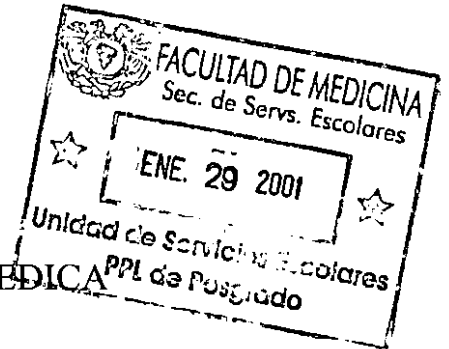


11241
2



U.N.A.M.

DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA MÉDICA

TITULO:

CAMBIOS EN LOS SITIOS PLAQUETARIOS DE RECAPTURA DE
SEROTONINA EN SUJETOS DEPRIMIDOS ANTES Y DESPUÉS DE
UNA SEMANA DE TRATAMIENTO CON PLACEBO Y SEIS SEMANAS
DE TRATAMIENTO CON IMPRAMINA.

Tesina que se presenta para obtener el diploma de especialista en psiquiatría
que presenta: Iván Arango de Montis.

Tutores:

Dr. Gerardo Heinze Martin.
Tutor Teórico

Ing. José Cortés Sotres
Tutor Metodológico

INSTITUTO MEXICANO DE PSIQUIATRÍA.

México D.F a 15 de Enero de 1999

288292.

2001



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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.

ÍNDICE:

I. ANTECEDENTES.....	3
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
III. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	9
IV. OBJETIVOS.....	10
V. HIPÓTESIS.	10
VI. MATERIAL Y MÉTODO.....	10
6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	10
6.2 PROCEDIMIENTO.....	12
6.3 PREPARACIÓN DE LAS PLAQUETAS Y ENSAYO DE UNIÓN.....	13
6.4. ENSAYO DE RECAPTURA DE 5HT (ENSAYO DE UNIÓN DE 3H-PAROXETINA).....	13
6.5 INSTRUMENTOS.....	14
6.6 DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN.....	15
VII. RESULTADOS.	16
VIII. DISCUSIÓN.	18
IX. CONCLUSIONES.	20
TABLA 1.....	21
GRAFICA 1.....	22
GRAFICA 2.....	23
X. BIBLIOGRAFIA.	24

I. ANTECEDENTES

En la última década se ha acumulado una cantidad considerable de evidencias sobre el papel que desempeñan las anormalidades de la función neuronal serotoninérgica en la fisiopatología de los trastornos afectivos, especialmente en la depresión (1 y 2). Estas evidencias incluyen: Bajas concentraciones de ácido 5 hidroxindolacético en el líquido cerebroespinal (3 y 4); bajas densidades de sitios de transporte de serotonina en el cerebro y en las plaquetas de los sujetos deprimidos (5 a 11); alta densidad de sitios de unión 5HT₂ en las neuronas y en las plaquetas de los pacientes con depresión (12 y 13); inducción de recaídas en la sintomatología depresiva de los sujetos que han sido privados del triptófano dietario (14); bajas concentraciones de triptófano plasmático en los pacientes deprimidos (15) y la observación de que los fármacos inhibidores de la recaptura de serotonina son eficaces en el tratamiento de la depresión. (16).

Los sitios de recaptura de serotonina y los receptores 5HT₂ plaquetarios representan medidas indirectas, pero confiables y accesibles, de la actividad serotoninérgica central. Diversos estudios anteriores han demostrado decrementos en la densidad de los sitios de recaptura de 5HT e incrementos en las densidades de receptores 5HT₂ en los pacientes deprimidos cuando se comparan con los controles (10 y 17). Algunos investigadores han indicado que la densidad de los sitios plaquetarios de recaptura de serotonina permanecen disminuidos aun después de la recuperación clínica de depresiones unipolares (18, 19 y 20). Otros más han indicado que tanto la disminución de la densidad de los sitios de recaptura como el incremento en la densidad de los receptores 5HT₂, asociados con la depresión, tienden a normalizarse tras el tratamiento con antidepresivos (21, 22, 23). Aún no ha quedado establecido si las alteraciones plaquetarias pueden considerarse como un marcador de rasgo, un marcador de estado o un marcador de vulnerabilidad de acuerdo con los criterios de Bunney y Bunney, publicados en 1986 (24).

Se han hecho estudios para tratar de correlacionar las dimensiones clínicas de los pacientes deprimidos con las variaciones encontradas en los parámetros serotoninérgicos plaquetarios. Recientemente se ha intentado comparar estos

mismos parámetros entre los pacientes que responden al placebo y los controles sanos (Sheline). Hasta la fecha no hemos encontrado estudios que evalúen la función serotoninérgica por medio de la función plaquetaria en los pacientes resistentes a tratamientos antidepresivos.

Poco se sabe acerca de la relación que hay entre las medidas centrales de la función serotoninérgica (tales como los niveles de ácido 5 hidroxindolacético en el líquido cerebroespinal y la respuesta de la prolactina a la fenfluramina) y las medidas periféricas: la actividad de la monoamino-oxidasa plaquetaria, el contenido de serotonina plaquetaria, la recaptura de serotonina plaquetaria y los receptores serotoninérgicos plaquetarios conocidos como el transportador de serotonina 5HT y el receptor 5HT₂.

La relación entre los índices centrales y periféricos de serotonina tiene importancia teórica y práctica. La importancia teórica reside en que las anomalías de estas proteínas periféricas relacionadas con la serotonina pueden reflejar una anomalía genética o un efecto sistémico de un factor humoral u hormonal que se presume esté relacionado con la etiología de los trastornos depresivos. La importancia práctica subyace en saber qué alteraciones del funcionamiento serotoninérgico central pueden ser inferidas con los índices periféricos (receptores 5HT₂ plaquetarios) en los pacientes deprimidos que intentan suicidarse, lo que hace dudar de la confiabilidad de los parámetros plaquetarios en cuanto a si reflejan los cambios serotoninérgicos centrales. (25).

El decremento en el transporte de serotonina y la unión reducida de 3(H) imipramina o de 3(H)paroxetina a los sitios plaquetarios de recaptura de serotonina en los pacientes con depresión constituyen algunos de los hallazgos más sólidos en la investigación psicobiológica sobre la depresión, pero aún hay serias dudas sobre su confiabilidad para poder considerarlos como un marcador válido para la depresión endógena (26), y sobre si realmente guardan similitud con los transportadores serotoninérgicos centrales. Lesch y cols. en 1993 (27) respondieron a esta pregunta demostrando la similitud de las secuencias del DNA que codifican el sitio de recaptura 5HT plaquetario y cerebral en los sujetos sanos, concluyendo que ambas proteínas son codificadas por el mismo gene, el cual ha sido asignado al cromosoma humano 17. Adi-

cionalmente, Cook y cols. identificaron la secuencia del DNA que codifica la proteína del receptor 5HT₂ plaquetario y la compararon con la secuencia del DNA que codifica el receptor 5HT₂ en el lóbulo frontal. Encontraron que sólo difieren en un nucleótido, lo que puede explicarse por el polimorfismo normal del DNA (28). Estos hallazgos recientes parecen dejar pocas dudas sobre la utilidad de estas medidas periféricas plaquetarias en el estudio de la función serotoninérgica central.

