



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
"MANUEL VELASCO SUÁREZ"**

**SUBDIRECCIÓN DE PSIQUIATRÍA
UNIDAD DE NEUROPSIQUIATRÍA
"EMIL KRAEPELIN"**

TESIS

**"ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO DOBLE CIEGO DE LA
EFICACIA DE AMANTADINA EN PACIENTES CON DEPRESIÓN EN
EL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA"**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN PSIQUIATRÍA PRESENTA:**

**MÉDICO CIRUJANO
LUIS DANIEL ALVISO DE LA SERNA**

**TUTORES DE TESIS
D. EN C. CAMILO RIOS CASTAÑEDA
D. EN C. JESÚS RAMÍREZ BERMUDEZ**

**CO TUTOR
ANGEL ALBERTO RUIZ CHOW**

MÉXICO, D. F.

AGOSTO 2009



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.

DEDICATORIA:

Porque en este camino no tan solo se aprenden las cosas académicas, sino también las otras caras del ser humano. Y sin el apoyo de mi familia y amigos hubiese sido más difícil este camino.

Por eso le dedico este primer paso a mi familia, mi pareja, mis amigos y a mis colegas. Agradezco a mis maestros, tutores a todos mis “jefes”.

.....y a mis pacientes.

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	4
2. INTRODUCCIÓN.....	6
3. ANTECEDENTES.....	9
4. JUSTIFICACIÓN.....	30
5. HIPÓTESIS.....	32
6. OBJETIVOS.....	33
6.1.GENERAL.....	33
6.2.ESPECÍFICOS.....	33
7. MATERIAL Y MÉTODOS.....	35
8. RESULTADOS.....	41
9. DISCUSIÓN.....	44
10.CONCLUSIONES.....	50
11.RECOMENDACIONES.....	52
12.BIBLIOGRAFÍA.....	53
13.ANEXOS.....	56

1. RESUMEN

Introducción: La depresión es la cuarta causa de años saludables perdidos según la OMS, en el 2020 será la segunda. El tratamiento farmacológico en depresión unipolar ha enfocado su esfuerzo al sistema de serotonina, los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina constituyen los medicamentos de primera línea, con conocida seguridad y eficacia en el tratamiento de los síntomas característicos de la depresión. La amantadina; amina tricíclica aceptada a la fecha por la FDA para el tratamiento de la influenza (gripe) y para el *Parkinson*; en investigaciones se ha reportado que es eficaz para el tratamiento de síndrome de fatiga crónica, demencia, esclerosis múltiple, en pacientes con adicción a cocaína, así como terapia coadyuvante para el tratamiento de la *depresión* en combinación con antidepresivos tricíclicos. La acción propuesta como antidepresivo se sustenta en que es un inhibidor de la recaptura de dopamina, serotonina y noradrenalina, es decir un fármaco dopaminérgico, serotoninérgico y noradrenérgico, que bloquea la actividad de la mono oxidasa A y el receptor NMDA. En la búsqueda efectuada en la bibliografía internacional no se cuenta con reportes e investigaciones acerca de los beneficios de la amantadina como monoterapia antidepresiva en pacientes con depresión unipolar, tampoco existen ensayos clínicos controlados. **Material y métodos:** Diseño: Ensayo clínico controlado triple ciego, aleatorizado, Muestra: 51 pacientes de ambos sexos entre 18 y 65 años de edad; que iniciaron con la escala de HAM-D ≥ 20 puntos, se efectuaron 6 visitas (-7, 0, 7, 21, 49, 77) de seguimiento y 60 días postratamiento. Se uso la escala de Depresión de Hamilton (HAM-D) como medida de mejoría. Las dosis de amantadina fueron flexibles. Días 1-4: 50 mg/día, a partir del quinto día: 100 mg/día, a partir del día 15 en caso de no respuesta: 200 mg/día. Se considero respuesta la disminución del 50% de los síntomas depresivos medidos por la HAM-D y remisión menos del 20% de síntomas residuales. **Análisis estadístico:** Se utilizo estadística

descriptiva para variables demográficas, los datos obtenidos de HAM-D no tuvieron distribución normal por lo que se utilizaron pruebas no paramétricas, tomando la puntuación final de la escala HAM-D dividida entre la HAM-D inicial multiplicada por 100 se efectuó un análisis con U de Mann-Whitney, para comparar la efectividad antidepressiva de la amantadina contra la fluoxetina, en un sub-análisis se efectuó ANOVA de dos vías para comparar si había diferencias a lo largo del tiempo en la mediciones de HAM-D y Spitzer da calidad de vida. **Resultados:** se evaluaron 40 pacientes. No se encontró diferencias significativas entre amantadina y fluoxetina en la respuesta antidepressiva, ambos tratamientos disminuyeron la puntuación final de la HAM-D en mas del 50%, mejoro la calidad de vida y se observo una tendencia a mejorar el funcionamiento sexual con el uso de amantadina (Tab. 1,2,3. **Discusión:** el presente estudio constituye el primer ensayo clínico aleatorizado a nivel mundial, realizado para probar la efectividad antidepressiva de amantadina como monoterapia en depresión unipolar. **Conclusiones:** La amantadina mostró ser un fármaco efectivo como antidepressivo, con una tendencia a mejorar el funcionamiento sexual de los pacientes con depresión, en el presente estudio no se reportaron efectos adversos graves y la calidad de vida medida por la escala de Spitzer mejoro a lo largo del tratamiento antidepressivo. Ensayos clínicos con una muestra mayor hasta los 180 días deberán efectuarse

2. INTRODUCCIÓN

Importancia Actual de la depresión.

La Organización Mundial de la Salud (OMS ó WHO por sus siglas en inglés), lanza su informe global de salud, correspondiente al año 2001, bajo el título: “Salud Mental: Nuevo Entendimiento, Nueva Esperanza” (1). En el cual se pretende que la población mundial en general, especialmente los médicos, tomen nueva consciencia sobre este tipo de problemas. Con esto aumentar la atención de los servicios de salud a los enfermos mentales, en vez de considerarlos como padecimientos únicamente propios del psiquiatra y no ser tratados desde el primer nivel de atención. Este informe consta de cinco capítulos donde se explica los problemas de salud mental más comunes alrededor del mundo y se postulan planes de salud pública para su tratamiento.

En él informe se muestra que los trastornos del estado de ánimo, en particular la depresión, tiene una prevalencia de alrededor de un 10.4 % a nivel mundial, lo que concuerda con lo reportado por la Dra. Medina – Mora (2), que muestra una prevalencia de alrededor del 9.1% de este mismo padecimiento en México. Además según reportes de la OMS actualmente la depresión es la cuarta causa de días perdidos por enfermedad y una de las primeras dos causas de discapacidad a nivel mundial. Lo que implica que una gran parte de la población económicamente activa sufre de depresión, lo que se traduce en pérdidas económicas millonarias, además de la afección en la calidad de vida que ello implica. De esta manera en los últimos años, la investigación y los recursos destinados a las enfermedades mentales han sido reconocidos y beneficiados por los programas de atención de la salud pública. Lo que hace sumamente necesario que los conocimientos de las enfermedades mentales cambien del ámbito del especialista en salud mental, al conocimiento para la práctica diaria de la medicina general. En general los países desarrollados cuentan con distintos modelos de atención para este tipo de padecimientos,

pero los programas de atención de primer nivel si incluyen tratamientos para la depresión. Por otra parte los países en vías de desarrollo tienen graves problemas con la atención psiquiátrica; inicialmente por la falta de psiquiatras en la mayor parte de estos países. En EUA cada año aproximadamente 19 millones de personas (uno de cada 10 adultos) sufren depresión. Casi un 60% de éstas personas no obtienen la ayuda que necesitan, se estima que el 25% de los pacientes diagnosticados como depresivos cometen actos de suicidio y un 15% muere finalmente por este acto. En México la frecuencia de la depresión oscila entre 6 y 15% para la población general.

Tratamiento de la depresión.

El tratamiento disponible desde el punto de vista farmacológico ha enfocado su esfuerzo en el sistema de serotonina, los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina se han constituido en los medicamentos de primera línea, con una conocida seguridad y eficacia en el tratamiento de los síntomas característicos de la depresión.

La amantadina es una amina tricíclica que por sus características terapéuticas está indicada para el tratamiento de la influenza (gripe) y para el *Parkinson*; las últimas investigaciones mencionan que es eficaz para el tratamiento de hepatitis C en combinación de interferón, para el síndrome de fatiga crónica, demencia, esclerosis múltiple, en el tratamiento de pacientes con adicción a la cocaína así como para el tratamiento de la *depresión*; la FDA a la fecha ha aceptado la amantadina para usarse en la influenza y en *Parkinson*; el uso de éste fármaco en las otras enfermedades actualmente se encuentran en investigación.

La acción propuesta como antidepresivo se sustenta en que es un inhibidor de la recaptura de dopamina, serotonina y noradrenalina, es decir un fármaco dopaminérgico,

serotonérgico y noradrenérgico, que bloquea la actividad de la monoamino oxidasa A y el receptor NMDA.

En la búsqueda efectuada en la bibliografía internacional no se cuenta con reportes e investigaciones acerca de los beneficios de la amantadina como monoterapia en la depresión unipolar, en pacientes con este padecimiento, tampoco existen ensayos clínicos controlados.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Después de haber documentado los efectos de la amantadina sobre distintos receptores del sistema nervioso central. Destaca que algunos de sus mecanismos de acción están en relación directa con las vías que se han propuesto como un sustrato biológico para la depresión.

Los estudios en animales y en pacientes humanos parecen apoyar esta teoría. Sin embargo, no existe hasta el momento ninguna evidencia del uso de la amantadina como antidepresivo.

Por lo que mediante un ensayo clínico controlado doble ciego se busca determinar su eficacia en relación a un *estándar de oro*, como lo es la fluoxetina, en pacientes deprimidos de nuestra población de estudio.

3. ANTECEDENTES

Depresión Unipolar

Entre las enfermedades más comunes a nivel mundial, como mencionamos en la introducción se encuentran las mentales, especialmente la depresión, alcanzando una gran incidencia. La depresión es una enfermedad que modifica procesos mentales, generando problemas emocionales, psicológicos y sociales no sólo en los pacientes sino también en sus familiares (3).

La rutina diaria está llena de éxitos y fracasos. Pero cuando los fracasos (“bajas”) duran demasiado o afectan la capacidad para desempeñar las actividades habituales, es posible que se desarrolle una enfermedad común pero muy seria llamada depresión.

Un *trastorno depresivo* es una enfermedad que involucra el cuerpo, el humor y pensamientos. Esto afecta los hábitos alimenticios y del sueño, la autoestima y los pensamientos acerca de las personas y las cosas que lo rodean. Un desorden depresivo no es lo mismo que un sentimiento pasajero de tristeza. Las personas con depresión no pueden tranquilizarse por sí mismos y los síntomas pueden durar desde semanas hasta años (4).

La depresión afecta a cada persona de una manera diferente. Muchas personas solamente manifiestan algunos de los síntomas, los que pueden variar en severidad y duración. Para algunos, los síntomas se manifiestan en episodios cortos; para otros, pueden durar por mucho tiempo si no se da tratamiento. Tener algunos síntomas de depresión no significa que una persona está deprimida clínicamente. Por ejemplo, es normal que quien haya perdido un ser querido se sienta triste y no muestre interés en las actividades cotidianas. Si estos síntomas persisten por un largo período, entonces se puede sospechar que la tristeza se ha convertido en depresión. De igual manera, vivir con el estrés de la posibilidad de perder el empleo, de exceso de trabajo o de problemas económicos o

familiares, puede causar irritabilidad y pérdida de ánimo. Hasta cierto punto el sentirse así es simplemente parte de la vida. Pero si la persona siente estos síntomas por mucho tiempo y con mayor intensidad, y llega a afectarse también su vida cotidiana, entonces lo que parecería ser un cambio en estado de ánimo puede haberse convertido en una condición clínica (5-9).

