



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE QUIMICA

INTOXICACION CRONICA POR ANFETAMINAS;
PSICOSIS ANFETAMINICA

T E S I S

Que para obtener el titulo de
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
Orientación: BIOQUIMICO MICROBIOLOGO
p r e s e n t a :

MARIA INES FORRAY CLAPS



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

CLAS TESIS 1978
ABO M. C. 159
FECHA _____
PROC. _____
• _____

JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE

Presidente: Escuela Dist. de Estudios M.
Vicepresidente: Escuela Nacional de Estudios
Secretario: Escuela Nacional de Estudios
Tercer Secretario: Escuela Nacional de Estudios



JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE:

Presidente: Ignacio Diez de Urdanivia M.

Vocal: Ethelvina Medrano de Jaimes

Secretario: Enrique Calderón García

1° Suplente: César Domínguez Camacho

2° Suplente: Ana María Méndez Chávez

Sitio donde se desarrolló el tema: Facultad de Química.

Sustentante: María Inés Forray Claps

Asesor del tema: Enrique Calderón García

PREFACIO.

INTRODUCCION Y GENERALIDADES SOBRE ANFETAMINA.

1.1 Introducción.

1.2 Aspectos Químicos:

1.2.1 Anorexigénicos.

1.2.2 Estimulantes del Sistema Nervioso Central.

1.2.3 Inhibidores de la Monoamino Oxidasa.

1.2.4 Psicotomiméticos.

1.3 Absorción, Metabolismo y Excreción.

1.4 Efectos Farmacológicos:

1.4.1 Efectos de Estimulación Periférica.

1.4.2 Efectos sobre el Sistema Nervioso Central.

1.4.3 Efectos sobre Metabolismo.

1.5 Mecanismos de Acción.

1.6 Usos Terapéuticos.

INTOXICACION CRONICA POR ANFETAMINA.

2.1 Aspectos Generales.

2.2 Psicosis Anfetamínica:

2.2.1 Aspectos Clínicos.

2.2.2 Aspectos Neuroquímicos.

2.2.3 Psicosis Anfetamínica como Modelo Experimental de Esquizofrenia.

RESUMEN.

REFERENCIAS.

P R E F A C I O:

En el área de las disciplinas farmacológicas, en especial la Toxicología, ha cobrado especial importancia tanto el estudio clínico como básico de los fármacos llamados de abuso. El énfasis que se vive en la actualidad, respecto al estudio de este tipo de fármacos, se debe no sólo a su utilidad como herramientas terapéuticas ó para el reconocimiento de la función cerebral, sino también al amplio consumo que tienen dentro de nuestra sociedad. De la amplia gama de fármacos que existen, las anfetaminas junto con las benzodiazepinas, pueden ser considerados como los fármacos de mayor consumo.

Los efectos que sobre el sistema nervioso central tienen las anfetaminas, además de ser la base para sus usos terapéuticos y para constituirse en fármaco de abuso, han llamado la atención, ya que los mecanismos de acción que pudieran tener sobre el tejido nervioso, han permitido constituir a las anfetaminas en una herramienta útil para dilucidar la actividad de algunos circuitos cerebrales. En este sentido su acción sobre ciertas áreas ó estructuras del sistema nervioso central, se traduce en un comportamiento clínico indistinguible de la esquizofrenia paranoide, lo que ha propiciado que se considere a la administración crónica de anfetamina, tanto en el hombre como en animales de experimentación, como-

modelo para el estudio de la más dramática de las enfermedades mentales, la esquizofrenia.

El propósito del presente trabajo, es no sólo el revisar los aspectos anotados en los párrafos anteriores, - sino mediante el análisis crítico de la información existente, el valorar la utilidad de los modelos animales a su extrapolación a la función mental humana.

1.1 INTRODUCCION:

Con todo y que la anfetamina se sintetiza por primera vez en 1887 por Edelanu (10), fué hasta principios del siglo XX que las fenetilaminas empezaron a tener importancia farmacológica. En 1904 Stolz y en 1905 Dakin, en forma independiente lograron sintetizar la adrenalina (3,4), la (hormona vasomotora secretada por la médula suprarrenal) y es a partir del conocimiento de la estructura de esta hormona -- que, se estimula la síntesis de una serie de compuestos de estructura similar; entre ellos la anfetamina. El estudio farmacológico iniciado por Barger y Dale en 1910, permitió considerar a la anfetamina como un agente simpaticomimético y en 1927 a raíz de los estudios de Alles se demostró los efectos estimulantes de la anfetamina sobre el sistema nervioso central (SCN).

