

70
2ej.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**

**"INVESTIGACIÓN DEL EFECTO FARMACOLÓGICO DEPRESOR Y/O
ANTIDEPRESOR DE UN PRODUCTO ANÁLOGO DIBENZACEPINA DURANTE
TRATAMIENTO PROLONGADO A ALTAS DOSIS, MEDIANTE LA PRUEBA DE
NADO FORZADO EN RATAS WISTAR"**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA
P R E S E N T A :
MARÍA MERCED GUADALUPE URBÁN CORREA

ASESOR: Q.F.B. MA. EUGENIA R. POSADA GALARZA.
COASESOR: M. en C. ENRIQUE ÁNGELES ANGUIANO.

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

1997

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



DR. JAIME KELLER TORRES
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLÁN
P R E S E N T E .

AT'N: Ing. Rafael Rodríguez Ceballos
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisemos la TESIS TITULADA:

Investigación del Efecto Depresor y/o Antidepresor de un Producto -
Análisis Ribenzacrina durante un tratamiento prolongado a altas dosis, -
mediante la Prueba de Mado Forzado en ratas blancas.

que presenta la presente: María Mercedes Guadalupe Urbán Correa
con número de cuenta: 8802079-0 para obtener el TÍTULO de:
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXÁMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Edo. de Mex., a 21 de febrero de 1997

PRESIDENTE	M. en C. <u>Luiza Martínez Apillar</u>	<u>[Firma]</u>
VOCAL	O. P. T. <u>Leticia Zúñiga Romero</u>	<u>[Firma]</u>
SECRETARIO	O. P. R. M. <u>Eugenia E. Posada Calarza</u>	<u>[Firma]</u>
PRIMER SUPLENTE	O. P. R. <u>Lidia Bangel Toujano</u>	<u>[Firma]</u>
SEGUNDO SUPLENTE	O. P. R. <u>Ricardo Coopasa Corpeja</u>	<u>[Firma]</u>

DEDICATORIA.

***Dedico este trabajo a quienes son mi orgullo y ejemplo a seguir:
MIS PADRES, Maricela Correa de la O y Benjamín Urbán Rosales***

Con la firme convicción de que este es uno de los primeros frutos que han de disfrutar después de una jornada de trabajo, sacrificio y dedicación.

YA MIS HERMANOS: Lolín, Carmen, Blanca, Chela y Pepé

***Porque esta meta que hoy alcanzo es un reto que ustedes han de superar,
¡Adelante hermanitos, querer es poder!. Los quiero mucho.***

AGRADECIMIENTOS

*La vida se vive con los demás,
y vivir con los demás significa compartir:
Sin los demás, la vida, el amor y la felicidad son utopía*

*Estamos enlazados unos con otros
mediante infinidad de hilos:
Una vida depende de otra vida
y ninguna se desarrolla
sin los demás.*

*Señor, gracias porque tengo ojos para mirar a los demás,
porque tengo oídos para escucharlos,
pies para acercarme a ellos,
manos para tendérselas
y un corazón para amarlos.*

*Se agradece el apoyo brindado para la elaboración de este trabajo a:
CONACYT Proyecto 1064P-N9507 y
Proyecto CRAY RESEARCH INC. SC-006796.*

*Al Jefe del Bioterio de F.E.S.-Zaragoza, M.V.Z. José Francisco García Montoya, por la
donación de los animales utilizados en este trabajo.*

*Al Dr. Roberto Martínez, Paulina, Juan y May del Instituto de Química, al M. en C.
Enrique Ángeles Anguiano y a quienes laboran en la Sección de Química Medicinal de la
F.E.S.-C., por el apoyo prestado durante la realización de este trabajo.*

*Al Profesor Héctor Coss por su asesoría estadística y a los miembros de mi jurado por su
valiosa colaboración para afinar los últimos detalles de mi trabajo.*

*Muy especialmente a la Profesora Ma. Eugenia Posada Galarza, para quien no bastan las
palabras para expresarle mi infinito agradecimiento por el apoyo y la confianza que me ha
brindado.*

Agradezco a la Universidad Nacional Autónoma de México, a la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán y a todas las instituciones educativas que me alojaron en sus aulas durante mi formación: desde preprimaria hasta nivel profesional; muy especialmente te agradezco a ti MAESTRO: porque desde mis primeras letras has sido una puerta abierta al conocimiento, porque guías los pasos de tus alumnos siempre por el camino de la superación y porque espero tener muy pronto la oportunidad de enseñar todo lo que he aprendido gracias a ti.

Agradezco a todos los compañeros y amigos que he tenido la fortuna de conocer desde que pise por primera vez un aula hasta la fecha; a los compañeros de la carrera de Q.F.B., en especial ala 18^{ma} generación, a Estela, Mago, Rocio, Adriana, Alma, Martincito, Víctor y ese gran equipo de porristas y de tocho que dejaron huella en la FES-C.; a Cielo, Lourdes, Ilda, Edith, Felipe, y a todos aquellos con quienes he compartido momentos inolvidables de alegría, de tristeza y de trabajo.

Agradezco también a quien con una mirada me hizo sentir la inmensa alegría de su presencia y el desconsuelo de su ausencia, ese sentir inexplicable de que nos hace víctimas el amor: porque ocupas un lugar muy especial en mi corazón y porque aún no pierdo la esperanza de que nos volvamos a encontrar...

Pero sobre todo agradezco a Dios por la dicha de estar viva, por permitirme ser parte de esa familia tan bonita que decidieron formar mis padres hace 25 años y porque me hace afortunada al permitirme estar rodeada siempre personas de gran valor humano que ondean la bandera del trabajo y la superación.

VIVIR CADA DÍA COMO UN MILAGRO.

*Estás joven y nuevo,
si te asombras
al ver que sale la luz cada mañana;
si eres feliz
porque tus ojos ven,
porque tus manos tocan
y tus pies caminan;
si te pones a cantar de gusto
porque te late el corazón.*

*Estás joven y nuevo,
si te das cuenta
de que vives;
si te das cuenta
de que empieza hoy
el resto de tu vida.*

*Estás joven y nuevo
si miras con ojos limpios
a la gente y a las cosas,
si eres capaz de reír,
si sabes alegrarte
con las flores, pequeñas y sencillas,
que te nacen en el camino de la vida.*

ÍNDICE

RESUMEN	(1)
I.- INTRODUCCIÓN	(2)
II. ANTECEDENTES:	(4)
II.A.- PSICOFARMACOLOGÍA: Fundamento Bioquímico.	(4)
II.B.- QUÍMICA MEDICINAL: Un Gran Equipo.	(11)
II.C.- EN BUSCA DEL FÁRMACO IDEAL: Variación Estructural	(14)
II.D.- DIBENZACEPINAS: Relación Estructura-Actividad.	(17)
II.E.- IMIPRAMINA Y CARBAMACEPINA.	(19)
II.F.- PRODUCTO A.	(27)
II.G.- PRUEBA DE NADO FORZADO (FST).	(19)
III.- OBJETIVOS.	(33)
IV.- HIPÓTESIS DEL TRABAJO.	(33)
V.- METODOLOGÍA.	(34)
VI.- DESARROLLO	(36)
VII.-RESULTADOS.	(38)
A. PRODUCTO A.	(38)
B. IMIPRAMINA.	(40)
C. CARBAMACEPINA.	(42)
D. COMPARACIÓN GRÁFICA.	(44)
E. CURVAS DOSIS-RESPUESTA.	(52)
F. ANÁLISIS DE VARIANCIA (ANOVA).	(55)
VIII. DISCUSIÓN.	(65)
IX.- CONCLUSIÓN.	(70)
X.- BIBLIOGRAFÍA.	(71)

ÍNDICE DE CUADROS, FIGURAS Y TABLAS.

CUADRO 1: Estados Depresivos propios de algunas Enfermedades Mentales.	(6)
CUADRO 2: Localización y receptores de las Aminas Biogénicas	(8)
CUADRO 3: Estructuras de algunos Agentes Tricíclicos.	(23)
FIGURA 1: Tipos de Variación Estructural en la búsqueda de Agentes Antidepresivos	(18)
FIGURA 2: Agentes Epilépticos relacionados estructuralmente con el Fenobarbital	(26)
TABLA 1: Características Farmacológicas de Imipramina.	(22)
TABLA 2: Características Farmacológicas de Carbamacepina.	(25)
TABLA A.1. Resultados de la primera exposición a la PNF ^(*) con Producto A.	(38)
TABLA A.2. Resultados de la segunda exposición a la PNF ^(*) con Producto A.	(39)
TABLA B.1. Resultados de la primera exposición a la PNF ^(*) con Imipramina.	(40)
TABLA B.2. Resultados de la segunda exposición a la PNF ^(*) con Imipramina.	(41)
TABLA C.1. Resultados de la primera exposición a la PNF ^(*) con Carbamacepina.	(42)
TABLA C.2. Resultados de la segunda exposición a la PNF ^(*) con Carbamacepina.	(43)

* PNF: PRUEBA DE NADO FORZADO.

INDICE DE GRÁFICAS, CURVAS DOSIS-RESPUESTA Y TABLAS DE ANOVA.

D.1.1. Gráfica de Tiempo de Inmovilidad VS Dosis para Producto A en la 1ª y 2ª PNF.	(44)
D.1.2. Gráfica de Tiempo de Inmovilidad VS Dosis para Imipramina en la 1ª y 2ª PNF.	(44)
D.1.3. Gráfica de Tiempo de Inmovilidad VS Dosis para Carbamacepina en 1ª y 2ª PNF.	(45)
D.2.1. Gráfica de Tiempo de Excitación VS Dosis para Producto A en la 1ª y 2ª PNF.	(46)
D.2.2. Gráfica de Tiempo de Excitación VS Dosis para Imipramina en la 1ª y 2ª PNF.	(46)
D.2.3. Gráfica de Tiempo de Excitación VS Dosis para Carbamacepina en 1ª y 2ª PNF.	(47)
D.3.1. Gráfica de No. de Heces VS Dosis para Producto A en la 1ª y 2ª PNF.	(48)
D.3.2. Gráfica de No. de Heces VS Dosis para Imipramina en la 1ª y 2ª PNF.	(48)
D.3.3. Gráfica de No. de Heces VS Dosis para Carbamacepina en la 1ª y 2ª PNF.	(49)
D.4.1. Gráfica de No. de Buzos VS Dosis para Producto A en la 1ª y 2ª PNF.	(50)
D.4.2. Gráfica de No. de Buzos VS Dosis para Imipramina en la 1ª y 2ª PNF.	(50)
D.4.3. Gráfica de No. de Buzos VS Dosis para Carbamacepina en la 1ª y 2ª PNF.	(51)
E.1. Curva Dosis-Respuesta para Tiempo de Inmovilidad.	(52)
E.2. Curva Dosis-Respuesta para Tiempo de Excitación.	(53)
E.3. Curva Dosis-Respuesta para Número de Heces.	(53)
E.4. Curva Dosis-Respuesta para Número de Buzos.	(54)
F.1. Tablas de Anova ^{***} y Prueba de Tukey para Tiempo de Inmovilidad.	(57)
F.2. Tablas de Anova y Prueba de Tukey para Tiempo de Excitación.	(59)
F.3. Tablas de Anova y Prueba de Tukey para Número de Heces.	(61)
F.4. Tablas de Anova y Prueba de Tukey para Número de Buzos.	(63)

^{***} *anova*: Análisis de Variancia.

RESUMEN.

El presente trabajo fue realizado en la Facultad de Estudios Cuautitlán (FES-C) Campo 1, en la sección de Farmacología y con apoyo del Laboratorio de Química Medicinal-Posgrado y el Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México. En la FES-C (Campo 1) actualmente se están realizando una serie de trabajos de investigación multidisciplinarios, cuyo fin primordial es determinar la Actividad Biológica de una serie de compuestos experimentales, dentro de diferentes sistemas biológicos y así establecer su Perfil Farmacológico. Dichos compuestos son el resultado de una serie de variaciones estructurales realizadas por métodos computacionales dentro del área de Diseño de Fármacos

En este trabajo nos damos a la tarea de investigar sobre las características farmacológicas del Producto A, un análogo de dibenzacepina que forma parte del grupo de compuestos experimentales antes mencionados. De manera que para evaluar dichas características se utilizó un lote control sin tratamiento (n=60) y lotes de 10 ratas wistar jóvenes (seis a siete semanas de edad) a las cuales se les aplicó un tratamiento crónico (seis días) con dosis únicas diarias mayores de 100 mg/kg y se utilizaron como referencia a la Imipramina y a la Carbamacepina, dos fármacos cuyo efecto terapéutico es bien conocido (antidepresor y depresor del Sistema Nervioso respectivamente). La evaluación del efecto farmacológico se hizo mediante la Prueba de Nado Forzado, en la cual los animales son sometidos a una situación de stress que da como respuesta un estado de depresión que a su vez se ve modificado por acción de fármacos depresores y antidepresores del Sistema Nervioso que actúan por mecanismos noradrenérgicos; dicha depresión se evaluó considerando cuatro parámetros: tiempo de inmovilidad, tiempo de excitación, número de heces fecales y número de bazuos, los cuales fueron medidos durante los quince minutos de prueba a los que fue sometido cada animal por separado. Los animales fueron sometidos a la Prueba de Nado Forzados dos veces (5° y 6° día de tratamiento), treinta minutos después de su administración.

I.- INTRODUCCIÓN.

La farmacología actual tiene sus raíces en la más remota antigüedad, en la que nació el conocimiento empírico de la farmacognocia y el empleo de "drogas" naturales, a partir de ahí se fueron dando una serie de aportaciones culturales sobre infinidad de sustancias con efectos curativos. Se sabe que en América, los aztecas fueron el único pueblo en el mundo en el que la práctica de la farmacia tuvo una gama importante de conocimientos sistematizados y legislados, y que en sus sociedad se dio una clara separación entre las actividades del médico y del farmacéutico, siendo estos últimos los primeros en utilizar hongos alucinógenos, el peyote y la mariguana como analgésicos.

Fue hasta el siglo pasado que la Farmacología Experimental y Clínica se convirtió en una disciplina indispensable como base para al aplicación terapéutica óptima, particularmente en los últimos 20 a 30 años se dan cambios dramáticos en muchos grupos terapéuticos individuales⁽⁴⁹⁾, ya que se involucra la búsqueda de nuevos fármacos que tengan una mayor semejanza con el ideal, ya sea compuestos derivados de fuentes naturales o sintéticos. Además involucra estudios de Estructura-Actividad, los cuales, basados en el aspecto teórico del Diseño de Fármacos se dedican a diseñar moléculas haciendo modificaciones a nivel estructural para mejorar su eficacia con respecto a la molécula original.

