, y exacerbaciones de tipo peligroso en estos enfermos.

Otros autores han señalado hipoximia severa<sup>(16)</sup>, con el uso de estos fármacos. Se reportaron tres casos de pacientes con medicación antidepressiva que murieron por parálisis respiratoria.<sup>(30)</sup>

En cuanto a los fenómenos alérgicos se han presentado -- erupciones cutáneas de tipo urticaria, prurito y se han descrito algunos casos de fotosensibilidad y más a menudo exantemas alérgicos.<sup>(27)</sup>

## 2. Progresión de los síntomas.

En el individuo adulto, la ingestión de 1.3 g. de imipramina puede ocasionar un perfil de intoxicación. Se instaura rápidamente un estado de coma, a menudo convulsiones, se presentan signos de irritación piramidal y midriasis. El enfermo se encuentra diaforético, con taquicardia y en el electrocardiograma se observa que ésta es de origen sinusal. (16)

Existe retardo en la conducción auriculo-ventricular y particularmente en la intraventricular. Los complejos Q.R.S. pueden ensancharse hasta más de 0.20 de segundo. En el complejo de repolarización se pueden presentar zonas del miocardio que no están despolarizadas, lo que puede provocar un aspecto de fibrilación ventricular. Se pueden presentar signos de isquemia subendocárdica y onda T asimétrica, que es el testimonio de la impregnación imipramínica en el miocardio.

## 3. Tratamiento.

La forma más efectiva para reducir el riesgo de toxicidad de los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos en la sobredosis es la eliminación de los tricíclicos antes de la absorción, igual que de los tetracíclicos, pero esta es extremadamente difícil, después de la fuerte unión proteínica que presentan estos fármacos. (3) Los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos retardan el vaciamiento gástrico, esto significa que cantidades importantes son recuperadas después de al

gunas horas, de haber hecho la ingestión. El carbón activado instilado en el estómago puede enlazar estas drogas reduciendo de esta forma la absorción, algunas resinas pueden interferir con la recirculación enterohepática facilitando la eliminación de la droga y acelerando la recuperación. (11)

Cuando la droga ya ha sido absorbida, el tratamiento es inespecífico, se puede realizar un lavado gástrico, pero hay que facilitar la eliminación renal mediante diuresis forzada, incluyendo manitol y diurético osmótico (este método puede no ser muy eficaz pues el fármaco desaparece fundamentalmente -- por metabolización hepática). La diálisis tampoco es muy -- útil. La terapéutica de la sobredosis consiste en atender la respiración, tratar las convulsiones (las cuales pueden ser -- reducidas con diazepam parenteral) reducción de la hipertermia con diálisis peritoneal y la hipotensión al igual que el shock se pueden combatir de manera preferente con expansores del plasma (31) y solamente se recurrirá a las aminas simpaticomiméticas si son estrictamente necesarias, pues los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos, potencian algunas de -- ellas como la noradrenalina y la tiramina. (1)

Es necesaria la observación continua del electrocardiograma para los pacientes que han caído en los siguientes estados: (11)

a) Comatoso.

- b) Hipotensivo.
- c) Que presentan arritmias.
- d) Que presentan prolongación en QRS en intervalos - -  
100 m. seg.
- e) Aquellos con concentraciones plasmáticas de 500ng/ml.

Las intoxicaciones cada día se vuelven más frecuentes, - por el hecho de que estas drogas están prescritas para la depresión, y la enuresis, pudiéndose conseguir de manera fácil, ya sea por pacientes depresivos con ideas suicidas o simplemente por personas a las cuales se les han recomendado, provocándose intoxicaciones por mala administración.

Existen una serie de drogas que pueden contrarrestar las manifestaciones tóxicas de los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos.

1. Glucosidos cardíacos. Que anulan los efectos depresivos sobre el miocardio.
2. Antagonizantes de la fisostigmina.
  - a) Síndrome central anticolinérgico y somnolencia, - confusión, ataxia, deterioramiento de la memoria y temor.
  - b) Taquicardia.

También existen drogas<sup>(11)</sup> que incrementan las manifestaciones de la toxicidad de los antidepresivos tricíclicos y te

tetracíclicos.

1. Glucosidos cardíacos. Que pueden potencializar la inducción de los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos, en la prolongación de la conducción a través del nódulo A-V.
2. Fisostigmina. Puede incrementar el riesgo de un infarto al miocardio y posteriormente una depresión en la contractibilidad miocárdica.
3. Lidocaína y algunas drogas de acción antiarrítmica.- Las cuales pueden potencializar los efectos cardiopresivos de estos fármacos.
4. Atropina y otros bloqueadores colinérgicos. Los cuales pueden potencializar los efectos anticolinérgicos de estos fármacos.
5. Los barbitúricos. Pueden incrementar la depresión - "inducida" por los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos.

En la tabla 3 quedan resumidos los efectos tóxicos de las sobredosis de antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos, sobre todo los más comunes.

**SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

1. Síndrome central colinérgico. Confusión, alteración de la memoria, temor y somnolencia.
2. Coma y Depresión respiratoria.
3. Convulsiones.

**SISTEMA CARDIOVASCULAR**

1. Taquicardia supraventricular y sinusal.
2. Conducción deteriorada del impulso. Bloqueo A-V, bloqueo intraventricular, arritmias ventriculares, fibrilación ventricular y asistolia.
3. Depresión de la contractibilidad miocárdica.

**OTROS**

1. Irritación del glaucoma.
2. Retención urinaria.
3. Constipación e íleon paráltico.
4. Descenso en la salivación.

**Tabla 3. Principales órganos afectados en la sobredosis. Efectos presentes en las intoxicaciones de los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos. (11)**

## INDICACIONES TERAPEUTICAS

Los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos son los medicamentos de elección para el tratamiento de las depresiones graves, pero en particular para las clasificadas como trastornos depresivos mayores<sup>(17)</sup>. Los pacientes con este tipo de trastorno pueden experimentar una mejoría notable y a veces sorprendente (llegan a decir por ejemplo "No me había sentido tan bien hace años"). También actúan sobre las depresiones asociadas con trastornos reactivos y de adaptación. Cuando se presentan signos vegetativos los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos impiden el mayor agravamiento de la depresión y proporciona cierto alivio, los enfermos con depresiones reactivas mejoran, pero no en forma espectacular (por ejemplo, pueden decir "Me siento un poco mejor, pero aún no veo las cosas tan bien").<sup>(32)</sup>

Los diferentes tipos de trastornos emocionales depresivos en donde son recomendados estos fármacos ampliamente son:

- Reacción Psiconeurótica de tipo Depresivo
- Psicosis Involutiva en fase Depresiva
- Depresión Reactiva Situacional
- Psicosis Maníaco-Depresiva en la fase Depresiva. (Esta psicosis puede estar en diversos grados, ya que puede ser maníaca o hipomaníaca).<sup>(33,34)</sup>



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
DIRECCION GENERAL DE INCORPORACION Y REVALIDACION DE ESTUDIOS

- \* FAVOR DE LLENAR POR TRIPLICADO CON LETRA DE M/LDE.
- \* ENTREGAR ORIGINAL Y DOS COPIAS DE LA TESIS EN LA BIBLIOTECA CENTRAL U.N.A.M.
- \* EXIGIR ACUSE DE RECIBO EN LAS DOS COPIAS.

NOMBRE DEL ALUMNO MARTINEZ RUIZ ROSA DEL CARMEN	No. DE CTA. U.N.A.M. 01760826-1
--	------------------------------------

NOMBRE DE LA TESIS O SEMINARIO "Aspectos Farmacológicos recientes de los anti-depre- sivos tricíclicos y tetracíclicos en especial sobre su mecanismo de acción"	
ESCUELA O UNIVERSIDAD Universidad Femencio de México	CARRERA Químico- Farmacéutico - Biólogo

ACUSE DE RECIBO  
SELLO Y FIRMA  
DE LA  
BIBLIOTECA

FECHA	DIA	MES	AÑO
	27	Junio	1986

- \* PRESENTARSE CON LAS COPIAS SELLADAS EN LA OFICINA DE EXAMENES PROFESIONALES,  
DE LA D.G.I.R.E. (5o. PISO TORRE DE RECTORIA U.N.A.M.)

- Depresión de tipo Endógeno, (18) con características -- biológicas. Estas depresiones son las más comunes, -- por lo cual hemos incluido su clasificación:

a) Con características bioquímicas y cromosómicas.

1. Enzimopatías
2. Cromosomopatías.
3. Endocrinopatías.

Como ejemplos clásicos de estas tres tenemos a; Fenilcetonuria, gorgolismo, mongolismo e hipertiroidismo.

b) Malformaciones, Degeneraciones o Tumores (sobre todo del ectodermo).

1. Facomatosis.
2. Dermatitis.
3. Trastornos de órganos sensoriales.
4. Malformaciones del Sistema Nervioso Central -- (microcefalia).

c) Aún Inclasificadas. Meopatías, discranías, etc. (35)

- Son muy utilizados actualmente en la agresividad depresiva. Trastorno que ocupa actualmente el 25% de las depresiones. (34)

- Psicosis Depresiva. (33)

- Psicosis Epiléptica. (34)

Se ha mencionado el uso de estos fármacos en la esquizofrenia eliminando en el paciente el estado de ansiedad, insomnio, excitación psicomotriz y algunas veces si se presentan los estados de ansiedad fóbicos. Actúa en pacientes que presentan estos estados logrando una recuperación lenta pero completa de las fobias (1 año mínimo de tratamiento).<sup>(18)</sup>

Se han reportado estudios<sup>(35)</sup> satisfactorios de la intervención de estos fármacos en la neurosis de angustia, la cual es considerada una de las psiconeurosis más frecuentes, siendo el síntoma principal la angustia o ansiedad patológica, excesiva y desmedida con incapacidad de soportarla. También se ha mencionado el uso,<sup>(17)</sup> de estos fármacos, en las neurosis o reacciones histéricas, las cuales son consideradas reacciones psicógenas, en las que existe tendencia a la fricción. En este tipo de neurosis al igual que en la Hiperexcitabilidad, el tratamiento con tricíclicos es sumamente eficaz.

La problemática que presentan estas enfermedades, es la dificultad intrínseca para evaluar la terapia a seguir.

Algunas de las depresiones puede ser que no requieran -- tratamiento, como son las depresiones superficiales, pero entre éstas y las profundas muchas veces el médico cae en errores, diagnosticando una por otra, lo que puede ocasionar problemas irremediables como el suicidio.<sup>(29)</sup>

La terminología que se utiliza para describir los sínto-

mas depresivos es tan complicada, que aún los psiquiatras expertos interpretan estos términos de formas diversas. De suerte que debería sugerirse una terapia inicial a base de estos fármacos, los cuales son los más eficaces en la mayoría de las depresiones. (3)

Los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos también pueden utilizarse en el tratamiento de algunos síndromes, pudiendo evitar la depresión antes de iniciarse, como es el alcoholismo y las neurosis superficiales, las cuales si no son tratadas pueden degenerar en otras profundas como las mencionadas anteriormente. (8)

Actualmente más de la mitad de la población femenina y dos terceras partes de la masculina sufren de neurosis profundas.

Otros síndromes que pueden pertenecer a la misma categoría y generalmente reaccionan de forma adecuada al tratamiento con fármacos tricíclicos y tetracíclicos son: el dolor crónico, la neuralgia y la jaqueca. (36) Por lo tanto, pueden ser utilizados en caso de dolor crónico intenso, como en afecciones neoplásicas y en trastornos como la neuritis y la artritis. Los resultados son satisfactorios, con disminución manifiesta y en algunos casos desaparece el dolor, esto no sólo se debe a la acción analgésica, sino a la actitud optimista del paciente. (10)

Se ha encontrado que estas drogas son altamente efectivas en el tratamiento de la enuresis primaria con un éxito -- del 40% al 70%. El efecto antienurético de la imipramina es inmediato. Se han realizado estudios<sup>(37)</sup> al azar en donde ha quedado comprobado que la droga es anticolinérgica y  $\alpha$ -estimulante, por lo cual aumenta la capacidad vesical, disminuyendo el tiempo en la etapa del sueño con movimiento ocular, mientras que el tiempo de permanencia en la 2a. etapa aumenta, de esta forma se lleva a cabo la acción en el tratamiento de la enuresis.

## CONTRAINDICACIONES

La acción farmacológica de los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos influyen de forma adversa sobre ciertos estados patológicos. Algunos se encuentran en la categoría ambigua de contraindicaciones relativas. Esto precisa realizar un juicio clínico del posible riesgo así como del beneficio potencial. Además, estos procesos requieren frecuentemente una vigilancia estrecha a lo largo del tratamiento. La potente acción anticolinérgica de muchos tricíclicos y tetracíclicos, pueden agravar problemas ya existentes antes de iniciar el tratamiento con estos fármacos. Estos pueden ser, la retención urinaria y la hipertrofia prostática. Los efectos secundarios vegetativos pueden aumentar por ejemplo, el aumento de la presión intraocular en los enfermos de glaucoma especialmente, el del tipo del ángulo cerrado.<sup>(15)</sup>

Como ya se mencionó estos fármacos tienden a disminuir el umbral convulsivo, por lo cual los enfermos epilépticos -- pueden precisar de un aumento de anticonvulsivante, considerándose esta situación como una contraindicación mediana.<sup>(9)</sup> Estos fármacos presentan un efecto tóxico cardiovascular potencial que los hace absolutamente contraindicados, en el período inicial de recuperación después de un infarto al miocardio.

También los hace peligrosos en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, hipotensión ortostática preexistente o enfermedad cardiovascular en período avanzado, especialmente en las personas de edad senil. Algunos autores entre ellos Bigger<sup>(15)</sup> sugiere que los pacientes con bloqueo de rama son los más propensos a desarrollar un bloqueo A-V, que puede relacionarse con la dosis.

Se sabe que los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos tienen efecto sobre la conducta en diversos estados psiquiátricos. Los esquizofrénicos pueden presentar una activación del proceso psicótico, cursando con agitación, delirios y alucinaciones evidentes.

Presentan una contraindicación elevada en las personas que sufren Síndrome Cerebral Crónico.<sup>(18)</sup>

Los pacientes con diabetes o funcionamiento deteriorado del hígado y en los casos de asma, se reporta<sup>(9)</sup> una contraindicación media.

Estos datos se encuentran agrupados en la tabla 4.