En base a los efectos estimulantes centrales, el sulfato de anfetamina se empleó terapéuticamente por Prinzmental y Blomberg en 1937 en el tratamiento de narcolepsia, esta primera experiencia dió lugar al amplio uso tanto con fines clínicos como exclusivamente por sus efectos estumulantes (11). En 1938 Young Y Scoville, en su artículo "Paranoid Psychosis in Narcolepsy and the Possible Dangers of Bazedrine Treatment", señalan por primera vez los efectos

tóxicos de la anfetamina y describen la aparición de brotes psicóticos en tres pacientes tratados con anfetamina, relacionándose así el uso crónico de éste fármaco a los síntomas psicóticos (5). Esta observación que es el punto de partida de una extensa investigación de su uso terapéutico y que ha conducido a la elaboración y desarrollo de un modelo experimental para desentrañar el sustrato neuroquímico de la psicosis. Estos aspectos serán tratados a lo largo de éste trabajo.

1.2 ASPECTOS QUIMICOS:

Desde el punto de vista estructural, la anfetamina es una β -fenetilamina, esta constituida por un grupo aromático, un anillo bencénico no sustituido, y una cadena lateral de dos carbonos, cuyo grupo terminal es una amina primaria. Esta estructura la comparten todos los compuestos designados como simpaticomiméticos. La anfetamina posee además un grupo metilo en posición α respecto al grupo amino.

Fig. 1

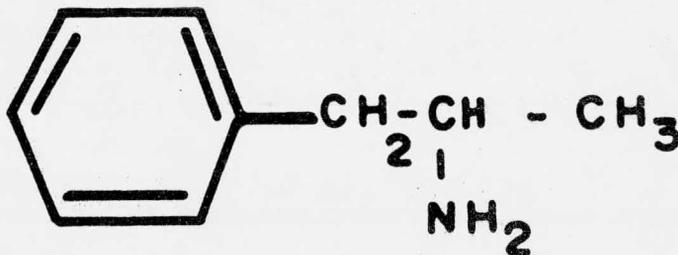


FIG - 1. dl - metilfenetilamina

A pesar de la simplicidad de su estructura, la anfetamina es un fármaco con múltiples efectos biológicos; - actúa como estimulante del SNC, como anorexigénico, como hipertensor y vasoconstrictor periférico y modifica el proceso de termoregulación (1,8). Desde el punto de vista bioquímico, libera catecolaminas de las terminaciones nerviosas catecolaminérgicas centrales y periféricas (1,4,12,13), es un inhibidor de la captación de catecolaminas a nivel neuronal (1,4,12) y actúa como un inhibidor moderado de la Monoamino oxidasa (MAO) (1,4,12,14). De ahí que la manipulación de su estructura puede aumentar ó disminuir alguna ó todas estas acciones farmacológicas.

Del análisis de la relación entre la estructura y la actividad simpaticomimética de las anfetaminas resulta - que:

1. La estructura de β -fenetilamina es fundamental para conservar muchas de sus propiedades tanto farmacológicas - como bioquímicas.
2. Cualquier sustitución en el anillo puede eliminar ó modificar radicalmente la naturaleza de sus efectos centrales.
3. La presencia del grupo metilo en la posición α es de particular importancia, debido a que protege a la anfetamina de la MAO confiriéndole una moderada actividad como inhibidor de esa enzima. Además, el grupo metilo es el

responsable de la alta afinidad de la anfetamina por la membrana neuronal y de la capacidad de ésta para interferir con los procesos de captación neuronal de Norepinefrina (NE).

4. La metilación progresiva tanto del grupo amino como de la cadena lateral, disminuyen los efectos característicos de la anfetamina.

La anfetamina posee dos formas isoméricas, la levorotatoria y la dextrorotatoria, la potencia relativa de los isómeros varía de acuerdo al efecto de que se trate -- por ejemplo; en el hombre la d-anfetamina tiene mayor potencia para estimular al SNC (15), mientras que la l-anfetamina posee mayor actividad sobre los efectos cardiovasculares (3). Sin embargo, ambas poseen una potencia similar en la producción de psicosis ("Psicosis Anfetamínica") (16). -
Fig. 2.

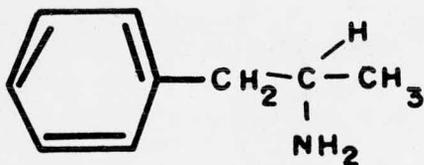
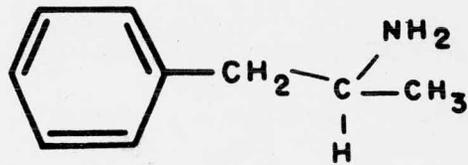


FIG-2 d-metilfenetilamina



l-metilfenetilamina

Con el objeto de obtener fármacos de actividad es pecífica, se han desarrollado a partir de la estructura de la anfetamina un gran número de derivados; en los cuales se aumenta alguna de sus propiedades farmacológicas con la consecuente disminución ó desaparición de otras, ya sean -- estas terapéuticas ó indeseables. Esta actividad se ha desarrollado fundamentalmente con la investigación de los siguientes campos; anorexigénicos, estimulantes del SCN, inhibidores de la MAO y psicotomiméticos.