En 1990, Pandey y cols. (29) examinaron el papel de los receptores 5HT₂ en la depresión y en el suicidio, utilizando 125-LSD como ligando en las plaquetas obtenidas de 20 controles normales y 23 pacientes deprimidos sin tratamiento farmacológico. Encontraron un incremento significativo de los sitios de unión al ligando (B_{max}) en las plaquetas de los pacientes deprimidos, comparado con el de los sujetos normales. También observaron que un subgrupo de pacientes deprimidos con historia reciente de intentos suicidas o ideación suicida, tuvieron mayores cantidades de sitios de unión al receptor 5HT₂, comparados con los pacientes deprimidos no suicidas y con los controles normales. No se encontraron diferencias significativas en los valores de la constante de disociación (K_d) en las plaquetas de los sujetos deprimidos comparados con los controles. También examinaron si el estado basal de los receptores 5HT₂ está relacionado con la severidad de la enfermedad y con la respuesta al tratamiento. Examinaron la relación de la B_{max} y la K_d basales con los puntajes del HAM-D y el BPRS, y con el cambio de éstos puntajes tras el tratamiento farmacológico. No encontraron ninguna correlación significativa entre los valores de la B_{max} y la K_d basales y los puntajes del HAM-D y del BPRS basales. Tampoco encontraron ninguna correlación entre los valores basales de B_{max} y K_d con el cambio de los puntajes de las escalas utilizadas después del tratamiento farmacológico. Los resultados de esta investigación parecen indicar que el estado de los receptores plaquetarios no se relaciona con la mejoría clínica ni con el tratamiento farmacológico. Es posible pensar que las variaciones plaquetarias constituyen un marcador de rasgo que podría correlacionarse con una mayor predisposición a sufrir episodios depresivos con intento e ideación suicida.

En 1995, Sheline y cols examinaron en otro estudio la especificidad de la relación entre los síntomas cognoscitivos y vegetativos y los parámetros seroto-

ninérgicos plaquetarios en 35 sujetos deprimidos, utilizando los dominios sintomáticos del HAM-D. También se estudiaron los parámetros plaquetarios en 14 sujetos sanos. Los resultados mostraron que los pacientes deprimidos tuvieron valores más bajos de densidad de sitios de recaptura de serotonina en las plaquetas que los controles, y que los valores de la densidad de los sitios de recaptura 5HT se correlacionaron inversamente con los síntomas cognoscitivos de la depresión. La densidad de los receptores 5HT2 plaquetarios fue mayor en los sujetos deprimidos que en los controles, y hubo una tendencia a la correlación directa entre los síntomas cognoscitivos de depresión y la densidad de los receptores 5HT2. No se observó ninguna correlación entre los parámetros plaquetarios y la severidad de los síntomas vegetativos de la depresión.(30). Estos hallazgos pueden significar que la sintomatología cognoscitiva de la depresión: la visión negativa de uno mismo, del futuro y del entorno (31), está relacionada con la función serotoninérgica. Se observó que un subgrupo de pacientes deprimidos continuaba mostrando síntomas cognoscitivos aún después de la mejoría global de un episodio depresivo (32). Es posible que por lo menos en un subgrupo de pacientes deprimidos, las alteraciones serotoninérgicas plaquetarias se mantengan como un marcador de rasgo y se correlacionen con el mantenimiento de la sintomatología cognoscitiva tras el tratamiento antidepresivo parcialmente efectivo.

Algunas de las objeciones que se han hecho a los resultados de los estudios que reportan alteraciones en los parámetros serotoninérgicos plaquetarios, se refieren a la administración de tratamientos antidepresivos anteriores, que hace difícil interpretar los datos, y que podría implicar que alguna acción de los medicamentos antidepresivos altere los receptores serotoninérgicos.

En 1987, Wagner y cols encontraron que los valores Bmax de 3H imipramina se incrementan en los pacientes deprimidos que reciben tratamiento con antidepresivos, y que éstos valores pueden permanecer elevados durante uno o dos años cuando se les da seguimiento a los pacientes que se han recuperado clínicamente y que no están en tratamiento, lo cual sugiere que los pacientes que ingresan a los estudios en los que se mide el cambio en el acooplamiento plaquetario de 3H imipramina, deben haber permanecido durante largo tiempo sin tratamiento. En este mismo estudio se comenta que los tra-

tamientos con benzodiazepinas en los sujetos sanos pueden disminuir la B_{max} para la 3H-imipramina.

Los hallazgos acerca del efecto de los tratamientos anteriores con antidepresivos sobre el acoplamiento de la 3H-imipramina en los receptores plaquetarios son contradictorios. En 1990, Healey y cols. encontraron que no había diferencias significativas en el acoplamiento de la 3H-imipramina en los receptores plaquetarios entre 39 pacientes con depresión mayor que no habían recibido tratamiento antidepresivo por lo menos durante los siete días anteriores y 44 controles sanos.

En un estudio reciente realizado por Nemeroff y cols. intentaron determinar si la poca unión al transportador de serotonina plaquetario en los pacientes deprimidos se debía a un tratamiento farmacológico anterior con antidepresivos. Se comparó la unión de (3H) imipramina y la de un ligando más específico, la (3H) paroxetina, con el transportador de 5HT plaquetario en los pacientes deprimidos sin tratamiento y en los controles emparejados por edad y sexo. En el primer experimento, las muestras de sangre se obtuvieron de 12 pacientes deprimidos que nunca habían recibido tratamiento antidepresivo, y de 12 sujetos sanos, utilizando únicamente la (3H) imipramina como ligando. En el segundo experimento, las muestras de sangre se obtuvieron de 28 pacientes deprimidos sin tratamiento, pero que habían sido tratados previamente con antidepresivos y de 28 sujetos sanos emparejados por edad y sexo. Se utilizaron como ligandos la (3H) imipramina y (3H) paroxetina. En el primer experimento, los sujetos deprimidos que nunca habían sido tratados con antidepresivos exhibieron menos sitios de unión al ligando (3H) imipramina que los sujetos en comparación. En el segundo experimento, los pacientes sin tratamiento farmacológico tuvieron menos sitios de unión tanto de (3H) imipramina como de (3H) paroxetina, en comparación con los sujetos normales. Los autores concluyeron que el bajo número de sitios de unión plaquetaria a la (3H) imipramina en los pacientes deprimidos no se debió a un tratamiento antidepresivo anterior. La B_{max} plaquetaria para los ligandos (3H) imipramina y (3H) paroxetina se encontró anormalmente baja en los sujetos deprimidos (33). Esto confirmó los hallazgos anteriores que apoyan la idea de que, efectivamente, las alteraciones plaquetarias constituyen un marcador biológico para los trastornos depresivos y no un efecto farmacodinámico de los antidepresivos.

Se estudió la variación en el tiempo de los valores de unión de la 3H-imipramina. No se encontraron cambios circádicos (34) pero sí se mencionó el efecto estacional y los parámetros circanuales que puede tener la densidad de los sitios de unión a la 3H-imipramina. De Met y cols. encontraron que el pico máximo de unión a la 3H-imipramina en las plaquetas se observa en febrero, y el menor en agosto; consideran que estos datos deben tomarse en cuenta cuando se hacen estudios en los que se mide la unión de 3H-imipramina en las plaquetas (35).