PROCESO	EFEECTO POTENCIAL	TRATAMIENTO	CONTRAINDICACION
Infarto al miocardio (período de recuperación)	Arritmias e Insuficiencia cardíaca congestiva	_____	Contraindicación absoluta
Bloqueo de rama	Bloqueo A-V	Vigilancia por el cardiólogo	Elevada
Glaucoma de ángulo cerrado	Incremento de la presión intraocular.	Vigilancia por el oftalmólogo	Elevada
Hipertrofia prostática	Retención urinaria	Bethanecol 10-20 mg.	Mediana
Epilepsia	Disminución del umbral convulsivo	Incrementar el anticonvulsivante	Baja
Esquizofrenia	Agitación o Psicosis	Neurolepticos o Antidepresivos tricíclicos	Baja
Depresión bipolar	Manía	Antidepresivos tricíclicos o tetracíclicos	Baja

Tabla 4. Contraindicaciones altas, media y baja para el uso de los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos. (15)



## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- Una de las interacciones más importantes es la presencia de antidepresivo tricíclico o tetracíclico con los inhibidores de la MAO, esta interacción puede producir un cuadro de falta de hiperactividad simpática central que cursa generalmente con agitación, temblor, hiperpirexia y coma. Por lo cual se recomienda esperar por lo menos 2 meses después de la terapia con tricíclicos o tetracíclicos, para iniciar la toma de inhibidores de la MAO.<sup>(1)</sup> La FDA ha advertido que por medio de las investigaciones realizadas, se ha podido concluir, que no existe una asociación tomada por vía oral a dosis terapéuticas, sin otros medicamentos activos sobre el Sistema Nervioso Central, que sea peligrosa. En la revisión bibliográfica se encuentran más de 2,500 casos tratados con esta asociación, sin haberse observado muertes. Los efectos secundarios fueron parecidos a los observados utilizando las dos drogas por separado, por lo cual se ha de utilizar una terapia combinada, deberá de reservarse probablemente para los casos refractarios, siguiendo ciertas normas. Los fármacos deben de administrarse por vía oral y a dosis moderadas, debe de iniciarse el tratamiento simultáneamente, o primero los antidepresivos tricíclicos o tetracíclicos y no deben de utilizarse otros fármacos activos sobre el Sistema Nervioso Central.<sup>(15)</sup>

- Los antihipertensivos bloqueadores de la neurona adrenérgica (clonidina, guanetidina, etc.) necesitan ser captados por las terminales adrenérgicas para impedir la liberación -- del neurotransmisor, que es su mecanismo de acción. Pero este mecanismo de captación es bloqueado por los antidepresivos -- tricíclicos y tetracíclicos, por lo tanto se lleva a cabo un mecanismo de competencia<sup>(24)</sup> y la acción desaparece. (1)

- Barbitúricos. Los niveles en suero y la respuesta terapéutica de los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos, se puede reducir bajo la administración continua de barbitúricos. Esto se puede deber a que los barbitúricos son potentes agentes inductores enzimáticos en el hígado y la explicación más probable de esta interacción es que el metabolismo de los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos, se ve incrementado, resultando un descenso en los niveles plasmáticos, hasta un 50%. (38)

- Estrógenos. La efectividad de los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos disminuye con el uso de estrógenos. (9) Se han reportado<sup>(38)</sup> casos de toxicidad con el etinil estradiol, sugiriéndose que este estrógeno inhibe el metabolismo de algunos tricíclicos como la imipramina, por lo cual los niveles séricos se ven incrementados, desarrollándose toxicidad. Cincuenta  $\mu$ g son una dosis muy común en las píldoras contraceptivas, así que hay que estar alerta en el uso de los anti-conceptivos que contengan este estrógeno.

- Preparaciones Tiroideas. Las respuestas antidepresivas de los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos, pueden ser aceleradas por el uso de estas preparaciones.<sup>(38)</sup> Se han presentado algunos casos de taquicardia sinusal, arritmias -- cardíacas y tirototoxicosis, inducidos por esta terapia.<sup>(9)</sup> Los mecanismos de acción estudiados en los animales, señalan<sup>(38)</sup> que las hormonas tiroideas incrementan la sensibilidad de las neuronas adrenérgicas en el Sistema Nervioso Central, a la -- adrenalina probablemente por una acción de la adenilciclase. Por lo cual esto se traduce en:

- a) Inhibición de la bomba de noradrenalina por los anti depresivos tricíclicos o tetracíclicos.
- b) Incremento de la sensibilidad de los receptores de - noradrenalina.

La combinación de nitroglicerina con tricíclicos produce una caída brusca de la presión sanguínea.<sup>(15)</sup>

Otras interacciones, aunque menos importantes que las ya mencionadas se presentan dentro de este grupo de fármacos.

- Benzodiazepinas. Se han utilizado de manera conjunta con los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos, para el tratamiento de la depresión, sólo se han reportado<sup>(38)</sup> tres casos de pacientes que sufrieron mareos e incoordinación. No hay evidencia de interacciones adversas. Hay un preparado en el mercado utilizado para tratar la ansiedad mediana con la -

depresión y está constituido de 5 a 10 mg. de clordiazepóxido con 12.5 a 25 mg. de amitriptilina.

- Haloperidol. El nivel sérico de los antidepresivos -- tricíclicos y tetracíclicos se incrementa con esta interacción, la importancia clínica de esta interacción no se conoce. El haloperidol inhibe el metabolismo de estos fármacos, retardando su excreción del cuerpo, y da como resultado un incremento en los niveles séricos.

- Metilfenidato. El metilfenidato puede incrementar notablemente los niveles sanguíneos de imipramina, el metilfenidato inhibe el metabolismo de la imipramina, resultando una acumulación la cual se demuestra en los niveles sanguíneos y puede incrementar la acción antidepresiva. (38)

Algunas otras interacciones son:

Alteración de los niveles de glucosa en sangre por lo -- tanto hacen que descienda la efectividad de la medicación hipoglucémica. (9)

Los fármacos antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos -- en presencia del alcohol etílico producen depresión del Sistema Nervioso Central y sedación. (39)

En presencia de anfetaminas, producen un incremento de -- los efectos anfetamínicos, hay que manejar esta interacción -- con cuidado.

Finalmente la presencia de tricíclicos con anticoagulantes ingeribles, intensifican la acción anticoagulante, por lo que hay que medir el tiempo de protrombina y ajustar las dosis de acuerdo al resultado.<sup>(39)</sup>

### ELECCION DEL FARMACO

Actualmente existen más de una docena de antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos aceptados por la FDA. No existe una gran diferencia entre ellos. En los estudios sobre la -- eficacia existen pocos motivos para preferir un fármaco a -- otro, la elección puede depender de la tolerancia del paciente a los efectos secundarios, y los principales efectos adversos de los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos son sus actividades anticolinérgica y los efectos de esas actividades.

Se ha considerado<sup>(32)</sup> que en general las aminas terciarias tienen más efectos serotoninérgicos, mayor actividad sedante y se utilizan cuando la depresión tiene un compuesto activo, como es la ansiedad y el insomnio. Las aminas secundarias serán apropiadas cuando se busque una mayor actividad y un efecto sedante muy bajo. Dentro de estos encontramos a la desmetilimipramina, la cual es el fármaco de elección en hombres de edad avanzada y que presenten hipertrofia prostática. Se ha dicho<sup>(35)</sup> que actúa rápidamente, pudiendo ser eficaz al 4° ó 5° día después de iniciar el tratamiento. Aunque exis--

ten reportes<sup>(3)</sup> de que la protriptilina posee el mayor poder-estimulante de las aminas secundarias, por lo que actuará más rápidamente, pero estos datos no han sido probados firmemente en la clínica.

Es recomendable tratar de analizar los fármacos más comunes existentes en el mercado y elegir el más eficaz de acuerdo a la sintomatología de la enfermedad.

En las depresiones que cursan con agitación psicomotora está indicado un antidepresivo muy sedante como es la doxepina, la cual es muy parecida a la amitriptilina. Sus efectos anticolinérgicos son menores que los de la amitriptilina y parecen producir menos efectos en la conducción cardíaca, aunque las alteraciones del ritmo se parecen a los de la amitriptilina.<sup>(1)</sup>

En las depresiones que predomina la inhibición psicomotriz, es preferible elegir un antidepresivo con muy poco efecto sedante, como la protriptilina.<sup>(15)</sup>

La maprotilina presenta un período de latencia menor. No presenta una gran incidencia en efectos cardiovasculares y su efecto anticolinérgico más frecuente es la sequedad de boca, pero el problema con este fármaco, es la gran incidencia de reacciones cutáneas.<sup>(1)</sup>

La imipramina presenta una desventaja considerable como es la lentitud de su acción, pudiendo reemplazarse por la clo

rimipramina, cuando exista cierta urgencia. La clorimipramina se encuentra descrita para pacientes con cuadros obsesivos y con fobias. (10)

Cuando se trata de buscar un efecto mixto, es decir de - tranquilizante y antidepresivo, se puede utilizar la trimipramina o una asociación de imipramina más fenotiazina.

La ventaja de las aminas secundarias es que generalmente actúan a dosis más bajas.

Uno de los fármacos actualmente más utilizados es la - mianserina, que es un antidepresivo que equivale en algunos - aspectos a la amitriptilina, aunque parece ser que las tenden - cias suicidas responden mejor a la amitriptilina. (1) La inci - dencia de efectos indeseables es bastante menor.

No existen efectos anticolinérgicos apreciables y la car - diotoxicidad también es pequeña lo que la hace una droga muy - bien tolerada por los enfermos cardíacos y la potencia de és - ta como arma suicida es bastante menor que en otras.

Se han mencionado los fármacos utilizados en esta última década.

Estos fármacos no actúan rápidamente en los estados de - - presivos, los efectos benéficos en la mayoría de ellos comien - zan a notarse de 6 a 8 días después de la administración. - - Llegando a un máximo de 2 a 3 semanas en algunos casos. (10)

Si a las 4 semanas no se ha observado el efecto deseado lo mejor será cambiar de tratamiento. Se recomienda intentar otro fármaco tricíclico o tetracíclico una sola vez. Si falla este nuevo tratamiento, habrá que cambiar totalmente la terapéutica.

## TRATAMIENTO

De los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos se ha ponderado su efectividad de acción, siempre y cuando se utilicen las drogas adecuadas y no se descontinúe el tratamiento, por no observar respuestas. Se debe recordar que éste es prolongado y el paciente no sólo deberá recuperarse de los síntomas depresivos, sino que también deberá continuarse el tratamiento por un período profiláctico para prevenir la depresión recurrente.

En el tratamiento con los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos es adecuado administrar la droga en dosis pequeñas, divididas en varias tomas diarias, para que el paciente pueda acostumbrarse gradualmente a los efectos colaterales de la droga. La dosis se va incrementando lentamente hasta alcanzar niveles terapéuticos o efectos colaterales intolerables. Estos últimos limitan la dosis máxima tolerable. Esto puede ocurrir a diferentes dosis debido a la ideosincracia.<sup>(2)</sup>



Una vez alcanzada la dosis se establece y el paciente empieza a tolerar de forma satisfactoria la medicación.

La mayoría de los pacientes responden adecuadamente a la siguiente pauta de dosificación. Si se tratara de amitriptilina, imipramina y desmetilimipramina, es normal empezar en - adultos sanos con tres tomas de 25 mg. diarios durante la primera semana, aunque algunos autores (1,2,32) han mencionado - el incremento de 25-50 mg. cada 2 a 3 días hasta alcanzar 150 mg. al día, al final de la primera semana.

Se continúa con 150 mg. a la segunda semana, 225 mg. la tercera semana y 300 mg. al día la cuarta semana.

Algunos artículos han reportado (1,15,32) que la mayoría de los pacientes mejoran cuando la dosificación es del orden de 150 a 200 mg. al día para estos fármacos.

Suelen bastar 300 mg. al día, pero si esta dosis es bien tolerada y no es suficiente, puede suponerse que el sujeto no alcanza niveles plasmáticos suficientes a las dosis normales y ensayarse dosis más altas. A veces han sido necesarias dosis de 600 mg. al día (y aún más), pero en estos casos hay -- que extremar el control. (1)

Es necesario tener cuidado con los ancianos y niños, ya que el fármaco puede ser metabolizado con lentitud. Es prudente el iniciar el tratamiento con estos pacientes a dosis - muy bajas o sensiblemente menores, aumentándolas lentamente y

llegar a totales diarios más bajos. Se ha establecido que la dosis máxima de imipramina en niños para el tratamiento de la enuresis es de 2.5 mg/Kg. (1)

Estas dosis se pueden administrar en una sola toma antes de acostarse, siempre y cuando no rebasen los 300 mg. (2) Esta dosis presenta una eficacia terapéutica igual que la administración de dosis divididas a lo largo del día. Otra alternativa es administrar una parte de la dosis durante el día y el resto antes de dormir. Una sola dosis de antidepressivo no debe administrarse en pacientes ancianos, los cuales son muy sensibles al efecto anticolinérgico. Los ancianos y algunos pacientes sensibles al bloqueo colinérgico pueden tolerar la droga mejor si ésta es administrada en 3 ó 4 dosis pequeñas divididas durante el día. (2)

Si se interrumpe bruscamente la medicación con estos fármacos se puede producir un "síndrome de abstinencia", el cual se caracteriza por dolores musculares, síntomas gastrointestinales, ansiedad y acatisia. (15)

Los efectos secundarios de estos fármacos se inician inmediatamente, pero la respuesta terapéutica se retrasa hasta 2 ó 3 semanas.

En el tratamiento de la enuresis la respuesta es inmediata, por lo que algunos médicos cesan la administración abruptamente causando un retorno a la enuresis. La terapéutica de

be discontinuarse gradualmente, en el curso de varias semanas. (37)

No está todavía comprobado que un antidepresivo actúe -- más rápido que otros, aunque se reporta por algunos autores (1,32) que las aminas secundarias trabajan más rápidamente, obteniéndose la respuesta central entre la 1a. y 2a. semana después de haber sido iniciado el tratamiento.

En los últimos años se ha ensayado la administración endovenosa de clorimipramina, con la esperanza de que su acción antidepresiva sea más rápida por esta vía, llegando a producirse en algunos casos respuesta a los dos días de tratamiento. (1)

Existen tres casos reportados (3) con la administración intramuscular de imipramina 25 mg/ml más amitriptilina 10 mg/ml, la cual tiene una actividad inicial mayor y el médico se asegura de su aplicación.

Se ha descrito (32) que el fumar cigarrillo incrementa -- los requisitos de dosificación en virtud del catabolismo aumentado del medicamento.

El tratamiento prolongado de estos fármacos, antes de obtener respuesta desanima a muchos pacientes, los cuales finalizan el tratamiento antes de tiempo, para poder evitar esto, hay que informar al paciente de los efectos colaterales y del posible retardo en la mejoría. El enfermo debe de sufrir una

mejoría notable después de 4 semanas de tratamiento, aunque se han descrito periodos de 6 semanas como suficiente. (2,15)

## MANTENIMIENTO DEL TRATAMIENTO

Una vez que se logra el alivio de los síntomas y la dosificación, se mantiene el tratamiento. (32)

Casi la mitad de los enfermos que presentan depresión -- aguda recaen alguna vez en su vida. Después de dos episodios, la probabilidad de recaídas aumenta y el intervalo entre los episodios disminuye. Esto plantea la problemática de saber -- cuándo es apropiado suspender el tratamiento activo del medicamento.