1.2.1 ANOREXIGENICOS:

El papel clínico de la anfetamina en el tratamien to de la obesidad fué descrito por Gold en 1945, quien subrayó la existencia de reacciones tóxicas y enfatizó la nece sidad de desarrollar derivados con actividad anorexigénica sin efectos colaterales (2).

En general, para obtener compuestos anorexigénicos específicos es necesario, separar la actividad anorexigénica de la de estimulante central, disminuir los efectos cardiovasculares y disminuir su toxicidad (2).

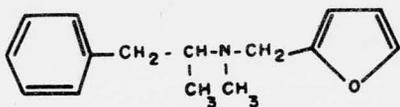
En cuanto a la estructura sabemos que hay un mínimo de criterios que debe poseer el derivado para tener actividad anorexigénica. Estos criterios son los siguientes:

1. La cadena lateral entre el grupo bencénico y el grupo amino debe ser de dos carbonos.
2. El grupo amino debe estar unido a un carbono secundario.
3. La introducción de sustituyentes en la posición orto del anillo, disminuye la actividad anorexigénica.
4. Se pueden introducir sustituyentes en el grupo amino sin disminuir su actividad, siempre que estos sustituyentes no sean grupos muy largos.

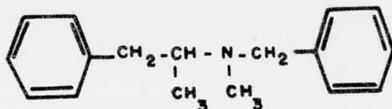
Estos criterios son compartidos también para el diseño de compuestos con propiedades psicomotoras.

A partir de los criterios antes mencionados, se han introducido innumerables modificaciones a la estructura de la anfetamina, entre los más recientes podemos mencionar:

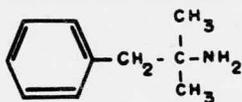
a) Adición de grupos metilo e introducción de radicales oxigenados en la cadena lateral. b) Introducción de grupos voluminosos como furfurilo o bencilo en el grupo amino terminal. Todos los substituyentes antes mencionados disminuyen los efectos de estimulación central y los efectos cardiovasculares, conservando las propiedades anorexigénicas (1,2).- En forma semejante, la adición de grupos electronegativos como Cl ó $-CF_3$, disminuyen en forma significativa los efectos colaterales, afectando poco su actividad anorexigénica (1,2). Fig. 3



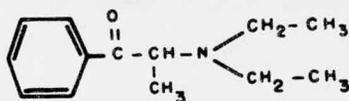
FURFEMOREX



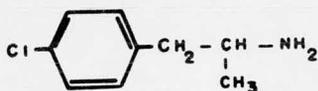
BENZFETAMINA



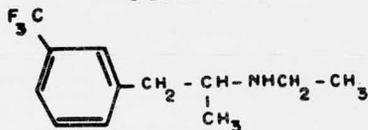
FENTERMINA



DIETILPROPION



p - cloroanfetamina

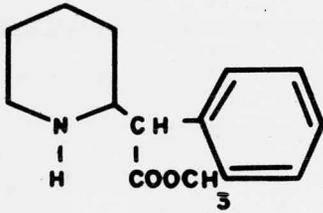


FENFLUORAMINA

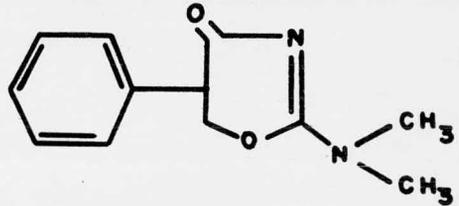
FIG. 3 ANORXIGENICOS DERIVADOS DE ANFETAMINA.

1.2.2. ESTIMULANTES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:

Las propiedades de estimulación sobre el SNC y de disminuir la fatiga que posee la anfetamina, se pueden conservar transformando la cadena lateral en un sistema heterocíclico como la piperidina, la oxazolidindiona ó la pirrolidindiona. Estos cambios en la estructura disminuyen los efectos colaterales como; la tolerancia, la anorexia y los efectos cardiovasculares. (1) (Fig. 4)



METILFENIDATO

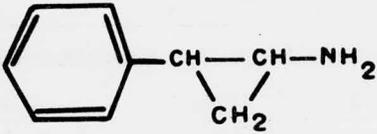


TOZALINONA

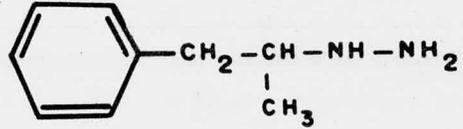
FIG 4. ESTIMULANTES DEL SNC DERIVADOS DE ANFETAMINA.