Desde el punto de vista biológico, también se realizan una serie de Pruebas Farmacológicas que sirven para evaluar el efecto farmacológico y determinar dosis y concentraciones a las cuales se presentan los efectos deseables e indeseables, o bien la concentración a la cual es insuficiente para producir un Efecto Terapéutico.

Actualmente en diversas instituciones como el Centro de Investigación de Estudios Avanzados (CINVESTAV), el Instituto de Cardiología, el Instituto Nacional de Cancerología, el Instituto de Química y la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, se realizan investigaciones teórico-experimentales en el área del Diseño de Fármacos.

En particular en la FES-Cuautitlán, existe un equipo multidisciplinario en el que participan académicos especializados y alumnos tanto de licenciatura como de posgrado, que a la par realizan la síntesis de moléculas nuevas o modificadas (Productos experimentales) así como la serie de pruebas farmacológicas necesarias para la evaluación de su Actividad Terapéutica. De manera que en apoyo a esta serie de investigaciones, el presente trabajo pretende conocer y evaluar semicuantitativamente el efecto depresor y/o antidepressor del PRODUCTO A (derivado dibenzacepínico), cuyas características farmacológicas están siendo estudiadas actualmente, en este caso durante un tratamiento prolongado de seis días a altas dosis.

Para realizar la evaluación del efecto de este producto experimental, se utilizarán como referencia la Carbamacepina y la Imipramina cuyas características farmacológicas son ya conocidas (depressor y antidepressor del Sistema Nervioso Central respectivamente), a la par con el PRODUCTO A, utilizando como sistema biológico ratas Wistar de seis a siete semanas de edad, mediante la Prueba de Nado Forzado.

Las dosis utilizadas para Carbamacepina e Imipramina fueron: 100, 110, 120, 130, 140, 150 y 160 mg/kg. de peso del animal y para el producto experimental, considerando que aún no tiene una presentación farmacéutica, fueron de 100, 120, 140, 160, 200, 260, 320 y 400 mg/kg. de peso del animal.

II-. ANTECEDENTES.

II.A.-PSICOFARMACOLOGÍA: Fundamento Bioquímico.

¿Qué es la salud mental?. Hace más de 1900 años, Juvenal, el satírico romano hablo de "una mente sana en cuerpo sano" y hoy, más de 19 siglos después, ésta frase sigue siendo válida para la humanidad de nuestro tiempo^(11, 12).

En realidad una persona mentalmente sana es capaz de hacer frente en forma constructiva a los problemas que se le presenten, conservando un actitud serena con la personas que le rodean y consigo mismo, y es que la salud mental perfecta es un ideal al que todos aspiramos y que sólo momentáneamente podemos lograr, ya que todos los seres humanos tenemos problemas emocionales y el que lleguen a afectarnos o no depende de la fuerza de nuestra personalidad y del grado de tensión al que estemos sometidos en el medio ambiente donde nos desarrollamos^(11, 12).

Por otro lado existen diversas disfunciones del Sistema Nervioso Central (SNC) que surgen como manifestación de diversos procesos patológicos cerebrales, de ahí que los medicamentos que actúan sobre SNC han sido y siguen siendo el grupo más empleado de agentes farmacológicamente activos⁽¹³⁾. En este trabajo se hace uso de la Imipramina y la Carbamacepina, dos agentes que pertenecen al grupo de fármacos que modifican selectivamente las funciones del SNC, es decir, actúan sobre el nivel de excitabilidad de este sistema, que va desde el coma y la depresión hasta las convulsiones; por ello antes de abordar el aspecto psicofarmacológico y bioquímico, se mencionan las generalidades de dos patologías en las que se hace uso de los fármacos antes mencionados: la Epilepsia y la Depresión Mental.

Desde hace más de un siglo se sabe que los ataques que se presentan en la Epilepsia se deben a "descargas ocasionales, súbitas, excesivas, rápidas y locales de la materia gris"⁽¹⁵⁾, actualmente sabemos que la Epilepsia es un grupo de trastornos crónicos (síndrome) del SNC que tienen en común la aparición espontánea de crisis breves o ataques¹ concomitantes

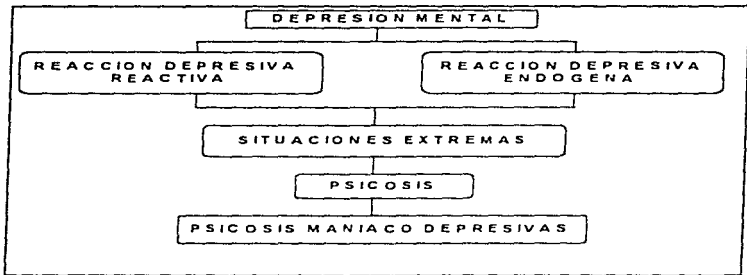
En dichos ataques puede presentarse pérdida total o parcial de la conciencia, generalmente se presentan convulsiones o hiperactividad neurovegetativa que guarda relación con descargas electroencefálicas anormales excesivas⁽¹²⁾. Es en la década de 1850 que se descubre la eficacia de los Bromuros en el tratamiento de la epilepsia, pero su uso fue limitado debido a la gran cantidad de efectos secundarios y a su actividad reducida⁽⁹⁾. Recientemente se introdujeron la Carbamacepina, el Clonacepan y el Ácido Valproico. Por fortuna con esta farmacoterapia es posible lograr un control adecuado de un 75-85 % de pacientes epilépticos, sin trastornar la función del SNC⁽³⁾.

En cuanto a los trastornos afectivos (enfermedades psiquiátricas graves más comunes), la Depresión se define como una tristeza de duración e intensidad que pueden convertirla en incapacitante, y en donde las quejas emocionales comprenden la apatía, la desesperanza, la culpabilidad, el desinterés por el trabajo, la familia y preocupación por la tragedia o la muerte, habitualmente la alimentación y el sueño son anormales⁽⁷⁾. Los estados depresivos propios de algunas enfermedades mentales se resumen en el cuadro 1.

¹ Los tipos de ataques epilépticos se mencionan a continuación.

A). Ataque Parcial: involucra una descarga eléctrica focalmente, cuando es simple, involucra corteza motora y consiste en actividad clónica semirítmica de cara, brazo o pierna, en caso contrario, tiene síntomas somatosensoriales autonómicos y psíquicos (alucinaciones, ilusión, etc.).

B). Ataque Generalizado: involucra simultáneamente ambos hemisferios cerebrales; es más común en niños y adultos. El aura puede facilitar la determinación del área cortical donde inicia el ataque.



CUADRO 1: Estados Depresivos propios de algunas Enfermedades Mentales⁽⁷⁾.

De ahí que los desarreglos psíquicos por medios biológicos o químicos es muy antiguo y se asocia a los mismos orígenes de la historia escrita⁽²⁸⁾.

Hasta antes de los años cincuenta, se utilizaban altas dosis de Barbitúricos para calmar a los pacientes psicóticos agitados, y la Anfetamina para combatir la depresión aguda, pero con la llegada de fármacos como la Reserpina, cuyo el primer informe de su empleo en el tratamiento de la demencia se publica en 1931 bajo la observación de que agota las reservas de Serotonina en cerebro y órganos periféricos y la Clorpromazina, sintetizada en 1950 en Francia y cuyos efectos fueron reconocidos y empleados en pacientes psiquiátricos en 1952⁽¹⁵⁾, se señaló el inicio de la Psicofarmacología Moderna^(7, 41).

Sin embargo todavía nos falta mucho por aprender y descubrir de la Disfunción Mental, ya que los científicos aún discrepan sobre el origen y la importancia relativa que pueden tener los factores biológicos de los psicológicos; pero sin lugar a dudas estos fármacos fueron fundamentales en el estudio de los neurotransmisores centrales y los circuitos neuronales en los efectos antipsicóticos de los fármacos y en la fisiopatología del proceso de la enfermedad, por lo que el descubrimiento de nuevos y más eficaces psicofármacos ha sido constante y vertiginoso⁽⁷⁾.

Hasta 1965 se sabía que los fármacos que originan disminución o inactivación de Noradrenalina producían sedación o depresión, mientras que los que aumentan o potencian la Noradrenalina central producen un efecto antidepressivo en el hombre⁽⁴⁶⁾, basándose en esto, se estableció una hipótesis que propone que algunas depresiones (disfunción mental) se asocian con una absoluta o relativa disminución de catecolaminas (particularmente Noradrenalina) disponibles e importantes funcionalmente en sitios receptores adrenérgicos del cerebro^(7, 46).

Durante los últimos años la atención sigue centrándose en las aminas biogénicas y sus receptores en el Sistema Nervioso Central ante la probabilidad cada vez mayor de que den la pauta para que se presente el efecto de muchos fármacos psicotrópicos y de que sean parte activa dentro de los factores causales de la Disfunción Mental⁽¹³⁾.

Dichas aminas biogénicas (Cuadro 2) son mediadores químicos o neurotransmisores responsables de los efectos de las neuronas en las estructuras periféricas, al igual que ciertos aminoácidos (ácido glutámico, ácido aspártico, ácido aminobutírico y glicina) y numerosos péptidos⁽¹⁹⁾.

NEUROTRANSMISOR	RECEPTORES	LOCALIZACIÓN
A) ACETILCOLINA.	<ul style="list-style-type: none"> *Muscarínicos. *Nicotínicos. 	<ul style="list-style-type: none"> -Músculo Liso, Cardíaco y Glándulas Exócrinas -Sinápsis Neuromuscular Esquelética.
B) ADRENALINA Y NORADRENALINA.	<ul style="list-style-type: none"> *Adrenérgicos (α y β). 	<ul style="list-style-type: none"> -Músculo Liso, Músculo Cardíaco e Hipotálamo.
C) DOPAMINA.	<ul style="list-style-type: none"> *Dopaminérgicos. 	<ul style="list-style-type: none"> -SNC y Ganglios.
D) SEROTONINA.	<ul style="list-style-type: none"> *Serotoninérgicos. *Estructuras Neuroefectoras. 	<ul style="list-style-type: none"> -SNC y Tejidos Periféricos.
E) HISTAMINA	<ul style="list-style-type: none"> *Histaminérgicos (H_1 y H_2). 	

CUADRO 2: Localización y receptores de las Aminas Biogénicas⁽¹⁸⁾.

También hay estudios que han encontrado relación entre los efectos farmacológicos de agentes antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la monoaminooxidasa con el metabolismo de Noradrenalina y los estados afectivos⁽⁴⁸⁾, y además estudios genéticos indican que la herencia sólo es una parte de éstos factores causales⁽¹³⁾.

De hecho, bajo la observación de que muchos fármacos influyen y reproducen la acción de los mediadores químicos, se supo que éstos ejercen su efecto sobre varias membranas por interacción con receptores específicos y que es posible deducir la existencia de estos receptores a partir de estudios Estructura-Actividad en series congenericas a partir de los desplazamientos paralelos de las curvas Dosis-Respuesta en presencia de antagonistas específicos⁽¹⁸⁾.

Y aunque también se sabe que los antipsicóticos y antidepresivos ejercen su acción sobre los mecanismos cortical, limbico, hipotalámico y del istmo del encéfalo que tienen una importancia fundamental en la regulación del despertar, la conciencia, el afecto y las funciones autónomas⁽¹³⁾, la información que se tiene hasta la fecha no permite saber a ciencia cierta si las modificaciones o lesiones biológicas son la base de las disfunciones mentales más graves^(15,48); de hecho la hipótesis tal vez se confirme para ciertos tipos de depresión y no necesariamente para todas las disfunciones mentales.

Por otro lado si consideramos además que la disfunción mental tiene múltiples facetas, ningún tratamiento resulta igualmente efectivo en todos los pacientes, esto nos impulsa a investigar, crear y producir fármacos específicamente diseñados y enfocados a evitar que esta nueva terapéutica traiga consigo efectos secundarios, reacciones adversas, intoxicaciones y muertes; ya que además la complejidad neurobiológica del cerebro humano y la imprevisibilidad de la conducta humana sana, y sobre todo enferma, nos ha impedido conocer exactamente el mecanismo de acción de muchos fármacos⁽⁷⁾.

Además debemos considerar también que el uso de fármacos para modificar la conducta y producir modificaciones emocionales, siempre ha sido gratificante para la naturaleza humana, por lo que desgraciadamente muchos psicofármacos se utilizan en forma irracional y se han desbordado incluso del control médico y psiquiátrico, generando graves dependencias⁽⁷⁾.

II.B.-QUIMICA MEDICINAL: UN GRAN EQUIPO.

La Química Medicinal es una disciplina moderada y sofisticada , desarrollada como consecuencia de una integración de disciplinas fronterizas y sobre todo del avance experimentado por la Química Orgánica, la Bioquímica y la Farmacología^(13, 28) y requiere de un trabajo en equipo cuyos integrantes son capaces de comprender el lenguaje y los métodos utilizados por los especialistas de estas ciencias La Química Medicinal se encarga del desarrollo de sustancias terapéuticas, aislamiento, caracterización, síntesis, evaluación biológica y farmacológica, y trata de fundamentarse en la esperanza de que es posible encontrar una razón bioquímica que justifique el descubrimiento de nuevos fármacos y que sea la base para lograr explicar por completo los mecanismos bioquímico asociados al modo de acción de los fármacos, que es la actividad primaria de los científicos que trabajan en este campo⁽²⁸⁾

Sin lugar a dudas, fue el desarrollo en la Teoría Estructural, de los compuestos orgánicos y el de los Métodos de Síntesis que permiten la modificación estructural de moléculas quienes marcaron el final de una etapa caracterizada por el empleo de únicamente remedios naturales, además el cambio del enfoque experimental de los problemas de medicina cuyos científicos (Bernard, Pasteur, Koch, Lister, etc.) rompen las cadenas entre la medicina y las doctrinas vitalistas^(13, 28).

Por otro lado el desarrollo de la Fisiología y la Bioquímica han permitido la comprensión de los procesos vitales y facilitaron una selección estructural más racional de nuevos fármacos, además de que las modernas técnicas instrumentales .han simplificado las tareas de aislamiento y estudio de diversos productos de síntesis, fomentando así una necesidad continua de mejorar y revisar cada uno de los métodos farmacológicos, y aún de idear otros que nos permitan caracterizar cada uno de los nuevos fármacos para contribuir así al esclarecimiento de los muchos mecanismos biológicos⁽²⁸⁾.

Los profesionistas que se desarrollan en el área de la Química Medicinal se enfrentan a la tarea de diseñar y preparar compuestos de utilidad terapéutica, y en el caso de fármacos que actúan sobre el Sistema Nervioso, obliga a la producción de fármacos muy específicos debido a la multiplicidad de facetas que presentan las disfunciones del mismo (depresión mental, epilepsia, etc.).