La frecuencia media de recaída se reduce en un 50% con -- el tratamiento de mantenimiento. El Dr. Davis de la Clínica de Salud Mental de Inglaterra combinó (2) estos datos y calculó que la probabilidad, de que estos efectos profilácticos se debieran al azar, era de  $1,6 \times 10^{-8}$ . La frecuencia de recaídas con placebo variaba considerablemente. (15)

Estos fármacos son probablemente los más efectivos en el tratamiento de:

1. Trastornos depresivos mayores.
2. Trastornos afectivos bipolares.

3. Enfermos con trastornos esquizofrénicos o esquizo-afectivos.
4. Pacientes con trastornos depresivos crónicos que mejoran con la medicación.

El tratamiento de mantenimiento con amitriptilina durante 8 meses, presenta ventajas significativas, cuando se compara con un grupo tratado durante 2 meses. (15)

La experiencia clínica que se ha obtenido parece indicar, que la duración del tratamiento de mantenimiento para prevenir las recaídas de episodios de referencia debe ser de 6 a 9 meses, aunque se asegura (2) que el tratamiento varía de 6 a 12 meses.

Este tratamiento puede ser coadyuvado por una sal de litio.

Es necesario tener en cuenta que cuando se da un tratamiento de mantenimiento para prevenir una recaída debe ser indefinido, hasta asegurarse que el paciente está bien.

Si la medicación tiene que continuar, debe disminuirse la dosis a una tercera parte de la cantidad requerida, generalmente la dosis se encuentra entre 75-150 mg. diarios. (15). Aunque algunos clínicos (30) se han manifestado en contra de esta recomendación señalando que los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos no aumentan su actividad con el tiempo. Consecuentemente una disminución de la dosis produce una dis-

minución de los niveles plasmáticos, lo que es inefectivo en el tratamiento de un episodio agudo. Si se disminuye la dosis debe de controlarse estrechamente la capacidad de un paciente para tolerar esta disminución. Cualquier empeoramiento importante es una indicación para aumentar la dosis a los niveles de un tratamiento agudo. Estas dosis al finalizar el tratamiento serán disminuidas, hasta la eliminación total de la droga.<sup>(3)</sup> Puede ser aplicada la dosis de mantenimiento en una sola toma antes de acostarse.<sup>(32)</sup>

## NIVELES PLASMATICOS Y RESULTADO CLINICO

Se habfa prestado poca atención a las diferencias interindividuales de la absorción y metabolismo. Las investigaciones realizadas en los últimos años,<sup>(15)</sup> han señalado variaciones en los niveles plasmáticos de los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos, de 10 a 20 veces entre los pacientes que toman la misma dosis. La fracción no conjugada puede variar en las diferentes personas sin relación con la dosis desde -- 5.4% al 23%. Puesto que la fracción no conjugada de los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos, es activa farmacológicamente, dos personas que tienen la misma dosis pueden diferir en la cantidad de droga disponible en el tejido. La variabilidad de estos niveles varfa de acuerdo a la idiosincra-

sia de la persona. Cifras plasmáticas estables de alrededor de 100 ng/ml, son consideradas como el valor óptimo para establecer la acción de la mayor parte de estos fármacos, la absorción influye mucho en la concentración sanguínea, por lo cual pacientes sometidos a operaciones gastrointestinales a menudo tienen concentraciones más bajas. (32)

### MOTIVOS DEL FRACASO DEL TRATAMIENTO

Las dos razones más comunes para que un tratamiento fracase son:

1. Una medicación inapropiada, debido a dosis no adecuadas.
2. Selección inadecuada de depresiones tratables. Los rasgos de personalidad de tipo hipocondríaco o histérico, pueden estar asociados con una respuesta negativa al tratamiento.

En la tabla 5 se exponen las dosis recomendadas y las dosis tóxicas de estos fármacos.

Antidepresivo	Dosis recomendada diaria para adul- tos mg.	Rango de dosis mg.	Dosis Toxicas niños adultos g/kg.	
<b>Aminas tricicli- cas terciarias</b>				
Amitriptilina	150 - 200	50 - 300	0.005	0.50
Imipramina	150 - 200	50 - 300	0.005	0.50
Trimipramina	150 - 200	50 - 300	0.005	0.50
Doxepina	150 - 200	50 - 300	0.005	0.50
<b>Aminas secunda- rias triciclicas</b>				
Desipramina	150 - 250	50 - 300	0.005	0.50
Protriptilina	30 - 40	15 - 60	0.005	0.50
Nortriptilina	75 - 100	30 - 100	0.005	0.50
<b>Tetraciclicos</b>				
Maprotilina	150 - 200	50 - 300	0.005	0.50

Tabla 5. Resumen de las dosis recomendadas y las dosis tóxicas de los antidepresivos triciclicos y tetraciclicos. (2,16).

Las dosis mencionadas en la tabla 5 son las más recomen-  
dadas, pero algunos autores<sup>(1,3,40,41)</sup>, difieren en este crite-  
rio, ya que las clasifican como dosis para pacientes hospita-  
lizados y no hospitalizados. Estas dosis se encuentran ejem-  
plificadas en la tabla 6.



Fármacos	Pacientes hospitalizados	Pacientes no-hospitalizados o ambulatorios
Aminas terciarias tricíclicas		
Doxepina	75 - 250	75 - 150
Amitriptilina	75 - 225 <sup>1</sup>	50 - 150
Imipramina	75 - 225 <sup>1</sup>	50 - 150
Trimeprimina	75 - 225 <sup>1</sup>	50 - 150
Aminas secundarias tricíclicas		
Desmetilimipramina	75 - 200 <sup>1</sup>	75 - 150
Protriptilina	15 - 60	10 - 20 <sup>2</sup>
Nortriptilina	20 - 100	40 - 100
Tetracíclicas		
Maprotilina	75 - 250 <sup>1</sup>	75 - 150
NOTA: <sup>1</sup> Estas dosis son las habituales, si no fueran suficientes, se podrían incrementar hasta 300 mg.		
<sup>2</sup> Si no responde a estas dosis se puede incrementar a 40 mg.		

Tabla 6. Dosis usuales utilizadas en hospitales y en pacientes ambulatorios. (1,3,40,41)

## VIAS DE ADMINISTRACION Y PREPARADOS

La vfa bucal es la más empleada, pero se puede utilizar la vfa intramuscular en pacientes hospitalizados que no quieren cooperar, o bien cuando es imposible la administración -- por la boca debido a los vómitos.

En los casos graves, cuando se desea acelerar la acción, puede ser útil la vfa intravenosa por fleboclisis. (10)

Los preparados más comunes, las presentaciones, así como nombres comerciales y laboratorios se encuentran enlistados - en la tabla 7. (1,3,8,10,40,41,42,43,44)

Los fármacos que presentan asterisco dentro de esta tabla no se encuentran de venta en México. (42)

"El tratamiento de la depresión es uno de los más satisfactorios pues con gran frecuencia se logra acabar con los -- síntomas." (36)

Fármaco	Nombre Comercial	Preparado	Presentación
Imipramina	Trofanil (Geigy)	Clorhidrato de imipramina	- Tabletas de 10, 25 y 50 mg. - Ampolletas de 12.5 mg/ml
Amitriptilina	Tryptanol (MS&D)	Clorhidrato de amitriptilina	- Tabletas de 10, 25 y 50 mg - Sol. inyectable de 10 mg/ml
Desimipramina	Pertrofana (Geigy)	Clorhidrato de desimipramina	- Tabletas de 10,50, 75,100 y 150 mg. La más común la de 25 mg - Cápsulas de 25 y 50 mg
Trimepramina	Surmontil (Rodia)	Maleato y Mesilato de trimepramina	- Tabletas de 10,25 y 100 mg - Solución. 1gota=1mg - Ampolletas 2ml/25mg
Nortriptilina	Avantyl (Lilly)	Clorhidrato de nortriptilina	- Cápsulas de 10 y 25 mg. - Jarabe de 10mg/5ml.
Protriptilina	Vivactil*	Clorhidrato de protriptilina	- Tabletas de 5 y 10 mg.
Doxepina	Sinequan (Pfizer)	Clorhidrato de doxepina	- Cápsulas de 10,25, 50,75,100 y 150 mg. - Jarabe de 10 mg/ml.
Maprotilina	Ludiomil (CIBA)	Clorhidrato de maprotilina	- Tabletas de 25,50 y 100 mg.
Clorimipramina	Anafranil (Geigy)	Clorhidrato de clorimipramina	- Tabletas de 25 mg. - Ampolletas de 25mg/2ml.

Tabla 7. Fármacos de más ventas de 1982-1985. En esta tabla se encuentran resumidos los fármacos más utilizados, las presentaciones más vendidas, sus nombres comerciales, así como la sal de donde provienen. (1", 3", 8",10,40,41,42,43,44)

\*Proporcionaron datos de ventas en el extranjero.

## MECANISMOS DE ACCION

Existen diversas hipótesis acerca del mecanismo de acción de los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos, las cuales ya tienen más de una década de haber sido publicadas -- más no comprobadas, examinaremos éstas y expondremos algunas de las más importantes publicadas recientemente.

Entre las hipótesis más importantes se merecen alguna -- consideración la noradrenérgica, colinérgica, dopaminérgica y serotoninérgica. (45).

Estas hipótesis surgen a partir de las acciones que producen las drogas en el organismo.

Se ha observado que los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos presentaban propiedades anticolinérgicas, antihistamínicas y sedantes. (6)

El descubrimiento de estos fármacos elicció la acción antidepresiva en pacientes depresivos sin causar estimulación -- del Sistema Nervioso Central. En sujetos normales, ésto sugirió que la actividad antidepresiva de las drogas relacionadas con la imipramina, debía ser probada en animales con actividad normal del Sistema Nervioso Central. En los años cincuentas se percataron del potencial de la reserpina para precipitar reacciones depresivas ocasionales, llegando a necesitar -- hospitalización.

Esto condujo a que los investigadores utilizaran el "síndrome de tipo reserpínico" para producir un modelo de depresión y poder detectar por medio de éste la actividad antidepresiva de los fármacos tricíclicos y tetracíclicos.

Este síndrome se caracteriza por la sedación, descenso de la actividad simpática, incremento de la actividad central parasimpática y síntomas extrapiramidales como es la rigidez muscular y la producción de catalepsia marcada.<sup>(46)</sup> Estos efectos son mediados por la descarga o puesta en circulación de catecolaminas, noradrenalina y dopamina del almacén intracelular,<sup>(47)</sup> es decir el almacenamiento cerebral es depauperado por acción de la reserpina.<sup>(2)</sup> Posteriormente estos neurotransmisores son distribuidos por la monoaminooxidasa.

Se observó que el pretratamiento con antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos prevenían o anulaban los cambios autonómicos. El efecto de sedación de estas drogas tipo reserpínico puede ser "anulado" bajo ciertas circunstancias produciendo un estado de continua actividad locomotora. El efecto de "anulación-reserpina" probablemente tenía el siguiente mecanismo de acción: una porción de la catecolamina es descargada, cuando la reserpina logra escapar de una deaminación intracelular y es liberada en la grieta o espacio sináptico. Los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos bloquean el mecanismo celular de la recapturación de la noradrenalina, por lo cual la noradrenalina liberada en la hendidura sináptica -

es "atrapada" por los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos, prolongando la acción de la noradrenalina en la sinapsis. Por lo tanto la reserpina solamente reducirá la actividad en la sinapsis noradrenérgica mientras que el pretratamiento con los fármacos tricíclicos y tetracíclicos causan un incremento de actividad. A este resultado obtenido le llamaron "Hipótesis del atrapamiento de noradrenalina".<sup>(46)</sup> A partir de este momento se consideró que los fármacos tricíclicos y tetracíclicos antagonizaban la acción de la reserpina, de aquí partieron muchos investigadores, los cuales realizaron varias series de experimentos que pudieran comprobar esta acción, de esa serie de estudios surgió la primera hipótesis conocida actualmente como, Hipótesis noradrenérgica. Las drogas antidepresivas del tipo imipramínico deben su efecto a un incremento en la actividad central de los receptores centrales adrenergicos. Esto se basa en datos experimentales como son:

I. Marcada potencialización por los imipramínicos de la respuesta periférica obtenida por la estimulación simpática o por la administración exógena de noradrenalina o adrenalina.<sup>(45)</sup>

II. Mantener los niveles cerebrales de noradrenalina -- dentro de valores normales. Para que los imipramínicos puedan antagonizar la sedación producida por la reserpina o por las benzoquinoleinas.<sup>(45)</sup>

III. El incremento de los niveles centrales de la anfetamina y de las drogas de tipo anfetamínico.

En el primer aspecto se demostró que los imipramínicos - potencializaron los efectos de la noradrenalina, en la membrana nictitante del gato, este dato ha sido confirmado por - - otros investigadores, utilizando diferentes preparaciones biológicas, así como diferentes derivados de la imipramina e inclusive utilizó la maprotilina.

Se considera que el mecanismo responsable de esta sensibilización, es el bloqueo de estas sustancias de la vesícula-membranosa de noradrenalina de las terminales sinápticas, previniendo la recaptación del neurotransmisor en las terminales-nerviosas adrenérgicas. Muchos de los compuestos de este grupo de fármacos presentan efectos bloqueadores en puntos centrales y periféricos de la captación de noradrenalina.

Desde que este proceso es considerado el principal mecanismo de inactivación de la norepinefrina liberada, su inhibición determinará que el neurotransmisor permanezca por un mayor tiempo en contacto con la membrana post-sináptica, conduciendo a una estimulación más intensa. Esta actividad estimulante sobre la acción noradrenérgica del cerebro, es considerada como la base de la eficacia de los fármacos tricíclicos y tetracíclicos. Al comprenderse las explicaciones anteriores, se procederá a realizar una descripción detallada de estos puntos experimentales.

El segundo factor experimental es una demostración de la participación del sistema adrenérgico, en una de las respues-

tas farmacológicas que la imipramina produce. Esto es importante, ya que la falta del efecto de los imipramínicos para antagonizar la sedación de la reserpina, cuando el almacenamiento cerebral de noradrenalina se haya agotado, restituyéndose el efecto cuando estos almacenes vuelvan a llenarse.

El tercer aspecto tiene un valor limitante, ya que se basa en una hipótesis. Se han hecho estudios de que la anfetamina y las drogas de tipo anfetamínico, presentan efectos centrales en la liberación de noradrenalina. Actualmente no existe una demostración definitiva de que este sea el mecanismo de acción fundamental.