1.2.3 INHIBIDORES DE LA MONOAMINO OXIDASA:

La anfetamina es un inhibidor moderado de la MAO, dependiendo el grado de actividad tanto del tejido en que se actúa como de la concentración del sustrato. Ciertas modificaciones a su estructura pueden aumentar éste efecto, - por ejemplo, cuando el grupo metilo en posición α pasa a formar parte de un anillo de ciclopropano (trancylcypromina), - la potencia de inhibición se ve aumentada significativamente. Resultados semejantes se obtienen sustituyendo el grupo amino para formar una hidrazina (Feniprazina). Fig.5



TRANCYCPROMINA



FENIPRAZINA

FIG 5. INHIBIDORES DE MAO DERIVADOS DE ANFETAMINA.

La tranycypromina y la feniprazina carecen de actividad anorexigénica, pero producen una depresión conductual inicial seguida de una estimulación a nivel central, - efecto que es poco pronunciado en el hombre. La feniprazina a dosis repetidas actúa como hipotensor en el hombre. -- Estos dos derivados de la anfetamina, son usados en la clínica en el tratamiento de depresiones tanto moderadas como severas; cuadro clínico en que la anfetamina no tiene ésta aplicación. (1).

1.2.4 PSICOTOMIMETICOS DERIVADOS DE ANFETAMINA:

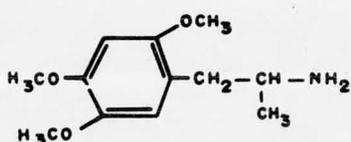
La investigación de éste campo, partió de la hipótesis propuesta por Osmond y Smythies en 1952, en la cual se propone la existencia de un psicotógeno producido endógenamente por una alteración en el metabolismo de las catecolaminas. La mayor parte de los trabajos realizados en éste

campo están encaminados a estudiar la relación entre la estructura y los mecanismos de acción de compuestos psicotomiméticos, para dilucidar los procesos metabólicos involucrados en la psicosis (7).

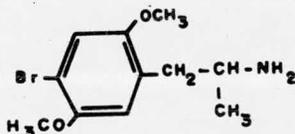
La anfetamina posee actividad psicotomimética sólo durante su uso crónico, en contraste con los derivados - del tipo de la 2,5-dimetoxi-4-metilanfetamina (DOM), que es un potente psicotomimético a dosis únicas y que sólo conserva actividad tipo anfetamina sobre el sistema cardiovascular (6,7,8).

La sustitución en el anillo bencénico con grupos metoxilo, produce actividad psicotomimética elevada, variando su potencia tanto respecto al número de sustituyentes como a la posición de éstos. Los derivados trimetoxilados son los que exhiben mayor actividad psicotomimética. Por orden de mayor a menor actividad los podemos catalogar de acuerdo con el tipo de sustitución: 2,4,5; 3,4,5; 2,4,6 y 2,3,4-trimetoxianfetamina, siendo éste último prácticamente inactivo (6,7). En el grupo de los dimetoxilados sólo la 2,4-dimetoxianfetamina es un psicotomimético activo. Finalmente entre los derivados monometoxilados, la presencia del -- grupo metoxilo en posición "para" es fundamental para la -- conservación de ésta actividad (6). La sustitución en posición 2,5 del anillo por grupos metoxilo y la adición de gru

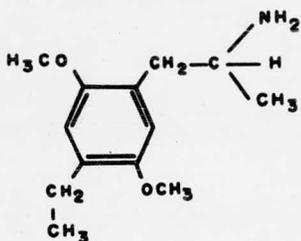
pos alquilo ó bien halógenos en posición 4 del anillo, resultan en compuestos con máxima actividad psicotomimética. En todos los casos la conservación de la cadena lateral de dos carbonos entre el anillo y el grupo amino terminal es fundamental. (7,8,9). Recientemente se ha sugerido que no sólo la sustitución modifica la actividad, sino también la estereoquímica de la estructura, así el carbono en posición α con una configuración R(-) respecto al grupo amino aumenta la actividad psicotomimética (8,9). Fig. 6



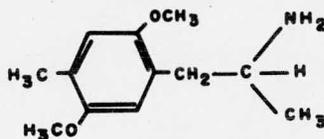
2, 4, 5-TRIMETOXIANFETAMINA.



2,5-METOXI-4-BROMOANFETAMINA.



DOET (α' R")



R(-) 2,5 DIMETOXI-4-METILANFETAMINA

FIG 6.PSICOTOMIMETICOS DERIVADOS DE ANFETAMINA.

1.3 ABSORCION, METABOLISMO Y EXCRECION:

Los efectos de la anfetamina se observan media hora después de su administración por vía oral y cinco minutos después de su administración por vía parenteral, ya que se absorbe rápidamente por la mucosa gastrointestinal y a diferencia de otras moléculas más polares, como serían las catecolaminas (CA) norepinefrina (NE) y dopamina (DA), atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica (4).