Y es un orgullo que el Químico Farmacéutico Biólogo se encuentra involucrado en todas y cada una de las áreas de la Química Medicinal, ya que es un profesional de nivel universitario, formado y preparado para crear y proveer los medios necesarios para el Diagnóstico y Prevención de la enfermedad y para el mantenimiento y recuperación de la salud⁽²⁰⁾, por lo que interviene en Farmacia, Industria Farmacéutica y Cosmética, Control Físico, Químico, Biológico y farmacológico del Medicamento, Farmacología, Industria Alimenticia y de Bebidas, Fitofarmacia, Farmacia Veterinaria, Análisis Bioquímicos Clínicos, Microbiología Aplicada, Farmacia Hospitalaria y, ahora en esta nueva generación, en el Diseño Teórico de Fármacos utilizando inteligencia artificial.

De manera que, partiendo de la enfermedad, puede esclarecer su patofisiología, comprender la bioquímica, mientras por otro lado crea y mejora principios terapéuticos mediante procesos de síntesis original a través de procesos exhaustivos para todos y cada uno de los reactivos iniciales, intermediarios y del compuesto deseado, evaluando con detalle los rendimientos en cada una de las etapas; una vez obtenida una cantidad suficiente se evalúa el Perfil Farmacológico⁽¹³⁾ mediante el uso de métodos farmacológicos y bioquímicos que permitan realizar estudios de eficacia que hagan patente la acción farmacológica (tanto primaria como secundaria) en los diferentes aparatos y sistemas del organismo de varias especies animales, posteriormente se investiga sobre su farmacodinamia y toxicidad utilizando una gran variedad de técnicas y metodologías sofisticadas.

De hecho el presente trabajo se involucra en el aspecto farmacológico de la Química Medicinal, ya que pretende conocer el efecto farmacológico de un producto experimental (Producto A) cuya síntesis se basó en estudios computacionales del diseño de fármacos⁽²¹⁾, utilizando como controles la Imipramina y la Carbamacepina (Antidepresor y Depresor del SNC) debido a la semejanza estructural y actividad farmacológica que tienen con el Producto A.

II.C.- EN BUSCA DEL FÁRMACO IDEAL: Variación Estructural.

Es muy antigua la idea de diferenciar en la estructura de un fármaco fragmentos responsables de los distintos componentes de su espectro de actividad, y ha sido útil y es fundamental en el diseño de nuevos compuestos biológicamente activos, ya que lo habitual es basarse en algún compuesto activo ya conocido y hacer varias modificaciones⁽²⁸⁾.

De hecho la Variación Estructural, guiada por la deducción, la intuición y muchas veces la suerte, ha sido responsable del descubrimiento de los más potentes y eficaces fármacos empleados en diversos sectores de la Terapéutica durante el último medio siglo⁽²⁹⁾.

Es así que el fin primordial de la Variación Estructural es el desarrollo de mejores fármacos mediante variación estructural de diversos prototipos ó moléculas líder (productos de origen natural o de síntesis, hormonas, vitaminas, neurotransmisores, efectores alostéricos, etc.), basándose en la observación de que la actividad biológica de un compuesto es siempre la manifestación de alguna propiedad molecular en cualquier estado desde el sitio de introducción al sistema biológico hasta su destino final.

De ahí que cualquier modificación estructural efectuada sobre la molécula provoca cambios importantes en su comportamiento dentro del organismo (absorción, distribución, excreción y afinidad frente a los receptores responsables de sus acciones o frente a los sistemas que catalizan su transformación metabólica)⁽²⁸⁾.

En el caso de fármacos utilizados en disfunciones mentales (agentes psicofarmacológicos), dicha técnica ha desempeñado un papel fundamental.

Es así que muchos prototipos diseñados originalmente para otras enfermedades y que ofrecían diversidad de efectos (antianginal, simpaticomimético, anticolinérgico, antihistamínico, tranquilizante o antituberculoso), resultaron compuestos con actividad antidepresiva; un ejemplo de ello es la Imipramina, un análogo del agente antituberculosos Isoniazida, que resultó tener un efecto antidepresivo⁽²⁹⁾.

De manera que para llevar a cabo programas que involucren el diseño de un fármaco y desarrollo de un medicamento, deben tomarse en cuenta los siguientes aspectos:

1) Conocer si en la molécula prototipo existen grupos funcionales susceptibles de modificación química biorreversible (hidroxilo, tiol, carboxilo, cetona y amino).

2) Evaluar si existen métodos químicos para realizar selectivamente la modificación propuesta.

3) Que los intermediarios y reactivos puedan obtenerse a costos razonables y que la síntesis y purificación del producto final sea sencilla.

4) Que el producto obtenido sea estable (para evitar cambios polimórficos y degradación en preparaciones líquidas) y que la porción modificadora introducida sea atóxica.

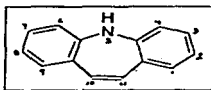
5) Y que se tengan las posibilidades de regeneración de la molécula original en el sistema biológico.

Además del diseño de fármacos, en el área de la Química Médica se hace uso de métodos teóricos y empíricos que dan una actividad exclusiva en el tratamiento de una determinada enfermedad, creando nuevos compuestos que nuevamente se someten a pruebas farmacológicas, analizando de antemano su estructura para definir su posible efecto. Es por eso que la variación estructural no tiene más límites que la imaginación y que un fármaco por bien establecido que este, siempre podrá ser mejorado^(43,44).

El Diseño de Fármacos aplica numerosos principios, pero sobre todo la experiencia y la visión necesaria para reducir los esfuerzos requeridos para crear una molécula activa, pero pese a toda esta experiencia y a las teorías acumuladas, los nuevos fármacos, de acción y especificidad superiores, no son descubiertos con frecuencia, ya que antes deben hacerse esfuerzos inminentes para obtener la molécula requerida y sobre todo para obtener cantidades suficientes para el estudio de sus características farmacológicas⁽⁴³⁾.

De hecho para la evaluación de la actividad terapéutica del Producto A (producto experimental) en este trabajo, se tuvieron que modificar las proporciones de los reactivos utilizados para obtener la cantidad necesaria de dicho producto.

II.D.- DIBENZACEPINAS: Relación Estructura-Actividad.



Son numerosos los derivados aminoalquílicos de dibenzacepina (Iminoestilbeno) y dihidrodibenzacepina (Iminodibencilo).

Los iminodibencilos fueron sintetizados por primera vez en 1890 y pasaron 60 años antes de que se conocieran las propiedades farmacológicas de esta serie de agentes tricíclicos investigados por sus propiedades sedativas, antihistamínicas y analgésicas⁽²⁹⁾; de éstos, la Imipramina fue el primer compuesto utilizado en la psiquiatría clínica (1957), siendo el resultado de un amplio programa de variaciones estructurales en el anillo y en la cadena lateral a partir del antihistamínico Fenergán, derivado de fenotiazida, y que es referible estructuralmente a la Promacina (ver cuadro 3) por una sustitución isostérica² del --S-- por --CH₂CH₂-- (ver figura 1). De manera que paralelamente al desarrollo de los tranquilizantes tricíclicos, variaciones de la cadena básica y/o en el anillo conducirían a agentes antidepresivos; la figura 1 esquematiza los principales tipos de variación estructural realizados en la búsqueda de nuevos agentes antidepresivos⁽²⁸⁾.

² "Partiendo de la idea de que los fármacos ejercen su acción biológica como resultado de su interacción con determinadas estructuras celulares, para que dos compuestos sean bioequivalentes, debe existir entre ellos la máxima relación de analogía en sus propiedades estéricas, polares, químicas y físicas responsables de tal interacción". Dichos grupos, llamados bioisómeros, deben tener el mismo tipo de actividad biológica y deben ser intercambiables en cualquier tipo de fármaco. A continuación se enlistan algunos de estos grupos: --H; --F, Cl, Br; --OH, SH, SCH; --NH₂, PH₂, AsH₂; --CH₃

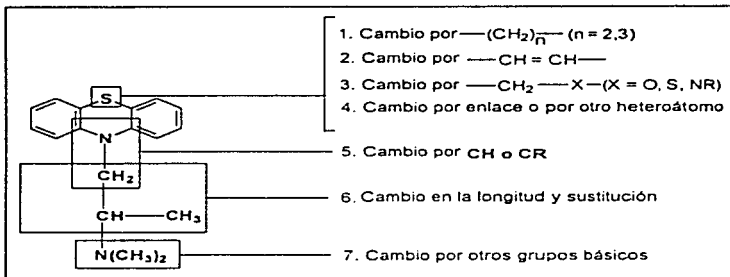


FIGURA 1: Tipos de Variación Estructural realizados en la búsqueda de nuevos Agentes Antidepresivos²¹, dichas variaciones producen las siguientes modificaciones en su actividad farmacológica:

- 1.- Cuando $n=2$, tiene características antidepresivas (Imipramina) y antihistaminicas débiles.
- 2.- En este caso se presentan características depresoras (Carbamacepina) y además es importante para la unión a albúmina sérica humana⁽⁴²⁾, el Compuesto L (ver cuadro 3) es ligeramente sedante y ansiolítico con actividad antidepresiva semejante a Imipramina.
- 3.- Cuando $X=NH$ se muestra potencia similar a Imipramina como antagonistas de la acción de reserpina y si $X=S$ se muestra acción antidepresiva.
- 4.- Si se cambia por $-S-$ (heteroátomo), tiene características antihistaminicas débiles y tranquilizantes (Promacina).
- 5 y 6.- En el caso de antidepresivos, los compuestos con más de tres eslabones son tóxicos y la ramificación de la cadena propilénica tiene poco efecto sobre ala actividad antidepresiva.
- 7.- La resultante de esta modificación hibrida es un fármaco tranquilizante y ansiolítico (Opipramol).

II.E.- IMIPRAMINA Y CARBAMACEPINA

Antes de mencionar la relación estructura-actividad del Producto A, es necesario precisar las características estructurales de los fármacos antidepresivos y depresivos, particularmente Imipramina y Carbamacepina que son los que se utilizaron como controles para definir el efecto depresor y/o antidepresor del Producto A mediante comparación con los mismos.

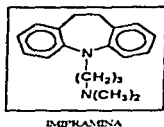
Con respecto a los agentes con actividad antidepresiva, el uso de la Iproniazida (Inhibidor de la monoaminoxidasa) y de la Imipramina (Antidepresivo Tricíclico) eran las dos únicas líneas de terapia de la depresión hasta los años setentas. Actualmente existen una enorme variedad de antidepresivos que desde el punto de vista químico⁽⁷⁾ se clasifican como sigue:

a). Antidepresivos Tricíclicos, considerados fármacos intermedios con respecto a su capacidad para elevar el estado de ánimo y son los siguientes: Derivados Iminodibencilo (Imipramina, Clomipramina, Desipramina), Derivados Iminoestilbeno (Opipramol), Derivados Dibenzocicloheptadieno (Amitriptilina, Amineptino), Derivados Dibenzoxepina (Doxepina) y Derivados Dibenzoxacepina (Amoxapina).

b). Antidepresivos Inhibidores de la Monoaminoxidasa (irreversibles), en este grupo se encuentran las Hidracidas (Iproniazida) y las Hidracinas (Tranileipromacina).

c). Antidepresivos de Nueva Generación: en estos se encuentran fármacos como la Miaserina, la Trazodona, la Viloxacina, Fluoxetina y la Paroxetina.

d). Antidepresivos I.M.A.Os reversibles (Cimoxatona, Toloxatona).



En adelante nos referiremos únicamente a los fármacos Antidepresivos Tricíclicos. Particularmente en la Imipramina, su actividad depende precisamente de la naturaleza del sistema tricíclico, de la cadena lateral y del grupo amino terminal. Los planos de los dos anillos bencénicos del sistema tricíclico están más angulados o torcidos que en los productos con actividad antipsicótica (tranquilizante) y el anillo central del sistema tricíclico es de siete eslabones, mientras que en los antipsicóticos es de seis⁽¹¹⁾. En contraste también con los neurolepticos de estructura tricíclica, que requieren para una actividad potente un grupo amino terciario separado del sistema anular por una cadena de tres átomos de carbono, algunos agentes con actividad antidepresiva grande tienen un grupo amino secundario y en algunos una cadena lateral de dos átomos de carbono⁽²⁹⁾.

En cuanto su estructura tridimensional, en el caso del núcleo fenotiazidico (actividad neuroleptica o tranquilizante), los planos de los dos anillos bencénicos, interceptan en un leve ángulo, pero en el caso de los antidepresivos, el ángulo es mucho más grande⁽¹¹⁾.

De manera que para los fármacos tricíclicos, los que son suficientemente planares tienen una alta actividad neuroleptica pues el doble enlace conjugado de los carbonos 10 y 11 del sistema tricíclico les da una configuración planar⁽⁴²⁾, además los que tienen los anillos bencénicos más inclinados entre sí son compuestos 10,11 deshidrogenados cuyos anillos de bencenos no son coplanares⁽⁴²⁾ y tienen una actividad antidepresiva predominante⁽¹¹⁾.

En la Imipramina al igual que en la Promazina (ver Cuadro 3), la actividad antihistaminica es débil, pero sus acciones anticolinérgicas son más pronunciadas⁽²⁸⁾. En humanos normales la Imipramina produce un efecto sedante, esto y el confuso espectro de actividad psicofarmacológico en animales³, hubiera colocado a este compuesto como un tranquilizante de tipo débil como la Promazina, sin embargo la Imipramina pasó a convertirse en piedra angular del tratamiento de la depresión mental, específicamente depresiones endógenas con los síntomas característicos de retraso mental y motor, tras la observación de que ésta se administra al hombre dos semanas antes de que se observe su efecto clínico benéfico^(3,42).

Por otro lado la insaturación lenta y variable de la acción de la Imipramina y la escasa correlación entre los estudios farmacológicos en animales y clínicos en humanos hicieron pensar que su actividad antidepresiva pudiera deberse a un metabolito suyo y se atribuyó a su producto de desmetilación, la Desipramina (ver Cuadro 3). La Desipramina resultó ser más potente que la Imipramina en el ensayo de antagonismo de la sedación reserpínica en ratas y cuya acción se instaura más rápidamente. Estudios posteriores han encontrado modelos experimentales de farmacocinética usados para la diferenciación farmacológica de Imipramina y Desipramina *in vivo*⁽³³⁾.

Con respecto a la longitud en la cadena de Imipramina, al igual que ocurre en los antipsicóticos tricíclicos, la máxima potencia antidepresiva en estos iminodibencilos corresponde a una separación de tres átomos de Carbono entre el grupo amino básico y el sistema tricíclico, ya que los compuestos con más de tres eslabones son ineficaces en este ensayo y producen efectos tóxicos⁽²⁸⁾.

³ Los Antidepresivos Tricíclico (Imipramina) a altas dosis en animales, tienen acción depresiva sobre el Sistema Nervioso Central (debido a una disminución de la actividad motora), mientras que dosis bajas tienen un efecto **estimulante sinérgico** con la anfetamina⁽³⁾.