Frecuencia

En EUA se han realizado estudios que demuestran que cada año aproximadamente 19 millones de personas (uno de cada 10 adultos) sufren depresión. Casi un 60% de estas personas no obtienen la ayuda que necesitan (10-13), se estima que el 25% de los pacientes diagnosticados como depresivos comenten actos de suicidio y un 15% muere finalmente por este acto (3).

En EUA se ha encontrado que la depresión tiene una tasa de prevalencia de 5 a 10% y el costo anual de la de este padecimiento se estimó para 1999 en 44 billones de dólares, lo cual incluye los costos directos (\$12.4 billones), los costos indirectos (ausentismos y pérdidas en la productividad) (\$23.8 billones) y los costos ocasionados por suicidios (\$7.5 millones). De los \$43.7 millones del costo total de la depresión en EUA, sólo \$890 millones son atribuidos al tratamiento antidepresivo (2%). Es decir que la mayoría de los costos son atribuibles a las consecuencias sociales y ocupacionales de la depresión no tratada (13).

Numerosos estudios epidemiológicos en México han establecido que la frecuencia de la depresión oscila entre 6 y 15 % para la población general. Un estudio realizado en 1995 reporta una prevalencia de 7.9% para habitantes de la Ciudad de México, cuyas edades oscilan entre los 18 y 65 años de edad.

Las cifras de prevalencia en México presentan un patrón más elevado de acuerdo al grupo de edad evaluado, por ejemplo, en niños en etapa escolar ha sido reportada hasta en 36%,

lo mismo sucede en adultos mayores, en quienes se presentan cifras similares. Por otra parte, la mayoría de los estudios transversales han establecido que existe una mayor prevalencia de depresión en mujeres (alrededor del 10%) en comparación con los hombres (6%) (14).

Estudios epidemiológicos han reportado que el 2.5% de los niños y el 8.3% de los adolescentes sufren depresión, en donde el riesgo de suicidio se incrementa en jóvenes adolescentes, sobre todo en aquellos que presentan otros desordenes de conducta y abuso de alcohol o sustancias (drogas) (15).

La depresión mayor se relaciona a otras enfermedades, del 40 al 65% de los pacientes presentan Infarto al Miocardio, 25% cáncer, entre 10 y 27% son pacientes con antecedentes de paro cardíaco, el 13% desordenes psiquiátricos (pánico), del 50 al 75% desordenes alimenticios (anorexia nervosa y bulimia) y un 32% abuso de sustancias (drogas) (16).

La ocurrencia de depresión ha sido reportada como una magnitud importante en el grupo de pacientes con alguna enfermedad crónico degenerativa como lo es la enfermedad de Parkinson y la diabetes mellitus, en la que resultan afectados alrededor de 40 a 70% de los pacientes. También ha sido observada en pacientes seniles que son atendidos en centros hospitalarios de segundo y tercer nivel, independientemente de su estado de salud. Ha sido demostrado que algunas enfermedades pudieran tener una co-morbilidad mayor con la depresión y así lo demuestra un estudio realizado en pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) en el que se encontró un porcentaje considerable de depresión (37.2%) (14).

Causas de la depresión

Diversos factores pueden intervenir para desarrollar depresión, dentro de los cuales se pueden mencionar:

- *Factores bioquímicos:* Se ha demostrado que la bioquímica del cerebro juega un papel significativo en los trastornos depresivos. La depresión se puede originar por la deficiencia de tres sustancias químicas en el cerebro (neurotransmisores), la serotonina, la dopamina y la norepinefrina (noradrenalina); esta ausencia es la responsable de ciertos síntomas de depresión, como son la ansiedad, irritabilidad y fatiga. (3, 5, 25).
- *Genética:* Existe un mayor riesgo de padecer depresión clínica cuando hay una historia familiar de la enfermedad, lo que indica que se puede haber heredado una predisposición biológica. Los pacientes con depresión mayor o desordenes bipolares, tienen altas posibilidades de heredar la enfermedad. Sin embargo, no todas las personas que tienen una historia familiar de la enfermedad. Esto sugiere que hay factores bioquímicos, o ambientales que producen estrés, y otros factores psicosociales (3, 5, 9, 17,18).
- *Personalidad:* Las personas con ciertas características tales como baja autoestima, facilidad para abrumarse por el estrés, aquellas que generalmente son pesimistas, sensación de falta de control sobre las circunstancias de la vida y tendencia a la preocupación excesiva presentan mayor vulnerabilidad a la depresión. Estos atributos pueden resaltar el efecto de las situaciones de estrés o interferir con la capacidad de enfrentarlas o reponerse de las mismas. La educación y las expectativas relacionadas con el género femenino pueden contribuir al desarrollo de estos rasgos. Aparentemente, los patrones de pensamiento negativo típicamente se establecen en la niñez o adolescencia. Algunos expertos han sugerido que la educación tradicional de

las niñas puede fomentar estos rasgos y posiblemente es un factor determinante en la alta incidencia de depresión en la mujer (3, 5, 9).

Tipos de depresión

Los desordenes depresivos tienen diferentes formas, en donde existen 3 categorías importantes, con variaciones en el número de síntomas, severidad y persistencia de la enfermedad.

1. Depresión mayor o grave, a veces también conocida como depresión unipolar o clínica, las personas tienen algunos o todos los síntomas por al menos 2 semanas. Con frecuencia los tienen por varios meses o más. Los episodios pueden ocurrir una, dos o varias veces en el transcurso de la vida de una persona. Interfiere con las habilidades en el trabajo, estudio, sueño, apetito, diversión y actividades de descanso. Es el tipo de depresión más común (15% de la población de EUA). Existen dentro de la depresión mayor otros tipos de ésta enfermedad.
 - a. Depresión mayor con síntomas atípicos, caracterizada por hipersomnia, ansiedad por comer, letargia y sensación de rechazo.
 - b. Depresión mayor con desordenes afectivos estacionales, se presenta a menudo en invierno debido a la falta de exposición a la luz solar. Los síntomas comunes son la ansiedad, letargia, hiperfagia e hipersomnia.
 - c. Depresión mayor en postparto, usualmente ocurre de 2 a 6 meses después del parto.
2. Depresión menor o distimia, los mismos síntomas están presentes de manera crónica y duran por lo menos 2 años. Las personas con distimia a menudo están faltos de ánimos y entusiasmo por la vida y viven sin júbilo y energía que casi parece ser una extensión natural de su personalidad. También pueden sufrir de episodios de

depresión grave. En EUA se tienen reportes que alrededor de 10ml. de la población presenta distimia. Pero en los adultos mayores es el tipo de depresión más común.

3. Desorden bipolar o maníacos-depresivos, no es tan común como las otras formas de depresión. Se presenta con mayor frecuencia en los adolescentes y adultos jóvenes. Se caracteriza por períodos de depresión que se alternan con episodios de manía que pueden ser rápidos y dramáticos, pero muchas veces son graduales.

En el episodio depresivo la persona puede tener ninguno o todos los síntomas y durante los episodios de manía, las personas pueden tornarse hiperactivas, eufóricas e irritables, causando problemas, desconcierto y vergüenza, afectando los pensamientos y el juicio del paciente. Un ejemplo es que pueden malgastar su dinero y hasta involucrarse en conducta sexual inapropiada. En algunas personas, con los episodios depresivos se alterna una forma más leve de manía, conocida como hipomanía. A diferencia de otros trastornos afectivos, las mujeres y los hombres tienen la misma vulnerabilidad a sufrir del trastorno bipolar; sin embargo, las mujeres con éste, tienden a tener más episodios de depresión y menos de manía o hipomanía. Este tipo de depresión afecta al 1% de la población de EUA. (3-18)

Tratamiento farmacológico de la depresión

La década pasada se caracterizó por un incremento considerable en los conocimientos sobre la farmacoterapia en el manejo de la depresión. Se avanzó mucho sobre la prevalencia, riesgo y curso de la depresión en la población en general, en los adultos mayores y en pacientes con enfermedades clínicas concomitantes, así como sobre las bases biológicas de la depresión.

El empleo de fármacos que poseen una eficacia demostrada para las enfermedades psiquiátricas comenzó a difundirse hacia mediados de la década de 1950. En la actualidad entre un 10 y un 20% de las recetas que se prescriben en EUA, son

medicamentos dirigidos a modificar procesos mentales, en especial para sedar o para alterar el tono afectivo, la forma de pensar o la conducta. Esta práctica se refleja tanto en la elevada frecuencia de alteraciones emocionales primarias como las casi inevitables reacciones psicológicas y sociales de personas que padecen enfermedades clínicas (19).

Existen varios tipos de antidepresivos que se usan en el tratamiento de los trastornos depresivos entre los que se encuentran los Inhibidores Selectivos de la Recaptura de Serotonina (ISRS), los Antidepresivos Tricíclicos (ADT) y los Inhibidores de la Mono Amino Oxidasa (IMAO). Desde 1988 se han introducido al mercado nuevos medicamentos antidepresivos en particular los agentes ISRS, que han logrado una importante porción del mercado de los agentes antidepresivos tradicionales en los EUA y también en México. (3-19)

Al igual que todos los medicamentos, los antidepresivos tienen efectos adversos y una relación de beneficio/riesgo que se debe evaluar para cada fármaco. Los efectos adversos pueden deberse a la acción específica sobre un receptor y por tanto, pueden ser dosis dependientes.

Por lo tanto la depresión es una enfermedad común que está generalmente subdiagnosticada, sub-tratada y asociada a otras enfermedades clínicas mayores y tiene por tanto, un alto costo social; lo que nos da como pauta originar nuevas investigaciones para poder encontrar un fármaco seguro y efectivo contra la depresión; y que por sus efectos y características químicas, la amantadina es un buen ejemplo para desarrollar nuevas investigaciones de lo cual no hay suficientes reportes y/o estudios.

Amantadina

Propiedades físico, químicas, farmacéuticas y formulación: La amantadina es un polvo cristalino blanco cuyo punto de fusión es entre 180° – 192° C, con un Pka de 10.1 y un

pH que se encuentra entre 3.0 y 5.0. Es fácilmente soluble en agua, alcohol y cloroformo, prácticamente insoluble en éter dietílico.

Contiene no menos del 98.5% y no más del 101.0% de clorhidrato de amantadina, calculado con referencia a la sustancia seca.

Al disolver 2gr de clorhidrato de amantadina en 10ml. de agualibre de bióxido de carbono, la solución es clara y prácticamente incolora. El tiempo de retención en cromatografía de gases es de aproximadamente 5.85 minutos.

Formulación: $C_{10}H_{17}NHCl$

Peso molecular: 187.71

Presentación: cápsulas 100mg, jarabe 50mg/5ml, tabletas de 100mg.

Estudios no clínicos: En el análisis *in Vivo* sobre el aclaramiento renal de amantadina en ratas a las cuales se les extirpó un riñón, se observó que el transporte de amantadina al punto más cercano del riñón y túbulos distales es dependiente de bicarbonato.

Después de una moderada diuresis, se administró a los animales modelo por *v.i.* amantadina [H^3] seguida de una rápida administración de una dosis de bicarbonato de sodio o solución salina fisiológica.