La vida media en el plasma es de 7 horas en los individuos mantenidos en dieta ácida y de 22 horas en individuos con dieta alcalina (17).

El metabolismo de la anfetamina varía de acuerdo a la especie animal estudiada. Sin embargo, en términos generales ésta amina es metabolizada al través de las siguientes reacciones:

- a. Por hidroxilación aromática de la cual se obtiene el correspondiente p-hidroxi-derivado, que puede ser eliminado como tal ó conjugado con ácido glucurónico.
- b. Por desaminación oxidativa, resultando de esta reacción una cetona, que posteriormente puede ser oxidada a un ácido carboxílico.
- c. Por β -hidroxilación de la cadena lateral, reacción que da lugar a los siguientes metabolitos: norefedrina y

hidroxinorefedrina.

De las vías metabólicas antes mencionadas las dos primeras se llevan a cabo por las enzimas microsomales hepáticas (4,17,18). La β -hidroxilación en cambio, es producida por la Dopamina- β -hidroxilasa, enzima que se localiza en los gránulos de almacenamiento de CA, en las terminaciones nerviosas simpáticas, (4,17).

La anfetamina puede ser hidroxilada en dos posiciones. En el anillo aromático en posición "para" y en forma menos significativa en la posición de la cadena lateral. Ambos tipos de hidroxilación son de interés farmacológico - debido a que producen metabolitos biológicamente activos. - De éstas dos formas, la hidroxilación en el anillo se produce en mayor proporción, y su producto la p-hidroxianfetamina es excretada parte en forma libre y parte como glucurónido de p-hidroxianfetamina. Tanto la anfetamina como su metabolito, la p-hidroxianfetamina pueden sufrir una α - hidroxilación para formar norefedrina y p-hidroxinorefedrina respectivamente.

La segunda vía y muy importante, es la desaminación oxidativa, cuyos detalles aún se desconocen. Uno de los posibles mecanismos es la deshidrogenación de la amina para dar una cetoimina la cual por su inestabilidad sufra -

una hidrólisis espontánea a fenilacetona. Esta última puede seguir varias vías metabólicas; puede ser reducida a su correspondiente alcohol secundario, el bencilmetilcarbinol, el cual se excreta conjugado a ácido glucurónico. Una segunda reacción sería, la oxidación de la fenilacetona a ácido benzóico, el cual a su vez se excreta como ácido hipúrico. Aún cuando el mecanismo de esta reacción no se conoce, podemos suponer que no se lleva a cabo una oxidación del grupo metilo a un ácido carboxílico, ya que los metabolitos de ésta reacción los ácidos fenilpirúvico y fenilacético, no se han encontrado como metabolitos de la anfetamina. La fenilacetona puede sufrir también una conjugación con ácido sulfúrico cuando se encuentra en su forma tautomérica de enol, obteniéndose el sulfoconjugado correspondiente (18).

En algunas especies como el hombre, el mono rhesus y los perros galgo y callejero, se ha observado que del 30-40% de la dosis administrada de anfetamina se excreta en forma inalterada. En cambio, en otras especies como la rata, el cobayo y el conejo, se lleva a cabo un metabolismo más complejo ya que la anfetamina que se excreta como tal es sólo del 4-18% de la dosis administrada (17,18).

Los mecanismos que intervienen en el metabolismo "in vivo" de la anfetamina son prácticamente desconocidos;

la mayor parte de la información se infiere de las formas - de expresión y de los estudios "in vitro". En este contexto, uno de los estudios más importantes es el realizado por Axelrod en 1954, quien demostró que al incubar con anfetamina rebanadas de hígado de conejo, ésta fué rápidamente metabolizada. En cambio, al incubar ésta amina con un homogenado de hígado de conejo, ésta no fué metabolizada hasta que se agregó NADP a la mezcla de incubación. Los productos metabólicos de ésta reacción fueron fenilacetona y amoníaco, indicando ésto que la anfetamina había sido desanimada. -- Cuando las fracciones mitocondrial, microsomal y soluble, fueron examinadas en forma separada no se observó actividad enzimática alguna. Pero la combinación de la fracción microsomal, la fracción soluble y NADP, resultó en la restauración de la actividad enzimática. Estas observaciones sugirieron que las enzimas que metabolizan a la anfetamina están presentes en los microsomas y que la fracción soluble provee los cofactores adicionales necesarios para que se lleve a cabo la reacción. Experimentos posteriores indicaron que enzimas presentes en la fracción soluble reducen el NADP. La reacción de desaminación no se lleva a cabo en ausencia de oxígeno ó cuando el NADPH es reemplazado por NADH. Históricamente ésta fué la primera demostración de que el sistema encargado de metabolizar fármacos está presente en los microsomas hepáticos y que requiere de NADPH y oxígeno.