Los efectos farmacológicos y bioquímicos hasta ahora discutidos son:

1. Incremento en la eliminación de normetanefrina por vía urinaria en la fase de remisión en el estado depresivo.
2. Disminución del ácido vanilmandélico bajo el tratamiento de imipramina.
3. Disminución en la eliminación urinaria de AMPc en pacientes con depresiones profundas.
4. Prevención de la depresión que determina la  $\alpha$ -metil dopa por inhibición de la dopamina  $\beta$ -oxidasa.

Estos datos le proporcionaron bases a la hipótesis adre-



nérgica. Bajo estas bases se ha propuesto que el mecanismo de acción estaba relacionado con los niveles de catecolaminas. Algunos estados depresivos pueden ser consecuencia de una disminución de noradrenalina cerebral, mientras que en los estados maníacos, existe un exceso de esta amina. Por lo cual -- después de todas estas bases se concluye que los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos actúan de la siguiente manera: Incrementando los niveles de los receptores específicos de la noradrenalina en el cerebro, esta acción se lleva a cabo por un mecanismo conocido como la "Bomba de Adrenalina" que actúa de la siguiente forma: La llegada del impulso nervioso al final del nervio, causa la liberación de una pequeña cantidad de trasmisor químico que después de difundirse hacia los receptores del siguiente nervio, o de un órgano, estimula una respuesta. En el caso de las neuronas que estimulan a la noradrenalina como la sustancia de trasmisión, los receptores son liberados para estimulaciones posteriores por el regreso de noradrenalina a las terminales nerviosas, aunque una pequeña cantidad es destruida por la enzima catecol- O -metil-transferasa (COMT).

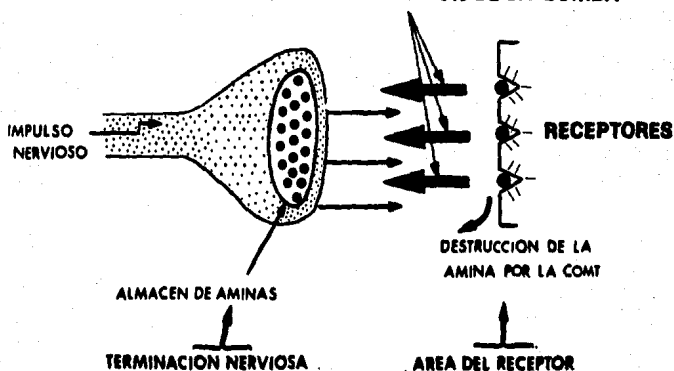
La noradrenalina que regresa a la neurona, puede penetrar a ella por medio de la bomba de "noradrenalina", en donde se presentan cambios en la membrana presináptica para su entrada y almacenamiento. (47,48)

En la figura tres queda representada este tipo de sinap-

sis y cómo interactúan los fármacos tricíclicos y tetracíclicos, en esta bomba de adrenalina y noradrenalina, según sea el caso.

Figura 3.

### REGRESO DE LA AMINA POR ACCION DE LA BOMBA



Los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos, parecen actuar inhibiendo la actividad de la bomba y de esta forma se incrementa, la concentración del trasmisor en el área del receptor.

Figura 4.

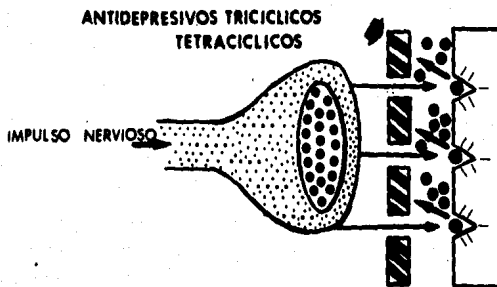


Figura 4. En esta figura se encuentra representada la sinapsis nerviosa y el bloqueo de la recaptación de la amina (noradrenalina) por los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos. (38)

Muchos autores entre ellos Sigg, Axelrod y colaboradores (6,45), estuvieron de acuerdo en demostrar que la hipótesis de la "bomba de adrenalina" no era muy lógica, para ello utilizaron a la desmetilimipramina, la cual inhibía los efectos simpático-miméticos indirectos de la tranilcipromina, y otras drogas de acción simpaticomiméticas indirecta, pero no modificaba su entrada al espacio intraneuronal, de esta forma demostraron su idea de que esta hipótesis no era correcta, y pusieron gran énfasis en demostrar que los parámetros que ellos planteaban eran los que más se acercaban a la verdad. La respuesta biológica de la noradrenalina circundante se termina por la inhibición de la recaptación de las catecolaminas en las terminaciones nerviosas presinápticas. Al igual que

otros estudios posteriores revelaron que los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos excitaban la actividad de la noradrenalina por el bloqueo de la recaptación neuronal, de las neuronas periféricas y centrales. Esto dio origen a que, el bloqueo de la captación neuronal de noradrenalina, fuera considerado como un prerrequisito para predecir la actividad anti depresiva por más de una década.

Posteriormente surgieron ideas,<sup>(6)</sup> todas relacionadas -- con la hipótesis noradrenérgica:

- Algunos autores comenzaron sus trabajos con sustancias químicas emparentadas con los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos como son el iprindol y el opipramol, los cuales no inhibían la captación de noradrenalina, pero se incrementaba su efecto, con respecto a esto se cuestionó que este efecto bioquímico sea el único mecanismo responsable del incremento del tono central adrenérgico. Se observó, que algunos de los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos, eran potentes inhibidores de la captación de la noradrenalina, potencializando la máxima respuesta de la amina en los conductos deferentes de las ratas. Esta potencialización sólo puede ser explicada por una sensibilización de los receptores adrenérgicos, los cuales, como se sabe<sup>(49)</sup> son  $\alpha$  y  $\beta$ . La noradrenalina excita principalmente a los receptores  $\alpha$ , y en grado pequeño a los  $\beta$ .<sup>(50)</sup> Estos receptores presentan diferentes funciones, los  $\alpha$  en general funcionan como excitadores de la --

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

-79-

noradrenalina, como en la vasoconstricción y los receptores  $\beta$  intervienen en las respuestas inhibitoras como la relajación del músculo liso intestinal, pero en algunas ocasiones - estos receptores actúan de forma inversa, ya que los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos del sistema digestivo tienen función inhibitoria y los  $\beta$  del músculo cardíaco tienen efectos excitadores. (49) Esta idea fue la base para las hipótesis de la subsensibilización del receptor  $\alpha$  o  $\beta$ .

Independientemente de los mecanismos, en ambos casos se presenta un incremento en el tono central adrenérgico. Otro de los aspectos que merecen consideración es el del "locus" - el cual es un surco poco profundo que va desde la fosa superior hasta el acueducto cerebral, generalmente es de color azul pálido, y su nombre completo es el de "Locus coeruleus", bajo el cual se localiza un núcleo compuesto de células nerviosas pigmentadas. (51) En esta región se ha presentado un bloqueo de la captación de noradrenalina. En este sistema se consideró de manera importante el concepto de que el mecanismo de captación de noradrenalina era un sistema de transporte de membrana dependiente de energía, capaz de transportar hacia la neurona la noradrenalina y algunas otras sustancias relacionadas con ella estructuralmente. Este sistema presentaba selectividad estérica y estructural, (48) el cual se encontraba inhibido por los fármacos tricíclicos y tetracíclicos. - Esta también es la base de una hipótesis moderna acerca de la

superficie de membrana. La idea sobre el "locus" se publicó de la siguiente forma "la liberación de noradrenalina tiene lugar gracias a una forma especializada de exocitosis."<sup>(24)</sup> Si su liberación se realizara dentro del axoplasma de las células nerviosas pigmentadas, parte sería catabolizada y la otra parte de la noradrenalina sería liberada en la hendidura sináptica, la cual es captada de nuevo, por medio del transporte de membrana, la que no es captada es catabolizada y sus metabolitos eliminados en la orina como la metanefrina, el ácido vanilmandélico, etc., compuestos que se encuentran incrementados en los procesos depresivos.<sup>(52)</sup> De acuerdo a estos datos los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos quedan clasificados dentro de los mecanismos de recaptación por medio de la inhibición producida por estos fármacos.<sup>(53)</sup>

Se habló en favor de que este efecto se llevaba a cabo por medio de una acción en el nivel de almacenamiento de los gránulos intraneuronales y del posible efecto de este punto en el mecanismo de acción de las drogas imipramínicas.<sup>(24,3)</sup>

Estos efectos son obtenidos cuando los imipramínicos y sustancias relacionadas actúen con grandes dosis o después de haber administrado la droga crónicamente.<sup>(44)</sup> La hipótesis noradrenérgica, presentó durante su desarrollo varios puntos sobresalientes los cuales son:

1° Estos fármacos actúan reduciendo la recaptación de -

la noradrenalina en las sinapsis, bloquean a los receptores - específicos de la noradrenalina en la sensibilización de los-receptores post-sinápticos y finalmente se pensó que también-tenían actividad inhibiendo la síntesis de estas sustancias. (24)

2° Los efectos de la inhibición del síndrome reserpínico se presenta solamente si los antidepresivos tricíclicos o-tetracíclicos preceden a la droga reserpínica.

La reserpina no induce la depresión en condiciones norma-les, pero de alguna forma precipita la depresión en pequeñas-proporciones en pacientes susceptibles. (44,46,54)

Se hicieron pruebas con desmetilimipramina y se encontró que la habilidad de la reserpina de depleccionar el cerebro de noradrenalina decrece con la edad. El síndrome depresivo pro-ducido por la reserpina aparece inmediatamente en animales jó-venes, mientras que en el hombre la depresión endógena no es-común antes de la edad media, que es arriba de los 30 años..

3° Finalmente se ha encontrado que la actividad de algu-nos fármacos tricíclicos y tetracíclicos era dependiente de -la habilidad para almacenar catecolaminas. Por lo anterior -se investigó la acción antireserpínica de la desmetilimiprami-na en las ratas, cuyos cerebros habían sido depletados de ca-tecolaminas por medio de la  $\alpha$ -metil-metatirosina. (6) Estos estudios revelaron que los antidepresivos fallaron en "inver-tir" el síndrome de tipo reserpínico durante el período de má

xima depleción de las catecolaminas cerebrales y la actividad antidepressiva de la desmetilimipramina regresa a valores normales. Esto estableció claramente el papel que juegan las catecolaminas en la acción antidepressiva de las drogas de tipo imipramínico.

Se encontró que no todos los antidepressivos presentaban la misma acción sobre la noradrenalina, lo que inició otra serie de estudios basados en una nueva hipótesis. La Hipótesis Colinérgica.<sup>(45)</sup> La posibilidad de que los antidepressivos -- ejerzan su acción a través de un efecto anticolinérgico central, ha sido denotado por muchos autores.<sup>(1,2,6,45,46)</sup> Esta afirmación se basa en la potente actividad anticolinérgica de todas las sustancias que forman este grupo Amitriptilina > Pro triptilina > Opipramol, las cuales presentan una acción anticolinérgica central y periférica. Esta actividad periférica-colinérgica es responsable de los efectos indeseables que -- aparecen en la utilización de estos fármacos.

Si la actividad anticolinérgica de la imipramina fuera responsable de su eficacia clínica, otros antagonistas centrales como la acetilcolina, podrían resultar efectivos en los estados depresivos.

Se realizaron varias pruebas con fármacos antagonistas centrales y ninguno invirtió el efecto del síndrome de la reserpina.



Otra de las hipótesis surgida en la misma década de las anteriores fue la Hipótesis Dopaminérgica. (45)

En contraposición con el papel de la noradrenalina se -- consideró a la dopamina como la neurohormona, responsable de la actividad de estas sustancias. Se demostró que la administración de la 3,4 dihidroxifenilserina, un aminoácido que por medio de una descarboxilación se transforma en noradrenalina, sin la previa formación de dopamina, produciendo un comportamiento depresivo. La depresión reserpfínica era antagonizada por la administración de DOPA, pero no por la administración de 3,4 dihidroxifenilserina, a pesar de la cual se restablecen los niveles centrales de la noradrenalina. Se desconoce el mecanismo de acción de la sensibilización de la dopamina a niveles centrales. Al principio se pensó en un bloqueo de la captación, pero se demostró que los antidepresivos no bloquean la bomba de la dopamina en las terminaciones nerviosas. La intervención de esta sustancia es un problema que no se ha podido resolver. (45)

Esta hipótesis no fue muy aceptada al principio, ya que no tenía las suficientes bases, estudios posteriores utilizaron la desmetilimipramina, observándose una falla en ella para bloquear la captación de dopamina, esto indica que la actividad dopaminérgica no contribuye de manera significativa a la estimulación locomotriz, producida por la desmetilimipramina.

De esta forma se dedujo que no todos los fármacos inhibían específicamente la recaptación de todos los neurotransmisores, sino que podían tener diversas afinidades. Esta hipótesis no llegó a estudiarse con mayor profundidad debido a -- que rápidamente mostró escasa probabilidad.<sup>(46)</sup>

Otra de las hipótesis que estuvo muy de moda en los años setentas y que ha vuelto a resurgir es la Hipótesis Serotoninérgica.

La posibilidad de que los antidepresivos deban su acción a una sensibilización de los efectos de la serotonina a niveles centrales. Antes de descubrirse que la imipramina inhibía la captación de serotonina por las plaquetas. Se demostró que los imipramínicos en particular los terciarios previenen la captación de estas sustancias por las neuronas serotoninérgicas. Consecuentemente el desplazamiento de la serotonina de sus almacenes específicos y su ulterior metabolismo. Se ha descrito la eficacia clínica del triptófano en algunos estados depresivos. El total de estas investigaciones y el descenso de la excreción del triptófano y los 5-hidroxiindoles - en el fluido cerebroespinal observado en los estados depresivos, justifican que las investigaciones traten de esclarecer estos puntos, ya que el triptófano es el antecesor de la serotonina.<sup>(45)</sup> Representado en la figura 5.

Figura 5

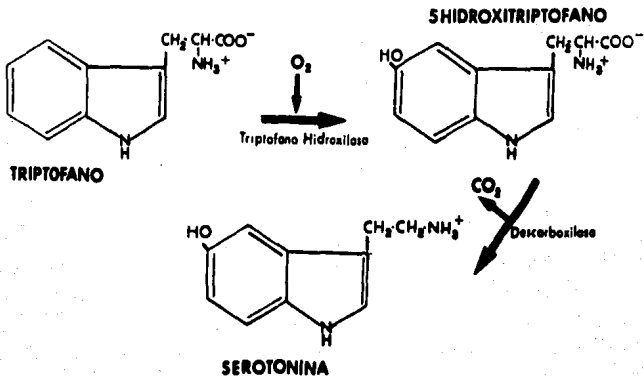


Figura 5. Serotonina obtenida a partir de su precursor el triptófano, el cual parece tener efecto - en los estados depresivos. (45,52,53)

La imipramina y sus análogos son capaces de inhibir la captación de la 5-hidroxi-triptamina (5-HT) en las neuronas centrales serotoninérgicas, por lo cual se sugirió que el modo de acción principal de estos fármacos se debía al bloqueo de la recapturación de la 5HT en las neuronas centrales de serotonina. (6) De hecho, algunos experimentos realizados con la potencialización del efecto de la 5HT en la membrana nictitante del gato por la imipramina, hizo que se postulara, que la acción de los antidepresivos tricíclicos y algún tetracíclico dependía de la 5HT.