Finalmente la ramificación de la cadena propilénica tiene poco efecto sobre la actividad antidepresiva, así las propiedades farmacológicas de la trimeproprimina son básicamente similares a las de la Imipramina⁽²⁹⁾.

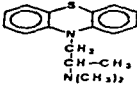
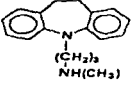
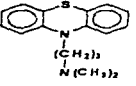
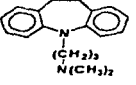
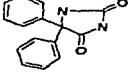
La actividad antidepresiva en la serie de los aminoalquil-iminoestibenos es paralela a la de los correspondientes derivados de iminodibencilo, de manera que el compuesto "L" (ver Cuadro 3) se comporta clínicamente como un agente ligeramente sedante y ansiolítico con actividad antidepresiva similares a las de Imipramina.

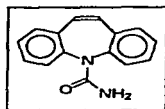
Otro tipo de variación estructural (cambio del puente de azufre del anillo de Fenotiazina por --CH₂--X--) ha conducido a compuestos de interés que muestran la misma potencia de la Imipramina como antagonista de las acciones de la reserpina en varias especies animales y para otros derivados de dibenzotiacepina se han descrito acciones antidepresivas claras⁽²⁸⁾. En la Tabla 1 se resumen las generalidades farmacológicas Imipramina.

TABLA 1: Características Farmacológicas de Imipramina^(5,7,15,23,33,30).

<p>PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:</p> <ul style="list-style-type: none">-Produce somnolencia, tranquilidad. Parece producir mayor trastorno de los procesos cognoscitivo y afectivo.-Poder anticolinérgico que disminuye la motilidad gastrointestinal, dándose absorciones más lentas e irregulares.-Deben transcurrir dos o tres semanas antes de que se presente su efecto terapéutico (antidepresivo) en humanos.-La DL₅₀ oral en rata es de 305 mg/kg. de peso.
<p>FARMACOCINÉTICA:</p> <ul style="list-style-type: none">-Absorción rápida y total por el aparato gastrointestinal (principalmente en duodeno), lo que justifica su uso preferentemente por vía oral; se distribuye rápidamente.-Biotransformación hepática intensa, cuyos metabolitos activos se conjugan a proteínas plasmáticas.-Los productos hidrosolubles se eliminan fácilmente por riñón.
<p>MECANISMO DE ACCIÓN:</p> <ul style="list-style-type: none">-Se ha demostrado que actúa a nivel presináptico en la captación de noradrenalina y serotonina, bloqueando su reabsorción por neuronas presinápticas, permitiendo así su acumulación en la hendidura sináptica y prolongando el efecto de estos neurotransmisores.

CUADRO 3: Estructuras de algunos agentes tricíclicos⁽²²⁾

ESTRUCTURA	NOMBRE
	<p>FENERGAN (Derivado de Fenotiácida)</p>
	<p>DESIPRAMINA (Antidepresivo)</p>
	<p>PROMACINA (Antihistaminico débil, Tranquilizante)</p>
	<p>COMPUESTO "L" (Sedante débil, Ansiolítico)</p>
	<p>FENTOÍNA</p>



CARBAMACEPINA

La Carbamacepina, a diferencia de otros agentes antiepilépticos como los Barbitúricos, Hidantoínas, Succimidas y Acetilureas (ver Figura 2), guarda relación química y farmacológica con los antidepresivos tricíclicos⁽¹³⁾, es un compuesto sintético derivado del núcleo de la dibenzacepina y cuyo efecto anticonvulsivo en animales es semejante al de Fenitoina (ver Cuadro 3).

La Carbamacepina fue introducida por Blom a principios de la década de 1960⁽¹⁵⁾, y está formado por dos anillos de benceno separados por un anillo de siete miembros con un doble enlace conjugado en los carbonos 10 y 11 del sistema tricíclico (característica importante para la unión de este fármaco a albúmina sérica humana)⁽⁴²⁾.

La Carbamacepina también es un derivado del iminoestilbeno, y tiene un grupo carbamilo en la posición 5 (fracción esencial para la actividad antiepiléptica)⁽¹⁵⁾ en lugar del aminopropilo que llevan los antidepresivos. Es un antiepiléptico de perfil anticonvulsivante y activo especialmente en la epilepsia psicomotora⁽²⁴⁾, cuyo uso en neuralgia de trigémino fue aprobado desde 1960 en adultos y en 1976 en niños⁽²³⁾ y que en los últimos años se ha venido utilizando con cierto éxito como timorregulador en aquellos casos especialmente refractarios a los psicofármacos típicos.

Cabe mencionar que el uso los fármacos que actúan sobre el Sistema Nervioso debe ser estrictamente bajo supervisión médica, ya que las concentraciones séricas requeridas para el control de ataques epilépticos pueden resultar tóxicas para muchos pacientes, de hecho la clave de el tratamiento de epilepsia se basa en un correcto diagnóstico del tipo de ataque y cuando es posible el tipo de epilepsia^(16, 21, 32).

A partir de estudios realizados por investigadores japoneses (1971), se consideró a la Carbamacepina como un regulador de la afectividad⁽⁷⁾ y estudios posteriores han comprobado que la Carbamacepina no interfiere por si misma en la crisis afectiva, sólo la controla⁽²¹⁾, por lo que se usa como un corrector de las manifestaciones psicológicas asociadas a las personas que padecen epilepsia (otra disfunción del Sistema Nerviosos Central)⁽⁷⁾. Es importante mencionar que aunque las dibenzacepinas parecen ser químicamente similares a las Fenotiacinas (cuadro 3), el grupo etileno en el anillo medio del núcleo dibenzacepinico le imparte propiedades estereoquímicas diferentes e impide la conjugación entre los anillos como sucede con las Fenotiacinas⁽²¹⁾. En la Tabla 2 se resumen las características farmacológicas de Carbamacepina.

TABLA 2: Características Farmacológicas de Carbamacepina^(15,16,47,23,7).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:
-Tiene capacidad limitada para aumentar el umbral convulsivo. No es analgésico. -Reduce los flujos de sodio y de calcio. -La DL ₅₀ en rata, vía oral es de 4025 mg/kg. de peso.
FARMACOCINETICA:
-Absorción adecuada por vía oral (se absorbe entre el 60 y el 85 % de la cantidad administrada). -Metabolismo hepático parcial que origina un metabolito activo. -Tras la conjugación hepática se elimina por riñón. -Al igual que los antidepresivos tricíclicos, sigue un curso de circulación enterohepática de varias horas.
MECANISMO DE ACCION:
-Estabiliza las membranas neuronales y limita la actividad convulsiva, aumentando la salida y disminuyendo la entrada de sodio a través de las membranas celulares de la Corteza Motora durante la generación de impulsos nerviosos. Además deprime la actividad sináptica excitatoria y potencia la inhibitoria por mecanismo desconocido, se sabe que disminuye los niveles de AMPélico (previamente elevadas por la crisis epiléptica).

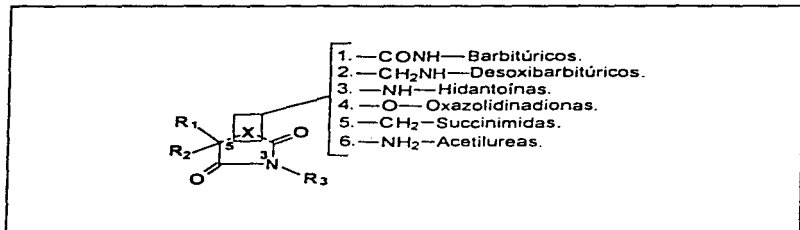


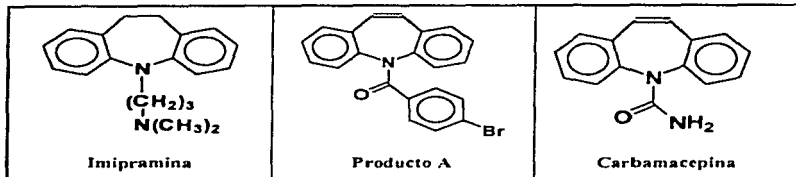
FIGURA 2: Estructura química de Agentes Antiepilépticos relacionados estructuralmente con el Fenobarbital, fármaco más antiguo del grupo⁽¹³⁾.

A continuación se mencionan los grupos importantes para dicha actividad.

A. Un radical fenil u otro aromático semejante en R₁ o R₂ es indispensable en la actividad antiepiléptica.

B. La presencia del carbonilo también es muy importante para que se presente dicha actividad; de hecho este es el grupo en común que tienen dichos agentes antiepilépticos con la Carbamacepina, la cual estructuralmente es diferente a ellos.

II.F.- PRODUCTO A.



El punto central de este trabajo es el Producto A, cuyo nombre según la IUPAC es N-[(p-bromo)carboxifenil]Dibenz [b,f]azepina⁽³¹⁾.

El Producto A es un producto experimental cuya síntesis se fundamentó en una serie de estudios computacionales realizados en el área de Diseño de fármacos, y forma parte de una serie de compuestos que pueden ser ordenados farmacológicamente como compuestos rígidos no planares con fuerte actividad antidepresiva, compuestos no planares con actividad antidepresiva intermedia y compuestos planares sin actividad antidepresiva⁽³¹⁾.

El Producto A es un derivado de Dibenzazepina, en donde el heterociclo de siete miembros adopta una conformación de bote (N₃, C₁₀ y C₁₁) fuera del plano definido por el resto de los átomos que forman del ciclo⁽³¹⁾, lo que origina que los anillos aromáticos del sistema tricíclico no estén en el mismo plano.

Y del mismo modo que en la Carbamacepina el grupo carbamilo (o carboxamida) de la posición 5 del sistema tricíclico es la clave de su actividad antiepiléptica potente⁽¹⁵⁾, en el Producto A un (p-bromo)carboxifenil como sustituyente en la misma posición, puede ser definitivo en el efecto farmacológico que este presente. Dicho sustituyente se desvía de la planaridad y de su orientación con respecto al anillo de siete miembros; esto resta planaridad al compuesto y le da cierta semejanza estructural a Imipramina que como ya se menciona antes entre menos planares sean entre si los anillos de benceno del núcleo tricíclico, tienen mayor actividad antidepressiva^(11, 10).

Por otro lado el Producto A, a diferencia de la Imipramina, no es un compuesto 10, 11 deshidrogenado pues posee un doble enlace conjugado en los carbonos 10 y 11 del sistema tricíclico al igual que la Carbamacepina⁽⁴²⁾. Dicha característica parece tener mayor peso sobre el efecto farmacológico, sobre todo si observamos que el Compuesto L (ver Cuadro 39) difiere estructuralmente de la Imipramina solo en el doble enlace que presenta en el anillo medio del sistema tricíclico dándole propiedades de sedante débil y ansiolítico. De hecho más adelante veremos que el Producto A se perfila como un Depresor del Sistema Nervioso. De manera que dicho producto experimental posiblemente se encuentra dentro del grupo de compuestos planares sin actividad antidepressiva.

De hecho, como ya se ha mencionado antes, éste es sólo uno de los muchos trabajos de investigación que se están realizando para conocer el efecto farmacológico del Producto A, mediante diferentes pruebas farmacológicas en diferentes modelos experimentales, con diferentes programas de dosificación y distintos periodos de tratamiento que además nos permitan averiguar sobre su farmacocinética, al comparar resultados y observaciones con medicamentos cuyas características son ya conocidas, tanto experimental como clínicamente, en este caso con Imipramina y Carbamacepina (antidepresor y depresor del sistema nervioso central respectivamente) durante un tratamiento crónico (seis días) a dosis altas.

II.G.- PRUEBA DE NADO FORZADO (FST).

La prueba utilizada para la evaluación y comparación del efecto farmacológico del Producto A con Carbamacepina e Imipramina, fue la Prueba de Nado Forzado (PNF), útil para diferenciar fármacos neurolépticos y ansiolíticos de fármacos antidepresivos⁽³⁹⁾, a excepción de antidepresivos que actúan principalmente por mecanismos serotoninérgicos⁽²⁴⁾, y puede ser utilizada además como un modelo complementario para investigar el estadio de Depresiones Neurobiológicas⁽⁴⁾.

El uso de esta prueba se fundamenta en investigaciones realizadas por Porsolt y cols. a partir de 1975^(37, 38, 39, 40, 41), quienes observaron que las ratas sometidas a nadado en un espacio restringido, cesan rápidamente el esfuerzo de escape y adoptan una postura característica de inmovilidad. Dicha inmovilidad refleja un estado de depresión, que es resultado de la situación de estrés al que se someten los animales durante la Prueba de Nado Forzado.

Estudios posteriores⁽⁵²⁾ comprobaron que dicha inmovilidad es disminuida por agentes antidepresivos típicos y atípicos (shock electroconvulsivos) y aumentada por tranquilizantes mayores o ansiolíticos⁽⁴⁾. Los parámetros que se evalúan en dicha prueba son:

- a). Tiempo de Inmovilidad: postura característica en la que el animal mantiene su cuatro extremidades quietas y sólo mantiene la cabeza fuera del agua.
- b) Tiempo de excitación: generalmente es un periodo inicial de vigorosa actividad caracterizado por saltos y buceo (intentos de escape).
- c) Número de buzos: son las veces que el animal invierte su posición normal dentro del agua, sumergiéndose hasta el fondo.

d) Número de heces: es la cantidad de bolos fecales que el animal expulsa durante la prueba.

En dichos estudios se encontró que la inmovilidad refleja un estado de disminución del humor o desesperación en la rata, y que esta se ve disminuida cuando aumenta la actividad central dopaminérgica y α -adrenérgica, debido a un bloqueo preferencial de receptores presinápticos^(4, 40).

Respecto a la defecación, se ha encontrado que esta intimamente relacionado con el comportamiento emocional y que es el resultado de una relajación muscular esfínter mediado principalmente por el Sistema Nervioso Autónomo⁽¹⁸⁾. En el caso de los buzos, reflejan una hiperactividad propiciada por el desequilibrio homeostático normal de las vías aminicas del sujeto en estudio⁽¹⁸⁾, de ahí que los hundimientos son un signo de miedo y/o ansiedad que generalmente se acompaña por defecación⁽³³⁾.

La Prueba de Nado Forzado es sensitiva a componentes noradrenérgicos de fármacos antidepressivos, por lo que el bloqueo de α -adrenorreceptores presinápticos, facilitan la acción de los antidepressivos tricíclicos, ya que estos fármacos aumentan la concentración de Noradrenalina en la hendidura sináptica y controla la liberación de la misma, mejorando así la actividad noradrenérgica^(40, 34).