Posteriormente se ha encontrado que un gran número de fármacos son metabolizados por las enzimas microsomales abarcando una variedad de vías metabólicas. Se supone también que la hidroxilación de anfetamina se lleva a cabo por éste grupo de enzimas, ya que se ha demostrado que un gran número de aminas son hidroxiladas por el sistema microsomal.

La marcada variación interespecie en el metabolismo de anfetamina puede estar dada por la presencia de factores microsomales de inhibición. El hígado del perro, del cobayo y de la rata, tienen baja actividad de desaminación. Cuando se agrupan microsomas de éstas especies a microsomas hepáticos de conejo, la desaminación de la anfetamina disminuye significativamente, reforzando la presencia de ciertos factores de inhibición (17).

La forma de excreción urinaria de la anfetamina es dependiente del pH. Este fenómeno se debe a que la anfetamina es una base débil ($pK_a=9.77$) y liposoluble en su forma no ionizada. Por lo tanto, los cambios en el pH urinario afectan su excreción. Una orina ácida, favorece su excreción inalterada, en cambio una orina alcalina está en su forma no ionizada y se favorece la reabsorción tubular de la anfetamina. De ahí que bajo éstas condiciones su excreción sea muy baja. (4, 18, 19).

TABLA 1

VARIACIONES EN EL METABOLISMO DE LA ANFETAMINA DE ACUERDO
CON LA ESPECIE

	Hombre	Perro	Conejo	Rata	Cobayo
d-anfetamina	30	31a, 38b	2a, 4b	13a, 12b	1
p-hidroxianfetamina (libre o conjugada)	3	20a, 7b	4a, 7b	31a, 48b	1
Fenilacetona	3	3	22	0	-
Bencilmetilcarbinol	0	2	8	0	-
Ac. Benzóico (libre ó conjugado)	20	32	27	2	-
p-hidroxinorefedrina	5 ^c	-	-	-	-

Resultados expresados en porciento excretando de la dosis administrada de d-anfetamina.

(a) Axelrod (1954)

(b) Drig et al (1966)

(c) Sjoerdsna et al (1963); Administrando hidroxianfetamina

(Tomada de Axelrod 1971)

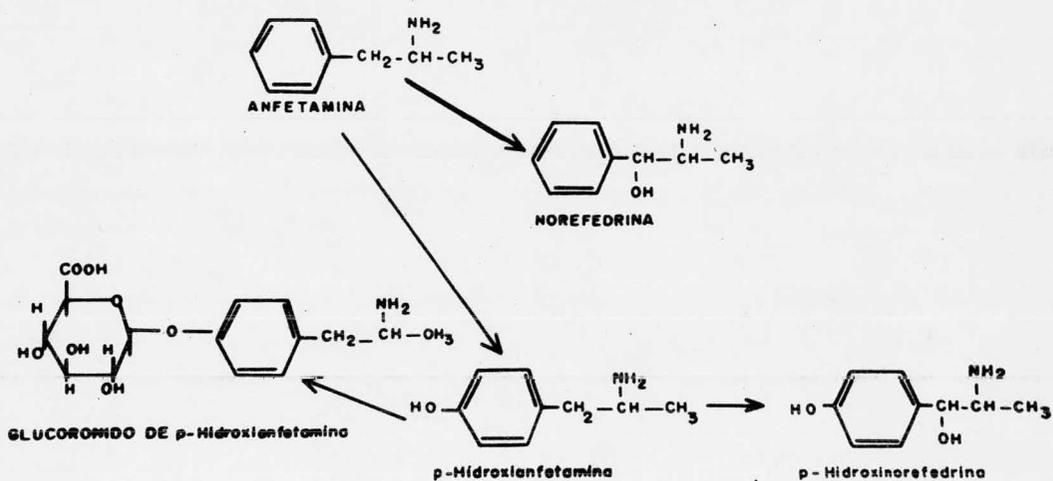


FIG 7. REACCIONES DE HIDROXILACION DE LA ANFETAMINA.