Estudios en vivo e in vitro acerca de la relación estructura-actividad, demostraron que las aminas terciarias como la imipramina, amitriptilina y clorimipramina son inhibidores potentes de la captación de la 5HT, pero aquí nace la pregunta: ¿Cómo responden todos los compuestos o a quién bloquean? La respuesta tardó, pero se observó que algunos antidepresivos respondían al sistema serotoninérgico y otros al noradrenérgico, pero siguió siendo difícil contestar hacia cuál de los dos estaban más íntimamente relacionados.

Es así como se inicia la idea de que la Hipótesis Noradrenérgica aunada a la Serotoninérgica sería la más correcta, ésta era la manera fácil de pensar, ya que se observó que muchos de los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos producen efectos inhibitorios de los dos sistemas. O bien son convertidos en vivo en metabolitos que están de acuerdo con el compuesto e inhibirán la captación de noradrenalina o de 5HT, o de ambas. (6)

Esta nueva hipótesis decía que los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos actuarían de forma específica bloqueando la recaptación de noradrenalina y de serotonina en las terminaciones nerviosas. De este modo la mayor cantidad de transmisor disponible permanecería en el espacio del receptor o se uniría a él. Las diferentes preferencias de varios antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos en la inhibición de la recaptación de la noradrenalina y la 5HT puede ser de impor-

tancia en la acción de estas sustancias en el organismo. (1) -  
Son de hecho significativas, ya que permiten controlar prue--  
bas clínicas con inhibidores de la captación más selectiva. (44)  
Por ejemplo, tenemos a la maprotilina, la cual es un potente-  
bloqueador de los receptores adrenérgicos  $\alpha$  -presinápticos (1,  
54) cuya estimulación produce una disminución de la síntesis-  
y liberación de noradrenalina hacia el espacio sináptico. (54)

Esta síntesis de noradrenalina no se lleva a cabo debido  
a un factor de bloqueo. Representada en Figura 6.

Figura 6.

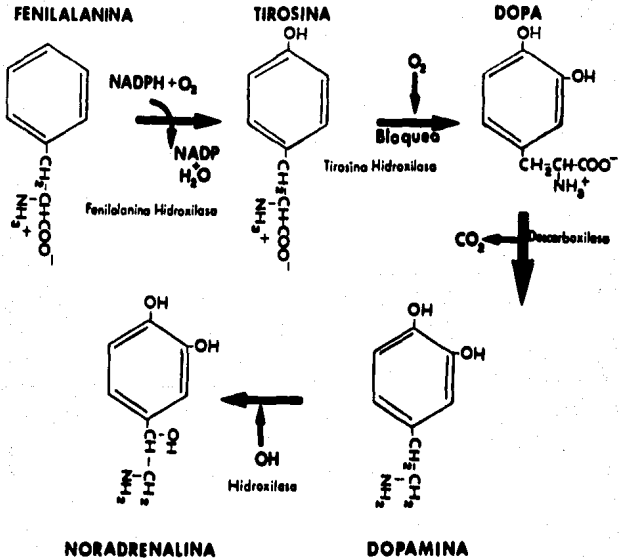


Figura 6. Síntesis de la noradrenalina, así como el sitio probable de bloqueo de ésta para inhibir su síntesis. (53)

La clorimipramina fue considerada como inhibidor de la serotonina. (55)

La floxitina se considera como un inhibidor selectivo de la captación de 5HT. (6) Estos datos brindan una respuesta -- más definitiva. Estudios con maprotilina muestran que este -

bloqueador selectivo de la captación de noradrenalina presenta un amplio espectro antidepresivo, tanto en la depresión -- tardía como en la temprana. (54) Algunos otros fármacos como la zimelidina, bloqueador de la captación de 5HT y mianserina que es un bloqueador del receptor de la 5HT, presentan efectos contrarios en la actividad de las neuronas serotoninérgicas, ésto hace desaparecer algunas dudas sobre la "hipótesis de la inhibición de la recapturación".

Es necesario considerar lo siguiente en cuanto a la clasificación. En unos pacientes:

a) Se presenta excreción de la 3 metoxi, 4 hidroxí fenil glicol, metabolito de la noradrenalina respondiendo mejor a aquellos antidepresivos que inhiben de manera preferente la recapturación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas (desmetilimipramina).

b) En otros se observa concentración normal o incrementada en el fluido espinal del ácido 5 hidroxindolacético - - (5HIAA) metabolito de la serotonina y responden mejor a los - antidepresivos del tipo de la amitriptilina, que inhibe la re captación de la 5HT por el nervio.

Los pacientes de este grupo responden menos a las drogas que afectan de manera primaria el metabolismo de la noradrena lina y consecuentemente falla el tener respuestas positivas a la prueba de anfetamina (dextroanfetamina).

La enfermedad depresiva puede ser manejada sin estudios metabólicos profundos.<sup>(29)</sup> El 3 metoxi 4 hidroxí fenil glicol (MHPG) urinario y 5HIAA en el fluido espinal.<sup>(2)</sup>

Se ha encontrado que también en los pacientes de enfermedad bipolar parece estar consistentemente disminuido en secreción urinaria el MHPG, este metabolito perteneciente a la noradrenalina, aparece en orina y parte de él proviene del Sistema Nervioso Central. Otros grupos de deprimidos parecen tener disminuido el MHPG urinario igual que en los enfermos de esquizofrenia y trastornos primarios afectivos.<sup>(1)</sup> Otros deprimidos tienen el MHPG normales o altos como los de la depresión unipolar no endógena. Esto nos proporciona algunas conductas terapéuticas, ya que estos pacientes con MHPG disminuido pueden responder a la imipramina como fármaco de elección primaria. En cambio existen algunos enfermos deprimidos con un déficit cerebral de serotonina y su metabolito el 5HIAA.<sup>(56)</sup> Estos estudios fueron efectuados en personas con deseos suicidas y fueron consistentes, respondiendo bien al tratamiento con clormipramina.<sup>(43,54,56)</sup>

Los metabolitos de estas sustancias tan importantes en la depresión se encuentran representados en las Figuras 7A y 7B.



Figura 7A

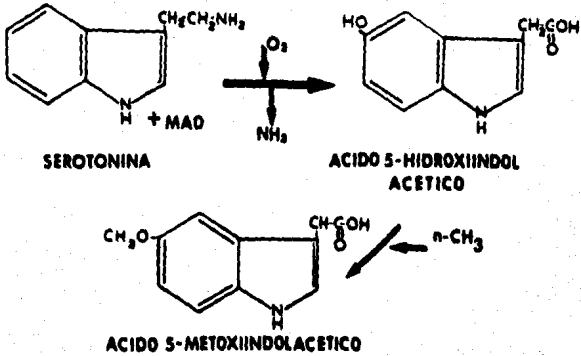
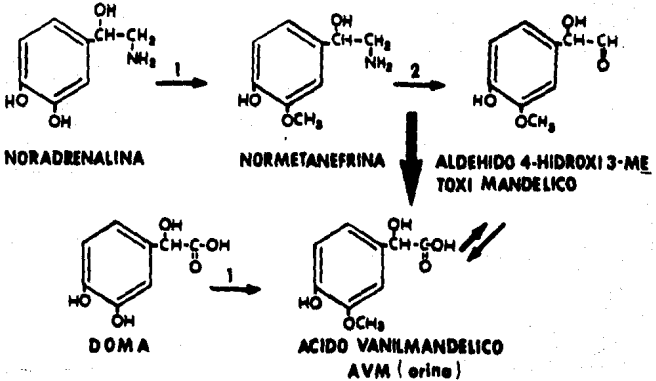


Figura 7A. Metabolitos de la serotonina. (12,37,57)

Figura 7B.



1. Catecol-O-metil transferasa
2. MAO

Figura 7B. Representa los diversos metabolitos que presenta la noradrenalina. (12,37,57)

Por todos los factores ya mencionados se consideró que los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos son "fármacosucios", debido a la infinidad de acciones que estos fármacos producen. Como puede ser el bloqueo de la monoaminaoxidasa, presentan un bloqueo sobre los receptores muscarínicos  $\alpha$ -adrenérgicos e histaminérgicos ( $H_1-H_2$ ). Probablemente también posean una acción general sobre la membrana celular, produciendo cardiotoxicidad y una acción epileptogénica. (58)

El retraso de la acción terapéutica no era comprensible, si las acciones de inhibición de la recapturación se llevaban a cabo inmediatamente. A partir de este punto se puso un - - gran énfasis en el porqué del retardo de la acción y de lo -- cual surgieron nuevas hipótesis sobre los receptores.

### HIPOTESIS ACTUALES SOBRE LOS RECEPTORES

Los efectos farmacológicos sobre los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos que bloquean la captación de noradrenalina y/o serotonina, se observa dentro de los primeros minutos después de su administración, mientras que su acción terapéutica generalmente requiere de tratamiento durante varias semanas. Por otra parte, se encuentra la evidencia sobre la deficiencia heurística en los desórdenes afectivos y<sup>(6)</sup> la inconsistencia de datos bioquímicos y farmacológicos derivados del plasma, orina y fluido cerebroespinal.

En base a las hipótesis generales sobre el mecanismo de acción de los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos, se han diseñado experimentos con los cuales se prueba que la captación de noradrenalina, inhibe la desmetilimipramina por lo cual se incrementa la acción de la noradrenalina en los receptores noradrenérgicos.

Fue durante los estudios del receptor de noradrenalina - copulado con el sistema de la adenilciclase cuando se descubrió que:

a) Si los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos -- son administrados durante un tiempo relevante, se presenta -- una regularización-baja del funcionamiento del receptor noradrenérgico (la subsensibilización de la noradrenalina que es conocida como subsensibilidad de noradrenalina).

b) Este retardo en la subsensibilidad noradrenérgica no está relacionada con la concentración de la droga en el tejido cerebral.

c) El bloqueo de la captación neuronal de noradrenalina es un prerrequisito para el desarrollo de la subsensibilidad-noradrenérgica. Esta función está relacionada con un descenso en el número de receptores  $\beta$ -adrenérgicos. Esto ha sido la pauta de una búsqueda fanática de eventos controlados por los receptores post-sinápticos y de los efectos de los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos empleando la administración crónica de la droga.

Es importante mencionar que el retraso de la regularización-baja de la función central del receptor noradrenérgico, descubiertos en las aminas terciarias y secundarias parece -- ser común, debido en parte al tratamiento clínico efectivo de la depresión. (6)

La subsensibilidad del receptor se encuentra ejemplificada en la tabla 8.

Drogas antidepresivas	Subsensibilidad noradrenérgica y/o isoprenalina.	Reducción en la densidad de los receptores adrenérgicos.
Drogas que bloquean la captación de 5 HT y/o noradrenalina.		
Clorimipramina	SI	SI
Imipramina	SI	SI
Amitriptilina	SI	SI
Zimelidina	SI	SI, NO
Drogas que bloquean predominantemente la captación de noradrenalina.		
Desmetilimipramina	SI	SI
Maprotilina	SI	SI
Oxaprotilina	SI	SI
Nisoxetina	SI	NO
Drogas que bloquean la captación de la 5 HT		
Fluoxetina	NO	NO
Drogas que no bloquean la captación de noradrenalina y/o 5 HT		
Iprindol	SI	SI
Mianserina	SI	SI
Clorpromazina	SI	SI, NO

Tabla 8. Tratamientos antidepresivos que producen la subsensibilidad del receptor noradrenérgico copulado con el sistema de la adenilciclasa en el cerebro (6). 1982

El retardo en la regularización de la sensibilidad de la densidad de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos y la subpoblación de los receptores noradrenérgicos, puede presentar una acción relevante tanto bioquímica como terapéuticamente hablando. Se ha obtenido una correlación electrofisiológica con la subsensibilidad noradrenérgica después de la administración crónica de la droga. Debido a esto se sugirió una íntima relación entre:

1. El desarrollo de la subsensibilidad del receptor de noradrenalina y el sistema de la adenilciclase
2. La subpoblación de  $\beta$ -adrenérgicos en el cerebro, y la respuesta terapéutica de los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos.

Se ha hecho un intento de explicar el porqué los pacientes depresivos presentan una inhabilidad para regular propiamente el flujo de información noradrenérgica central mediado por el AMPc, y la mala adaptación de la transmisión y/o amplificación de la señal de noradrenalina. Siguiendo este razonamiento, los tratamientos adecuados de los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos, dependerán de la efectividad de la regularización-baja de la información del AMPc noradrenérgico. (6)

Estos estudios no son posibles en humanos, se han usado modelos para el estudio de la subsensibilidad de los recepto-

res  $\beta$ -adrenérgicos como es la respuesta del AMPc en plasma - con receptores  $\beta$ -adrenérgicos en los linfocitos.

Se reportaron estudios con el agonista  $\beta$ -adrenérgico -- salbutamol, con este agente el estado depresivo disminuye -- conforme el AMPc disminuye su respuesta. Esto proporciona -- evidencia clínica para desarrollar la subsensibilidad de los  $\beta$ -receptores durante el tratamiento con un antidepresivo po-- tente.

El número de receptores  $\beta$ -adrenérgicos se incrementa en pacientes no tratados con afecciones afectivas, tanto en la - fase depresiva como en la maníaca y tiende a valores normales durante la fase de tratamiento. La unión de los receptores -  $\beta$ -adrenérgicos con los linfocitos, noradrenalina o isoprena- lina estimulan la acumulación del AMPc en los linfocitos li- bres o intactos (en pacientes depresivos).

Dichas diferencias en los resultados clínicos, podrían - deberse a la respuesta de las catecolaminas circundantes en - el estres. (6)

Se encontró evidencias sobre la intervención del AMPc en la regularización-baja. Los antidepresivos aparte de blo- - quear la recaptación de aminas biogénicas, también ejercían - un efecto post-sináptico, esto se observó en el Sistema Circu- latorio.