Otro campo de investigación psicobiológica lo constituye la respuesta al tratamiento con placebo de los pacientes deprimidos. Desde hace algún tiempo se ha venido estudiando éste fenómeno. Se ha observado que los pacientes que responden al placebo presentan una recuperación clínica a pesar de la suspensión del tratamiento concomitante con antidepresivos, a diferencia de los que no responden al placebo, quienes sufren recaídas si se les suspende el antidepresivo. Usualmente, la mejoría clínica que no se debe al placebo demora dos semanas y se acompaña de una mejoría persistente. La respuesta al placebo puede caracterizarse por una aparición abrupta y transitoria (36).

Se ha tratado de predecir qué pacientes van a responder y quienes no al tratamiento con placebo, y se han estudiado algunos marcadores, como la respuesta a la prueba de supresión con dexametasona y los hallazgos de los estudios polisomnográficos, encontrándose que los que no responden al placebo presentan una respuesta anormal a la supresión con dexametasona a las 4:00 pm, menos horas de sueño y un mayor porcentaje de tiempo de vigilia que los sujetos que sí responden al placebo (37).

Desde el punto de vista clínico, la respuesta al placebo se caracteriza por una mejoría mayor o igual al 50% en el puntaje de la Escala de Depresión de Hamilton, y un puntaje final en la misma escala, menor o igual a 10. La respuesta al placebo se ha relacionado con las patologías de corta duración, sucesos precipitantes, las depresiones de severidad global moderada y con una buena respuesta al tratamiento anterior con antidepresivos (38).

Sheline y cols. han tratado de relacionar la respuesta al tratamiento con placebo con los marcadores plaquetarios relacionados con la función serotoninérgica. Encontraron que los que no respondieron al placebo mostraron los valores más bajos de densidad de sitios de recaptura a 5HT, los que respondieron al placebo mostraron valores intermedios, y los sujetos controles presentaron los valores de densidad más altos. No encontraron diferencias significativas en la densidad de los receptores 5HT2 entre los que sí respondieron y los que no respondieron (39).

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La depresión es un problema de salud pública y su tratamiento requiere de estrategias bio-psico-sociales. Desde el punto de vista neuroquímico la comprensión del papel que juegan los diferentes sistemas de neurotransmisión ha hecho posible diseñar nuevos medicamentos que pueden actuar sobre uno o más sistemas. Este es el caso de los inhibidores de la recaptura de serotonina que desde hace un tiempo conforman una alternativa en el armamentarium terapéutico. Sin embargo, hay pacientes que pueden no requerir de un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina porque pueden responder al tratamiento con placebo. Se ha investigado la relación que hay entre los marcadores periféricos serotoninérgicos (sitio de recaptura 5HT y receptores 5HT2) y la depresión, tanto en lo que respecta a su severidad como a los predictores de la respuesta al tratamiento con fármacos o con placebo.

En México no se han estudiado los cambios en los sitios plaquetarios de recaptura de serotonina después de recibir tratamiento con placebo y después de recibir tratamiento con imipramina.

III. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

Durante los últimos años, los estudios sobre los marcadores biológicos de la depresión han ocupado un lugar destacado en la investigación mundial. Actualmente, los estudios recientes sobre los diferentes parámetros serotoninérgicos plaquetarios en los sujetos deprimidos y en los sujetos deprimidos que responden al placebo o en los deprimidos resistentes al tratamiento farmacológico, han generado mucho interés en la investigación psiquiátrica. En nues-

tro país hemos carecido de líneas semejantes de investigación. Debido a las posibles diferencias étnicas en los parámetros biológicos, es oportuno evaluar estas mediciones serotoninérgicas plaquetarias en sujetos mexicanos deprimidos.

La disponibilidad de sujetos de estudio en la División de Servicios Clínicos del Instituto Mexicano de Psiquiatría, y la factibilidad y experiencia en la realización de ensayos de unión a receptores serotoninérgicos plaquetarios en el Departamento de Investigación en Psicofarmacología, apoyan las posibilidades de este protocolo.

IV. OBJETIVOS

1. Comparar los parámetros plaquetarios en los pacientes deprimidos que responden y en los pacientes deprimidos que no responden al placebo.
2. Comparar los parámetros plaquetarios en los sujetos deprimidos, antes y después de recibir un tratamiento farmacológico eficaz.

V. HIPÓTESIS.

1. Los sujetos deprimidos que responden al placebo tienen mayor densidad de sitios de recaptura de 5HT que los sujetos deprimidos que no responden al placebo.
2. La menor densidad de sitios plaquetarios de recaptura de 5HT en los sujetos deprimidos tiende a aumentar después de un tratamiento farmacológico eficaz.

VI. MATERIAL Y MÉTODO

6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.

El estudio fue de tipo descriptivo, prospectivo, homodémico, longitudinal y de escrutinio.

Los criterios de inclusión que se utilizaron fueron los siguientes: que fueran pacientes de la consulta externa del Instituto Mexicano de Psiquiatría, de entre 18 y 65 años, con diagnóstico, según el DSM IV, de episodio depresivo mayor único, recurrente o episódico; sin síntomas psicóticos y con o sin melancolía; con una puntuación basal de Hamilton de 18 o más; que hubieran dado su consentimiento por escrito y que tuvieran un nivel educativo suficiente para comprender los cuestionarios.

Los criterios de exclusión que se utilizaron fueron los siguientes: tener alguna patología médica que contraindicara el tratamiento farmacológico con imipramina; haber recibido algún tratamiento antidepresivo farmacológico en el mes previo al estudio; haber intentado suicidarse o estar en riesgo de hacerlo; estar embarazada o amamantando; tener un diagnóstico de trastorno bipolar, o psicosis aguda o crónica; tener una historia de mala respuesta a los antidepresivos (sin mejoría por lo menos del 50% con una dosis y durante un tiempo adecuados) o resistencia (falta de respuesta a dos antidepresivos diferentes con tiempos y dosis adecuados) al antidepresivo que se usó en esta investigación (imipramina); o tener depresión secundaria a una enfermedad endocrina.

La duración total del estudio fue de 7 semanas. Incluyó un periodo de placebo de una semana de duración y un periodo de tratamiento de seis semanas con antidepresivos. Los pacientes en los que al cabo de la primera semana no disminuyeron los síntomas depresivos (según los criterios de respuesta especificados más adelante) ingresaron a la fase de tratamiento con medicación antidepresiva. Se tomaron tres muestras sanguíneas para medir los parámetros plaquetarios serotoninérgicos en estudio: al principio del estudio (muestra basal), al completar la fase de placebo (muestra de la primera semana) y al finalizar la seis semanas de tratamiento antidepresivo (muestra final). Ello permitió comparar a los que respondieron al placebo con los que no respondieron al placebo; a los que respondieron al placebo antes y después (la muestra basal contra la muestra de la primera semana); y a los que respondieron al fármaco contra los que no respondieron al fármaco (en sus valores basales, y antes y después del tratamiento antidepresivo).