Amantadina es excretada por los riñones y una experimenta una secreción tubular renal. Después del metabolismo de amantadina un metabolito fue detectado en la orina. En ratas tratadas con bicarbonato la cantidad total de amantadina excreteada en la orina fue disminuida, mientras que la cantidad recuperada de metabolitos fue similar en los grupos estudiados de ratas. El tratamiento con bicarbonato causa un incremento sostenido de los niveles de bicarbonato en sangre, un ligero incremento del pH sanguíneo, y una disminución del aclaramiento amantadina/creatinina. Este estudio ha demostrado que cambios a corto plazo en la concentración de bicarbonato puede tener efectos significantes sobre la eliminación renal orgánica del catión. Junto con otras

demostraciones previas in vitro de la dependencia de bicarbonato en el transporte orgánico del catión, este estudio sugiere que la inhibición de bicarbonato de la secreción orgánica del catión por túbulos renales puede explicar las observaciones previas de que las dosis de bicarbonato disminuyen la excreción de amantadina por el riñón.

El clorhidrato de amantadina se ha reportado con efecto tóxico y teratogénico sobre el embrión en ratas a 50mg/kg/día, mientras que a dosis de 37mg/kg/día no tuvo efectos.

Estos efectos no fueron observados en conejos que recibieron 32mg/kg/día.

Mecanismo de acción

En lo que se refiere a la Enfermedad de Parkinson, el mecanismo de acción de está bien determinado. Las investigaciones revelan que la amantadina fundamentalmente tiene efectos sobre receptores dopaminérgicos, aumenta la respuesta dopaminérgica del SNC. Esta acción puede incrementar el almacenamiento de dopamina, serotonina y norepinefrina y por lo tanto inhibir la recaptura de éstos bloquea a la enzima monooxidasa A y al receptor NMDA.

La falta de dopamina en las células cerebrales juega un papel central como precursor de la Enfermedad de Parkinson y la depresión.

La amantadina puede proporcionar beneficios adicionales en pacientes que experimenten contraindicaciones o efectos adversos graves a la levodopa.

Farmacocinética

- *Absorción:* La amantadina es bien absorbida por vía oral. El nivel plasmático en estado estacionario con una dosis oral de 200mg es de 0.7 a 0.8 µg/ml; en adultos jóvenes; con niveles en líquido cefalorraquídeo del 60% de los del plasma y se obtienen concentraciones terapéuticas en secreciones respiratorias.

Aproximadamente el 90% es excretada sin cambios por la orina. El valor medio es de 12 a 18hrs incrementándose a 7 días en pacientes con daño renal severo. La hemodiálisis elimina menos del 5% de una dosis, siendo más eficiente la diálisis peritoneal, aunque debe ajustarse la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Los adultos mayores necesitan solamente la mitad de la dosis ajustada a su peso de la de amantadina necesaria para adultos jóvenes y así alcanzan valores plasmáticos mínimos equivalentes, de 0.3 µg/ml.

- *Distribución:* la amantadina se distribuye en saliva, leche materna y secreciones nasales, cruza la barrera hematoencefálica y placenta. Su V_{olD} es de 4.4±0.2 L/kg (pacientes con función renal normal) y 5.1± L/kg (en pacientes con falla renal).
- *Unión a proteínas:* Pacientes con función renal normal, aprox. 67% pacientes con fallas renales, aprox. 59%.
- *Biotransformación:* no se han identificado metabolitos.
- *Metabolismo:* alrededor del 10% de la dosis es metabolizado.
- *Tiempo de Vida media:* pacientes con función renal normal 11 a 15 horas; en adultos mayores, 24 a 29 horas; pacientes con fallas renales severas, 7 a 10 días; hemodiálisis, 24 horas.
- *Niveles sanguíneos:* pico máximo en 2 a 4 horas, aproximadamente 0.3 µg/ml, si la concentración excede de 1.0 µg/ml se considera un rango tóxico.
- *Excreción:* alrededor del 90% de la amantadina es excretada sin cambios en la orina, principalmente por excreción tubular. Una porción se elimina por la leche materna. El rango de eliminación por orina depende del pH (a pH ácido se incrementa la eliminación). El tiempo de vida media de eliminación en pacientes con función renal normal es alrededor de 24 horas y en aquellos con problemas renales puede eliminarse hasta en 10 días.

Indicaciones terapéuticas reportadas:

Por sus características terapéuticas la amantadina está indicada para el tratamiento de la influenza (gripe) y para el *Parkinson*; las últimas investigaciones mencionan que es eficaz para el tratamiento de la hepatitis C en combinación con el interferon, para el síndrome de fatiga crónica así como para el tratamiento de la depresión; la FDA a la fecha ha aceptado la amantadina para usarse en influenza y en Parkinson; el uso de éste fármaco en las otras enfermedades actualmente se encuentran en investigación.

Administración y dosis:

De acuerdo a los reportes de países en donde se ha llevado investigaciones con amantadina, proponen la administración por vía oral 100mg dos veces al día cuando se administra solo; y que se puede ajustar la dosis de acuerdo a la respuesta obtenida sin exceder 400mg/día, pero lo cierto es que no se ha definido la dosis adecuada para la EP y mucho menos para la depresión.

Interacciones con:

- Anticolinérgicos: produce alucinaciones, confusión, pesadillas, psicosis, retención urinaria, constipación, sequedad bucal y visión borrosa.
- Antihistamínicos: se aumentan los efectos secundarios de los antihistamínicos.
- Co-trimoxazol: disminuye la eliminación renal de la amantadina y provocar delirios y toxicidad.
- Clorfeniramina: se aumentan los efectos secundarios de clorfeniramina.
- Diuréticos tiazídicos: potenciación de la toxicidad de la amantadina: falta de coordinación motora, alucinaciones y edemas.

- Escopolamina y metamizol sódico (dipirona): existe el riesgo de aumento del efecto anticolinérgico de la asociación.
- Estimulantes del SNC: potenciación de los efectos sobre el SNC.
- Mequitazina: potenciación de los efectos secundarios antimuscarínicos.
- Ribavirina: posible potenciación de los efectos terapéuticos de la amantadina.
- Triamtereno: potenciación de la toxicidad de la amantadina: falta de coordinación motora, alucinaciones y edemas.
- Uso de bebidas alcohólicas: puede provocar alucinaciones, confusión, hipotensión y ligeros dolores de cabeza.

Reacciones adversas reportadas:

Las reacciones adversas que se han reportado en países que cuentan con un sistema de Farmacovigilancia son: más frecuentes (1-5%): fatiga, confusión, ansiedad, irritabilidad, anorexia, vómito, constipación, edemas; y raras(menos del 1%): leucopenia, neutropenia, dermatitis.

Contraindicaciones e indicaciones especiales

La amantadina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad al fármaco, a personas con glaucoma de ángulo cerrado.

Usar con precaución en pacientes con epilepsia, fallas cardíacas, edema periférico, enfermedades hepáticas, rash, deficiencia renal, hipotensión ortostática y en adultos mayores con enfermedades cardiovasculares.

En pacientes propensos a padecer insomnio, se debe de administrar varias horas antes de dormir.

En mujeres embarazadas no se recomienda su uso y se debe evaluar su administración siempre y cuando, los beneficios sean mayores a los riesgos.

La amantadina se excreta por la leche materna, por lo que no se debe administrar en lactancia.

La seguridad y efectividad en niños menores de 1 año de edad no se han establecido.

Los pacientes geriátricos son más susceptibles a sufrir efectos adversos neurológicos por lo que se recomienda reducir la dosis o dividirla en varias tomas al día.

Si la amantadina se prescribe para el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson ésta no debe de suspenderse en cualquier momento y bruscamente, ya que puede exacerbar las crisis de la Enfermedad de Parkinson.

La amantadina debe administrarse después de los alimentos para obtener mejor absorción del fármaco.

Internacionalmente desde los años 70's se han realizado investigaciones acerca de los efectos terapéuticos de la amantadina y en los últimos años los países desarrollados se han dedicado a investigar otras alternativas terapéuticas de la amantadina.

Por lo que es de gran importancia que en México se empiecen a realizar investigaciones en ésta área y poder identificar si la amantadina puede emplearse en pacientes mexicanos con Parkinson y con depresión además de proponer y establecer una farmacoterapia nueva en estos padecimientos. (28-42)

Farmacología no clínica

Muestras de orina de ratas tratadas con amantadina revelan dos picos de radioactividad, indicando el metabolismo del fármaco. El factor de retención (valor r_f) para el fármaco y su metabolito fueron de 0.67 y 0.53, respectivamente. Por análisis cromatográfico de

gases de muestras de orina, se confirmó que el metabolito identificado no fue acetilamantadina.

El aclaramiento de creatinina fue incrementado en ratas tratadas con amantadina que recibieron una administración de bicarbonato. El tratamiento solamente con amantadina no altera el aclaramiento de creatinina. El aclaramiento de creatinina con la administración de controles salinos no disminuye con el tiempo, indicando el mantenimiento de la función de filtración renal durante el periodo experimental.

El intervalo de aclaramiento renal de amantadina fue similar en los grupos de ratas tratadas con amantadina antes de la administración de bicarbonato. Después de la administración, el intervalo de aclaramiento renal de amantadina de 30 a 60% menos que los controles respectivos.

El promedio de aclaramiento renal de amantadina fue menor en los grupos tratados con bicarbonato (0.76 ± 0.04 ml/min/100gr) en comparación con los grupos de ratas tratadas con solución salina (1.16 ± 0.04 ml/min/100gr).

En grupos tratados con amantadina, la razón media de aclaramiento fue similar antes del tratamiento con bicarbonato y fueron 55 – 70% más baja después de su administración. La razón de aclaramiento total fue reducida con la administración de bicarbonato (1.62 ± 0.12) al ser comparada con la de ratas tratadas con amantadina y solución salina (2.97 ± 0.12). Similar al aclaramiento de amantadina, la razón de aclaramiento amantadina/creatinina disminuye con el tiempo después de la infusión de amantadina.

No fue posible una comparación directa entre aclaramiento de amantadina y el aclaramiento de la mayoría de estos metabolitos debido a la incapacidad para determinar las concentraciones del metabolito en plasma. Sin embargo, pudo realizarse al comparar las velocidades de excreción y la excreción total de amantadina y su metabolito.

Antes de la administración de amantadina, la velocidad de excreción urinaria de amantadina fue similar en ambos grupos y reducida después de la administración de bicarbonato, que es consistente con la disminución observada en el aclaramiento de amantadina. La excreción de amantadina total fue baja en las ratas tratadas con bicarbonato, al ser comparada con la de las ratas tratadas con amantadina más solución salina.

Después del tratamiento con bicarbonato, la velocidad de flujo urinario fue incrementada con el tiempo, probablemente debido al aumento de la concentración de Na⁺, y posteriormente se registró una estabilización de 60 – 100 µl/min.

La razón de aclaramiento amantadina/creatinina no fue correlacionada con un cambio en la velocidad del flujo urinario en ratas tratadas con amantadina plus solución salina y en ratas tratadas con amantadina plus bicarbonato después de iniciar la administración de bicarbonato.

Después de la administración de una dosis alta de bicarbonato, el bicarbonato en sangre fue incrementado a un nivel máximo de 34.6 ± 0.41 mM que fue aproximadamente 8mM mayor que en ratas tratadas con amantadina plus solución salina (26.9 ± 0.67 mM). El pH de la orina en ratas tratadas con amantadina plus solución salina se mantuvo constante y ligeramente ácido (6.6 – 6.8), mientras que el pH de la orina se volvió alcalino inmediatamente después de la infusión de bicarbonato y se mantuvo elevado (pH 8) en las ratas tratadas con bicarbonato.

Toxicología

Estudios de toxicidad reproductiva fueron realizadas en ratas y conejos. En ratas dosis orales de 50 y 100mg/kg mostraron ser teratogénicas.

El clorhidrato de amantadina ha presentado un grado bajo de toxicidad aguda en varias especies animales. Estudios de toxicidad subcrónica a dosis orales fueron llevados a cabo en ratas, perros y monos a dosis por encima de los 160, 30 y 100mg/kg, respectivamente. En estos presentaron evidencia de toxicidad específica. Estudio de toxicidad crónica con la administración a ratas y perros durante un periodo por encima de dos años a dosis orales por encima de los 160 y 80 mg/kg, respectivamente, no revelaron toxicidad específica.