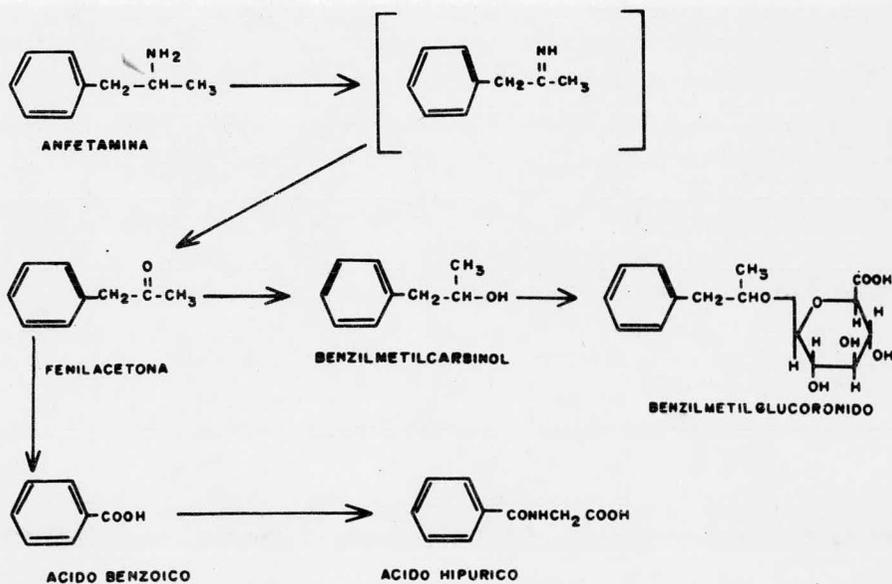


FIG. 8 DESAMINACION OXIDATIVA DE LA ANFETAMINA.

1.4 EFECTOS FARMACOLOGICOS:

Desde el punto de vista farmacológico, la anfetamina está incluida en el grupo de las aminas simpaticomiméticas, termino acuñado por Barger y Dale en 1910, para clasificar a un grupo de compuestos cuya acción farmacológica es similar a la observada al estimular experimentalmente -- las fibras adrenérgicas del sistema nervioso periférico -- (SNP). (3)

En general, los efectos farmacológicos de las aminas simpaticomiméticas se pueden clasificar en los siguientes cinco tipos:

1. De estimulación periférica. Se manifiesta en cierto tipo de músculos lisos como son los vasos sanguíneos que irrigan la piel, las membranas mucosas y las glándulas salivales.
2. De inhibición periférica. Este efecto se manifiesta en otro tipo de músculo liso como son los músculos de la pared intestinal, de los bronquios y de los vasos sanguíneos que irrigan el músculo esquelético.
3. De estimulación del músculo cardiaco. Efecto que se traduce en un aumento de la frecuencia y de la fuerza de contracción del miocardio.
4. De cambios metabólicos. Estos comprenden el aumento en la velocidad de la glucogenolisis hepática y muscular,

y la liberación de ácidos grasos del tejido adiposo, y
5. De acción estimulante sobre el SNC.

1.4.1 EFECTOS DE ESTIMULACION PERIFERICA:

La anfetamina actúa sobre el sistema cardiovascular, produciendo los siguientes cambios; aumento de la presión arterial sistólica y diastólica, con el consecuente aumento del gasto cardíaco, aumenta la resistencia periférica por vasoconstricción de los lechos vasculares de la piel y mucosas. A dosis terapéuticas, no aumenta la frecuencia cardíaca, y disminuye el flujo sanguíneo cerebral. Como hemos mencionado anteriormente, la 1-anfetamina es más potente en los efectos cardiovasculares que su isómero la d-anfetamina (3).

Entre los efectos de la anfetamina sobre el músculo liso de los diferentes órganos destacan; la relajación de la musculatura bronquial y el espasmo del esfínter vesical. Sus efectos sobre el músculo gastrointestinal es impredecible, ya que dependen de la actividad muscular previa a la administración; si el tono muscular está aumentando, la anfetamina puede causar relajación ó inhibición del tracto gastrointestinal, si por el contrario, el músculo está relajado, es frecuente que se produzca contracción. La respuesta del músculo uterino es variable pero en gene-

ral se observa un aumento en el tono muscular (3).

1.4.2 EFECTOS SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:

La anfetamina se caracteriza por ser un potente estimulante de varias funciones cerebrales. Su administración produce: excitación, hiperactividad, hipertermia, piloerección, euforia e insomnio. A dosis elevadas causa: temblor, incoordinación psicomotora, conductas estereotipadas, convulsiones y en ocasiones la muerte (4).

Desde el punto de vista clínico la anfetamina muestra las siguientes características: actúa neurofisiológicamente sobre el síndrome de la fatiga, prolongando la duración del ejercicio, haciendo parcialmente reversibles sus efectos y posponiendo la necesidad de dormir sin que esta desaparezca (3). Altera el patrón de sueño, ya que disminuye el descanso durante éste. En el electroencefalograma (EEG) se observa un incremento en el retardo de la aparición de la primera fase de movimientos rápidos de los ojos (REM) ó su supresión, con aumento de la frecuencia de movimientos corporales durante el sueño (26). Clínicamente se ha observado que también aumenta el umbral al dolor, disminuye la intensidad de la crisis convulsiva y mejora el trazo electroencefalográfico en el pequeño mal. En condiciones normales no produce efecto a nivel de centro respiraa

torio, sin embargo lo activa cuando se encuentra farmacológicamente deprimido. Antagoniza los efectos de los barbitúricos y disminuye el umbral de despertar al estímulo eléctrico de la formación reticular (3).