El mecanismo de esta acción post-sináptica no se ha ex--

clarecido todavía, uno de los papeles sin duda es el llevado a cabo por el bloqueo de los receptores post-sinápticos. Parece ser que la influencia de los niveles de AMPc es significativa. Estos fármacos antidepresivos, inhiben la acción de la fosfodiesterasa, (enzima que descompone al AMPc), los cambios del AMPc en la pared del vaso son necesarios para las -- funciones correctas de éste. (59) Se realizaron estudios en -- animales no operados y en otros que fueron sujetos a ligadura de la aorta. Se presentó un incremento en el contenido de -- AMPc insignificante después de dosis de .5 mg/kg y significativos después de 5 mg/kg. En el grupo de animales sujetos a la operación, se observó isquemia del riñón e hipertensión.

El incremento en el contenido de las paredes de los vasos sanguíneos de AMPc está asociado con su dilatación de manera similar, un gran número de relajantes del músculo estriado inhiben el incremento del AMPc en las paredes del vaso.

Los resultados fueron que la administración a largo plazo de imipramínicos previenen la aparición de la hipertensión arterial. Esto se encuentra comprobado por la ligadura de la aorta (Método de Rojo-Ortega) que va acompañada por la caída del AMPc en la pared del vaso.

La administración de algunos imipramínicos como la imipramina causa un incremento del AMPc en la pared de la aorta y en particular en el grupo de animales sujetos a la oclusión de la arteria. (59)



Algunos autores<sup>(20,24)</sup> han concordado con este estudio y han comprobado la reacción del Sistema de la adenilciclasa -- límbica y su receptor noradrenérgico.

Estos fármacos actúan produciendo una desensibilización de la función del receptor noradrenérgico, función relacionada con la depresión.

A partir de los años ochentas se creó un interés especial en ciertos cambios en los receptores  $\beta$ -adrenérgicos y serotoninérgicos y la sensibilidad de dichos receptores, que se presenta después de la administración crónica de estos fármacos. La obtención de estos nuevos datos se basó en el estudio de la zimelidina.

En la figura 8 se representa la estructura de la zimelidina. (58)

Figura 8

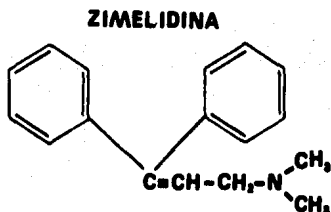


Figura 8. Zimelidina. (58)

Se realizaron técnicas en vivo para medir la inhibición de la captación monoamínica por las neuronas centrales monoaminérgicas. Encontrándose un bloqueo de la captación de noradrenalina y también de la 5HT. Se reconoció el retraso tiempo de por lo menos 2 semanas en la respuesta de estos fármacos. Se estudió la acción antidepresiva de la zimelidina, --clorimipramina y triptófano como placebo, las conclusiones a las que se llegó son: el exaltamiento fuerte y específico de la transmisión serotoninérgica puede producir una respuesta antidepresiva inmediata, sin un retardo apreciable.

El tiempo que tarda en presentarse la respuesta siempre ha causado muchas polémicas, por lo cual se continuaron las investigaciones.

El retraso de su acción se podría deber a que la potenciación de mecanismos aminérgicos podría, no ser el mecanismo central directo del efecto antidepresivo. <sup>(1)</sup> La actuación intensa y continuada de un neurotransmisor sobre un efector puede producir una desensibilización de los receptores, los cuales llegan a responder menos a las mismas concentraciones de agonistas y que recíprocamente, cuando un efector permanece durante varios días, o semanas sin ser activado, sus receptores se hacen hipersensibles reproduciendo de una mejor manera. (50)

De lo anterior se dedujo que los antidepresivos triciclí-

cos y tetracíclicos que tardan varios días en actuar, producen su efecto terapéutico, porque el incremento continuado de aminas en el espacio sináptico, en la vecindad de los receptores, acaba por producir una desensibilización de los mismos. Por lo que se podría pensar que los receptores aminérgicos de determinadas zonas del cerebro serían hipersensibles, debido a un bajo índice de liberación del neurotransmisor. Algunos antidepressivos podrían desensibilizar los receptores por mecanismos distintos, a los anteriores.

Se habla de algunos otros receptores. La existencia de los receptores presinápticos o "autorreceptores" (receptores localizados en varias partes de la neurona), sensibilizando a las transmisiones propias de la neurona. Estos receptores son activados mientras la neurona es inhibida, por lo tanto este efecto será inverso al que resulta de la activación del receptor post-sináptico correspondiente. La ventana terapéutica puede presentarse debido a una activación predominante de los receptores presinápticos a niveles elevados de dosis.

El retardo en la respuesta antidepressiva puede deberse a la subsensibilización del receptor, desarrollándose más rápidamente presináptica que post-sinápticamente y favoreciendo la acción de la activación del receptor post-sináptico.<sup>(58)</sup> Finalmente se postuló, la posibilidad de que los efectos colaterales como el bloqueo de los receptores colinérgicos post-sinápticos o  $\alpha$ -adrenérgicos, puedan intervenir en el retardo

de la acción. Los efectos colaterales tienden a ser más pronunciados durante las primeras semanas de tratamiento.

Las acciones agonistas  $\alpha$ -adrenérgicas, como el incremento de la liberación de noradrenalina, puede tener relación -- con los autorreceptores  $\alpha$ -adrenérgicos presinápticos con un efecto estabilizador, definido neurofisiológicamente sobre -- las células del locus coeruleus que contienen noradrenalina y el incremento de la sensibilidad de las neuronas del prosencefalo a la 5HT. (8) El incremento prolongado de la disponibilidad de la noradrenalina por la inhibición del transporte del neurotransmisor puede causar desensibilización de los síntomas  $\beta$ -adrenérgicos, como resultado de la reducción del número de los receptores disponibles.

Esto se utilizó por algunos otros investigadores como base de posteriores estudios en los cuales se encontró lo siguiente: los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos también afectan a los  $\alpha$ -adrenorreceptores identificados con [H]<sup>3</sup> clonidina. Esto fue conflictivo, ya que los 2 incrementaban o disminuían el número de  $\alpha$ -adrenorreceptores, después de -- una administración crónica de las drogas antidepresivas. Los  $\alpha$ -adrenorreceptores liberan la noradrenalina neuronal, el desarrollo de la subsensibilidad facilitaría la regularización-baja de los receptores noradrenérgicos copulados con el sistema de la adenilciclasa. (6)

Además de estas ideas surgieron otras acerca de otros re

ceptores. La administración repetida de los antidepresivos -- inducfa una subsensibilidad progresiva de autorreceptores dopamínicos, comprobado por el uso de electrocardiograma. Las drogas de tipo imipramínico actúan como agonistas de estos -- autorreceptores debido a la alta afinidad de la imipramina -- por los sitios de unión.

También se encontró<sup>(1)</sup> un fuerte paralelismo entre la capacidad antidepresiva y los efectos bloqueadores de los receptores ( $H_2$ ) en determinadas áreas cerebrales, se ha probado -- que existe esta actividad (anti $H_2$ ), se observó en preparaciones de neocortex de cobayo. El efecto antihistamínico es inmediato por lo que no responderfa en este sentido al periodo de latencia del efecto terapéutico. Se llegó a pensar que el bloqueo continuo hipersensibilizarfa a los receptores  $H_2$  y esto podrf a ser el incremento de la sensibilidad y no el bloqueo inicial, el responsable de la acción antidepresiva.<sup>(1,15)</sup>

La potente acción antimuscarínica puede contribuir a los efectos principales de los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos. Esta idea recibió el respaldo clínico de la observación, ya que el inhibidor de la colinesterasa (fisostigmina), puede agravar la depresión y tener efectos antimanfacos.<sup>(8)</sup>

## MECANISMOS DE ACCION: CONCEPTOS ACTUALES

### 1. Conceptos neuroquímicos

Los estudios realizados tomando como fármaco central a la clorimipramina. La clorimipramina inhibe la toma de serotonina y es menos potente en prevenir las manifestaciones depresivas en el comportamiento y no elimina los disturbios vegetativos. (60) En bajas concentraciones no se desarrolla el efecto específico de la clorimipramina. Solamente la desimipramina, produce una marcada potencialización de la toma 5-HT de un 67 a un 79% de inhibición y afecta solamente en baja proporción al ácido gamma-amino-butírico H-GABA. En concentraciones elevadas de (500  $\mu$ M) es inhibida la recapturación del GABA. Figura 9, representación de la estructura del H-GABA y en la tabla 9 se presentan los por cientos de captación del neurotransmisor.

Figura 9.

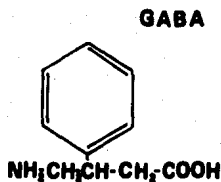


Figura 9. Acido gamma-amino-butírico

Drogas	% Captación del neurotransmisor							
	50 mkv				500 mkv			
	Serotonina		GABA		Serotonina		GABA	
Control	100	9	100	9	100	10	100	10
Desimpramina	21	3	77	9	19	2	12	2
Buferalina	86	10	121	15	30	4	25	5
Trazodone	33	4	96	10	22	3	91	10
Pirazidol	71	8	99	15	26	3	31	4

Tabla 9. Influencia de los antidepresivos en la captación del GABA y la serotonina, en preparaciones crudas de sinaptosomas. Comparación de tricíclicos y bicíclicos.

La inhibición de la toma del GABA después de dosis elevadas de las drogas, está relacionada con la acción no específica de la membrana tónica.

Se inyectó reserpina en ratas de 300 a 400 mg, se administró el antidepresivo, encontrándose que la recuperación<sup>(60)</sup> de noradrenalina en los nervios periféricos se desarrolló sólo hasta el 7° día después de la inyección individual de reserpina. Las drogas parecidas a la imipramina no modifican las concentraciones centrales o iniciales de reserpina en el cerebro de rata. Es posible que los antidepresivos tricíclicos, prevengan el aglutinamiento irreversible de pequeñas cantidades de reserpina, en los sitios de los receptores del cerebro. Esta correlación se encontró en las terminales nervio

sas periféricas de acuerdo con la densidad de la innervación noradrenérgica.

2. Bloqueo de las prostaglandinas-dependientes de los movimientos del calcio.

Se consideró que la posible acción en la captación de -- transmisores era una forma de mecanismo, ya que la clorimipramina puede actuar como antagonista de las prostaglandinas. - Esta hipótesis se ha probado con estudios profundos, como el del lecho vascular mesentérico superior de la rata, donde tan to el potasio (K), como la vasopresina, causan vasoconstricción, promoviendo la entrada de calcio (Ca) desde el fluido - extracelular, mientras que la noradrenalina y la angiotensina, actúan causando la liberación del Ca del almacén intracelular. La clorimipramina inhibe estos dos procesos debido posiblemente a la inhibición selectiva de prostaglandina. Las concentraciones de clorimipramina tienen que permanecer dentro de - los rangos terapéuticos. Se sabe que algunos procesos dependientes de las prostaglandinas en el cerebro sean afectados - por la clorimipramina. (61)

La clorimipramina actúa reduciendo la captación del trans misor y haciéndolo más disponible en la parte post-sináptica. Se observó que la clorimipramina presenta otros mecanismos de acción, el cual tiene la habilidad para bloquear los movimien tos del calcio, dependientes de las prostaglandinas.



Esto no es incompatible con el concepto de transmisión, ya que las prostaglandinas (PGS) son conocidos como reductores de la liberación del trasmisor interfiriendo posiblemente con el efecto del calcio. Algunos compuestos estabilizadores de membrana y/o inhibidores de la fosfodiesterasa son antagonistas competitivos. La clorimipramina es considerada como un estabilizador de membrana y un inhibidor de la actividad de la fosfodiesterasa. (61)

Se realizaron 6 experimentos con noradrenalina y con iones  $K^+$ , como agentes opresores y dos de ellos con angiotensina y vasopresina. La clorimipramina inhibe la respuesta hacia los 4 agentes opresores.

La clorimipramina fue 200 veces más activa, comparada con los agentes que liberan el Ca de los almacenes intracelulares.

Las prostaglandinas exógenas (PGE) causan contracciones dependientes de la dosis, los efectos a bajas concentraciones del PGE dependen de la presencia de calcio en el medio, mientras que las concentraciones altas no necesitan almacenes intracelulares de Ca.

La contracción de Ca del músculo liso depende de la habilidad de los iones en el sistema actinomiócnico determinado por 3 factores: (61)

a) El movimiento de los iones Ca del fluido extracelu--

lar hacia el citoplasma por medio de gradientes de concentración.<sup>(50)</sup> La membrana celular es normalmente impermeable al Ca y otros agentes como el K. La vasopresina actúa incrementando momentáneamente la permeabilidad al calcio. El movimiento de Ca es pasivo fuera de las células, ya que la concentración de Ca intracelular excede los niveles de calcio extracelular, durante la liberación de calcio de los almacenes intracelulares.

Debe existir un mecanismo activo que prevenga de la sobrecarga de calcio celular, pero no está definido en el músculo liso.

b) La liberación de calcio de los almacenes intracelulares. Tanto en la mitocondria como en el retículo sarcoplásmico que está unido a la superficie interna de la membrana celular. En término corto no requieren de calcio extracelular para iniciar las contracciones.

c) La captación del calcio intracelular por la mitocondria, el retículo sarcoplásmico y los almacenes de la membrana. Este es probablemente el método de terminar las contracciones iniciadas por agentes opresores.<sup>(61)</sup>

Hay evidencia de que estos mecanismos requieren de prostaglandinas, ya que el calcio no se une a su mecanismo de transporte, ni a su sitio activo en la molécula sin la presencia de PGS.

Los resultados obtenidos con la vasopresina, potasio - - (agentes opresores) y las prostaglandinas exógenas, sugieren a la clorimipramina como agente estabilizador de membrana e - inhibidor de la fosfodiesterasa, así como antagonista de las prostaglandinas.

Se observó que la interacción que se lleva a cabo es de naturaleza competitiva. La clorimipramina en el rango de - -  $\mu\text{g/ml}$  es capaz de interferir con la entrada del calcio dependiente de las prostaglandinas del fluido extracelular. En el estómago de la rata parece que se bloquea tanto la entrada -- del calcio, como el sistema de liberación del calcio. (61)

La concentración en el músculo vascular inducida por la angiotensina y la potencialización de ese bloqueo por las prostaglandinas exógenas y su inhibición por la de la síntesis de prostaglandinas.

La PGE es capaz de producir el efecto de potencialización normal, sólo en el mecanismo de captura. Esto provoca un desbalance entre la captación y la liberación del calcio, desplazado hacia la captación. Entre mayor sea la concentración de prostaglandinas será más efectiva la inhibición de -- clorimipramina de la respuesta de noradrenalina. (61)

Las bajas concentraciones de clorimipramina con un rango de  $10^{-8}\text{M}$ , tienen efecto específico sobre la liberación del -- calcio dependiente de las prostaglandinas de los almacenes in

tracelulares, sin efecto en la captación del calcio. Debido a esto las respuestas de las sustancias que dependen del calcio liberado son inhibidas por las prostaglandinas.