Por lo tanto la Noradrenalina juega un papel importante en la regulación del comportamiento durante la Prueba de Nado Forzado y se ha visto también que esta involucrada en el mecanismo de la depresión humana⁽⁵⁴⁾, en la cual se ha observado que hay disminución de la neurotransmisión cerebral de Noradrenalina.

La Prueba de Nado Forzado ha ganado mucha popularidad, pese a que ha sido severamente cuestionada por algunos autores⁽¹⁹⁾, se ha calificado como un Modelo con Alto Potencial de Validez Constructiva⁽²²⁾, ya que señala claramente los criterios de validación y tiene pocas características de invalidación. Dichos criterios son los siguientes:

A. Hay correlación entre potencia clínica y la respuesta en la Prueba de Nado Forzado⁽⁴⁾.

B. Su especificidad es cuestionada, pero diferencia claramente fármacos neurolépticos y ansiolíticos de fármacos antidepressivos.

C. Su efectividad en un tratamiento agudo es cuestionada (no corresponde al tiempo de curso para que se lleve a cabo su acción clínica), pero en un tratamiento crónico, su efecto se ve potenciado.

D. La inmovilidad se ve potenciada por exposición repetida a la prueba (PNF), pero dicho efecto, llamado adaptativo, también se neutralizó en un tratamiento crónico, por lo que se ha dicho que la inmovilidad es semejante a la pasividad presentada en Depresiones Retardadas⁽²²⁾.

E. La analogía entre el estrés de la vida que precipita la depresión y el estrés del animal al verse inmerso en el agua no es profundo, pero entre la inmovilidad y la depresión sí, ya que el comportamiento de Depresión representa una incapacidad o reducción a mantener el esfuerzo de intentos de escape, y pacientes deprimidos expusieron un alto deterioro a pruebas que requieren de su esfuerzo⁽²²⁾, de ahí su uso en la investigación del estadio de Depresiones Neurobiológicas.

De manera que dicha Validez Constructiva se fundamenta principalmente en la observación de que la situación de inescapabilidad aumenta el Tiempo de Inmovilidad durante la FST y además que el Tratamiento Crónico es el que simula mejor una situación clínica^(24, 29).

De hechos éste ha sido y es un modelo ampliamente investigado ya que involucra un ciclo bifásico de activación/inhibición que ha sido propuesto como una forma general de respuesta al estrés⁽¹⁾ prolongado⁽²⁾.

En el presente trabajo se hace uso de la Prueba de Nado Forzado (PNF) para determinar el efecto farmacológico del Producto A, mediante comparación con la Imipramina y la Carbamacepina cuyo efecto farmacológico es Antidepresor y Depresor del Sistema Nervioso respectivamente. Además se aplica un tratamiento crónico (seis días), pues este es el que simula mejor una situación clínica y además minimiza la respuesta adaptativa del animal a la PNF en exposición repetida a la misma; de ahí que en este trabajo la PNF se halla realizado dos veces a cada animal para verificar dicha respuesta.

Finalmente cabe mencionar que en el presente trabajo se utilizaron ratas wistar de seis a siete semanas de edad, ya que la raza de animales utilizada en la PNF debe ser considerada para la replicación de este tipo de experimentos^(3,4).

⁽¹⁾ El ESTRESS se ha definido como una respuesta fisiológica, psicológica y de comportamiento de un sujeto que busca adaptarse y reajustarse a presiones tanto internas como externas. El stress (acción vigorosa) es una respuesta física a la presión, que se refleja en cambios y reacciones bioquímicas que provienen de estímulos mentales, y a los que el cuerpo responde mediante una serie de actividades celulares que inician en el cerebro:

1. El sistema simpático-nervioso reacciona a través de las Glándulas Suprarrenales, que secretan las sustancias involucradas en la respuesta hacia el stress, y el Hipotálamo estimula la secreción de Noradrenalina (sustancia asociada con la acción de confrontar) que estimula la secreción de más Noradrenalina y además de epinefrina (sustancia asociada con la acción de escapar).

2. La sangre lleva dichos mensajeros químicos hacia los músculos y el hígado provee la energía necesaria (glucógeno).

3. Al aumentar la demanda de glucógeno en músculos, aumenta la presión cardíaca y sanguínea, provocando pérdida de glucosa, por lo que se activa el mecanismo glucolítico y aumentan los requerimientos de oxígeno (respiración rápida e intensa).

4. El Sistema Digestivo disminuye su actividad y el Sistema de Enfriamiento Corporal se activa para combatir el calor provocado por la intensidad energética corporal presente.

5. Aumenta la temperatura corporal y el sudor, los ojos se dilatan y los músculos se tensan para liberar la energía necesaria para combatir o escapar.

6. El Sistema Inmunológico se estimula por la actividad energética corporal y por la Glándula Pituitaria, que estimula la producción de cortisol (esteroide importante en el metabolismo de carbohidratos y proteínas). El Sistema Inmunológico queda repleto de energía y listo para enfrentar cualquier herida provocada por la acción de combatir o escapar.

Al terminar la amenaza, los sistemas involucrados recuperan gradualmente la normalidad (45).

III.- OBJETIVOS.

Evaluar el efecto farmacológico depresor y/o antidepresor de un análogo dibenzacepínico (PRODUCTO A) durante tratamiento prolongado a dosis altas, utilizando como referencia Carbamacepina e Imipramina (depresor y antidepresor respectivamente) mediante la Prueba de Nado Forzado.

Determinar si el tratamiento prolongado con Producto A, Imipramina y Carbamacepina modifica el efecto depresor o antidepresor sobre el Sistema Nervioso Central.

IV.- HIPÓTESIS.

Si consideramos la semejanza estructural del Producto A (Derivado de Dibenzacepina) con las moléculas tricíclicas por la característica presencia de ángulos α , β y $\gamma^{(31)}$ entonces será un antidepresivo puro, pero si consideramos además que el Producto A al igual que Carbamacepina presenta un doble enlace en el anillo medio del sistema tricíclico, entonces será un depresor del Sistema Nervioso Central.

V.- METODOLOGÍA.

A. MATERIAL BIOLÓGICO:

--Ratas Wistar de 6 a 7 semanas de edad.

B. FÁRMACOS UTILIZADOS:

--Producto A, Sintetizado en el Laboratorio de Química Medicinal de la FES-C.

--Imipramina. Tofranil. Ciba-Geigy Mexicana, S. A. de C. V. (Caja con 20 grageas de 25 mg cada una).

--Carbamacepina. Tegretol. Ciba-Geigy Mexicana, S. A. de C. V. Suspensión. (Fórmula: cada 100 ml. contiene Carbamacepina 2 g y vehiculo c.p.b. 100 ml.).

C. MATERIAL PARA LA PRUEBA.

--3 cilindros de cristal de 40 cm de alto y 18 cm de diámetro.

--2 contadores digitales.

--2 cronómetros.

--1 termómetro graduado de mercurio.

--1 reloj de cuarzo.

--1 calentador de resistencia.

--1 cámara de secado (caja de cristal de 50 cm. de largo, 26 cm. de ancho y 30 cm. de alto; un foco de 100 wats).

D. MATERIAL AUXILIAR.

- Balanza granataria (Triple Beam Balance; OHAUS; 2610 g; No. 1060487).
- Balanza analítica (METTER H 80; Max. 160 g.; d=0.1 mg.).
- Jeringas de insulina.
- Agua destilada.
- Solución salina fisiológica.
- Cuaderno para notas.

VI.- DESARROLLO.

Antes de utilizar a los animales, éstos se mantuvieron una semana en un lugar limpio, a temperatura ambiente, agua y comida normales, con la finalidad de que se adaptaran a su nuevo hábitat.

1. Se realiza el pesado y marcaje de animales, haciendo lotes de 10 animales distribuidos al azar (se bajan tres lotes por semana). En total se forman 21 lotes, 7 para cada producto.
2. Cada lote fue tratado durante seis días como se indica a continuación

LOTE (n= 10)	1	2	3	4	5	6	7
Carbamacepina (mg/kg.)	100	110	120	130	140	150	160
Imipramina (mg/kg.)	100	110	120	130	140	150	160
Producto A (mg/kg.)	100	120	140	160	200	300	400

3. Los fármacos se administraron en una dosis al día, via oral.

4. La Prueba de Nado Forzado se realizó dos veces a cada animal⁴, el quinto y sexto día de tratamiento, aproximadamente 30 minutos después de su administración.

⁴ Se realizó dos veces la Prueba de Nado Forzado para hacer una comparación de resultados entre ambas exposiciones a la prueba para observar si a la condiciones planteadas en este trabajo se observa el fenómeno de "adaptación" a la prueba en exposición repetida a la misma.

5. Para someter al animal a la prueba, se disponen en la mesa de laboratorio los tres cilindros en forma horizontal y se les llena de agua hasta 20 cm de altura del cilindro (aproximadamente 3 litros) y se prepara resistencia, cronómetros, contadores digitales, reloj y termómetro.

6. El agua de los cilindros debe estar a 25° C durante la prueba, que será de 15 minutos para cada animal. Los parámetros a evaluar serán los siguientes:

a). Tiempo de inmovilidad: el animal permanece con sus cuatro extremidades quietas y con la cabeza fuera del agua.

b) Tiempo de excitación: generalmente es el periodo inicial, en el que el animal tiene vigorosa actividad.

c). Número de heces: es la cantidad de bolos fecales que el animal expulsa durante la prueba.

d). Número de buzos: son las veces que el animal se sumerge en el agua, es decir, invierte su posición original.

7. El tiempo de prueba fue dividida en tres tercios de cinco minutos cada uno, y los parámetros fueron evaluados solamente durante el primer y tercer tercio de tiempo.

8. Al terminar la prueba, el animal se trasladó a una cámara de secado para su recuperación (Porsolt, 1977).

9. Los resultados obtenidos se sometieron a pruebas estadísticas.

VII.- RESULTADOS.

En las tablas siguientes se muestran los resultados obtenidos en la primera y segunda exposición a la Prueba de Nado Forzado para cada tratamiento.

A. PRODUCTO A.

Tabla A. 1. Resultados obtenidos en la primera exposición a la Prueba de Nado Forzado.

DOSIS (mg/kg.)	P A R A M E T R O S											
	No. HECES			No. BUZOS			ti (seg.)			te(seg.)		
	X	S	CV	X	S	CV	X	S	CV	X	S	CV
100	3.70	1.42	38.4	0.60	1.02	170	64.1	32.4	50.6	51.3	9.74	18.9
120	4.00	2.57	64.3	0.80	1.25	156	42.2	30.6	72.5	43.4	16.5	38.1
140	2.70	1.49	55.2	2.20	1.98	90.0	66.8	19.3	28.9	57.9	9.90	17.0
160	2.20	1.33	60.4	1.70	1.35	79.4	42.7	9.27	21.7	55.0	7.00	12.7
200	4.90	1.14	22.7	2.00	1.80	90.0	62.5	34.6	55.4	55.7	12.4	22.3
260	4.80	1.17	24.4	2.00	1.90	95.0	67.9	31.8	46.8	57.3	9.23	16.1
302	4.70	1.61	34.3	1.40	2.00	143	38.3	11.8	30.8	41.3	8.44	20.4
CONTROL	4.76	2.09	43.9	1.02	1.92	187	44.3	19.8	44.6	29.8	14.1	47.5

ti= Tiempo de inmovilidad.

te= Tiempo de excitación.

X= valor que representa la Media de los resultados obtenidos en cada lote.

S= Desviación Estándar.

CV= Coeficiente de Variación de cada lote.

n= 10

Tabla A.2 Resultados obtenidos en la segunda exposición a la Prueba de Nado Forzado para los lotes tratados con Producto A.

DOSIS (mg/kg.)	PARAMETROS											
	No. HECES			No. BUZOS			ti (seg.)			te(seg.)		
	X	S	CV	X	S	CV	X	S	CV	X	S	CV
100	4.60	1.56	33.9	0.00	0.00	0.00	47.2	27.8	58.9	62.2	16.5	26.4
110	14.9	1.81	37.0	0.70	1.26	181	40.5	24.0	72.4	51.5	20.4	39.6
120	6.00	1.67	27.9	0.90	1.13	126	54.8	20.9	28.9	37.1	17.3	46.7
130	5.50	1.36	24.7	0.20	0.40	200	51.5	23.4	21.7	41.4	8.98	21.7
140	7.00	1.67	23.9	0.20	0.40	200	66.2	39.6	55.3	25.5	12.6	49.5
150	7.20	2.18	30.3	0.20	0.40	200	79.2	34.4	46.8	26.9	11.0	41.1
160	7.33	1.15	15.8	0.00	0.00	0.00	63.0	46.3	30.8	17.4	8.95	51.5
CONTROL	5.22	1.84	35.2	1.17	2.66	227	24.1	20.4	84.7	11.8	9.91	84.1

ti= Tiempo de Inmovilidad.

te= Tiempo de Excitación.

X= valor que representa la Media de los resultados obtenidos en cada lote.

S= Desviación Estándar.

CV= Coeficiente de Variación en cada lote.

n= 10.

B. IMPRAMINA.

Tabla B. 1. Resultados obtenidos en la primera exposición a la Prueba de Nado Forzado.

DOSIS (mg/kg.)	P A R A M E T R O S											
	No. HECES			No. BUZOS			ti (seg.)			te(seg.)		
	X	S	CV	X	S	CV	X	S	CV	X	S	CV
100	1.60	0.92	57.3	2.90	2.14	73.8	5.30	2.33	43.9	98.7	18.9	19.1
110	1.40	1.74	124	1.30	2.32	178	8.76	5.66	64.6	122	19.6	16.0
120	1.30	1.18	90.8	2.50	2.61	104	12.5	8.87	70.9	102	22.5	22.1
130	1.18			2.24			10.8			135		
140	0.60	0.80	133	2.90	2.50	86.2	13.0	19.0	68.9	141	36.7	25.9
150	1.77	1.87	105	2.66	1.69	63.5	20.3	35.4	174	122	38.4	31.5
160	0.44	0.49	113	1.22	1.03	84.4	4.62	2.17	46.9	222	47.2	21.2
CONTROL	4.76	2.09	43.9	1.02	1.92	187	44.3	19.8	44.6	29.8	14.1	47.5

ti= Tiempo de inmovilidad.

te= Tiempo de excitación.

X= valor que representa la Media de los resultados obtenidos en cada lote.

S= Desviación Estándar.

CV= Coeficiente de Variación de cada lote.

n= 10.

Tabla B.2. Resultados obtenidos en la segunda exposición a la Prueba de Nado Forzado para los lotes tratados con Imipramina.