6.2 PROCEDIMIENTO

Los pacientes que ingresaron al estudio fueron evaluados por dos psiquiatras que confirmaron en dos entrevistas independientes, el cumplimiento de los criterios, según el DSM-IV, de episodio depresivo mayor. En ese momento se les aplicó la Escala para Depresión de Hamilton (versión de 17 reactivos). A los pacientes deprimidos que cumplieron con los criterios de inclusión, se les tomó una muestra de sangre venosa al día siguiente, entre las 8 y las 9 A.M., para el proceso del estudio de los parámetros plaquetarios serotoninérgicos (B_{max} y K_d para los sitios plaquetarios de la recaptura de serotonina). Ese mismo día entraron a la fase de placebo de una semana. Durante estos siete días recibieron una tableta de placebo cada doce horas. Al terminar esta primera semana se les aplicó nuevamente la Escala de Depresión de Hamilton. Los pacientes que respondieron al placebo (los que redujeron 50% o más la puntuación basal de la Escala de Depresión de Hamilton) fueron clasificados como el grupo de "respondedores a placebo" en el análisis comparativo. Al terminar la primera semana (fase placebo) se tomó una segunda muestra sanguínea entre las 8 y las 9 AM, para medir los parámetros serotoninérgicos plaquetarios, tanto en los que respondieron como en los que no respondieron al placebo.

Después de la segunda muestra sanguínea, tanto los que respondieron al placebo como los que no respondieron, empezaron su tratamiento con imipramina a dosis de 25 mg al día, con ascensos paulatinos hasta alcanzar la dosis de 100 mg al día después de 10 días, y la dosis de 150 mg al día después de 15 días. A partir de entonces se aumentó la dosis de imipramina dependiendo de la respuesta al tratamiento. No se utilizó ningún otro psicofármaco además de la imipramina. Durante las seis semanas de tratamiento se hizo un seguimiento semanal en el que se aplicó la Escala de Depresión de Hamilton y la Escala de Mejoría Global, y se hicieron recomendaciones generales sobre el apego farmacológico. Durante las seis semanas de seguimiento no se hizo ninguna intervención terapéutica diferente de la farmacológica. Al finalizar la sexta semana de tratamiento se aplicó nuevamente la Escala para Depresión de Hamilton, y se tomó la tercera muestra de sangre, entre las 8 y las 9 AM para hacer la medición final de los parámetros serotoni-

nérgicos plaquetarios. La tolerancia al fármaco se evaluó por medio de exámenes clínicos y paraclínicos (evaluación de los posibles efectos secundarios y del electrocardiograma durante el tratamiento).

6.3 PREPARACIÓN DE LAS PLAQUETAS Y ENSAYO DE UNIÓN.

Las plaquetas fueron preparadas según el siguiente protocolo: se le extrajeron 15 ml de sangre venosa a cada sujeto, y se colocaron en un tubo con 0.3 ml de EDTA al 7.5% (ph 7.5). Se centrifugaron a 900 rpm a 22·C durante 10 minutos. El plasma obtenido, rico en plaquetas se dividió en tres tubos y se recentrifugaron a 3400 rpm durante 15 minutos. El sobrenadante de cada tubo se separó y se resuspendió en glucosa salina con fosfato a ph de 7.2, y nuevamente se centrifugaron a 3400 rpm durante 15 minutos. Las plaquetas se congelaron inmediatamente a -70·C.

6.4. ENSAYO DE RECAPTURA DE 5HT (ENSAYO DE UNIÓN DE 3H-PAROXETINA).

La suspensión de plaquetas se preparó con el método descrito. La unión específica de 3h-paroxetina se determinó en un margen de seis concentraciones entre 0.05 y 1nM. La unión inespecífica se determinó en presencia de 1 mM de fluoxetina. Las mezclas de reacción tuvieron 20 mgrs de proteína de las plaquetas; 10 ul de la solución de incubación o la fluoxetina 100 mM y 10 ul de la concentración deseada de ligando en un volumen total de 1 ml. Las mezclas se incubaron durante 20 minutos a 37·C. Posteriormente se filtraron a través de filtros de fibra de vidrio GF/B. Los filtros se lavaron 4 veces y se contaron en un contador de centelleo líquido. Las constantes de afinidad (Kd) y de capacidad (Bmax) se determinaron con el método de transformación de Scatchard. Se utilizó el programa Sigma Plot 4.1 para este propósito

6.5 INSTRUMENTOS

ESCALA DE IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL:

Se trata de una escala aplicada por el psiquiatra, en la que se evalúa, en un rango de 0 a 7, el grado de mejoría global y el grado de severidad de la enfermedad en el momento actual; y con un rango de 0 a 4, la magnitud del efecto terapéutico y de los efectos secundarios.

ESCALA DE DEPRESIÓN DE HAMILTON

Tipo de escala: escala de síntomas.

Administración de la escala: por el entrevistador.

Selección de reactivos: los síntomas que pueden ser observados durante una entrevista directa; información de los libros de texto. Escala de primera generación.

Número de reactivos. se recomienda la escala de 17 reactivos, sin embargo, hay otras versiones con más de 17 reactivos.

Definición de los reactivos: ocho reactivos se definen de 0 a 2, y nueve reactivos se definen de 0 a 4.

Validez psicométrica:

a) Validez interna: hay una dimensión general con respecto a la severidad de la depresión.

b) Validez externa: Se confirma que hay una dimensión general de severidad. Validez conceptual: el análisis factorial apunta a un factor general de severidad, sin embargo, se han encontrado diferentes grupos de factores dentro de los cuales el factor “sueño” (reactivos 4,5,6) y el factor ansiedad (reactivos 9,10,11) son los más importantes. El análisis de la estructura latente muestra que los reactivos 1,2,7,8,10 y 13 constituyen una escala de intervalos para la severidad de la depresión. Cuando se utiliza esta subescala, el punto de corte es 0-3= no depresión, 4-8=depresión menor (distimia) y 9 ó más= depresión mayor. Si se utilizan los 17 reactivos, los puntos de corte son: 0-7= no depre-

sión, 8-14=depresión menor (distimia), 15 ó más= depresión de moderada a severa.

Confiabilidad: se encontró un coeficiente de correlación intra-clase de 0.86 que indica una adecuada correlación inter-observador.

Comentarios: la Escala de Depresión de Hamilton es una de las más usadas a nivel internacional en estudios de depresión, en los que los cambios en la severidad de la depresión son parte del diseño. Esta escala se ha utilizado para entrenar a los psiquiatras jóvenes. Se ha criticado esta escala por incluir muchos reactivos de síntomas somáticos, como sueño, el apetito y la pérdida de peso, sin embargo estos reactivos pueden utilizarse para describir los perfiles de los antidepresivos, de los antidepresivos sedantes y de los antidepresivos estimulantes del apetito.

La versión revisada de la Escala de Hamilton se ha comparado con la primera versión. Con respecto a la confiabilidad interobservador, las versiones muestran una elevada concordancia. La versión revisada de 1986 se considera como la más conservadora por excluir el tratamiento hipnótico de la puntuación de los reactivos relacionados con el sueño.

6.6 DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN

Después de dar su consentimiento por escrito, cincuenta y dos sujetos de la consulta externa del Instituto Mexicano de Psiquiatría participaron en el estudio; cuarenta eran mujeres y doce hombres. Solamente cuatro sujetos habían presentado un episodio depresivo mayor anteriormente. Dos de los sujetos ya habían recibido tratamiento farmacológico pero no en los últimos treinta días previos al estudio. Otros dos sujetos habían recibido tratamiento psicoterapéutico pero no en los últimos treinta días antes de ingresar al estudio. Un sujeto recibió el diagnóstico comórbido de abuso y dependencia de etanol en remisión total sostenida, y otro sujeto recibió el diagnóstico de abuso de cannabis en remisión total sostenida.