Además, no se observó evidencia clara de un potencial carcinogénico. Considerando el diseño experimental de estos estudios, la última declaración, sin embargo, es de significancia dudosa.

En estudios únicos de aberración cromosomal se presentó un incremento de la incidencia de ruptura cromosomal. En ausencia de otros estudios relevantes de mutagenicidad, no se puede proporcionar ninguna evidencia concluyente con respecto a la cuestión del potencial mutagénico.

Han sido reportadas muertes por sobredosificación con clorhidrato de amantadina. La dosis crítica letal más baja reportada fue de 2 gramos. Debido a la sobredosificación con amantadina algunos pacientes presentaron intentos de suicidio. Este no es un antídoto específico para una sobredosificación de clorhidrato de amantadina. Sin embargo, el uso de fisostigmina administrada lentamente por vía intravenosa en una dosis de 1 – 2 mg ha sido reportado por ser efectivo en el control de toxicidad causada por el clorhidrato de amantadina. Para una sobredosificación crítica, las medidas de soporte generales han sido empleadas junto con lavado gástrico o inducción de vómito. La hemodiálisis no remueve cantidades significantes de clorhidrato de amantadina; en pacientes con disfunción renal, en 4 horas de hemodiálisis 7 – 15 mg fueron removidos después de una dosificación oral de 300mg. El pH de la orina se ha reportado influye en la velocidad de excreción del

clorhidrato de amantadina. La velocidad de excreción es incrementada rápidamente cuando la orina es ácida, la administración de fármacos que acidifique la orina puede incrementar la eliminación del fármaco del cuerpo. La presión sanguínea, el pulso, la respiración y la temperatura deben ser monitoreadas.

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Un infante expuesto a la administración de amantadina (100mg/día) por dos semanas durante el primer trimestre expresó tetralogía de Fallot y hemimelia tibial.

Efectos

- *Efectos hepáticos:* Amantadina causa raramente elevación reversible en pruebas de función hepática.
- *Efectos oculares:* Disminución de la resolución visual, dificultad de enfoque y midriasis.
- *Efectos respiratorios:* Amantadina puede causar disnea.
- *Efectos dermatológicos:* Despellajamiento de la piel, livedo reticularis (moteado azulado de la piel, usualmente en las piernas) y dermatitis eczematoide.
- *Efectos musculoesqueléticos:* Miastenia gravis

Los efectos adversos debidos a amantadina son frecuentemente de naturaleza leve y transitoria. Usualmente aparecen durante los 2-4 días de haber iniciado el tratamiento y desaparecen rápidamente 24-48 horas después de la discontinuación de amantadina. La relación directa entre dosis y la incidencia de los efectos adversos no ha sido demostrada; sin embargo, esta parece ser una tendencia para que se expresen dichos efectos con el incremento de la dosis.

Entre las más frecuentes se encuentran: visión borrosa, mareos e insomnio. Entre las menos frecuentes se encuentran: depresión, ansiedad, irritabilidad, alucinaciones,

confusión, anorexia, boca seca, constipación, ataxia, edema periférico, hipotensión ortostática, cefalea, somnolencia, alteraciones del sueño, diarrea y fatiga.

Entre las poco frecuentes están la falla cardíaca, psicosis, retención urinaria, disnea, rash cutáneo, vómito, debilidad, euforia, amnesia, hiperquinesia, hipertensión, edema y sensibilidad a la luz, dermatitis eczematosa e intentos de suicidio.

La incidencia de intentos de suicidio no es conocida y el mecanismo fisiopatológico no es aún entendido. Estos intentos han sido reportados en pacientes con o sin historial de enfermedad psiquiátrica. El uso de clorhidrato de amantadina puede incrementar problemas mentales en pacientes con un historial de trastornos psiquiátricos o de abuso de sustancias.

Farmacología

Aún cuando amantadina es conocida como un agente sintético antiviral, pero por sus acciones antiparkinsonianas, potenciando las respuestas dopaminérgicas del SNC está indicado para Enfermedad de Parkinson, en sus primeras manifestaciones. Actúa inhibiendo la recaptura de dopamina y norepinefrina, por lo que está indicado en la mejora de la sintomatología del mal de Parkinson, ofreciendo también una alternativa a los pacientes que se encuentran con inicio de efectos colaterales por levodopa.

Absorción: Amantadina es absorbida lentamente pero casi totalmente, tiene un biodisponibilidad de un 86 a 94%.

Las concentraciones pico en plasma de aproximadamente 250ng/ml y 500ng/ml son obtenidas dentro de 3 – 4 horas después de la administración única de 100mg y 200mg de amantadina respectivamente. Siguiendo la administración repetida de 200mg diariamente la concentración plasmática en un estado estacionario es establecida a 300ng/ml dentro de 3 días.

Distribución: amantadina es enlazada a las células sanguíneas en un 69 a 67%. En fluido cerebro espinal, representa 75% de concentración simultánea del suero. La concentración de amantadina en eritrocitos en voluntarios sanos normales es 2.66 veces mayor que la concentración en plasma. El volumen aparente de distribución (Vp) del fármaco 5 – 10kg, sugiere un extenso enlace a los tejidos. Esto disminuye con el incremento de la dosis. La concentración de amantadina en pulmón, riñón, hígado y bazo más alta que en la sangre.

El fármaco se acumula en las secreciones nasales después de varias horas.

Amantadina cruza la barrera sanguínea del cerebro; sin embargo no es posible cuantificarla en este evento.

Biotransformación: Amantadina es metabolizado a una proporción menor, principalmente por N – acetilación.

Eliminación: La vida media del fármaco en jóvenes adultos sanos es menor de 15 horas. (10 – 31 horas). El aclaramiento total del plasma es aproximadamente igual al aclaramiento renal (250mg/min). El aclaramiento renal de amantadina es mucho mayor que el aclaramiento de creatinina, sugiriendo una secreción tubular renal.

Seguridad y eficacia

Una cantidad considerable de pruebas sobre la efectividad de la amantadina se ha obtenido de ensayos no controlados, generalmente en pacientes con afecciones parkinsonianas distintas de la enfermedad de Parkinson idiopática. Sin embargo, un análisis riguroso de ensayos controlados con asignación aleatoria de amantadina revela que las pruebas sobre su eficacia y seguridad en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson idiopática son insuficientes.

Debido a la falta de pruebas, es imposible determinar si amantadina es una forma segura y efectiva de tratamiento de disquinesias inducidas por levodopa en pacientes con enfermedad de Parkinson.

El tratamiento con amantadina generalmente es bien tolerado. Sin embargo, su eficacia en la reducción de la fatiga en personas con EM no ha sido bien documentada y no existen pruebas suficientes como para hacer recomendaciones que guíen su prescripción. Es aconsejable (a) mejorar el conocimiento de los mecanismos subyacentes de la fatiga relacionada con la EM; (b) lograr el consenso sobre medidas de resultado de fatiga exactas, confiables y sensibles; (c) realizar ECA de buena calidad.

4. JUSTIFICACIÓN

Dentro de los criterios clínico-epidemiológicos que justifican la elaboración del presente trabajo anteriormente hemos abordado la gran importancia que la depresión tiene como causa de años de vida saludables perdidos, de la misma manera analizamos el impacto de los costos directos e indirectos en la economía en este caso de un país desarrollado como son los Estados Unidos de Norteamérica, en nuestro país estos estudios de costos no se han efectuado sin embargo los estudios epidemiológicos muestran que el comportamiento de la depresión en nuestra población es muy similar a la de ese país, lo cual significa que probablemente enfrentemos las mismas dificultades de tratamiento y de respuesta a los tratamientos establecidos.

Los medicamentos utilizados son una herramienta fundamental en la prevención, curación y prolongación de la vida del paciente si recordamos la alta tasa de suicidio en pacientes con depresión, los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina siguen siendo los psicofármacos más ampliamente prescritos dado su perfil de eficacia y seguridad. Sin embargo algunos efectos no deseables por ejemplo la disminución en la libido provocan que los pacientes disminuyan su adherencia terapéutica, otro punto importante es que la tasa de respuesta en los pacientes tratados con este tipo de fármacos aun sigue siendo moderada, esto ultimo puede estar en relación al perfil de síntomas depresivos, los cuales podrían tener respuesta variable de igual forma con el perfil farmacológico de cada sustancia usada como antidepresivo, por lo que la búsqueda de nuevas indicaciones en fármacos con actividad antidepresiva distante a la de los ISRS es deseable, siendo el caso de la amantadina, este fármaco dado su perfil sobre la receptación de diversas aminas biógenas y su efecto como antidepresivo coadyuvante con antidepresivos tricíclicos, bien podría tener por si misma un perfil antidepresivo mismo que intentamos probar en el presente ensayo clínico.

Los costos logísticos del presente ensayo clínico fueron cubiertos por Psicofarma S.A. de C.V. para una muestra total planeada de 40 pacientes, los pacientes son obtenidos de la consulta externa de Instituto Nacional de Neurología y neurocirugía MVS.

Por lo anterior consideramos que los Criterios Clínico Epidemiológicos como son la magnitud de la depresión, las trascendencia de la misma tanto desde el punto de vista médico, económico y social, así como la vulnerabilidad de la misma a ser modificada con el tratamiento propuesto son cumplidos por el presente estudio también se cumple con la factibilidad y la viabilidad del mismo.

5. **HIPÓTESIS**

- La amantadina es una alternativa terapéutica en los pacientes con depresión.
- La amantadina presenta ventajas terapéuticas sobre los otros fármacos existentes para tratar la depresión.
- Los pacientes que consumen amantadina presentaran menos efectos adversos y en menor gravedad en comparación con los medicamentos tradicionales que se utilizan en la depresión.
- Los pacientes con depresión que consumen amantadina mejorarán su calidad de vida.

6. OBJETIVOS

6.1.General

OBJETIVO GENERAL

Evaluar el efecto terapéutico de la amantadina en pacientes con depresión, en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez (INNNMVS), México.

6.2.Específicos

- Comparar la efectividad antidepressiva de la amantadina contra fluoxetina en los pacientes seleccionados
- Determinar el régimen terapéutico de la amantadina en pacientes con depresión.
- Analizar las ventajas terapéuticas de la amantadina en el tratamiento de la depresión.
- Contribuir a la terapéutica con un nuevo fármaco que puede emplearse en la depresión.
- Analizar la relación costo/beneficio del tratamiento con amantadina.
- Proponer la incorporación de la amantadina como una alternativa en la terapéutica de la depresión.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO.

Se efectuó un ensayo clínico controlado, aleatorizado y doble ciego.

SUJETOS.

A. Criterios de inclusión.

- a. Se incluyeron pacientes ambulatorios de ambos sexos; mayores de 18 años de edad.
- b. El diagnóstico de trastorno depresivo mayor, se efectuó de acuerdo a criterios del DSM-IV, mediante el empleo de la entrevista diagnóstica estructurada (Mini Neuropsychiatric Interview).
- c. Se consideró una puntuación mínima de 20 puntos en la escala de Hamilton de depresión, durante la visita de escrutinio.
- d. A todos los participantes les fue leído, y firmaron después de haber comprendido adecuadamente los procedimientos del estudio, sus derechos, obligaciones, y fueron aclaradas todas sus dudas mediante la carta de consentimiento informado. Se hizo énfasis en que podían abandonar el estudio en cualquier momento sin ninguna razón de por medio, sin ningún tipo de penalización, continuando su atención en el INNN MVS de la misma forma en que se efectúa de manera regular a los pacientes del mismo.
- e. Se incluyeron participantes con la capacidad intelectual suficiente, a juicio del investigador, para entender la naturaleza del estudio y seguir las instrucciones del mismo.
- f. En el caso de las mujeres con potencial fértil, se les pidió una prueba de embarazo de beta-GCH negativa durante el período de evaluación previo al estudio, y usar

una forma de anticoncepción médicamente aceptable: anticoncepción oral, dispositivo intrauterino o métodos de barrera (en este último caso, se recomendó una combinación de métodos).