La clorimipramina tiene dos tipos de efectos antagónicos de las prostaglandinas que actúan en el rango de  $10^{-8}M$  y otro en el de  $10^{-5}M$ .

Se probó que la clorimipramina es un potente antagonista en concentraciones dentro del rango terapéutico presente en plasma humano. Los procesos cerebrales dependientes de las prostaglandinas, pueden ser afectados por la clorimipramina. Si la clorimipramina trabaja en la depresión como antagonista de las prostaglandinas, esto querrá decir que esta última estará interrelacionada con la depresión. En concentraciones fisiológicas, es capaz de reducir la liberación de noradrenalina de las terminales nerviosas en un número elevado de las sinapsis. En concentraciones bajas el PGE, aumenta la velocidad de la conducción nerviosa, pero a concentraciones elevadas disminuye la conducción y reduce la amplitud de la potencia de la acción. Esto reduce la cantidad de transmisor liberado. Este papel no está todavía esclarecido y no se sabe si algunos de los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos actúan de esta misma manera. (61)

3. Mecanismo de estabilización de la membrana y efecto-  
lítico de los tricíclicos y tetracíclicos.

La clorimipramina daña la membrana plasmática del hígado cuando el tejido se expone a la temperatura entre 20 y 25°C, - esto puede ser debido a que a esta temperatura la membrana -- plasmática puede volverse frágil.

La incompatibilidad entre los dominios sólido y líquido- provoca que el área del punto de unión se agriete.

La imipramina y desimipramina estabilizan la membrana -- plasmática al mismo rango de temperatura y decrece la salida- de enzimas de la célula. (62)

Los antidepresivos son considerados agentes estabilizado- res de membrana los cuales poseen una gran afinidad por las - uniones en la membrana.

Se dice actualmente que los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos, insertan su acción previniendo la recaptura- - ción de los neurotransmisores de la hendidura sináptica, pero- éste no puede ser el mecanismo por el cual se alivia la depre- sión. El tiempo de prevención de la recapturación es rápido, la respuesta del alivio de los síntomas, está presente en al- gunas semanas y la droga se continúa excretando durante un -- tiempo largo, después de haber cesado la dosis. (4)

Se ha presentado acumulación de noradrenalina en los com- partimientos intracelulares en un orden del 50% en el estado-

depresivo y un 100% en la manía.

Se asume que estos disturbios electrolíticos podrían ocurrir también en el cerebro. La retención de noradrenalina intraneuronal podría producir cambios concomitantes en la biología de las aminas biogénicas, debido a un defecto en el transporte de neurotransmisores a través de la membrana presináptica.

Se puede pensar que los antidepresivos actúan a nivel de la membrana celular. Los efectos a largo plazo en el metabolismo monoamínico son secundarios a un cambio básico en la transferencia iónica, a nivel de la bomba de sodio y potasio.

Hay sitios de acción en la membrana que pueden presentar un lapso de tiempo en la captación, el cual está correlacionado más profundamente con los efectos antidepresivos de los tricíclicos y tetracíclicos.

Se ha dicho que pueden actuar produciendo su acción por medio de su incorporación a la membrana celular donde alteran de forma fundamental las propiedades de transferencia iónica. Su efecto de incorporación es paralelo a su efecto clínico. Siendo incorporados a la membrana traerán como consecuencia cambios en la estructura de membrana, los cambios en el transporte activo, en las sustancias neuroreguladoras y neurotransmisoras, así como la energía relacionada a los cambios en el sistema, serán afectados de manera secundaria, por un cambio-

en la estructura básica de la membrana. (4)

La enfermedad de la depresión podría pensarse que es una "enfermedad de la estructura de la membrana a nivel metabólico". La enfermedad depresiva, puede reflejar un cambio fundamental, determinado genéticamente, por cambios metabólicos a nivel estructural, en las membranas fosfolípidas más o menos estables en el Sistema Nervioso Central. El estrés puede -- traer como consecuencia un número de cambios metabólicos, los cuales pueden iniciar dicha acción. Los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos pueden "restaurar" funciones fisiológicas normales por medio de alteraciones estructurales en la -- membrana.

4. Estudios correlacionados con nuevas sustancias antidepresivas para tratar de esclarecer los problemas -- de los mecanismos de acción.

Se han realizado infinidad de estudios con nuevas sustancias químicas, buscando su acción antidepresiva, los mecanismos de acción y la interrelación que pueden tener estas sustancias con los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos. -- El preparado AD-1308<sup>(63)</sup> fue el más estudiado y presentó gran correlación con los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos.

-- El AD-1308 al igual que la imipramina causa una marcada reducción de los metabolitos principales de la noradrenali-

na como la 3 metoxi, 4 hidroxí feniletilenglicol y 3,4 dihidroxifeniletilen glicol. Este compuesto presentó un fuerte potencial antidepressivo del tipo de los antidepressivos imipramínicos.

- Esta sustancia es un derivado de las quinoleínas y es el 2-(4etil-1piperazina) 4 fenil quinolina AD-1308. La estructura de este compuesto se encuentra representada en la figura 10. (63)

Figura 10.

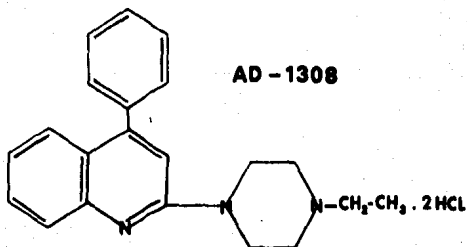


Figura 10. 2-(4etil-1piperazina) 4 fenil quinolina  
AD-1308

- Se encontró que era de 2 a 4 veces más potente que la imipramina y la amitriptilina. Tanto el AD-1308 como la imipramina son efectivos para antagonizar el comportamiento depresivo inducido por la reserpina, la única diferencia es la respuesta a la actividad motora. El AD-1308 suprime la locomoción espontánea en dosis moderadas, en cambio los imipramí-



nicos se ven exentos de dicha actividad, aún a dosis elevadas.

- Este compuesto fue muy efectivo en contra del síndrome reserpinico producido en los monos, que son los únicos animales con una expresión emocional. Este compuesto presenta su acción después de la administración crónica al 5º día.

- Demostró presentar el mismo mecanismo de acción de los imipramínicos y el resultado fue comprobado tanto bioquímico como electrofisiológicamente. El experimento con este compuesto demostró que estas sustancias causaban un descenso en los niveles cerebrales de DOPEG-SO<sub>4</sub> (dehidroxifeniletilenglicol-sulfatado) y del MOPEG-SO<sub>4</sub> (metoxihidroxifeniletilenglicol-sulfatado) en las ratas. Sugiriendo una reducción en la renovación de noradrenalina en el cerebro. Esto implica que la actividad de las neuronas en el cerebro es suprimida por estas sustancias. La renovación de noradrenalina cerebral está íntimamente relacionada con la actividad neuronal de las células cerebrales de noradrenalina.<sup>(63)</sup> La actividad individual de las células fue registrada con microelectrodos extracelulares en las células de noradrenalina en el locus coeruleus de la rata. El AD-1308 reducía la velocidad de descarga de noradrenalina celular, por lo tanto este compuesto actúa en el sistema neuronal adrenérgico-noradrenérgico en el cerebro vía el mismo mecanismo que la imipramina.

- La imipramina desciende el nivel de 5-HIAA en el cerebro y la renovación de la 5-HT en el cerebro siendo este des-

censo de forma consistente. Hay reportes que hablan de la inhibición de la actividad neuronal de las células de 5-HT. Su posible vfa de acción puede ser un mecanismo de retroalimentación, debido a la inhibición de la recapturación de la 5-HT, por esta droga. Si se incrementara el nivel cerebral de la 5-HIAA, por la AD-1308 sería posible que este compuesto tuviera actividad para bloquear la transmisión de la 5-HT en el cerebro. Si esto sucediera, esta sustancia poseería una propiedad adicional para reducir la ansiedad. La ansiedad es el resultado de la hiperactividad de las neuronas de 5-HT en el cerebro.

- Los efectos anticolinérgicos periféricos y probablemente los centrales de los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos se observan como ventajas en la terapéutica. (63)

##### 5. Permeabilidad vascular central.

Existe una interrelación entre el sistema adrenérgico -- central y la microvascularización cerebral. En este modelo se representa uno de los pocos ejemplos en donde una neurona de origen central termina en un órgano final, (capilaridad cerebral).

Se presume que los fármacos tricíclicos y tetracíclicos afectan al Sistema Nervioso Central, por lo tanto se ha tratado de investigar la regularización de la permeabilidad capilar por el Sistema adrenérgico central.

Basándonos en la hipótesis adrenérgica central vasorreguladora, se puede predecir que los imipramínicos, actúan como agonistas adrenérgicos indirectos, causando un incremento del índice de permeabilidad. La amitriptilina administrada intraperitonealmente causa un rápido incremento de la permeabilidad. Este efecto es reversible dependiendo de la dosis y ocurre en todas las regiones del cerebro, indicándonos que la droga produce su efecto por medio de un mecanismo común en todas las regiones del cerebro, afectando la capilaridad de la membrana celular, de forma directa o indirecta, por medio de un mecanismo de acción rápida. La rapidez de la respuesta es inconsistente, si el mecanismo requerido altera la estructura de la membrana por medio de la síntesis protéica. La respuesta es transitoria, demostrando que presenta una alteración funcional en vez de la destrucción de la permeabilidad capilar. Esto se presenta mientras la droga exista y produzca su efecto vfa el sistema neuronal central. Su función es la regularización de la permeabilidad capilar en el cerebro.

Se considera que los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos, presentan una amplia variedad de acciones entre ellas se conoce el bloqueo de la captación de catecolaminas y es bien conocido que también bloquea la recaptación de serotonina.

Presentan una gran afinidad para unirse con los receptores muscarínicos, catecolaminérgicos y presentan una potente-

actividad anticolinérgica, poseen efectos directos importantes en las propiedades de membrana, inhiben la hemólisis hiposmótica de las células rojas de la sangre y pueden disminuir la tensión superficial de las soluciones.

La acción anticolinérgica de los imipramínicos probablemente no es importante, en la alteración de la permeabilidad central.

Se demostró que la atropina alteraba el coeficiente de permeabilidad. El sistema serotoninérgico no se encuentra dentro de este efecto. Se presentó el concepto de que el sistema adrenérgico central regula el incremento del coeficiente de permeabilidad, producido por los imipramínicos especialmente por la amitriptilina. Este efecto es bloqueado por la fenoxibenzamina, un bloqueador  $\alpha$ -adrenérgico.<sup>(5)</sup> Desde que los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos actúan como agonistas indirectos, bloqueando la recaptación de noradrenalina, son dependientes por un instante de la función de la fibra adrenérgica. Otro hallazgo interesante es el incremento de EW (índice de permeabilidad) inducido por la amitriptilina, se encontró que ésta es una relación invertida U- formada entre la concentración de amitriptilina (imipramínicos) + noradrenalina. Aquí existe una relación con las dosis. A concentraciones elevadas la droga bloquea la acción inicial, a bajas concentraciones esta droga actúa como un agonista adrenérgico bloqueando la recaptación de noradrenalina. Por lo

tanto a concentraciones elevadas son potentes anestésicos locales y su propiedad de estabilizar a la membrana es predominante. Estos resultados son los primeros en muestras vivas de una relación tipo mancuerna invertida, entre la concentración y la respuesta del Sistema Nervioso Central. Esto nos da el efecto de ventana terapéutica en los pacientes tratados con nortriptilina que es el mayor metabolito de la amitriptilina. (5)

Los cambios en la permeabilidad se presentan en el siguiente orden Doxepina > Amitriptilina > Imipramina > Nortriptilina > Desmetilimipramina > Maprotilina > Protriptilina.

Si estas drogas pudieran afectar el coeficiente de permeabilidad de las sustancias polares solubles en lípidos, - - otras sustancias más complejas como la glucosa, aminoácidos, - u otras drogas, también serían más permeables cuando el organismo fuera tratado con imipramínicos. Estos cambios en la permeabilidad capilar del cerebro presentan efectos profundos en los fluidos dinámicos, en el metabolismo y posiblemente en algunas otras funciones.

## COMENTARIO

En la presente revisión bibliográfica se ha logrado reunir abundante información, procedente de autores e investigadores prestigiados internacionalmente.

Una vez introducidos al estudio de la depresión resulta fácil observar que se trata de un padecimiento extraordinariamente frecuente y que se puede presentar en grados variables, que van desde la depresión leve y transitoria hasta los casos muy graves, que incluso, acaban con el enfermo.

De lo anterior se deduce, la importancia de reconocer y tratar oportuna y eficazmente a este tipo de personas. El tratamiento adecuado sólo podrá llevarse a cabo mediante un conocimiento sólido y actualizado, del mecanismo de acción de los fármacos tricíclicos y tetracíclicos así como su farmacología.

Se ha expuesto de forma amena y cronológica lo relevante del material revisado, exaltándose los estudios que poseen mayor aceptación y actualidad. Otras investigaciones de menor trascendencia, también se mencionan, ya que provienen de autores "pioneros" y aunque a veces el primer intento deja algo que desear, sólo así es posible realizar el segundo.

## CONCLUSIONES

El enfermo que cursa con depresión puede presentar un -- cuadro clínico muy variable. En muchos casos, la agudeza del terapeuta permitirá descubrir un estado depresivo enmascarado por los síntomas y signos somatizados.

Es necesaria investigación clínica moderna, que permita simplificar las diversas clasificaciones de los estados depresivos. En esta forma, el médico de primer contacto, estarfa mejor capacitado para detectar un fondo depresivo en determinado enfermo que a primera vista se encontrara eufórico. Lo ideal sería que este enfermo no abandonara el consultorio sin haberse prescrito el medicamento adecuado.

Los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos presentan completa adsorción a través del tubo digestivo, combinándose extensamente con las proteínas plasmáticas. Son convertidos en el hígado a metabolitos más polares para su ulterior excreción sufriendo algunos de ellos demetilación para la obtención de sustancias farmacológicamente activas.

El efecto farmacológico principal de estos grupos de fármacos es la inversión de los síntomas depresivos, aunque no están exentos de reacciones adversas, entre las que destaca su cardiotoxicidad. Esto hace necesario un monitoreo plasmático, que permita detectar niveles insuficientes, o bien excesivos.

Existen varios estados patológicos que contraindican la administración de estos antidepresivos, entre los que se puede mencionar el glaucoma, crecimiento prostático y sobre todo, cardiopatías severas.

Los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos presentan una gran variedad de interacciones con otros fármacos de las que cabe mencionar las dos siguientes:

- Su asociación a los IMAO sólo parece peligrosa, si se administra concomitantemente con otros depresores del Sistema Nervioso Central.