La media de edad de los 52 sujetos fue de 34.9 años, con una desviación estándar de 10.8 años. Doce sujetos abandonaron el estudio; de ellos, uno fue excluido del estudio por encontrarsele alteraciones tiroideas y otro por haber

presentado reacción alérgica a la imipramina; los diez sujetos restantes simplemente dejaron de asistir a las citas programadas del estudio.

De los cuarenta sujetos que terminaron el estudio, doce recibieron como dosis final, 125 mg/día. de imipramina, y los veintiocho restantes, 150mg/día

VII.RESULTADOS.

Los sujetos que completaron el estudio fueron divididos en grupos según su respuesta al placebo y al tratamiento.

La estrategia que se siguió para hacer las comparaciones fue el análisis de varianza (ANOVA).

El grupo que no respondió al placebo y el que no respondió al tratamiento (NN) fueron los que en la Escala de Severidad de Hamilton presentaron una puntuación mayor que los demás grupos. Sin embargo, se observó un descenso en la puntuación en la Escala de Severidad de Hamilton (puntuación inicial 24.0, puntuación final 17.6) (tabla 1 y gráfica 1). Con respecto a los parámetros plaquetarios (B_{max} y K_d de sitios de recaptura de serotonina), el grupo NN presentó un descenso en la B_{max} que se acentuó progresivamente durante las seis semanas del estudio ($B_0=510.3$, $B_1=452.8$, $B_6=334.8$). No se observó el mismo comportamiento con respecto a la K_d , (tabla 1 y gráfica 1).

En el grupo que no respondió al placebo pero sí respondió al tratamiento (NS) la puntuación inicial disminuyó en 50% hasta la tercera semana del estudio, es decir, después de dos semanas de tratamiento con imipramina ($HAM_0=22.3$, $HAM_3=11.1$, tabla 1). Posteriormente se observó un decremento progresivo en la puntuación de la severidad de la depresión. Con respecto a la B_{max} de los sitios de recaptura de serotonina, se observó un marcado incremento después de iniciar el tratamiento con imipramina ($B_0=640.9$, $B_1=568.0$, $B_6=800.3$). Con respecto a la K_d de los sitios de recaptura de serotonina, se observó una disminución después de la semana de tratamiento con placebo y un aumento posterior después de seis semanas de tratamiento con imipramina, sin embargo, este aumento posterior no alcanzó a superar la cifra inicial ($K_{d0}= 0.6$, $K_{d1}= 0.3$, $K_{d6}= 0.4$, tabla 1)

El grupo que respondió al placebo, pero que no respondió al tratamiento con antidepresivos (SN) estuvo constituido por dos sujetos que presentaron una reducción de más del 50% respecto a la puntuación de la Escala de Hamilton (HAM0=22.0, HAM1=8.5) después de la semana de tratamiento con placebo, pero que posteriormente presentaron un incremento en la puntuación de la escala a pesar del tratamiento con imipramina (tabla 1). Con respecto a la Bmax y la Kd, solamente se contó con las muestras de un solo paciente, por estas razones el grupo SN no fue incluido en el análisis de varianza para las comparaciones posteriores.

En el grupo que respondió al placebo y al tratamiento (SS) se observó una disminución de más del 50% en la puntuación inicial de la Escala de Hamilton (HAM-0=22.1) después de una semana de tratamiento con placebo (HAM-1=6.8). La puntuación final de la última evaluación con la Escala de Hamilton fue de 4.7. La Bmax de los sitios de recaptura mostró un discreto aumento (B0=380.2) después de una semana de tratamiento con placebo (B1=461.3) y un discreto aumento después de seis semanas de tratamiento con imipramina (B6=481.1). La Kd de los sitios de recaptura de serotonina se mantuvo casi sin variaciones (Kd0=0.5, Kd1=0.5, Kd6=0.4, tabla 1).

Se hicieron comparaciones por medio del análisis de varianza (ANOVA), utilizando el procedimiento HSD de Tukey para cada variable (Kd0, Kd1, Kd6, B0, B1, B6) entre los siguientes grupos: NN (los que no respondieron al placebo y no respondieron al tratamiento), NS (los que no respondieron al placebo pero sí respondieron al tratamiento) y SS (los que respondieron al placebo y al tratamiento).

No se encontraron diferencias significativas en el ANOVA con las variables Kd0 (n=34, media=.492, DE=1.2107, error estándar=.2076, Fratio=.2128, Fprob=.8095, gl=33); Kd1 (n=33, media=.3979, DE=.5858, error estándar=.1020, Fratio=.4332, Fprob=.6056, gl=33) y Kd6 (n=32, media=.3579, DE=.5289, error estándar=.0935, Fratio=.8883 Fprob=.4222, gl=31).

Con respecto a la Bmax de los sitios de recaptura de serotonina, en el análisis de varianza (ANOVA) con la variable B0 no se encontraron diferencias significativas (n=34, media=552.6717, DE=379.2192, error estándar=65.0356, Fratio=1.4203, Fprob=.2596, gl=33), ni en el ANOVA con la variable B1 (n=33, media=517.6874, DE=315.4431, error estándar=54.9116,

Fratio=.4882, Fprob=.6185, gl=32). Con la variable B6 no se encontraron diferencias significativas al hacer el ANOVA (n=32, media=628.6387, DE=590.7387, error estándar104.4288, Fratio=1.9583, Fprob=.1593, gl=31). Posteriormente, al hacer la transformación logarítmica de los datos de B6 se encontró que después de seis semanas de tratamiento con imipramina la Bmax para sitios plaquetarios de recaptura de serotonina se incrementó en forma significativa en el grupo que no respondió al placebo pero sí al tratamiento (NS) con respecto al grupo que no respondió al placebo ni al tratamiento (NN) (n=32, media=2.6754, desviación estándar=.3243, error estándar=0.0573, Fratio=4.007, Fprob= .0291, gl=31).

VIII.DISCUSION

Los hallazgos de esta investigación concuerdan con las investigaciones de los grupos de Wagner, Freeman y Bigeon (21, 22,23), que observaron que la densidad de los sitios de recaptura de serotonina en los pacientes deprimidos tiende a aumentar después de una tratamiento farmacológico eficaz.

Sheline y cols. (39) encontraron que los pacientes que no respondieron al placebo mostraron valores basales (B0) más bajos de sitios de recaptura de serotonina que los que sí respondieron al placebo. También encontraron que los pacientes que respondieron al placebo tuvieron una mayor afinidad en los sitios de recaptura que los que no respondieron. Aunque sin llegar a una significancia estadística (Fprob=.2596, gl=33), los hallazgos que reportamos en esta investigación difieren de los de Sheline, quienes encontraron lo opuesto. El grupo de pacientes que respondió al placebo tuvo una menor densidad de sitios de recaptura de serotonina que el grupo de pacientes que no respondió al placebo. Con respecto a los valores de afinidad observamos un comportamiento opuesto: los que no respondieron al placebo mostraron una mayor afinidad que los que sí respondieron al placebo, sin embargo estos hallazgos no alcanzaron significancia estadística (Fprob=.8095, gl=33).