B. Criterios de exclusión.

- a. Hipersensibilidad conocida a la fluoxetina o a la amantadina.
- b. Enfermedad medica adicional al problema psiquiátrico que a juicio del investigador, hubiese puesto en riesgo la vida del paciente o hubiese sido capaz de impedir la conclusión del estudio.
- c. Que tuvieran antecedentes o presencia de enfermedad hepática o renal clinicamente significativa.
- d. Presencia de depresión mayor con síntomas psicóticos.
- e. Presencia de cualquier trastorno del eje I adicional al trastorno depresivo mayor.
- f. Ideación o conducta suicida de tal magnitud que deban emplearse precauciones en contra del suicidio.
- g. Uso de cualquier otro fármaco antidepresivo en los días anteriores a la visita de escrutinio, que haya producido una respuesta terapéutica en el paciente, si se han empleado antidepresivos u otros fármacos psicotrópicos en el paciente, sin respuesta terapéutica, el paciente podrá ser incluido en el estudio, pero tales fármacos deberán discontinuarse y entrar a un período de lavado de dos semanas.
- h. Los pacientes que hubiesen recibido fluoxetina y no reportaron respuesta a la misma, fueron excluidos del estudio.
- i. Presencia de embarazo o lactancia.

C. Criterios de eliminación:

- a. Fueron eliminados los sujetos que presentaron empeoramiento de la sintomatología depresiva que no pueden manejarse con los procedimientos del estudio, especialmente en el caso de pensamientos suicidas e intentos de suicidio que requirieron de precauciones contra esta situación clínica grave.
- b. Los sujetos que desarrollaron complicaciones médicas durante el desarrollo del estudio que a juicio del clínico tratante puedan poner en peligro la seguridad del paciente o su capacidad para concluir el estudio.

MEDICIONES.

- A. Diagnóstico: Se utilizará la entrevista MINI, para determinar la presencia de depresión, de acuerdo a los criterios del DSM-IV.
- B. Eficacia: Se utilizará la escala de Hamilton para depresión (en la versión de 17 ítems). Se considerará que existe una respuesta antidepresiva cuando se presente una disminución de 50% o más con respecto a la puntuación inicial. Se considerará que existe una remisión cuando la puntuación en la escala de Hamilton sea igual o menor de 7 puntos.
- C. Seguridad. Se utilizará un formato *ad hoc* para el registro de los eventos adversos.
- D. Calidad de vida. Se utilizará la escala de Calidad de vida de Spitzer.

Día -7	Día 0	Día 7	Día 14	Día 28	Día 56	Día 84
Cita 1	Cita 2	Cita 3	Cita 4	Cita 5	Cita 6	Cita 7
Historia clínica	HAM-D	HAM-D	HAM-D	HAM-D	HAM-D	HAM-D
Examen físico	Spitzer	Spitzer	Spitzer	Spitzer	Spitzer	Examen físico
MINI						Spitzer
HAM-D						ASEX
Spitzer						
ASEX						

PROCEDIMIENTO.

- A. Los pacientes serán seleccionados como candidatos al estudio en la consulta externa del INNN, de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión.
- B. En visita de escrutinio, se definirá si los pacientes pueden participar en el estudio. En tal caso, se realizará la lectura y firma del consentimiento informado.
- C. Se asignará de manera aleatoria al paciente dentro del tratamiento experimental y el tratamiento de comparación:

Tratamiento experimental

Amantadina.

Dosis A: 50 mg

Dosis B: 100 mg

Dosis C: 200 mg

Tratamiento de comparación.

Fluoxetina.

Dosis A: 10 mg

Dosis B: 20 mg

Dosis C: 40 mg.

- D. Vía de administración, dosis, posología: Durante los primeros tres días del estudio (a partir de la fase de baseline), se utilizará la dosis A (de cualquiera de esos dos tratamientos). Del 4º al 7º día se utilizará la dosis B, y a partir de ese momento, el clínico tratante podrá utilizar la dosis C si considera que existe una falta de eficacia, en cuyo caso puede mantener el paciente en esa dosis por el resto del estudio, o bien disminuir a la dosis B en el caso de que aparezcan eventos adversos que, a juicio clínico, se consideren relacionados con la administración del tratamiento. La dosis se administrará por vía oral, en un horario fijo matutino, antes de la ingesta de alimentos.
- E. Tratamiento concomitante: Quedará prohibida la administración de otros fármacos psicotrópicos durante la realización del estudio, con la excepción de loracepam. Si el paciente requiere de la administración de otros fármacos a juicio clínico deberá ser excluido del estudio. El uso de loracepam se autoriza para el manejo de

ansiedad e insomnio, en dosis de 1 a 6 mg/día. Con dosis máximas de 2 mg cada 6 hrs.

- F. Tratamiento tras la terminación del estudio: Si el paciente cumplió los criterios para una respuesta antidepresiva o un remisión, se continuará con el tratamiento establecido por los tiempos recomendados, a juicio clínico, y esto no se considerará parte del estudio, para fines del análisis. Si el paciente no cumplió los criterios de respuesta o remisión, se utilizará otro tratamiento antidepresivo de acuerdo con el juicio del medico tratante.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

- A. Se calculo el tamaño de la muestra de 20 pacientes por grupo terapéutico.
- B. Se analizaron las variables a través de comparación de medias, pruebas paramétricas y no paramétricas, distribución, chi cuadrada y todas las herramientas necesarias para poder obtener la dosis terapéutica optima en el tratamiento de la depresión.
- C. Se efectúo ciego. Utilizamos estadística descriptiva para variables demográficas, los datos obtenidos de HAM-D no tuvieron distribución normal, usamos por esto pruebas no paramétricas, la puntuación final de la escala HAM-D fue dividida entre la HAM-D inicial multiplicada por 100 se efectúo un análisis con U de Mann-Whitney, para comparar la efectividad antidepresiva de la amantadina contra la fluoxetina, en un sub-análisis se efectúo ANOVA de dos vías para comparar si había diferencias a lo largo del tiempo en la mediciones de HAM-D, Spitzer de calidad de vida.

CONSIDERACIONES ETICAS.

Se realizo la lectura y la firma de la carta de consentimiento informado antes de realizar cualquier maniobra al paciente.

Se respetaron todas las consideraciones del comité de ética del Instituto y de la SSA; proyecto aprobado por el comité de ética del INNN; como son consentimientos por escrito; tratamiento gratuito, seguro de vida y gastos médicos entre otros.

8. RESULTADOS

Se enrolaron 49 pacientes, 40 mujeres (81.6%) y 9 hombres (18.36%) en el presente ensayo clínico controlado el promedio de edad fue de 49 años de edad, el rango de edad se encontró entre los 20 y los 74 años de edad con una media de 39.82 años. El 24(48.7%) de los pacientes recibieron amantadina como tratamiento y 25(51.0) de los mismos recibieron fluoxetina.

La escolaridad fue: 12(24.5%) pacientes cursaron hasta nivel primaria, 9(18.5) nivel secundaria, 11(22.6%) preparatoria o equivalente, licenciatura 17(34.3%).

De los pacientes que ingresaron al estudio 32.7% (16) no habían cursado con episodios depresivos por lo que este represento el primer episodio depresivo de sus vidas, 62.1% (31) habían tenido episodios de depresión previos, 5.2% tuvimos la sospecha de que habían tenido episodios depresivos previos.

De los 49 pacientes que ingresaron al estudio fueron analizados 39 pacientes. La tasa de discontinuación fue similar para ambos grupos de tratamiento por lo que no hubo diferencia estadísticamente significativa, la tasa de abandono del ensayo clínico fue del 20% del total de la muestra que fue reclutada para participar en el estudio.

Como se comento en el análisis estadístico este se efectuó de manera cegada, utilizamos estadística descriptiva para variables demográficas, los datos obtenidos de HAM-D no tuvieron distribución normal, usamos por esto pruebas no paramétricas, la puntuación final de la escala HAM-D fue dividida entre la HAM-D inicial multiplicada por 100 se efectuó un análisis con U de Mann-Whitney, para comparar la efectividad antidepresiva de la amantadina contra la fluoxetina, en un sub-análisis se efectuó ANOVA de dos vías para comparar si había diferencias a lo largo del tiempo en la mediciones de HAM-D, Spitzer de calidad de vida.

No se encontró diferencia significativa entre amantadina y fluoxetina en la respuesta antidepresiva, ambos tratamientos disminuyeron la puntuación final de la HAM-D en más del 50%, mejoró la calidad de vida, se observó una tendencia a mejorar el funcionamiento sexual con el uso de amantadina sin embargo esta tendencia no es estadísticamente significativa, la muestra para darle mayor poder estadístico para confirmar o rechazar esta tendencia deberá ser mayor en próximos ensayos clínicos. (Tab.1 y 3, Graf.1).

No fueron reportados efectos adversos graves con ambos antidepresivos, en su mayoría los pacientes que descontinuaron fue por mejoría y reintegración a sus actividades cotidianas.

En la visita cuatro dos pacientes de cada grupo de tratamiento habían presentado empeoramiento de los síntomas depresivos por lo que salieron del estudio para iniciar con otro plan terapéutico acorde a los síntomas que presentaban.

Tabla 1. Muestra la mejoría en la puntuación total de la HAM-D, en la visita inicial, a los 7, 21 y 49 días de seguimiento, observándose mejoría en más del 50% de los síntomas depresivos para ambos tratamientos, sin diferencia significativa.

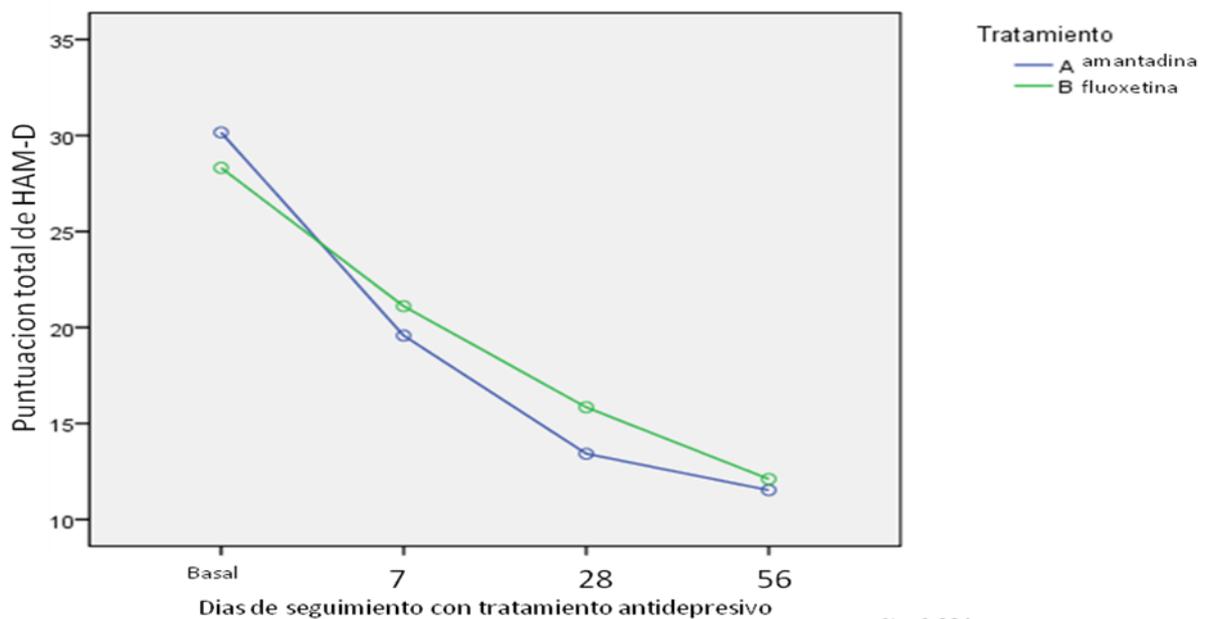


Fig. 0.234

Gráfica 1. muestra el porcentaje de mejoría de los síntomas de funcionamiento sexual de escala de Arizona donde observamos una tendencia de la amantadina a mejorar el funcionamiento sexual de los pacientes tratados comparado contra fluoxetina, sin diferencia estadísticamente significativa.