DOSIS (mg/kg.)	PARAMETROS											
	No. HECES			No. BUZOS			ti (seg.)			te(seg.)		
	X	S	CV	X	S	CV	X	S	CV	X	S	CV
100	1.30	1.90	91.3	1.50	2.16	147	3.51	1.55	44.2	59.7	20.1	33.6
110	1.10	1.87	169	0.30	0.46	152	18.1	29.9	165	114	34.0	29.7
120	1.70	1.90	112	2.60	2.72	205	9.88	6.67	67.4	105	33.6	32.0
130	1.18			1.27			14.5			130		
140	0.70	1.00	143	1.10	1.13	103	12.8	7.92	62.0	150	19.4	12.9
150	1.50	1.87	125	0.50	0.70	141	39.6	43.1	119	127	34.3	26.9
160	0.75	0.97	129	0.63	0.99	159	3.35	2.63	78.5	225	36.5	16.2
CONTROL	5.22	1.84	35.2	1.17	2.66	227	24.1	20.4	84.7	11.8	9.91	84.1

ti= Tiempo de Inmovilidad.

te= Tiempo de Excitación.

X= valor que representa la Media de los resultados obtenidos en cada lote.

S= Desviación Estándar.

CV= Coeficiente de Variación en cada lote.

n= 10.

C. CARBAMACEPINA.

C.1. Resultados obtenidos en la primera exposición a la Prueba de Nado Forzado.

DOSIS (mg/kg.)	P A R A M E T R O S											
	No. HECES			No. BUZOS			ti (seg.)			te(seg.)		
	X	S	CV	X	S	CV	X	S	CV	X	S	CV
100	6.20	1.08	28.5	0.20	0.40	200	9.08	12.9	143	117	37.0	31.5
110	3.64	1.91	52.4	0.60	1.20	200	141	47.3	33.4	114	25.1	21.9
120	4.24	2.09	49.2	0.20	0.40	200	89.1	49.2	55.2	177	19.5	11.0
130	4.00	1.41	35.4	1.50	1.74	116	51.7	35.4	68.5	67.0	17.3	25.7
140	5.20	1.17	22.3	1.10	1.75	159	93.1	24.2	26	75.9	17.8	23.4
150	4.10	2.11	51.4	2.10	1.37	62.2	105	43.5	41.6	75.8	12.2	16.0
160	3.70	2.00	54.1	1.60	1.85	115	100	52.6	52.5	66.9	11.7	14.4
CONTROL	4.76	2.09	43.9	1.02	1.92	187	44.3	19.8	44.6	29.8	14.1	47.5

ti= Tiempo de inmovilidad.

te= Tiempo de excitación.

X= valor que representa la Media de los resultados obtenidos en cada lote.

S= Desviación Estándar.

CV= Coeficiente de Variación de cada lote.

n= 10.

Tabla C.2. Resultados obtenidos en la segunda exposición a la Prueba de Nado Forzado de los lotes tratados con Carbamecepina.

DOSIS (mg/kg.)	P A R A M E T R O S											
	No. HECES			No. BUZOS			ti (seg.)			te(seg.)		
	X	S	CV	X	S	CV	X	S	CV	X	S	CV
100	4.66	1.68	36.6	0.00	0.00	0.00	13.0	22.3	171	84.5	26.8	31.7
110	7.44	1.64	22.0	0.00	0.00	0.00	54.9	29.0	52.9	85.1	11.1	51.8
120	5.66	1.33	23.5	0.00	0.00	0.00	32.0	20.5	64.0	117	31.8	27.2
130	4.20	2.67	63.7	0.10	0.30	300	87.2	42.1	48.4	62.9	34.4	54.7
140	7.00	3.13	44.8	0.00	0.00	0.00	98.4	37.9	38.6	34.3	29.0	84.8
150	4.00	2.19	54.3	0.20	0.60	300	77.3	34.4	44.5	67.8	26.2	38.6
160	5.10	1.81	36.6	1.10	2.16	197	67.6	30.5	42.1	58.0	13.0	22.6
CONTROL	5.22	1.87	35.2	1.17	2.66	227	24.1	20.4	54.7	11.8	9.91	84.1

ti= Tiempo de Inmovilidad.

te= Tiempo de Excitación.

X= valor que representa la Media de los resultados obtenidos en cada lote.

S= Desviación Estándar.

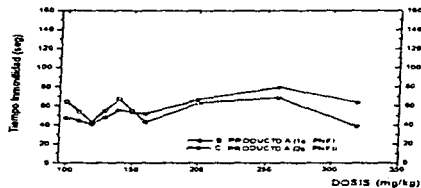
CV= Coeficiente de Variación en cada lote.

n= 10.

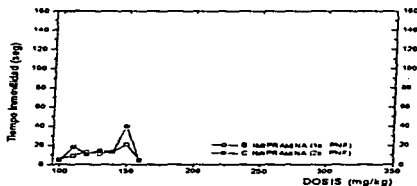
D. COMPARACIÓN GRÁFICA DE RESULTADOS.

Se graficaron los resultados obtenidos en la primera y segunda exposición a la Prueba de Nado Forzado (FST) para cada parámetro evaluado (No. heces, No. buzos. Tiempo Inmovilidad y Tiempo de Excitación), con el fin de comparar la tendencia de las curvas de cada tratamiento y observar el "fenómeno adaptativo" del animal a la Prueba de Nado Forzado con exposición repetida a la misma, si es que presenta.

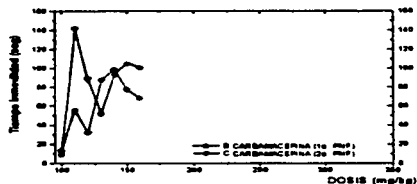
D.1.1.- Gráfica de Tiempo de Inmovilidad VS Dosis para Producto A en la 1a. y 2a. Prueba de Nado Forzado.



D.1.2.- Gráfica de Tiempo de Inmovilidad VS Dosis para Imipramina en la 1a. y 2a. Prueba de Nado Forzado.

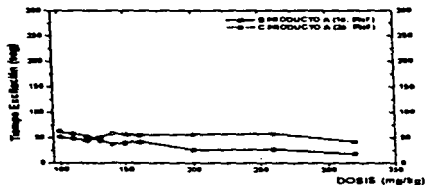


D.1.3.- Gráfica de Tiempo de Inmovilidad VS Dosis para Carbamacepina en la 1a. y 2a. Prueba de Nado Forzado.

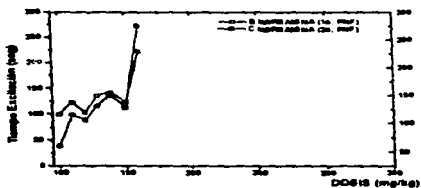


Como podemos observar, en las gráficas D.1.1., D.1.2. y D.1.3., el comportamiento de las curvas para la 1a. y 2a. Prueba de Nado Forzado realizadas, a cada animal por separado, es muy similar, lo que nos indica que en el parámetro de Tiempo de Inmovilidad no hay evidencias de la presencia del fenómeno adaptativo a la prueba.

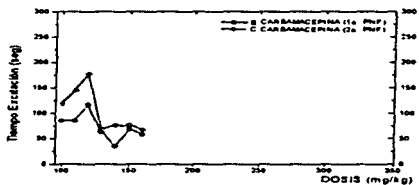
D.2.1.- Gráfica de Tiempo de Excitación VS Dosis para Producto A en la 1a. y 2a. Prueba de Nado Forzado (PNF).



D.2.2.- Gráfica de Tiempo de Excitación VS Dosis para Imipramina en la 1a. y 2a. Prueba de Nado Forzado (PNF).

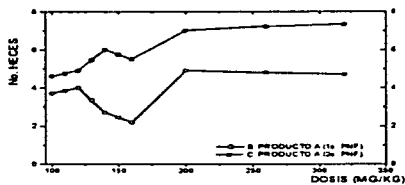


D.2.3.- Gráfica de Tiempo de Excitación VS Dosis para Carbamacepina en la 1a. y 2a. Prueba de Nado Forzado.

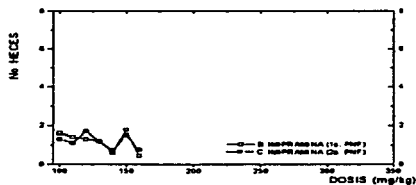


En las gráficas D.2.1., D.2.2. y D.2.3 se observa que también un comportamiento similar en las curvas de la primera (1a.) y segunda (2a.) exposición a la Prueba de Nado Forzado en los tres tratamientos, por lo que incidimos que en el parámetro de Tiempo de Excitación tampoco hay evidencia del fenómeno de adaptación a la prueba.

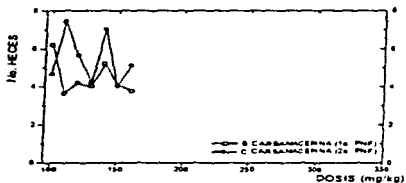
D.3.1.- Gráfica de No. de Heces VS Dosis para Producto A en la 1a. y 2a. Prueba de Nado Forzado.



D.3.2.- Gráfica de No. de Heces VS Dosis para Imipramina en la 1a. y 2a. Prueba de Nado Forzado.

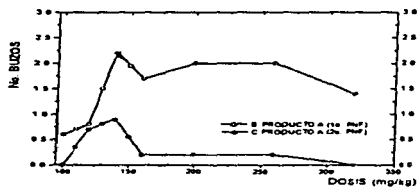


D.3.3.- Gráfica de No. de Heces VS Dosis para Carbamacepina en la 1a. y 2a. Prueba de Nado Forzado.

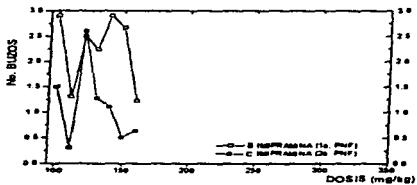


En las gráficas D.3.1., D.3.2. y D.3.3. observamos que en el caso de Imipramina las curvas para ambas exposiciones a la Prueba de Nado Forzado (PNF) son iguales, pero en las curvas de Producto A y de Carbamacepina el número de heces en la segunda PNF es mayor que en la primera (esto es más pronunciado con Producto A), es decir se hay una mayor relajación de esfínteres anales en la 2a. PNF, por lo anterior incidimos que con respecto al parámetro de número de heces si se observa el fenómeno adaptativo en el caso de Producto A y Carbamacepina.

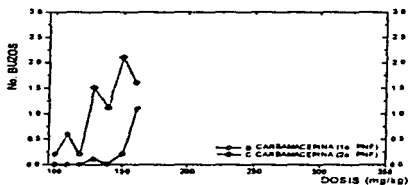
D.4.1.- Gráfica para el No. de Buzos VS Dosis para Producto A en la 1a. y 2a. Prueba de Nado Forzado.



D.4.2.- Gráfica de No. de Buzos VS Dosis para Imipramina en la 1a. y 2a. Prueba de Nado Forzado.



D.4.3.- Gráfica de No. de Buzos VS Dosis para Carbamacepina en la 1a. y 2a. Prueba de Nado Forzado.

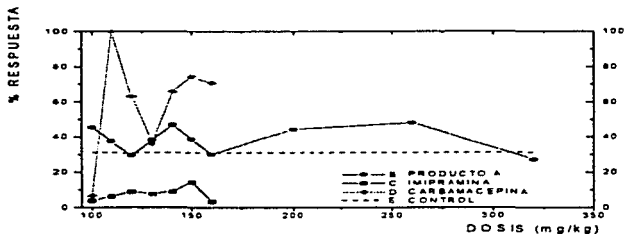


En las gráficas D.4.1., D.4.2. y D.4.3. se observa claramente que el No. de Buzos es menor en la segunda exposición a la Prueba de Nado Forzado (PNF), lo que indica que la excitabilidad del animal disminuye en la 2a. PNF, por lo que en el parámetro de número de buzos sí se observa el fenómeno de adaptación a la PNF en exposiciones repetidas a la misma.

E. CURVAS DE DOSIS-RESPUESTA PARA CADA PARÁMETRO.

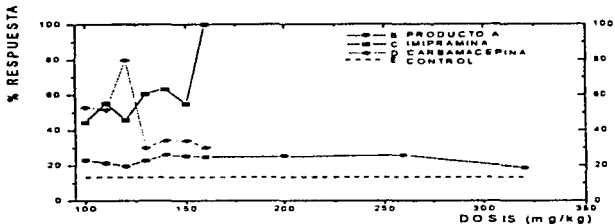
Para la realización de dichas curvas, se hicieron los cálculos respectivos para obtener los porcentajes de respuesta respectivos en cada parámetro evaluado (Tiempo de inmovilidad, Tiempo de Excitación, Número de heces y Número de Buzos), con respecto al tratamiento en el cual se observo la máxima respuesta.

E.1. CURVA DOSIS-RESPUESTA PARA TIEMPO DE INMOVILIDAD.



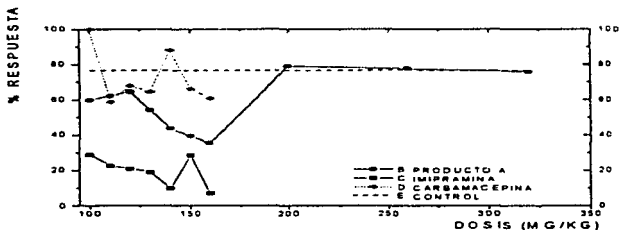
En esta curva observamos que la máxima respuesta se da con Carbamacepina, es decir los animales tratados con esta permanecieron más tiempo quietos, a diferencia de los animales tratados con Imipramina, que como lo muestra la curva el tiempo que adoptaron la posición de inmovilidad fue muy corto. En los lotes tratados con Producto A se observa un efecto semejante a Carbamacepina, pero menos potente.

E.2. CURVA DOSIS-RESPUESTA PARA TIEMPO DE EXCITACIÓN.



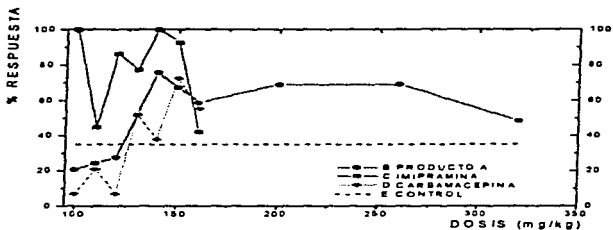
En esta curva se observa que el efecto máximo sobre el tiempo de excitación se presenta con Imipramina y el efecto mínimo y más constante con Producto A.

E.3. CURVA DOSIS-RESPUESTA PARA NUMERO HECES.



En esta gráfica se observa que la respuesta máxima, en este caso relajación muscular, se da con Carbamacepina y la mínima con Imipramina. Con Producto A es semejante a Carbamacepina, pero menos potente.

E.4. CURVA DOSIS-RESPUESTA PARA NUMERO DE BUZOS.



Podemos observar que esta gráfica es la presenta mayor variación en las curvas, esto si comparamos con las curvas E.1., E.2. y E.3. El efecto máximo (excitabilidad en este caso) se presenta con Imipramina y el mínimo con Carbamazepina, con el Producto A se observa una respuesta muy semejante a Carbamazepina.