De acuerdo con los estudios de Bunney (24), los marcadores de estado son aquellos que se presentan solamente durante la enfermedad del sujeto o durante el episodio, y retornan o desaparecen cuando no están enfermos. Los marcadores de rasgo son variables que se presentan tanto cuando están enfermos como cuando no lo están. En esta investigación observamos que la

densidad de sitios de recaptura de serotonina se incrementa de forma significativa en los pacientes que responden al tratamiento. Para poder hacer consideraciones acerca de si las variaciones corresponden a una condición de estado o de rasgo, habría que establecer comparaciones con un grupo de sujetos controles sanos, y se tendrían que hacer mediciones después de la remisión del episodio para observar el comportamiento de estos parámetros plaquetarios a lo largo del tiempo.

Es importante mencionar algunas de las limitaciones de la investigación que presentamos: no se analizó la correlación que hay entre la severidad de la depresión o los cambios en las puntuaciones de las Escalas de Hamilton y los cambios en los sitios de recaptura de serotonina. Este es un aspecto que ya se ha investigado (39). Tampoco se estableció un grupo de controles sanos para poder comparar las densidades de los sitios de recaptura de serotonina con los de sujetos deprimidos. No se hicieron determinaciones de receptores plaquetarios 5HT₂. También es importante mencionar que las futuras investigaciones deberán establecer mecanismos más eficaces sobre la ubicación de los pacientes que dejan de asistir a sus citas subsecuentes; así se podría evitar la pérdida de datos y la variabilidad en el número de pacientes con los que se hicieron los cálculos y las comparaciones.

En algunos de los análisis de varianza se observaron diferencias marginales por lo que consideramos necesario aumentar el número de pacientes con el fin de tener una mayor potencia estadística.

La diferencia significativa que se observó en la B_{max} al final del tratamiento entre el grupo de los que no respondieron al placebo ni al tratamiento con imipramina (NN) y el grupo de los que no respondieron al placebo pero sí al tratamiento con imipramina (NS) apoya los resultados que se han obtenido en investigaciones anteriores, y muestra que en los sujetos mexicanos estudiados, el cambio en la densidad de sitios de recaptura de serotonina después de un tratamiento farmacológico eficaz, se comporta de forma similar a la de otras poblaciones estudiadas.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

IX. CONCLUSIONES:

Se observó que en los sujetos deprimidos que respondieron al tratamiento con imipramina aumentó significativamente la densidad de sitios plaquetarios de recaptura de serotonina, comparados con los sujetos que no respondieron al tratamiento con imipramina

No se observaron diferencias en la densidad de sitios plaquetarios de recaptura de serotonina ni antes ni después del tratamiento con placebo.

tabla 1. Medias, desviaciones estándar y número de sujetos de las puntuaciones de la Escala de Hamilton, Bmax y Kd (sitios de recaptura de serotonina) en los grupos NN,NS,SN,SS en 7 semanas de estudio.

GRUPO	RPLA	RTX	EST	HAMD-0	HAMD-1	HAMD-2	HAMD-3	HAMD-4	HAMD-5	HAMD-6	HAMD-F	B0	KD0	B1	KD1	B6	KD6	
NN	NO	NO	MEDIA	24.9	20.9	8.0	17.0	13.3	16.7	17.5	17.6	510.3	0.2	452.8	0.5	334.8	0.1	
			DE	1.8	3.5	0.0	3.6	2.5	2.1	0.9	2.2	200.2	0.1	220.4	0.9	147.8	0.1	
			N	8	8	1	6	3	3	4	8	7	7	7	7	7	7	
NS	NO	SI	MEDIA	22.3	17.2	12.6	11.1	8.7	8.1	5.9	5.8	640.9	0.6	568.0	0.3	800.3	0.4	
			DE	2.9	3.8	4.9	3.3	3.3	4.0	2.8	2.4	414.2	1.5	322.2	0.4	689.6	0.6	
			N	20	20	16	17	12	16	15	20	19	19	18	18	18	18	
	NO	DO	MEDIA	24.0	19.9	15.7	17.3		16									
			DE	1.9	2.0	3.7	1.2		0									
			N	8	8	3	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SN	SI	NO	MEDIA	22.0	8.5	10.0	10.0	10.0	12	15	16			843.0	1.3	422.1	0.2	
			DE	1.0	2.5	3.0	0.0	0.0	2	0	1			0	0	0	0	
			N	2	2	2	1	2	2	1	2	0	0	1	1	1	1	
SS	SI	SI	MEDIA	22.1	6.8	6.3	5.4	6.3	6.4	5.8	4.7	380.2	0.5	461.3	0.5	481.1	0.4	
			DE	2.9	2.4	3.5	3.0	5.6	5.6	3.2	3.0	317.6	0.9	330.7	0.6	342.1	0.4	
			N	10	10	9	9	9	7	9	10	8	8	8	8	7	7	
	SI	DO	MEDIA	21.0	7.8	11.0	7.0	10.0										
			DE	1.2	2.2	0.0	0.0	0.0										
			N	4	4	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
TOTALES			MEDIA	22.8	15.1	10.8	11.1	8.6	9.1	7.8	8.4	552.7	0.5	527.3	0.4	622.4	0.4	
			DE	2.7	6.3	5.2	5.1	4.5	5.3	5.0	5.7	373.6	1.2	310.9	0.6	573.7	0.5	
			N	52	52	32	37	27	29	29	40	34	34	34	34	34	33	33

NN=no respondieron al placebo-no respondieron al tratamiento.

NS=no respondieron al placebo pero sí respondieron al tratamiento.

SN= respondieron al placebo pero no respondieron al tratamiento.

SS=respondieron al placebo y respondieron al tratamiento.

DO= drop out (pacientes que fueron excluidos o abandonaron el estudio)

B0=Bmax basal para sitios de recaptura de serotonina, en fm/mg.

B1=Bmax para sitios de recaptura de serotonina una semana después de tratamiento con placebo, en fm/mg.

B6=Bmax para sitios de recaptura de serotonina después de 6 semanas de tratamiento con imipramina, en fm/mg.