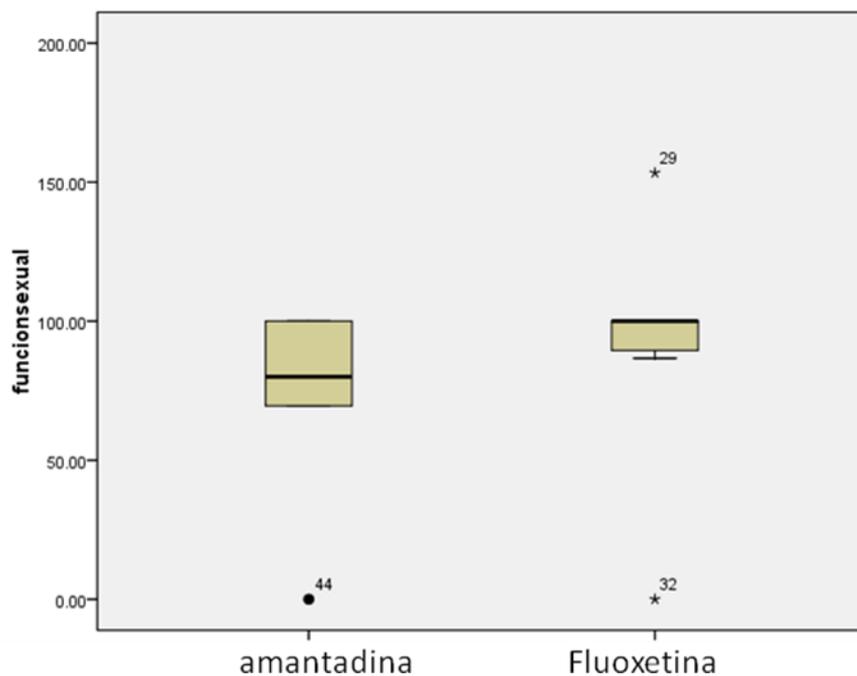
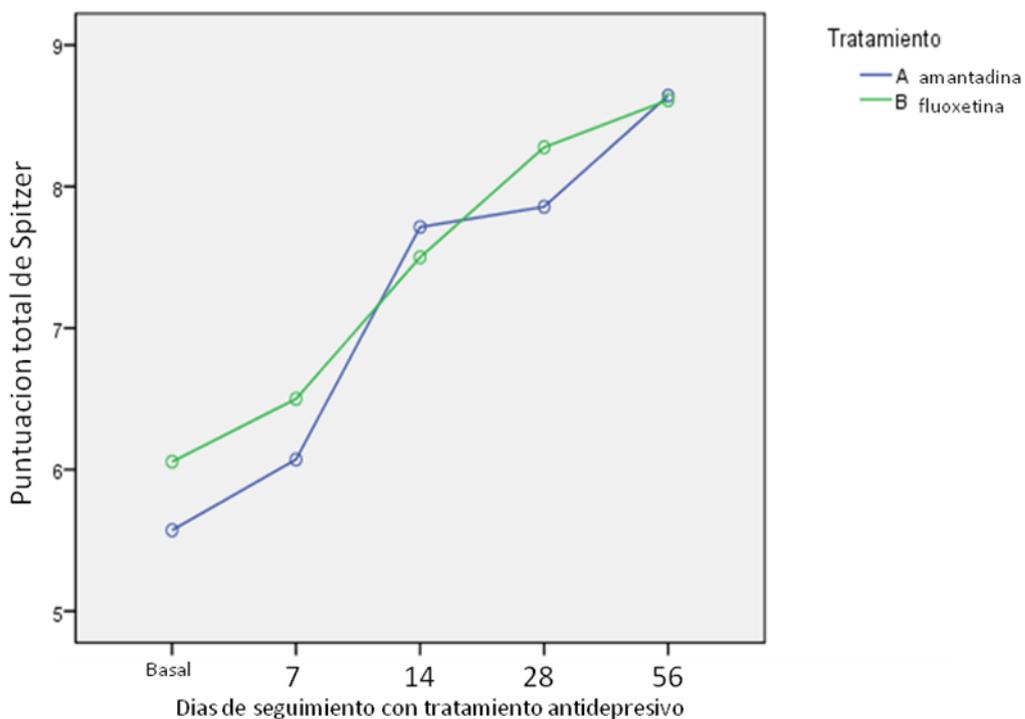


Tabla 2. Muestra la mejoría en la puntuación total de la escala de Calidad de vida de Spitzer, en la visita inicial, a los 7, 14, 28 y 56 días de seguimiento, observándose mejoría de la percepción de calidad de vida reportada por los pacientes para ambos tratamiento, sin diferencia significativa.



Sig. 0.576

9. DISCUSIÓN

En 1993 en el INNN MVS (33), laboratorio de neuroquímica, Rojas y cols. Reportan en un modelo animal de Parkinson con MPTP, el incremento de Dopamina en el estriado de los ratones en un 34%, con lo cual inicia el interés en nuestro grupo con los posibles efectos clínicos de dicho fármaco.

En el 2003 Rogoz Z.(34) reporta un experimento con ratas en las que observa el efecto de la combinación de tratamiento con imipramina y amantadina en los receptores D2 y D3 cerebrales, en este estudio se analizó el efecto de amantadina(10 mg/kg) e imipramina 5 y 10 mg/kg) administrados de manera separada y en conjunto, en dosis simples y repetidas, sobre los receptores D2 y D3, de dopamina en los cerebros de ratas, concluyeron que la amantadina dada de manera repetida no induce cambios estadísticamente significativos en la unión al receptor D3, sin embargo la administración repetida de amantadina e imipramina induce la regulación a la alta de los receptores de dopamina D2 y D3 en el cerebro de la ratas del experimento, este efecto podría explicar la acción sinérgica observada en los estudios de conducta que envuelven la neurotransmisión dopaminérgica.

El mismo grupo en 2004 (35) reporta un experimento en donde estudiaron el efecto sinérgico de imipramina y amantadina en la prueba de nado forzado en ratas, analizando los aspectos conductuales y farmacocinéticos en dicha prueba, dado que los estudios previos como se ha comentado sugerían una posible implicación de los efectos en los resultados por el rol que juegan los receptores dopaminérgicos y α 1-adrenergicos en la respuesta conductual en el nado forzado en ratas, en este experimento se observó el efecto del sulpiride (antagonista de los receptores D2,D3) y prazosin (antagonista de los receptores α 1-adrenergicos), para observar que efecto tenían sobre los resultados en ratas a las cuales se les administró amantadina sola o en combinación con imipramina, antes de efectuar la prueba de nado forzado, se midió además el metabolito de imipramina -

desimipramina- en plasma y cerebro de rata. El manejo conjunto de imipramina y amantadina proporciono un fuerte efecto “antidepresivo” a las ratas durante la prueba, el prazosin y el sulpiride inhibieron este efecto, por lo que se pudo concluir que la administración conjunta de Imipramina y amantadina tienen un efecto sinérgico en los receptores D_{2,3} y α ₁-adrenérgicos, en la prueba de nado forzado, en el mismo estudio se corrobora que el efecto farmacocinético entre amantadina e imipramina no incrementa los niveles plasmáticos de ambos medicamentos en suero y en tejido cerebral de la ratas sometidas al experimento, dichas mediciones se efectuaron una hora después de haber sido sometidas a nado forzado.

En el 2004 (33) un grupo polaco con Rogoz Z. y cols. Reporta el efecto de la administración conjunta de imipramina y amantadina en paciente con depresión unipolar resistente al uso de fármacos tricíclicos, en este estudio a 12 pacientes después de 2 semanas de lavado de los antidepresivos previamente usados, fueron tratados con imipramina dos veces al día en un rango de 100/150mg/día por seis semanas, posteriormente iniciaron con la administración de amantadina en un rango de 100-150mg/día dos veces al día de manera conjunta con imipramina se mantuvo el tratamiento por seis semanas, posteriormente se suspendió el uso de amantadina por 2 semanas quedando durante estas solo el tratamiento con imipramina. La medición de la depresión se efectuó con la escala de Hamilton y la de Beck para depresión, los hallazgos de este estudio fueron que durante el tratamiento coadyuvante se redujeron significativamente ambas escalas, en comparación al periodo previo al inicio del tratamiento y durante el periodo de lavado, los hallazgos farmacocinéticos que reportaron es que la amantadina no modificada significativamente las concentraciones plasmáticas de imipramina y su metabolito desimipramina, por lo que en este estudio podemos encontrar como primer antecedente que la amantadina tiene propiamente un efecto antidepresivo en la depresión

unipolar, ya que al parecer la modificación en los síntomas depresivos no se debió como en otras maniobras a la potencialización del efecto farmacocinético del antidepresivo ya demostrado como tal como sería el caso de manejo coadyuvante con carbamazepina, ácido valproico etc. Ya que los niveles plasmáticos de imipramina y desimipramina no se modificaron significativamente como se había mencionado, por lo que podemos considerar la disminución de los síntomas depresivos en relación al uso de la amantadina fueron directamente relacionados con los mecanismos de acción de dicho fármaco propiamente dicho.

Los estudios anteriormente mencionados nos llevaron a proponer que la amantadina podría tener un efecto antidepresivo por sí misma en pacientes que cursen con el diagnóstico de depresión unipolar, por lo que llevamos a cabo el presente ensayo clínico, esta hipótesis se comprueba al momento en que como mencionamos en los resultados tuvimos la misma eficacia antidepresiva con amantadina cuando la comparamos contra fluoxetina, en este sentido el posible efecto antidepresivo en el caso de la amantadina podría estar en relación con el incremento de la actividad de dopamina en el grupo de pacientes tratados con amantadina ya que como observamos también existe una tendencia a mejorar el funcionamiento sexual en dichos pacientes, este efecto se vio disminuido por el tamaño de la muestra, por el otro lado con la fluoxetina pudimos observar una tendencia a no observarse cambios en el funcionamiento sexual, dicho funcionamiento sexual se encontraba ya alterado antes del inicio del ensayo en este grupo de pacientes, esta falta de cambio en dichos síntomas se encuentra dentro de lo esperado en virtud de que los ISRS (fluoxetina) tienen dentro de sus efectos adversos no graves ya conocidos disminución en la libido y retardo en la eyaculación por el efecto serotoninérgico hipotalámico ya conocido, esta diferencia de respuesta en los síntomas entre fluoxetina y amantadina nos orienta a diseccionar desde el punto de vista farmacológico los posibles

mecanismo neuroquímicos que explican los efectos antidepresivos de la amantadina, por lo que posiblemente el efecto antidepresivo que observamos en el presente ensayo con amantadina este en relación con la actividad dopaminérgica. Sin embargo se han reportado tres casos de pacientes que han desarrollado síndrome serotoninérgico en pacientes con insuficiencia renal y uso de amantadina, sin embargo es importante señalar que este efecto se debió probablemente al incremento de niveles tóxicos de otros fármacos serotoninérgico que se encontraban tomando los pacientes en conjunto con el incremento toxico de amantadina dado el poco aclaramiento renal de la misma en este grupo de pacientes con falla renal ya que debemos recordar que el 90% de amantadina se elimina por vía renal, por lo que el uso de amantadina y medicamentos serotoninérgico podría estar proscrito en pacientes con insuficiencia renal.(37) Actualmente se encuentra en boga el estudio de las implicaciones de los receptores AMPA en la depresión, específicamente el uso de medicamentos antagonistas de los receptores de NMDA se han sugerido con cierto efecto similar a los antidepresivos clásicos, por lo que la amantadina podría representar un fármaco con un mecanismo de acción muy interesante por un lado la acción serotoninérgica, dopaminérgica y noradrenérgica caracterizada ya en estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos, y el efecto antagonista sobre los receptores de NMDA también ya conocido pero últimamente propuesto como un posible mecanismo antidepresivo.