F. ANÁLISIS DE VARIANCIA (ANOVA).

El Análisis de Variancia se realizó para hacer estimaciones acerca de las variaciones que hubo en la población estudiada, mediante la comprobación o rechazo de pruebas de hipótesis hechas acerca de las medias obtenidas a partir de los datos experimentales de cada lote ($n = 10$) en estudio.

Los parámetros a evaluar son: Tiempo de Inmovilidad, Tiempo de Excitación, Número de Heces y Número de Buzos, mediante el uso de las medias de los resultados de cada lote por dosis administrada.

Las pruebas de hipótesis que se plantean en seguida, son las mismas a evaluar en cada parámetro y para cada tratamiento (Imipramina, Carbamacepina y Producto A), siendo H_0 la hipótesis nula y H_A la hipótesis alterna.

$$H_0 = M_0 = M_1 = M_2 = M_3$$

$$H_A = M_0 \neq M_1 \neq M_2 \neq M_3$$

H_0 explica que los lotes comparados tienen el mismo comportamiento, mientras que H_A explica que los lotes comparados no tienen el mismo comportamiento (en este caso la comparación se hace entre los tres tratamientos en estudio, es decir, entre Carbamacepina, Imipramina y Producto A).

Para realizar los cálculos necesarios se utilizan las siguientes fórmulas:

$q_1 = \sum n_i (X_i - X_{ii})^2$. Donde X_i es la media de las medias calculadas en cada lote por dosis y X_{ii} la media de estas medias.

$q_2 = \sum \sum (X_{ik} - X_i)^2$. Donde X_{ik} es la media de cada lote por dosis.

El nivel de significancia utilizado fue $\alpha = 0.05$ y la toma de decisión fue *rechazar H_0 cuando el valor crítico de F sea mayor a 3.01*.

$$F = \frac{q_1 / t-1}{q_2 / N - t}$$

$DMSH = (q_{1\alpha(t,24)}) (S_x)$. Donde S_x es la raíz cuadrada de $q_2/N-t$.

Cabe mencionar que una vez evaluadas las pruebas de hipótesis, en caso que H_0 se rechace, se realizará la Prueba de Tukey, para lo cual se utiliza el valor calculado para la DMSH (Diferencia Mínima Significativa). Lo anterior, con el fin de saber si existe diferencia significativa o no entre los efectos producidos por cada tratamiento (t_1, t_2, t_3) y también con respecto al grupo Control (t_0).

Por último tenemos lo siguiente:

t_0 se refiere al grupo control o lote de animales (60) sin tratamiento.

t_1 se refiere a los lotes tratados con Imipramina.

t_2 se refiere a los lotes tratados con el Producto A.

t_3 se refiere a los lotes tratados con Carbamacepina.

F.1. Tabla de *anova* para el Tiempo de Inmovilidad.

n /Tx	t ₀ CONTROL	t ₁ DIMPRAFINA	t ₂ PRODUCTO A	t ₃ CARBAMACEPINA
1	44.28	5.277	64.13	9.081
2	44.28	8.761	42.21	141.50
3	44.28	12.516	66.79	89.12
4	44.28	10.744	42.65	51.72
5	44.28	13.007	62.49	93.10
6	44.28	20.332	67.94	104.73
7	44.28	4.62	38.30	100.28
\bar{X}_i	44.28	10.75	54.93	84.21
$\bar{X}_{..}=48.54$				

$$q_1=19,315.89$$

$$q_2=11,976.95$$

$$q_3=q_{(4,24)}=3.9$$

$$F=12.90$$

$$f_{(3^*4)(3,24)}=3.01$$

$$S_N=8.44$$

$$DMSH= 32.93$$

Como el valor de $F=12.9$ es mayor que 3.01 , entonces H_0 se rechaza, por lo tanto las medias son diferentes, lo que indica que los efectos presentados en cada tratamiento son diferentes.

*Con la Prueba de Tukey se llegó a lo siguiente:

DIFERENCIA	DMSH	EVIDENCIA
$t_0 - t_1 = 33.53$	>32.93	HAY DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
$t_0 - t_2 = 10.65$	<32.93	NO HAY DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
$t_0 - t_3 = 39.9$	>32.93	HAY DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
$t_1 - t_2 = 44.15$	>32.93	HAY DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
$t_1 - t_3 = 73.45$	>32.93	HAY DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
$t_2 - t_3 = 29.28$	<32.93	NO HAY DIFERENCIA SIGNIFICATIVA

t_0 = Lotes control (sin tratamiento, n=60).

t_1 = Lotes tratados con Imipramina.

t_2 = Lotes tratados con Producto A.

t_3 = Lotes tratados con Carbamacepina.

Esta tabla nos dice que el efecto de los lotes tratados con Imipramina es diferente al efecto de los lotes tratados con Producto A y con Carbamacepina, pero que el efecto entre los dos últimos es igual.

F.2. Tabla de *anova* para Tiempo de Excitación.

n / Tx	t ₀ CONTROL	t ₁ DIMPRAFAMINA	t ₂ PRODUCTO A	t ₃ CARBAMACEPINA
1	29.76	98.62	9.75	117.47
2	29.76	122.12	10.54	114.66
3	29.76	101.67	9.47	177.1
4	29.76	134.71	6.99	67.07
5	29.76	141.24	12.40	75.89
6	29.76	121.97	9.23	75.75
7 _i	29.76	222.57	8.45	66.99
X _i	29.76	134.71	10.40	99.276
X _{ii} =68.54				

$$q_1=71451.23$$

$$q_2=20346.8325$$

$$q_{(9,4,24)}=3.9$$

$$F=28.093$$

$$f_{(3,24)}=3.01$$

$$S_N=11.0$$

$$DMSH=42.9$$

Como $F=28.093$ es mayor que 3.01, entonces H_0 se rechaza por lo tanto las medias son diferentes y los Efectos presentados en cada tratamiento también.

*Con la Prueba de Tukey se llegó a lo siguiente:

DIFERENCIA	DMSH	EVIDENCIA
$t_0 - t_1 = 10.5$	> 42.9	HAY DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
$t_0 - t_2 = 19.4$	< 42.9	NO HAY DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
$t_0 - t_3 = 69.5$	> 42.9	HAY DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
$t_1 - t_2 = 124.3$	> 42.9	HAY DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
$t_1 - t_3 = 35.4$	< 42.9	NO HAY DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
$t_2 - t_3 = 88.9$	> 42.9	HAY DIFERENCIA SIGNIFICATIVA

t_0 = Lotes control (sin tratamiento, $n=60$).

t_1 = Lotes tratados con Imipramina.

t_2 = Lotes tratados con Producto A.

t_3 = Lotes tratados con Carbamacepina.

Esta tabla indica que el efecto que presentan los lotes tratados con Producto A es diferente al de los lotes tratados con Imipramina.

F.3 Tabla de *ANOVA* para Número de Heces.

n / Tx	t ₀ CONTROL	t ₁ DIMPRAFENA	t ₂ PRODUCTO A	t ₃ CARBAMACEPINA
1	4.76	1.6	3.7	6.20
2	4.76	1.4	4.0	3.64
3	4.76	1.3	2.7	4.24
4	4.76	1.18	2.2	4.0
5	4.76	0.60	4.9	5.20
6	4.76	1.77	4.8	4.10
7 _i	4.76	0.44	4.7	3.70
X _i	4.76	1.18	3.86	4.44
X _{ii} =3.56				

$$q_1=55.78$$

$$q_2=13.5$$

$$q_{3^*4(4,24)}=3.9$$

$$F=33.05$$

$$f_{3^*4(3,24)}=3.01$$

$$S_X=0.2828$$

$$DMSH=1.10$$

Como $F=33.05$ es mayor que 3.01 , entonces H_0 se rechaza, por lo tanto las medias para cada tratamiento son diferentes y los efectos de cada tratamiento también.

*Con la Prueba de Tukey se llegó a lo siguiente:

DIFERENCIA	DMSH	EVIDENCIA
$t_0 - t_1 = 3.58$	> 1.10	HAY DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
$t_0 - t_2 = 0.90$	< 1.10	NO HAY DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
$t_0 - t_3 = .032$	< 1.10	NO HAY DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
$t_1 - t_2 = 3.26$	> 1.10	HAY DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
$t_1 - t_3 = 5.62$	> 1.10	HAY DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
$t_2 - t_3 = 0.58$	< 1.10	NO HAY DIFERENCIA SIGNIFICATIVA

t_0 = Lotes control (sin tratamiento, $n=60$).

t_1 = Lotes tratados con Imipramina.

t_2 = Lotes tratados con Producto A.

t_3 = Lotes tratados con Carbamacepina.

Esta tabla indica que los efectos presentados en los lotes tratados con Imipramina y Producto A son diferentes al igual que entre los lotes tratados con Imipramina y Carbamacepina; pero el efecto presentado en los lotes tratados con Producto A y Carbamacepina es igual.

F.4 Tabla de *ANOVA* para Número de Buzos.

n / Tx	t ₀ CONTROL	t ₁ BIBIPRAMINA	t ₂ PRODUCTO A	t ₃ CARHAMATEPINA
1	1.05	2.90	0.60	0.20
2	1.05	1.30	0.80	0.60
3	1.05	2.50	2.20	0.20
4	1.05	2.45	1.70	1.50
5	1.05	2.90	2.00	1.10
6	1.05	2.66	2.00	2.10
7	1.05	1.22	1.40	1.60
X̄ _i	1.05	2.45	1.53	1.04
X̄ _{..} ≈ 1.51				

$$q_1 = 9.196$$

$$q_2 = 8.88$$

$$q_3 = q_{(4,24)} = 3.9$$

$$F = 8.28$$

$$f_{3, (4,24)} = 3.01$$

$$S_1 = 0.23$$

$$DMSII = 0.897$$

Como $F = 8.28$ es mayor que 3.01, entonces H_0 se rechaza, por lo tanto las medias son diferentes en cada tratamiento y los efectos presentados en ellos también.

*Con la Prueba de Tukey se llegó a lo siguiente:

DIFERENCIA	DMSH	EVIDENCIA
$t_0 - t_1 = 0.399$	< 0.897	NO HAY DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
$t_0 - t_2 = 1.91$	> 0.897	HAY DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
$t_0 - t_3 = 2.39$	> 0.897	HAY DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
$t_1 - t_2 = 0.92$	$= 0.897$	NO HAY DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
$t_1 - t_3 = 1.40$	> 0.897	HAY DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
$t_2 - t_3 = 0.49$	< 0.897	NO HAY DIFERENCIA SIGNIFICATIVA

t_0 = Lotes control (sin tratamiento, $n=60$).

t_1 = Lotes tratados con Imipramina.

t_2 = Lotes tratados con Producto A.

t_3 = Lotes tratados con Carbamacepina.

Esta tabla indica que los lotes tratados con Producto A muestran el mismo efecto que los lotes tratados con Imipramina y Carbamacepina, pero que el efecto presentado entre los últimos es diferente.

VIII.- DISCUSIÓN.

En primer lugar debo aclarar que la Prueba de Nado Forzado (PNF), se realizó dos veces en cada animal (quinto y sexto día de tratamiento) para verificar la existencia del comportamiento adaptativo del animal a la prueba ^(2,17,18) y ver si en efecto un tratamiento crónico no potencia la inmovilidad por exposición repetida a la PNF ⁽¹⁴⁾. Con respecto a lo anterior se hizo una comparación gráfica entre resultados obtenidos en cada parámetro para la primera y la segunda exposición a la prueba, y se encontró lo siguiente:

a). En cuanto a inmovilidad, en los tres tratamientos (gráficas D.1.1., D.1.2. y D.1.3) fueron muy semejantes las curvas en ambas exposiciones a la prueba (para Carbamacepina, ligeramente mayor la primera vez).

Se ha reportado que en el Tiempo de Inmovilidad observa una respuesta adaptativa del animal a la situación de estrés (denotada por el aumento en tiempo de inmovilidad y en la expulsión de bolos fecales), en las condiciones planteadas para la realización de este trabajo no se observo dicho fenómeno, por lo que incidimos que el parámetro de Tiempo de Inmovilidad es estable a dicho fenómeno adaptativo, ya que se ve poco o nada afectado por la exposición repetida a la Prueba de Nado Forzado.

b). Con respecto a tiempo de excitación (D.2.1., D.2.2. Y D.2.3), al igual que en parámetro anterior, las curvas son muy semejantes en cuanto a la primera y segunda exposición a la Prueba de nado Forzado, es decir, este parámetro también es estable a la misma. en dichas gráficas también se observa que hay mayor semejanza entre las curvas de Producto A y Carbamacepina que con Imipramina.

c). Para el No. de Heces (gráficas D.3.1., D.3.2. y d.3.3.), en el caso de Carbamacepina y Producto A, fue mayor expulsión de bolos fecales en la segunda exposición a la Prueba de Nado Forzado (PNF) que en la primera, lo que indica que hubo una mayor relajación de esfínteres anales en la segunda PNF, por lo tanto con respecto a este parámetro si se observa el fenómeno de adaptación. En cuanto a Imipramina los resultados obtenidos fueron muy semejantes en ambas pruebas, por lo que podemos decir que en el caso de fármacos antidepresivos el No. de Heces es más estable que con fármacos depresores como la Carbamacepina en exposiciones repetidas a la Prueba de Nado Forzado.

d). Para el No. de Buzos (gráficas D.4.1., D.4.2. y D.4.3), en los tres tratamientos se observa una clara diferencia en la primera y segunda exposición a la Prueba de Nado Forzado (PNF), es decir, hay mayor excitación el la primera PNF que en la segunda lo que indica que el parametro de No. de Buzos si se ve afectado por la respuesta adaptativa del animal a la prueba.

Con respecto a lo anterior podemos decir que el Tiempo de Inmovilidad y el Tiempo de Excitación son parámetros que no se ven modificados con una exposición repetida a la Prueba de Nado Forzado, en el caso se No. de Heces se ve poco afectada, pero el parámetro de Número de Buzos definitivamente si se ve afectado por la respuesta adaptativa del animal.

Con respecto a las Curvas Dosis Respuesta, para el tiempo de inmovilidad (gráfica E.1.), se observa claramente que los resultados de Imipramina disminuyeron (33.5 %) con respecto al lote control, a diferencia de Carbamacepina y Producto A que aumentaron (40 % y 10.7 % respectivamente) y Carbamacepina presenta mayor potencia que el de Producto A.

En un estudio en cual se hizo una comparación y un análisis de resultados obtenidos en experimentos de PNF⁵¹, se encontró que cuando hay una disminución del tiempo de inmovilidad (ti) del 20 % con respecto a un grupo control el efecto fármaco en estudio se considera como Antidepresivo.