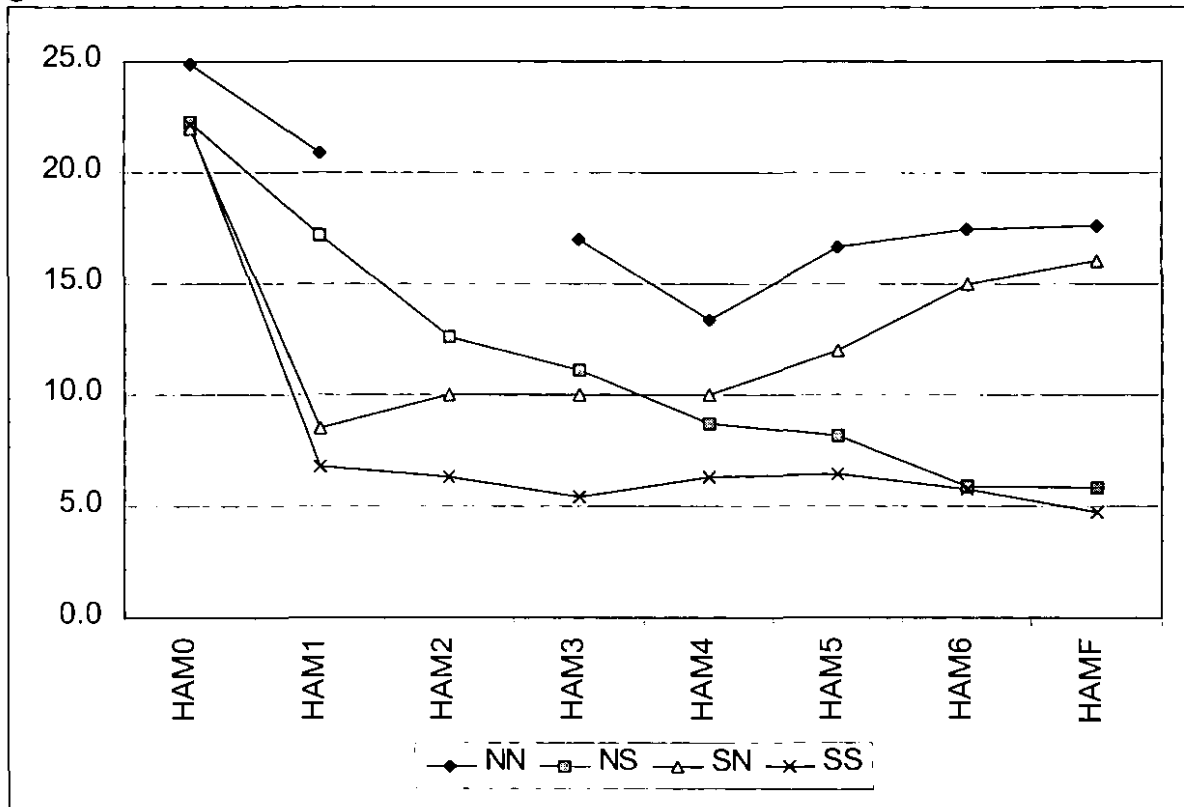
KD0= Kd basal para sitios de recaptura de serotonina, en nM.

KD1=Kd para sitios de recaptura de serotonina 1 semana después de tratamiento con placebo, en nM.

KD6=Kd para sitios de recaptura de serotonina después de seis semanas de tratamiento con imipramina, en nM.

HAM-F= Puntuación de la escala de Hamilton para depresión después de seis semanas de tratamiento con imipramina.

grafica 1. Puntuación en la Escala de Hamilton en siete semanas de tratamiento de los grupos NN, NS,SN,SS



NN= no respondieron al placebo ni respondieron al tratamiento con imipramina.

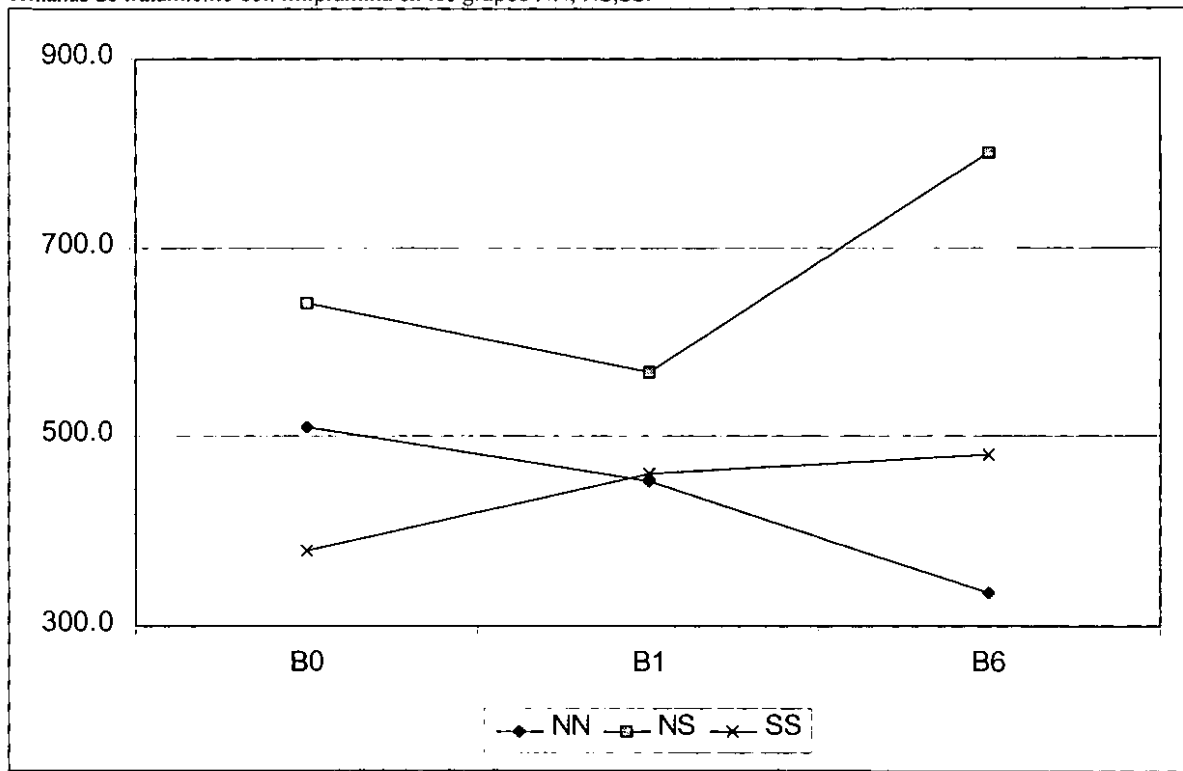
NS= no respondieron al placebo pero sí respondieron al tratamiento con imipramina.

SN= respondieron al placebo pero no respondieron al tratamiento con imipramina.

SS= respondieron al placebo y a la imipramina.

HAMF= Última evaluación en la Escala de Hamilton final.

grafica 2. Bmax de sitios de recaptura de serotonina después 1 semana de tratamiento con placebo y después de 6 semanas de tratamiento con imipramina en los grupos NN, NS,SS.



B0= Bmax basal de sitios de recaptura de serotonina, en fm/mg.

B1= Bmax de sitios de recaptura de serotonina después de 1 semana de tratamiento con placebo, en fm/mg.

B6= Bmax de sitios de recaptura de serotonina después de 6 semanas de tratamiento con imipramina, en fm/mg.

NN= no respondieron al placebo ni a la imipramina.

NS= no respondieron al placebo pero sí respondieron a la imipramina.

SS= respondieron al placebo y a la imipramina.