La evidencia preclínica y clínica demuestra que los estresores vitales contribuyen, provocan o exacerbaban los estados depresivos por lo que se ha propuesto que una falla en la adaptación celular al estrés que podría ser percibido como incontrolable del cual no es posible escapar podría estar muy unida al desarrollo de depresión.(38) La activación de los receptores de NMDA podría ser el requisito indispensable para la potenciación de largo plazo a nivel hipocampal y el desarrollo del modelo de “indefensión aprendida” en

los animales de experimentación, lo cual traslapado se traduce a los seres humanos guardadas las distancias en un modelo de depresión, por lo que los antagonistas de los receptores de los NMDA han tenido efecto en disminuir la indefensión aprendida, con estudios del modelo de nado forzado y suspensión de la cola, de manera interesante además estos fármacos parecen tener un efecto dosis dependiente, por lo que el incremento de la dosis de amantadina a largo plazo en futuros ensayos clínicos podrían darnos mayor respuesta antidepresiva en los pacientes estudiados, sin embargo un riesgo relacionado con este mecanismo de acción es la inducción de psicosis, este efecto a sido ya reportado ya con amantadina por lo que pacientes con depresión psicótica, podrían no beneficiarse del uso de la misma, o bien el grupo de pacientes mayores de 65 años de edad los cuales tienen mayor riesgo de desarrollar este tipo de depresión podrían tampoco beneficiarse del mismo, esto será necesario explorarse en nuestra población ya que dicho grupo de edad fue excluido del presente ensayo clínico. La psicosis es un efecto no deseado grave en el uso de fármacos antidepresivos, sin embargo el reporte de la misma con el uso de amantadina nos corrobora el efecto de la misma sobre los receptores de los NMDA, por lo tanto confirma el posible mecanismo de acción sobre los mismos lo cual confiere la actividad antidepresiva encontrada en el presente ensayo para amantadina.

El perfil antidepresivo farmacocinético y farmacodinámicas de la amantadina se comprueba con la similar respuesta en la reducción de síntomas depresivos que mostro comparada con fluoxetina observándose respuesta antidepresiva en la primera semana de uso al igual que fluoxetina, el efecto placebo fue eliminado en el presente estudio al mantenerse la respuesta antidepresiva ya conocida con fluoxetina por mas de 8 semanas continuas de uso, siendo similar para el grupo de amantadina por lo que podemos inferir que la respuesta antidepresiva del grupo de amantadina al igual que el de fluoxetina no

fue debida al efecto placebo del seguimiento continuo, que se observa en los ensayos clínicos que han utilizado placebo como control.

10.CONCLUSIONES

Este ensayo clínico constituye el primer ensayo clínico aleatorizado a nivel mundial, para probar la eficacia antidepresiva de amantadina como monoterapia en pacientes con depresión unipolar.

La amantadina mostró ser un fármaco tan efectivo como la fluoxetina como antidepresivo.

La amantadina al igual que la fluoxetina mejoro la calidad de vida de los pacientes del presente ensayo clínico que fueron tratados con la misma.

Observamos una tendencia de amantadina a mejorar el funcionamiento sexual de los pacientes que la recibieron, esto puede traducir el principal, mecanismo de acción de la amantadina el cual podría encontrarse como principalmente en relación a la actividad dopaminérgica, este mecanismo ya ha sido bien demostrado en los ensayos donde se utiliza amantadina como medicamento coadyuvante dopaminérgico en la enfermedad de Parkinson.

Un posible mecanismo múltiple podría explicar la eficacia antidepresiva de la amantadina observada en el presente ensayo clínico, por los efectos de incremento de la actividad de las aminas biógenas conocida para amantadina, en adición al antagonismo sobre los receptores de NMDA, como un novedoso mecanismo propuesto por diversos autores en la implicación de este receptor en el desarrollo de alteraciones biológicas en la depresión y la ansiedad.

La actividad dopaminérgica también se corrobora por la psicosis inducida por amantadina reportada en pacientes con enfermedad de Parkinson, sin embargo ensayos clínicos para observar la seguridad en poblaciones especiales, específicamente en el grupo de edad de 65 años o más son necesarios.

La amantadina mostro ser eficaz como antidepresivo con mínimos efectos secundarios, no se reporto ningún efecto adverso grave en ninguno de los grupos estudiados.

La discontinuación en ambos grupos de tratamiento, fue similar así mismo no se observo que la respuesta antidepresiva de la amantadina se debiera al fuera efecto placebo reportado en los ensayos clínicos.

11.RECOMENDACIONES

Ensayos clínicos enfocados a la mejoría del funcionamiento sexual en los pacientes deberían ser realizados.

Estudios multicéntricos deberían realizarse para corroborar la eficacia antidepresiva demostrada por amantadina en el presente ensayo clínico.

Ensayos clínicos comparando la eficacia antidepresiva de amantadina con el grupo de antidepresivos atípicos como el bupropion, los tricíclicos, y otros antagonistas de los receptores de NMDA deberían ser conducidos.

Disminuir la tasa de discontinuación en futuros ensayos sería deseable.

Estudios comparativos contra terapia cognitivo conductual deberían ser conducidos.

Otros síntomas depresivos como el insomnio, el apetito, deberían ser analizados como medidas de cambio y mejoría en los ensayos que pretendan corroborar la actividad como antidepresivo de la amantadina, ya que mediciones como la polisomnografía podrían ser efectuadas con las consecuentes interpretaciones biológicas derivadas de cambios posible.

Diseños experimentales deberían se realizados para definir con mayor precisión los mecanismos subyacentes del mecanismo antidepresivo de la amantadina.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. The World Health Report, Mental Health: New Understanding, New Hope. Geneva, Sweden : s.n., 2001.
2. Prevalencia de Trastornos Mentales y Uso de Servicios: Resultados de la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica en México. Medina-Mora M., et al. 4, México : s.n., 2003, Salud Mental, Vol. 26.
3. Herfindal ET, Gourley DR, (1988) Clinical Pharmacy and Therapeutics. Fourth Edition. William and Wilkins. Pp. 593-603.
4. Secretaria de salud de México, Parkinson. 2002
5. Keith Wheatley, Rebecca Store, Carl Clarke. (2002) BMJ 2002; 324: 1508-11.
6. InSCIght. (1997) Washington, D.C. 29 April.
7. Somerset Pharmaceuticals, Inc, Milan Laboratories Inc. (1997) What Happens in Parkinson Disease.
8. Somerset Pharmaceuticals, Inc, Milan Laboratories Inc. (1997) How our brain controls our movement.
9. Brailowsky Simón (2002) Agentes antiparkinsonianos. Cap XIV. FCE, México.
10. Kaplan and Sadock's (1994) Synopsis of Psychiatry. Tome I. Seventh Edition. Williams and Wilkins. P. 87-89, 125-149.
11. Kaplan and Sadock's (1994) Synopsis of Psychiatry. Tome I. Seventh Edition. Williams and Wilkins. P. 87-89, 516-555.
12. Altagracia M, Kravzov J, Ríos C, et al. (1996) Método por CLAR para el monitoreo terapéutico de antidepresivos tricíclicos y fluoxetina. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. 27 (6): 14-17.
13. Department of Health and Human Services. (2000) Public Health Service. National Institutes of Mental Health. NIMH. "Depression".
14. National Mental Health Association. NMHA. (2001) "Clinical depression" October.
15. American Psychiatric Association. Public Information. "Depression". 1998.
16. National institutes of Mental Health. NIMH. "Older Adults: Depression and Suicide Facts" January 2001.
17. U.S. Public Health Service. Mental Health: a report of the surgeon general. "Depression in older adults". November 2001.
18. National institutes of Mental Health. NIMH. "If you're over 65 and feeling depressed: treatment brings new hope" February 2000.

19. Department of Health and Human Services. (2000) Public Health Service. National Institutes of Mental Health. NIMH. "Depression. Lo que toda mujer debe saber". Agosto 2001.
20. National Institutes of Mental Health. NIMH. "Depression Research" January 2000.
21. The essential Guide to Prescription Drugs. "Depression". 1995.
22. FDA. Depression Epidemiology. November 2001.
23. (19)Altagracia M, Kravzov J. (2000) Fármacos con Acción sobre el sistema nervioso central. Depresión y agentes antidepresivos.
24. SSA. Sistema Nacional de vigilancia epidemiológica. Epidemiología. "Epidemiología de la depresión en México.
25. National institutes of Mental Health. NIMH. "Depression in children and adolescents". October 2000.
26. National institutes of Mental Health. NIMH. "Co-Occurrence of depression" June 1999.
27. (17)Scientific American. The Neurobiology of depression, by Charles B. Nemeroff. 28 August 2001.
28. (18) National institutes of Mental Health. NIMH. "Genetics and Mental Disorders" September 19, 2001.
29. National Depressive and Maniac-Depressive Association."Depresión". 2001
30. The Merck Index. Eleventh edition. Centennial Edition. Ref. 381.
31. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (2000) tomo I p. 631-632.
32. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (2000) tomo II p. 1065-66.
33. Rojas P., Altagracia M., Kravzov J., Rios C. Amantadine increases striatal turnover in MPTP-Treated Mice. (1993) Drug development research; 29:222-226
34. Rogoz Z., Dlaboga D., Dziedzicka-Wasylewska M. Effect of combined treatment with imipramine and amantadine on the central dopamine D2 and D3 receptors in rats. (2003) Journal of physiology and pharmacology;54,2,257-270
35. Rogoz Z., Dziedzicka-Wasylewska M., Wladyslawa D., Wojcikowski J., Dudek D., Wrobel A., Zieba A. effects of joint administration of imipramine and amantadina in patients with drug-resistant unipolar depression. (2004) Polish Journal of pharmacology;56. 735-742.
36. Rogoz Z., Skuza G., Kusmider M., Wojcikowski J., Kot M., Wladyslawa D. Synergistic effect of imipramine and amantadine in the forced swimming test in rats. Behavioral and pharmacokinetic studies (2004) Pol J Pharmacol., 56, 179-185.

37. Cheng P., Hung S., Lin L., Chong C., Lau C., Amantadine-induced serotonin syndrome in a patient with renal failure. *American Journal of Emergency Medicine* (2008) 26, 1125-1126.
38. Skolnick P., Legutko B., Li X., Bymaster F., Current perspectives on the development of non-biogenic amine-based antidepressants. (2001) *Pharmacological research*. 43, 5: 411-421.

13.ANEXOS

A continuación se anexan las escalas utilizadas.

Documento	Página
Hoja de registro de paciente.....	56
Datos Socio Demográficos.....	57
Historia Clínica.....	58
Exámen Físico.....	60
Hoja Frontal de MINI.....	61
Hoja Frontal de Hamilton Depresión.....	62
Hoja Frontal de Hamilton Ansiedad.....	63
Escala de Calidad de Vida de Spitzer.....	64



**“ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO DOBLE CIEGO
DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE AMANTADINA
EN PACIENTES CON DEPRESIÓN EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y
NEUROCIRUGÍA”**

FORMAS DE REGISTRO DE CASO

INICIALES DEL PACIENTE

--	--	--

NÚMERO DEL PACIENTE

--	--	--

NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR



Número del paciente

--	--	--

Iniciales del paciente

--	--	--

Fecha

D	M	A

HISTORIA CLÍNICA

ANTECEDENTES MÉDICOS PERSONALES O FAMILIARES DE IMPORTANCIA

Describa de manera breve y concisa los datos del paciente en el caso de que sí existan antecedentes (En caso de no existir antecedentes deje los espacios correspondientes en blanco).