En el presente estudio, se encontró que hubo una disminución de 33.5 % del tiempo de inmovilidad en los lotes a los cuales se les aplicó el tratamiento de Imipramina, por lo que podemos decir que su efecto farmacológico es Antidepresivo, y que definitivamente el Producto A no tiene dicho efecto, ya que al igual que la Carbamacepina, los valores de ti se encuentran por arriba de los valores que muestra el grupo control; además el stress al que son sometidos los animales durante la Prueba de Nado Forzado producen una depresión como respuesta normal (ver control en las Curvas Dosis-Respuesta E.1), razón por la cual un fármaco depresor del Sistema Nervioso, en este caso Carbamacepina, muestra una mayor respuesta en cuanto a Tiempo de Inmovilidad y al No. de Heces.

Para gráfica E.2., tiempo de excitación, los tres fármacos se mantuvieron arriba del tiempo de excitación presentado en el grupo control, siendo Imipramina (antidepresivo) quien presenta el mayor porcentaje de respuesta en este parámetro, y nuevamente se observa una mayor semejanza en la tendencia entre las curvas de Carbamacepina y Producto A (a excepción de la dosis de 120 mg) que presentaron un menor grado de excitabilidad, y al igual que en la gráfica E.1. la Carbamacepina muestra una mayor potencia que el Producto A.

En la gráfica E.3. (número de heces) observamos que la Imipramina se mantuvo por debajo del 30 % de respuesta (relajación de esfínteres anales) , mientras que Producto A y Carbamacepina en general se mantuvieron ligeramente abajo del grupo control (45 %). También podemos observar que las curvas de Producto A y Carbamacepina son muy semejantes, pero que muestra una mayor potencia de efecto la Carbamacepina.

En la última gráfica, E.4 los tres tratamientos estudiados tienen un comportamiento similar que también permite observar una "saturación de receptores", ya que una vez alcanzado un efecto máximo la curva de los tres cae en la última dosis de cada tratamiento.

Pero en general en la gráfica E.4. no se observa ninguna relación que nos ayude a diferenciar entre los efectos producidos por los diferentes tratamientos (Producto A, Imipramina y Carbamacepina), por lo que nuevamente encontramos que el No. de Buzos no nos permite diferenciar entre el efecto de Imipramina y el de Carbamacepina.

En resumen a las curvas Dosis-Respuesta nuevamente nos permiten observar la similitud del comportamiento farmacológico entre Carbamacepina y Producto A.

Del Análisis de Variancia (ANOVA), encontré que en efecto, en todos los parámetros estudiados, hay una clara diferencia en el efecto presentado por cada tratamiento con respecto al control y entre ellos.

Específicamente, en el tiempo de inmovilidad los efectos de los tratamientos son diferentes al del grupo control y el efecto presentado con Carbamacepina y con Producto A son iguales y a su vez estos son diferentes al efecto presentado con Imipramina. En el número de heces Carbamacepina e Imipramina, son iguales en efecto. En cuanto a no. de buzos resultó que el efecto entre Imipramina y Producto A son iguales, pero este dato se encuentra exactamente en el límite que dice si es igual o diferente, por lo que se descarta esta posibilidad.

En base a los resultados y a las observaciones hechas en este trabajo, podemos afirmar que el efecto del Producto A se perfila como depresor del Sistema Nervioso Central y que en efecto hay evidencias de que en un tratamiento crónico disminuye la potenciación de la inmovilidad en exposición repetida (dos veces en este caso) a la FST y que los parámetros más significativos en la Prueba de Nado Forzado son el Tiempo de Inmovilidad, Tiempo de Exitación y, en menor grado, el No. de heces.

De hecho los estudios posteriores que se realicen con el Producto A deben dirigirse al uso de pruebas farmacológicas específicas para fármacos depresores del Sistema Nervioso y además hacer estudios farmacocinéticos y toxicológicos que permitan completar el Perfil Farmacológico de este producto experimental para adaptarlo a una forma farmacéutica adecuada que permita la realización de estudios clínicos y su aplicación terapéutica en humanos.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

IX.- CONCLUSIÓN.

En base a los resultados obtenidos, definitivamente, el comportamiento farmacológico del producto experimental (Producto A) es muy semejante al efecto de Carbamacepina, sólo que este último muestra una potencia de efecto mayor y definitivamente no se encontró similitud alguna con Imipramina (efecto antidepresivo), por lo que en este estudio el efecto del Producto A se perfila como Depresor del Sistema Nervioso Central.

X.-BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- Ansel, N.C., Popovich, L.G. & Feiger.: Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Fifth Edition, Philadelphia, 1990. pp 13.
- 2.- Arimori K., Deshimaru M. and Nakano M.: The effect of Dinoprost on Transport of Water and Imipramine Through Rat Small Intestinal Membranes. JAPAN J. PHARM. PHARMACOL., 43, 15-18 (1991).
- 3.- Bevan, J.A.: Fundamentos de Farmacología, 2a. edición, Editorial Harla S.A de C.V., México, D.F., 1982. pp 237-239, 270-275 y 326.
- 4.- Borsini F. and Meli A.: Is the forced swimming test a suitable model for revealing antidepressant activity? PSYCHOPHARMACOLOGY, 94: 147-160 (1988).
- 5.- Bowman, W.C.: Farmacología, Editorial Jims, Barcelona España, 1970, pp 15.4, 15.20, 15.21, 15.5, 15.14-15.17, 18.31, 18.32 y 18.34.
- 6.- Brown J., Doney C.J. and Handley s.: Effects of α -adrenoceptor and Antagonist and of Antidepressants Drugs on Pre- and Postsynaptic α -adrenoceptors. EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, 67, 33-40 (1980).
- 7.- Cabrera, B.R. y cols.: Toxicología de los Psicofármacos, Editorial Mosby, España, 1993, pp 1-3, 269, 270 y 339-342.
- 8.- Cloyd J.C.: Symposium. AM. J. HOSP. PHARM., 50 (Suppl. 5):S3-S4 (1993).
- 9.- Craig, C.R.: Farmacología Médica, Editorial Interamericana, México D.F., 1985, pp 431-436.
- 10.- Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos, 5a. edición, Secretaría de Salud, México D.F., 1990.
- 11.- Enciclopedia de las Ciencias, 8a. edición (4a. reimpresión), Editorial Cumbre S.A., México D.F., 1987, Vol. 8:541.
- 12.- Enciclopedia Temática, 2a. edición (3a. reimpresión), Editorial Cumbre S.A., México D.F., 1987, Vol. 8:541.
- 13.- Foyce, O.F.PhD.: Principios de Química Farmacéutica, 2a. edición, Editorial Reverté S.A., Barcelona, 1984, Tomo I, pp 1-7.
- 14.- García, V.F.: Farmacología, 7a. edición, Librería Expans, España, 1978, pp 261-263, 276-278, 242, 243, 276 y 277.
- 15.- Goodman, L.S.: Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 5a. edición, Nueva Editorial Interamericana, México D.F., 1978, pp 147-151 y 178.
- 16.- Graves N.M.: Pharmacokinetics and Interactions of Antiepileptic Drugs. AM. J. HOSP. PHARM. 50 (Suppl. 5): S23-S29 (1993).

- 17.- Guía Profesional de Medicamentos, 4a. edición, Editorial El Manual Moderno S.A. de C.V., México D.F., 1993, pp 245-246 y 265-266.
- 18.- Goth, Farmacología Médica: principios y conceptos, 11a. edición, Ediciones Doyma, Barcelona Esp., 1984, 91-98, 152, 231-235, 242-248, 284-286 y 289-291.
- 19.- Hawkins J., Hicks R.A., Phillips N. and Moore J.D. *Swimming rats and human depression*. NATURE . Vol. 274:512 (1978).
- 20.- Helman, J.; Farmacotecnia Teórica y Práctica, Cía. Editorial Continental S.A. de C.V., México, 1980, Tomo I (capítulo I).
- 21.- Holmes G.L.; *Critical issues in the treatment of epilepsy*. AM. J. HOSP. PHARM., 50 (Suppl. 5): S5-S16 (1993).
- 22.- Jonghe F. Y Swikels J.A.; *Seguridad de los Antidepresivos*. DRUGS, 43 (Suppl. 2): 40-47 (1992).
- 23.- Katzung, B.G.; Farmacología Básica y Clínica, 3a. edición, Editorial El Manual Moderno S.A. de C.V., México D.F., 1987, pp 249-255, 339, 340 y 242-244.
- 24.- Kawashima K, Araki H. and Aihara H.; *Effect of Chronic Administration of Antidepressants on Duration of Imobility in Rats Forced to Swim* JAPAN J. PHARMACOL., 40: 199-204 (1986)
- 25.- Langer Z.S., Raisman R. and Briley M.S.; *Stereoselective Inhibition of ³H-Imipramine binding by antidepressant drugs and their Derivatives*. EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, 64, 89-90 (1980).
- 26.- Litter, M.; Farmacología, 2a. edición, Editorial El Ateneo, Buenos Aires Argentina, 1984, 315, 327-329 y 409-417.
- 27.- Loebli; Manual de Farmacología, Editorial Limusa, México D.F., 1986, pp 418-421.
- 28.- Madroñero, P.R.; QUÍMICA MÉDICA: Métodos Fundamentales en la Búsqueda de Nuevos Fármacos, Editorial Alhambra Mexicana S.A., México D.F., 1980, pp XI-XIII, 92-94, 118-129, 179-184 y 193-218.
- 29.- Maj J., Melzacka M., Mogilnicka E. and Daniel W.; *Different Pharmacokinetic and Pharmacological Effects Following Acute and Chronic Treatment with Imipramine*. J. NEURAL TRANSMISSION, 54, 219-228 (1982).
- 30.- Martí, J. and Armario, A.; *Effects of diazepam and desipramine in the forced swimming test: influence of previous experience with the situation*. EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, (236): 295-299 (1993).
- 31.- Martínez R.^a, Espinoza R.C.^a, Toscano R.A.^a, Cogordan J.A.^a, Arellano M.R.^a, Angeles E.^b, Posada M.E.^b, Maya B.^b and Martínez M.L.^b; *Computational Studies Synthesis and Biological Investigations of N-(p-Bromokarboxyphenyl)benzyl Pyzeping*. J. HETEROCYCLIC CHEM., 33:715-718 (1996).
a Instituto de Química. Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán 04510, México, D.F.
b FES-Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México, Campo 1, Cuautitlán Izcalli, Estado de México, México.
- 32.- Meyer M.C. and Straughn A.B.; *Biopharmaceutical factors in seizure control and drug toxicity*. AM. J. HOSP. PHARM., 50 (Suppl. 5): S17-S22 (1993).

- 33.- Meyers, F.; Manual de Farmacología Clínica, 4a. edición, Editorial El Manual Moderno. México D.F., 1980, pp 329-333 y 349.
- 34.- Nikulina E.M., Skriskaya J.A. and Popova N.K.: "Role of genotype and dopamine receptors in behaviour of inbred mice in forced swimming test". PSYCHOPHARMACOLOGY, 105: 525-529 (1991).
- 35.- Nishimura H., Tsuda A., Oguchi M., Ida Y. and Tanaka M.: "Immobility of Rats in the Forced Swim Test "Behavioural Despair"". PHYSIOLOGY & BEHAVIOR, Vol. 42: 93-95 (1988)
- 36.- Nutt D.J.: "The Approach to New Anxiolytics". J. PHARM. PHARMACOL., 45 (Suppl. 1): 352-354 (1993).
- 37.- Porsolt R.D., Bertin A. and Jalfre, M.: "Behavioural Despair in Mice: A Primary Screening Test for Antidepressants". ARCH. INT. PHARMACODYN., 299, 327-336 (1977).
- 38.- Porsolt, R.D., Bertin A. and Jlfre, M.: "Behavioural Despair" in rats and mice strain differences and the effects of imipramine". EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, 51, 291-294 (1978).
- 39.- Porsolt, R.D., Anton G., Blavet N. and Jalfre M.: "Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments". EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, 47, 379-381 (1978)
- 40.- Porsolt, R.D., Bertin A., Blavet N., Daniel M. and Jalfre M.: "Immobility Induced by Forced Swimming in Rats: Effects of Agents which Modify Central Catecholamine and Serotonin Activity". EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, 57, 201-210 (1979).
- 41.- Porsolt R.D. and Jalfre M.: "Swimming rats and human depression". NATURE, Vol. 274: 513 (1978).
- 42.- Sjöholm I. and Sjödin T.: "Binding of Drugs to Human Serum Albumin-Circular Dichroism Studies on the Binding of Some Anesthetics, Sedatives and Antidepressive Agents". BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY, Vol 21:3041-3052 (1972).
- 43.- Remington: Farmacia, 17a. edición, Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires Argentina, 1987, pp 598, 599 y 607-612.
- 44.- Remington's Pharmaceutical Sciences, 17 th. edition, Mack Publishing Copmany, U.S.A., 1985, Chapter 27, pp 435-450.
- 45.- ROCHE, Estress!!! La fórmula de hoy para el stress de todos los días. 7Y0195 (1995).
- 46.- Roman, D.F.: Innovación y Desarrollo Farmacéutico, Asociación Farmacéutica Mexicana A.C., México D.F., 1990, pp 3,11,35,40,43 y 59.
- 47.- Schever R.D., Cramer J.A. and Mattson R.H.: "A Pharmacodynamic Approach to the Estimate of Carbamazepine Autoinduction". JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, Vol. 83 (4): 491-494 (1994).
- 48.- Schildkraut J.J.: "The Catecholamine Hypothesis of Affective Disorders: A Review of Supporting Evidence". AM. J. PSYCHIATR., 122:209-522 (1965).
- 49.- Spencer P.S.J. "How are new Medicines Better Medicines?". J. PHARM. PHARMACOL., 45 (Suppl. 1): 324-330 (1993).

50.- Taylor J.E. and Richelson c.: High Affinity Binding of Tricyclic Antidepressants to Histamine H₁ receptors: Fact and Artifact. EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, 67: 41-46 (1980).

51.- Wesley, G.C.; Farmacologia Médica, 13a. edición, Editorial Mosey, U.S.A., 1993, pp 234-240,253-258,309-312,768-770 y 777.

52.- Willner P.; "The validity of animal models of depression". PSYCHOPHARMACOLOGY, 83: 1-16 (1984).

53.- Wladyslawa d. and Mirosława M.; A Comparative Study on Desipramine Pharmacokinetics in the Rat Brain after Administration of Desipramine or Imipramine. POLAND. J. PHARM. PHARMACOL., 44: 429-432 (1992).

54.- Zebrowska-Lupina I.; "Presynaptic α -Adrenoreceptors and the Action of Tricyclic Antidepressants Drugs in Behavioural Despair in Rats". PSYCHOPHARMACOLOGY, 71, 169-172 (1980).