X.BIBLIOGRAFIA

- 1.Owens MJ, Nemeroff CB: The role of Serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. **Clin. Chem** 1994;**40:288-295**.
- 2.Meltzer HY, Lowy MT: The serotonin hypothesis of depression, in **Psychopharmacology:The Third Generation of Progress**. Edited by Meltzer HY. New York, Raven Press, 1987.
3. Asberg M, Traksman L, Thoren P.: 5-HIAA in the cerebrospinal fluid: A biochemical suicide predictor? **Arch. Gen Psychiatry**. 1976;**33:1193-1197**.
- 4.Roy A., DeJong J., Linnoila M.:Cerebrospinal fluid monoamine metabolites and suicidal behavior in depressed patients. **Arch. Gen Psychiatry** 1989;**46:609-612**.
5. Stanley M., Birgilio J., Gershon S: Tritiated [3H]-imipramine binding sites are decreased in the frontal cortex of suicides.**Science** 1982; **216:1337-1339**.
- 6.Briley MS, Langer SZ., Raisman R., Sechter D., Zarifian E:Tritiated imipramine binding sites are decreased in plateletes of untreated depressed patients. **Science** 1980;**209:303-305**.
7. Raisman R., Sechter D, Briley MS., Zarifian E., Langer SZ.,:High affinity 3H-Imipramine binding in platelets from untreated and treated depressed patients compared to healthy volunteers. **Psychopharmacology (Berl)** 1981; **75:386-371**.
8. Langer SZ, Sechter D., Loo H., Raisman R., Zarifian E., :Electroconvulsive shock therapy and maximum binding of platelet tritiated imipramine binding in depression. **Arch Gen Psychiatry**. 1986; **43:949-952**.
9. Perry EK, Marshal EF., Blessed G., Tomlinson BE., Perry RH.: Decreased imipramine binding in the brains of patients with depressive illness.**Br.J Psychiatry** 1983; **152:188-192**.
10. Paul SM., Rehavi M., Skolnick P., Ballenger JC., Goodwin FK.: Depressed patients have decreased binding of [3H]-imipramine to the platelet serotonin "transporter". **Arch Gen Psychiatry** 1981;**38:1315-1317**.

11. Nemeroff CB., Knight DL, Krishnan KRR, Slotkin TA., Bissette G., Melville ML., Blzer DG.: Marked reduction in the number of platelet [3H]-imipramine binding sites in geriatric depression. **Arch Gen Psychiatry** 1988;45:919-923.
12. Arora RC., Meltzer HY.:Increased serotonin (5HT₂)receptor binding as measured by 3H-LSD in the blood platelets of depressed patients. **Life Sci.** 1989;44:725-734.
13. Mann JJ., Stanley M., McBride PA. McEwen BS: Increased serotonin 2 and beta-adrenergic receptor binding in the frontal cortices of suicide victims. **Arch Gen Psychiatry** 1986: 43:945-959.
14. Delgado PL, Charney DS, Price LH., Aghajanian GK., Landis H., Heninger GR:Serotonin function and the mechanism of antidepressant action: reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. **Arch Gen Psychiatry** 1990;47:411-418.
15. Quintana J: Platelet serotonin and plasma tryptophan decreases in endogenous depression: Clinical, therapeutic and biological correlations. **J.Affect Disord.** 1992; 24: 55-62.
16. Risch SC., Nemeroff CB:Neurochemical alterations of serotonergic neuronal systems in depression. **J Clin Psychiatry** 1992; 53 (Oct suppl):3-7.
17. Biegon A., Wiegman A., Karp L., Ram A., Tiana S., Wolff M: Serotonin 5HT₂ receptor binding in blood platelets - A peripheral marker of depression? **Life Sci.** 1987. 42:2485-2492.
18. Coppen A., Swade C., Loudon JB:Platelet 5-hydroxytryptamine accumulation in depressive illness. **Clin Chim Acta.** 1978. 87:165-168.
19. Healey D., Theodorou AE., Whitehouse AM, et al.: [3H]imipramine binding to previously frozen platelets membranes from depressed patients, before and after treatment. **British, J Psychiatry.** 1990. 157: 208-215.
20. Scott M., Reading HW, Loudon JB:Studies on human blood platelets in affective disorders. **Psychopharmacology.** 1979. 60:131-135.
21. Wagner A., Abert-Wistedt A., Asberg M., et al:Effects of antidepressant treatments on platelet tritiated imipramine binding in major depressive disorder. **Arch Gen Psychiatry** 1987. 44:870-877.

22. Freeman AM., Stankovic SMI, Bradley RJ., Zhang GZ, Libb JW., Nemeroff CB.: Tritiated platelet imipramine binding and treatment response in depressed outpatients. **Depression 1:20-23.**
23. Biegon A., Essar N., Israeli M., Elizur A., Bruch S., Bar-Nathan A.: Serotonin 5HT₂ receptor binding on blood platelets as a state dependent marker in major affective disorder. **Psychopharmacology 1990b. 102:73-75.**
24. Bunney W., Garland-Bunney B., Patel S.: Biological Markers in Depression. **Psychopathology 19:suppl.2:72-78.**
25. Mann J., McBride A., Brown R., et al.: Relationship between Central and Peripheral Serotonin Indexes in Depressed and Suicidal Psychiatric inpatients. **Arch Gen Psychiatry. 1992. 49:442-446.**
26. Nemeroff CB., The presynaptic serotonin uptake site in depression (Abstr). **Clin. Neuropharmacology. 1992. 15, 347A-348A.**
27. Lesch KP., Wolozin B., Murphy P., Riederer P.,: Primary Structure of the Human Platelet Serotonin Uptake site: Identity with the brain Serotonin Transporter. **Journal of Neurochemistry. 1993.60(6):2319-2322.**
28. Cook E., Fletcher K., Wainwright M., et al. Primary Structure of the Human Platelet Serotonin 5HT_{2A} receptor: Identity with Frontal Cortex Serotonin 5HT_{2A} Receptor. **Journal of Neurochemistry. 1994.63:465-469.**
29. Pandey G., Pandey S., Janicak P., et al.: Platelet Serotonin-2 Receptor Binding Sites in Depression and Suicide. **Biological Psychiatry. 1990; 28:215-222.**
30. Sheline Y., Bardgett M., Jackson J., et al :Platelet Serotonin Markers and Depressive Symptomatology. **Biological Psychiatry. 1995; 37:442-447.**
31. Beck A. :Cognitive Therapy of Depression. A treatment Manual. Guilford, New York, 1979.
32. Rush A., Wissenburger J., Eaves G.: Do Thinking Patterns Predict Depressive Symptoms?. **Cognitive Therapy Research. 1986; 10(2):225-276.**
33. Nemeroff CB., Knight D., Franks J., et al: Further Studies in Platelet Serotonin Transporter Binding in Depression. **Am J Psychiatry 1994; 151:1623-1625.**

34. Montero D., Ofori-Adjei D., et al. : Circadian Variation of Platelet 3H-imipramine Binding, Platelet Serotonin Content and Plasma Cortisol in Healthy Volunteers. **Biol. Psychiatry** 1989;26:794-804.
35. De Met E., Chicz-De Met A., et al.: Seasonal Rhythm of Platelet 3H-imipramine Binding in Normal Controls. **Biological Psychiatry** 1989; 26:489-495.
36. Rothschild R., Quitkin F.: Review of the Use Pattern Analysis to Differentiate True Drug and Placebo Response. **Psychotherapy and Psychosomatics**. 1992;58:170-177.
37. Zammit G., Rosenbaum A., et al.: Biological Differences in Endogenous Depressive Placebo Responders versus Nonresponders: Dexamethasone Suppression Test and Sleep EEG Data. **Biol. Psychiatry**. 1988;24:97-101.
38. Brown W., Johnson M., et al.: Clinical Features of Depressed Patients Who Do and Do not improve with Placebo. **Psychiatry Research**. 1992;41:203-214.
39. Sheline Y., Black K., et al.: Platelet Binding Characteristics Distinguish Placebo Responders from Nonresponders in Depression. **Neuropsychopharmacology**. 1995;12 (4):315-322.