Sí No
(Especifique)

Aparato digestivo ___ ___

Aparato respiratorio ___ ___

Aparato circulatorio ___ ___

Aparato genitourinario ___ ___

Aparato locomotor ___ ___

Sistema endocrino ___ ___

Sistema nervioso ___ ___

Órganos de los sentidos ___ ___

Piel y anexos ___ ___

Antecedentes quirúrgicos ___ ___

Antecedentes alérgicos ___ ___



Número del paciente
[][][]

Iniciales del paciente
[][][]

Fecha
[][][]
D M A

EXAMEN FÍSICO

Talla
_____ cm

Peso
_____ kg

Signos vitales (sentado):

Temperatura (axilar)
_____ °C

Presión Sanguínea
_____/mm/Hg

Frec. Cardíaca
_____ x min.

Frec. Respiratoria
_____ x min.

Signos vitales (decúbito):

Presión Sanguínea
_____/mm/Hg

Frec. Cardíaca
_____ x min.

Frec. Respiratoria
_____ x min.

Describir brevemente los hallazgos anormales (Los espacios en blanco indicarán hallazgos normales. Indicar (X) si se completó el examen físico sin hallazgos anormales)

Examen físico completo, sin detectar hallazgos anormales _____ .

Cabeza (Incluyendo ojos, oídos, nariz y orofaringe)

Cuello

Tórax (Incluyendo corazón y pulmones)

Abdomen

Extremidades

Piel y anexos

Examen neurológico general

Otros (Exploración ginecológica, tacto rectal, etc. -cuando aplique-)

Iniciales y firma del investigador

M.I.N.I. PLUS

MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC INTERVIEW

Versión en Español 5.0.0

USA: D. Sheehan, J. Janavs, R. Baker, K. Harnett-Sheehan, E. Knapp, M. Sheehan
University of South Florida - Tampa

FRANCE: Y. Lecrubier, E. Weiller, T. Huguerta, P. Amorim, L.I. Bonora, J.P. Lépine,
Hôpital de la Salpêtrière - Paris

Versión en español:

L. Ferrando, J. Bobes, J. Gibert
Instituto IAP - Madrid - España
M. Soto, O. Soto

University of South Florida - Tampa-USA
Asesores de traducción: L. Franco-Alfonso, L. Franco

© Copyright 1992, 1994, 1998, 2000 Sheehan DV & Lecrubier Y

Todos los derechos están reservados. Ninguna parte de este documento puede ser reproducida o transmitida en forma alguna, ni por cualquier medio electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias y sistemas informáticos, sin previa autorización escrita de los autores. Investigadores y clínicos que trabajen en instituciones públicas o lugares no lucrativos (incluyendo universidades, hospitales no lucrativos e instituciones gubernamentales) pueden hacer copias del M.I.N.I. para su uso personal.

M.I.N.I. Plus Español 5.0.0 (1 de enero del 2000)



Número del paciente

Iniciales del paciente

Fecha

D M A

ENTREVISTA ESTRUCTURADA PARA LA APLICACIÓN DE LA ESCALA DE HAMILTON PARA DEPRESIÓN

La entrevista se inicia con la siguiente introducción: Me gustaría hacerle unas preguntas sobre su estado de ánimo durante la última semana.

1. ESTADO DE ÁNIMO

- ¿Cómo ha sentido su estado de ánimo durante la semana?
- ¿Se ha sentido deprimido?
- ¿Se ha sentido sin esperanza?
- En la última semana, ¿Qué tan a menudo se ha sentido deprimido? ¿Ha sido diario?, ¿Todos los días?
- ¿Ha estado llorando?

0 Ausente.

- Este sentimiento se reporta espontáneamente.
- Este sentimiento se reporta verbalmente.
- Comunica sentimientos depresivos no verbalmente.
- El paciente reporta estas emociones de manera verbal y no verbal.

2. SENTIMIENTOS DE CULPA

- ¿Ha estado usted especialmente crítico de sí mismo, sintiendo que ha dejado de hacer cosas o hecho cosas equivocadas, o que ha decepcionado a los demás?
SI LA RESPUESTA ES SÍ: ¿Qué clase de pensamientos ha tenido al respecto?
- ¿Se ha sentido culpable de cosas que ha hecho o dejado de hacer?
- ¿Ha pensado que usted se ha provocado la depresión de alguna manera?
- ¿Piensa usted que su depresión es una forma de castigo?

0 Ausente.

- Auto reproche, siente que ha decepcionado a otros.
- Ideas de culpa o rumiación de eventos pasados.
- La enfermedad actual es un castigo. Delirios de culpa.
- Oír voces acusatorias intimidantes.

3. SUICIDIO

- En la última semana ¿Ha tenido pensamientos de que la vida no vale la pena o que sería mejor que usted estuviera muerto?
¿Ha pensado en herirse o aún matarse?
SI LA RESPUESTA ES SÍ:
¿Qué opina de estas ideas?
- ¿Ha efectuado intentos suicidas?

0 Ausente.

- Siente que la vida no vale la pena.
- deseos de estar muerto o fantasías de una posible muerte.
- Ideas suicidas.
- Intentos suicidas.



Número del paciente
[] [] []

Iniciales del paciente
[] [] []

Fecha
[] [] []
D M A

ESCALA DE HAMILTON PARA ANSIEDAD

Califique la intensidad de los síntomas del paciente de acuerdo al rango de puntuación que a continuación se precisa.

Ausente = 0; Leve = 1; Moderado = 2; Severo = 3; Grave o totalmente incapacitado = 4.

1. HUMOR ANSIOSO	Inquietud, espera de lo peor, aprehensión, (anticipación temerosa), irritabilidad.	<input type="text" value="0"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="2"/> <input type="text" value="3"/> <input type="text" value="4"/>
2. TENSIÓN	Sensación de tensión, fatigabilidad, sobresaltos, llanto fácil, temblor, sensación de no poder quedarse en un lugar, incapacidad de relajarse.	<input type="text" value="0"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="2"/> <input type="text" value="3"/> <input type="text" value="4"/>
3. MIEDOS	A la obscuridad, a la gente desconocida, a quedarse solo, a los animales, al tráfico, a la multitud.	<input type="text" value="0"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="2"/> <input type="text" value="3"/> <input type="text" value="4"/>
4. INSOMNIO	Dificultad para conciliar el sueño. Sueño interrumpido, sueño no satisfactorio con cansancio al despertar, sueños penosos, pesadillas, terrores nocturnos.	<input type="text" value="0"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="2"/> <input type="text" value="3"/> <input type="text" value="4"/>
5. FUNCIONES INTELECTUALES	Dificultad en la concentración, mala memoria.	<input type="text" value="0"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="2"/> <input type="text" value="3"/> <input type="text" value="4"/>
6. HUMOR DEPRESIVO	Falta de interés, no disfrutar ya con los pasatiempos, tristeza, insomnio de madrugada, variaciones de humor durante el día.	<input type="text" value="0"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="2"/> <input type="text" value="3"/> <input type="text" value="4"/>
7. SÍNTOMAS SOMÁTICOS	Dolores y cansancio muscular, rigidez, sacudidas mioclónicas, chirrido de dientes, voz poco firme, tono muscular aumentado.	<input type="text" value="0"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="2"/> <input type="text" value="3"/> <input type="text" value="4"/>
8. SÍNTOMAS SOMÁTICOS GENERALES	Zumbido de oídos, visión borrosa, sofocos, o escalofríos, sensación de debilidad, sensación de hormigueo.	<input type="text" value="0"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="2"/> <input type="text" value="3"/> <input type="text" value="4"/>
9. SÍNTOMAS CARDIOVASCULARES	Taquicardia, palpitaciones, dolores en el pecho, latidos vasculares, sensación de desmayo, extrasístoles.	<input type="text" value="0"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="2"/> <input type="text" value="3"/> <input type="text" value="4"/>
10. SÍNTOMAS RESPIRATORIOS	Peso o presión torácica, sensación de ahogo, suspiros, disnea.	<input type="text" value="0"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="2"/> <input type="text" value="3"/> <input type="text" value="4"/>



Número del paciente
[][][]

Iniciales del paciente
[][][]

Fecha
[][][]
D M A

ESCALA DE CALIDAD DE VIDA DE SPITZER

Califique cada categoría asignando una puntuación de 2, 1, o 0 de acuerdo a su evaluación más reciente del paciente.

ACTIVIDAD	Durante la última semana el paciente		
	• Ha estado trabajando o estudiando todo el tiempo o casi todo, en ocupaciones usuales; o manejando las propias tareas domésticas; o participando en actividades voluntarias no lucrativas, este o no retirado.	2	
	• Ha estado trabajando o estudiando en ocupaciones usuales; o manejando las propias tareas domésticas; o participando en actividades voluntarias no lucrativas pero requiere asistencia importante o una reducción significativa en las horas que trabaja o estar en una situación protegida, o en permiso por enfermedad.	1	<input type="checkbox"/>
	• No ha estado trabajando o estudiando a ningún nivel ni manejando las propias tareas domésticas.	0	
VIDA DIARIA	Durante la última semana el paciente		
	• Ha sido auto-suficiente para comer, asearse, ir al baño y vestirse; usar transporte público o manejar su propio automóvil.	2	
	• Ha requerido asistencia (de otra persona o equipo especial) para sus actividades diarias o para transportarse, pero sí realizando tareas ligeras.	1	<input type="checkbox"/>
	• No ha podido hacerse cargo de su cuidado personal, ni tareas sencillas y/o no ha salido de su propia casa o institución del todo.	0	
SALUD	Durante la última semana el paciente		
	• El paciente ha parecido o ha reportado sentirse bien la mayor parte del tiempo.	2	
	• El paciente ha estado carente de energía o no se ha sentido enteramente "a su nivel" más que sólo ocasionalmente.	1	<input type="checkbox"/>
	• El paciente se ha sentido muy enfermo o "fatal", pareciendo débil y extenuado la mayor parte del tiempo o estuvo inconsciente.	0	
APOYO	Durante la última semana		
	• El paciente ha tenido buenas relaciones con otros y ha recibido apoyo importante de al menos un miembro de la familia y/o amigo.	2	
	• El apoyo recibido o percibido ha estado limitado por la familia y amigos y/o por las condiciones del paciente.	1	<input type="checkbox"/>
	• El apoyo de la familia y amigos ocurre con poca frecuencia o sólo cuando es absolutamente necesario o el paciente está inconsciente.	0	
PERSPECTIVA	Durante la pasada semana el paciente		
	• Usualmente ha parecido calmado y positivo en cuanto a su perspectiva, aceptando y controlando sus circunstancias personales, incluyendo su entorno.	2	
	• Algunas veces ha estado molesto por no controlar completamente sus circunstancias personales o ha tenido periodos obvios de ansiedad o depresión.	1	<input type="checkbox"/>
	• Ha estado seriamente confundido o muy temeroso o consistentemente ansioso y deprimido o inconsciente.	0	

PUNTAJE TOTAL DE CALIDAD DE VIDA

¿ Qué tan seguro está usted de que los puntajes asignados a las anteriores dimensiones son ciertos? Circule la categoría apropiada

Absolutamente seguro	Muy seguro	Prácticamente seguro	No muy seguro	Muy dudoso	No del todo seguro	<input type="checkbox"/>
1	2	3	4	5	6	