- El etinilestradiol presente en las píldoras anticonceptivas también puede interactuar con estos antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos inhibiendo su metabolismo.

Una vez remitido el cuadro sintomático, el medicamento debe ser continuado indefinidamente hasta que la posibilidad de recaídas sea mínima. El mejor indicativo del empleo de la dosis adecuada es la respuesta individual al tratamiento.

Probablemente el mecanismo de acción adrenérgico de los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos sea múltiple y no simplemente limitado a la inhibición en la captación de nora-drenalina. Esto se demuestra por la existencia de fármacos - de estos grupos que no inhiben el proceso. Puede ser que los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos, a dosis elevadas actúan como adrenolíticos, comportándose como agonistas par-



ciales frente a los receptores centrales.

Estos fármacos son capaces de antagonizar a la reserpina invirtiendo el síndrome depresivo producido por ella, cuando los almacenes están llenos de catecolaminas, si estos almacenes se encuentran depletados, la acción no se lleva a cabo, - por lo cual se debe pensar que es necesaria la presencia de - estas sustancias para que esta acción se pueda llevar a cabo. Debido a esto se puede pensar que la deficiencia de estas sus tancias podrían provocar algún tipo de estado depresivo.

Estos fármacos tricíclicos como los tetracíclicos pueden actuar ya sea sobre el sistema serotoninérgico como sobre el noradrenérgico. La afinidad de estas sustancias por alguno - de los dos sistemas, es de importancia clínica, ya que de esta manera es posible una captación más selectiva.

Esto es importante debido a que se ha encontrado que en algunos estados depresivos se encuentra disminuido el MHPG y - en otros se encuentra el 5-HIAA incrementado o en valores nor males. Estos datos bioquímicos nos dan la pauta para conocer el tipo de droga que se requiere para tratar la enfermedad, - debido a la afinidad de las drogas por alguno de los dos sistemas.

Es preponderante el papel del "Locus coeruleus" en el me canismo de la captación de la noradrenalina, en esta zona. - Se considera que el mecanismo de captación es un sistema de -

transporte de membrana dependiente de energía. La liberación de noradrenalina se lleva a cabo por una forma especializada de exocitosis. Esta hipótesis parece ser una de las más acertadas, la cual está corroborada con el mecanismo de estabilización de membrana en donde la depresión es considerada como una enfermedad de la estructura de la membrana a nivel metabólico.

En general todas las hipótesis llegan a la misma conclusión, todas hablan acerca de la subsensibilidad, este punto surgió debido al bloqueo de la captación del neurotransmisor, pero estos efectos son inmediatos. El retraso del efecto se cree que se produce debido a la sensibilización, por el bloqueo de estas sustancias de la vesícula membranosa de la noradrenalina de las terminales sinápticas, previniendo la recaptación del receptor, por lo cual el neurotransmisor permanece más tiempo en contacto con la membrana post-sináptica incrementando la estimulación. Esta acción se presenta después de la administración prolongada de la droga.

El segundo punto más común es la intervención del AMPc - el cual regula el flujo de la información noradrenérgica central, igual que la mala adaptación de la transmisión y amplificación de la señal, conforme el AMPc disminuye su respuesta, el estado depresivo se elimina. Los fármacos imipramínicos - inhiben la acción de la fosfodiesterasa, enzima que descompone el AMPc.

## BIBLIOGRAFIA

1. Velázquez, L.B.: Medicamentos empleados en el tratamiento de las psicosis maníaco-depresivas. En: Farmacología y su proyección a la clínica. Oteo, Madrid, 1979, pp. - 449-459.
2. Bernstein, G.J.: New pharmacologic approaches to depression. Drug. Ther. 11:95-105, 1981.
3. DiPalma, R.J.: Antidepressant drugs. In: Drill's Pharmacology in medicine. Mc.Graw-Hill, USA, 1971, pp. 499-513.
4. Randall, P.L.: An alternative mechanism of action for -- neuroleptic and antidepressant drugs. Med. Hypotheses. - 7:251-260, 1981,
5. Hartman, B.K.: Cerebral capillary permeability: An action on a fundamental homeostatic mechanism. In: Psychobiology of affective disorders. Pfizer. Symp. Depression. Basel, 1980, pp. 111-129.
6. Sulser, F. and Mishra, R.: The discovery of tricyclic antidepressants and their mode of action. In: Discoveries: Pharmacol. Psycho-and Neuropharmacology. Elsevier, Amsterdam, 1983, pp. 233-247.
7. García, V.F.: Psicofarmacología. En: Farmacología. Espaxs, Barcelona, 1978, pp. 261-262.
8. Goodman, G.A., Goodman S.L., Gilman, A. y cols.: Las drogas y el tratamiento de las enfermedades psiquiátricas. En: Las bases farmacológicas de la terapéutica. Médica - panamericana, México, 1981, pp. 420-428.
9. Osol, A.: Psychopharmacologic Agents. In: Remington's -- pharmaceutical sciences. Mack Publishing Company, USA, - 1980, pp. 1038-1041.

10. Litter, M.: Los estimulantes centrales. En: Farmacología experimental y clínica. "El Ateneo", Buenos Aires, 1980, pp. 437-445.
11. Preskorn, M., Sheldon, H. and Heather, A.I.: Toxicity of tricyclic antidepressants-kinetic, mechanism and intervention.: J. Clin. Psychiatry. 43:151-156, 1982.
12. Hidalgo, M.M.: Biotransformaciones de fármacos. En: Aspectos bioquímicos de interés farmacológico, C.E.C.S.A., México, 1980, pp. 156-157.
13. Goldfrank, L.: Toxicologic Emergencies. Appleton-Century-Crofts, USA, 1982.
14. Spiker, G. y Biggs, T.J.: Antidepresores tricíclicos. -- Persistencia en plasma después de una sobredosis. JAMA, - Mex. 1:908-909, 1976.
15. Lippton, A.M., Mascio, A., Killman, F.K. y cols.: Antidepresivos tricíclicos: mecanismos de acción y utilización clínica. En: Psicofarmacología a los 30 años de progreso. Espaxs, Barcelona, 1982, pp. 1439-1453.
16. Frejaville, P.J., Bourdon, R., Nicaise, A.M. y cols. Antidepresivos. En: Toxicología clínica y analítica. Jims, Barcelona, 1979, pp. 281-286.
17. Muñiz, F.R.: Las Neurosis. En: Psicología Médica. Fondo de Cultura Económica, México, 1975, pp. 200-216.
18. Freedman, M.A., Kaplan, I.H. y Sadock, J.B.: Tratamientos orgánicos. En: Compendio de psiquiatría. Salvat, Barcelona, 1977, pp. 602-606.
19. Dubin, D.: Electrocardiografía práctica. Interamericana, México, 1976.
20. Goth, A.: Fármacos antidepresivos y psicomiméticos. En: Farmacología Médica. Mosby, Barcelona, 1979, pp. 236.

21. Wintrobe, M.M., Lee, R.G., Bithel, C.TH., Foerster, J., Athens, W.J. and Lukens, N.J.: Blood dyscrasias associated with various drugs. In: Clinical Hematology. Lea & Febiger, Philadelphia, 1981, pp. 1918 y 1305.
22. Bockus, L.H.: Gastroenterología. Salvat, Barcelona, 1974.
23. Thorn, W.G., Adams, D.R., Braunwald, E., Iseelbacher, J. y Petersdorf, G.: Medicina Interna Harrison. La Prensa Médica Mexicana, México, 1981.
24. Depart, E.: Mechanism of action of tricyclic antidepressants. Current Hypothesis. Rev. Med. 2185:175-192, 1980.
25. Murrillo, S.M.: Intoxicaciones en general. En: Medicina legal. (Mendés, O.F., ed.) México, 1976, pp. 119-126.
26. Osol, H., Pratt, R. and cols.: Psychotherapeutic drugs. - In: The United States Dispensatory. J.B. Lippincott Company, USA, 1973, pp. 981-982.
27. Bada, A.J. y Salvá, M.D.: Reacciones adversas de los psicofármacos. En: Reacciones adversas de los medicamentos y enfermedades iatrógenas. Toray, Barcelona, 1980, pp. -124-128.
28. Meyers, H.F., Jawetz, E. and Goldfien, A.: Central Nervous System. Stimulants and Antidepressants. In: Medical pharmacology. Lange Medical Publications, California, --1980, pp. 295-299.
29. Suros, J.B., Suros, A.B. y cols.: Sistema Nervioso. En: Semiología médica y técnica exploratoria. Salvat, Barcelona, 1980, pp. 749-874.
30. Trejo, S. Dr.: Comunicación verbal. Sala 9. Pabellón de psiquiatría. Hospital Español de México.

31. Villazón, S.A., Guevara, A.M. y Sierra, U.A. y cols.: In toxicaciones. En: Cuidados intensivos en el enfermo grave. Continental, México, 1981, pp. 647-663.
32. Krupp, A.M., Chatton, J.M. y cols.: Transtornos psiquiátricos. En: Diagnóstico clínico y tratamiento. El Manual Moderno, México, 1982, pp. 711-714.
33. Campo, G.C.: Viloxazina, un nuevo antidepresivo en la práctica psiquiátrica. IMI. 3:386-388, 1976.
34. Sarmiento, F.C.: Estudio clínico de un nuevo derivado de las benzodiazepinas, con actividad antidepresiva y antipsicótica. Semana Médica de México, 87:275-280, 1976.
35. Agustí, V.A., Erill, S. Rodes, T., Rozman, B.C. y cols.: Neurosis, depresiones y psicofármacos. En: Medicina Interna. Marin, Barcelona, 1972, pp. 313-329.
36. Toufexis, A.: La enfermedad de nuestro tiempo. Mundo Médico, 3:17-27, 1976.
37. Smith, D.A.: Enuresis. Bull. Hillside Medical Center, -- New York, 11042 USA, pp. 2-10, 1980.
38. Stockley, H.I.: Tricyclic antidepressants drug interactions. In: Drug Interactions. Blackwell Scientific Publications, USA, 1981, pp. 417-427.
39. Rosenberg, M.J. y Russell, L.R.: Antidepresivos. En: Sinergias, incompatibilidades, antagonismos farmacológicos. Ediciones PLM, México, 1980, pp. 85-88.
40. Chatton, J.M.: Psychiatric disorders. In: Handbook of medical treatment. Lange Medical Publications, USA, 1974, pp. 591-593.
41. DiPalma, R.J.: Antidepressant drugs. In: Basic pharmacology in medicine. McGraw-Hill, USA, 1976, pp. 107-110.

42. Rosenstein, En: Diccionario de especialidades farmacéuticas. Ediciones PLM, México, 1985.
43. Pharmaceutical Society of Great Britain.: The pharmaceutical codex. Pharmaceutical Press, London, 1979.
44. Constantinidis, J. and Tissot, R.: Mechanisms of action- of the antidepressants. Encephale. 5:689-700, 1979.
45. Cuenca, E.: Mechanism of action of the tricyclic antide- pressants. Pharmacological and Biochemical basis. Int. J. Neuro1. 10:46-51, 1975.
46. Willner, P. and Clark, D.: A reappraisal of the interac- tion between tricyclic antidepressants and reserpine - - like drugs. Psychopharmacology. 58:55-62, 1978.
47. Zervas, T.N., Lavyne, H.M. and Negoro, M.: Neurotrans- - mitters and the normal and ischemic cerebral circulation. N. Engl. J. Med. Seminars in medicine. 293:812-813, 1975.
48. Morin, G.: La médula espinal. En: Fisiología del Sistema Nervioso Central. Toray, Barcelona, 1974, pp. 50-53.
49. Day, D.M.: Noradrenalina, síntesis, almacenamiento, libe- ración e inactivación en el organismo. En: Farmacología- del Sistema Nervioso Autónomo. El Manual Moderno, Méxi- co, 1977, pp. 111-133.
50. Guyton, C.A.: Organización del Sistema Nervioso. En: Tra- tado de fisiología médica. Interamericana, México, 1977, pp. 608-625.
51. Ranson, W. y Clark, L.S.: Neuronas y neurología. En: Ana- tomía del Sistema Nervioso. Interamericana, México, 1963, pp. 102-108.
52. Navarrete, V.R. y Raz, S.H.: Farmacología Clínica. En: - Control farmacológico de los trastornos urodinámicos. - Científico Médica, Barcelona, 1979, pp. 137-146.

53. Friedman, J.P.: Metabolismo del triptófano. En: Bioquímica. Salvat, Barcelona, 1980, pp. 203-204.
54. Kwok, J. and Mitchelson, F.: Depression and Antidepressants. Aust. J. Pharm. 62:393-397, 481-485, 569-576, - - 1981.
55. Kozlovskaya, M.M., Audulov, N.A. and Kushnaryov, V.V.: - Spectra of psychotropic activity and neurochemical mechanisms of action of bi and tetracyclic antidepressants. - Ann. Ist. Super. Sanità. 18:83-86, 1982.
56. Kowlenko, M.D. and Jeffrey, L.P.: Biochemical endogenous depression. Pharmacist's role in drug therapy for depressed patients. NARD. J. 105:63-67, 1983.
57. Harper, A.H.: La química y funciones de las hormonas. En: Manual de química-fisiológica. El Manual Moderno, México, 1975, pp. 502-504.
58. Carlsson, A.: Some current problems related to the mode of action of antidepressant drugs. Acta. Psychiatr. Scand. 63:63-66, 1981.
59. Chodera, A., Bobkiewicz, T., Czekański, S. and Hładok B.: The role of cyclic adenosine 3'5'-monophosphate (AMP) in the mechanism of action of tricyclic antidepressants. Arch. Inn. Ther. Exp. 25:163-168, 1977.
60. Richelson, E.: Tricyclic antidepressants, neurotransmitter receptors and neurochemical mechanisms. Psych. Annals 9:186-195, 1979.
61. Harrobin, D.F., Manku, M.S. y Mtabaji, J.P.: A new mechanism of tricyclic antidepressant action. Blockade of prostaglandin-dependant calcium-movments. Postgraduate-Med. J. 53:19-23, 1977.
62. Yasuhara, J., Matsuo, H., Sakamoto, K. y Veda, I.: Mechanism of membrane stabilizing lytic effects of tricyclic antidepressants. Japan. J. Pharmacol. 30:397-401, 1980.



63. Karasawa, T., Furukawa, K., Ochi, T., Ito, T., Yoshida, K. and Shmizu, M.: Antidepressant properties of 2-(4-ethyl-1-piperazinyl)-4-Phenylquinoline hydrochloride -- (AD-1308) and its mechanism of action as compared with tricyclic antidepressants. Arch. Int. Pharmacodyn. 245: 283-302, 1980.