La neurofarmacología de esta amina se caracteriza además por efectos centrales que incluyen; la disminución del umbral y el aumento de la intensidad en "las reacciones de alerta", semejante a la producida experimentalmente por estimulación directa de fibras colaterales ascendentes de la médula ó de la formación reticular (4).

Finalmente, la administración a dosis bajas de anfetamina, produce aumento de la temperatura corporal (22,23), y a dosis elevadas produce hipotermia, en forma similar a la observada después de la administración de NE y DA (22).

1.4.3 EFECTOS SOBRE EL METABOLISMO:

El efecto de la anfetamina sobre el metabolismo de lípidos, se traduce en una movilización de ácidos grasos del tejido adiposo, con el consecuente aumento de ácidos grasos libres en plasma. Este es un efecto similar al obtenido con la administración de epinefrina, pero en menor proporción, aún cuando el efecto es de mayor duración. El mecanismo mediante el cual la anfetamina produce la movili-

ción de ácidos grasos es indirecta, ya que depende de la liberación de CA endógenas de las terminaciones nerviosas del tejido adiposo (28,24).

La actividad adipocinética de la anfetamina se acompaña durante los períodos repetidos de hipermovilización de grasas, de reacciones adversas, tales como la aceleración de la trombogénesis, el aumento en la producción de triglicéridos endógenos, la hiperlipemia con filtración grasa del hígado, y la disminución de la tolerancia a los carbohidratos (28).

Además de la acción adipocinética, la anfetamina puede tener otros mecanismos de acción ya que existe la posibilidad de que se produzca una disminución de la masa del tejido adiposo por acción metabólica directa (o sea movilización de grasas) y que ésta sea independiente de la acción sobre núcleos hipotalámicos, donde éste fármaco modifica la regulación del apetito (4,28). La anfetamina induce a través de éstos efectos farmacológicos, pérdida de peso en individuos normales y obesos.

A diferencia de la adrenalina, la anfetamina no aumenta ni la glucosa ni el lactato sanguíneo, y no altera el coeficiente respiratorio, es decir, no modifica el metabolismo de carbohidratos. A dosis elevadas produce en ani-

males un incremento del consumo de oxígeno (3).

1.4.4 TOXICIDAD:

La intoxicación aguda y subaguda producida por anfetamina, se define como un estado mental y/o físico, que se presenta después de su administración, dentro de los 30 días siguientes. En la mayor parte de los casos se produce por una dosis elevada única de anfetamina (5). Los síntomas de una intoxicación aguda ó subaguda aparecen generalmente una ó dos horas después de la administración y aumentan de intensidad entre las 24 y 48 horas siguientes. La severidad del cuadro depende tanto de la dosis como de la idiosincracia -- del individuo.

Los efectos tóxicos agudos después de la administración de anfetamina, pueden ser considerados como una extensión de sus acciones farmacológicas y como regla general producidos por sobredosificación. En la intoxicación aguda los efectos centrales más comunes incluyen; disminución de la fatiga, aumento de la actividad refleja tensión, irritabilidad e insomnio. Pueden presentarse estados de confusión, aumento de la libido, ansiedad, pánico, alucinaciones y tendencias homicidas ó suicidas, las cuales aparecen con mayor frecuencia en enfermos mentales. La fatiga y la depresión se presentan frecuentemente después de la estimula-

ción central. Por lo que se refiere a los efectos periféricos de la intoxicación aguda, se observa que los efectos cardiovasculares más comunes en ésta intoxicación son: dolor de cabeza, palidez ó rubicundez, palpitaciones, arritmia, dolor tipo anginoso, hiper ó hipotensión y colapso circulatorio. Se presenta también sudoración excesiva y síntomas gastrointestinales como: sequedad de la boca con sabor metálico, anorexia, diarrea y espasmos abdominales (3).

Las intoxicaciones fatales terminan en convulsiones, estado de coma y hemorragia cerebral (3). Como se puede observar los síntomas antes mencionados, la intoxicación aguda por anfetamina es el resultado tanto de la sobreestimulación del SNC como del SNP (5).

Hasta 1966 se habían reportado 54 casos de intoxicaciones agudas y/o subagudas producidas por administración de anfetaminas, seis de las cuales fueron fatales. En cinco de los casos estudiados, la anfetamina se tomó por prescripción médica, el resto fué por autoadministración con diferentes propósitos que incluyen intentos suicidas. La dosis ingerida varió entre 5 y 630 mg. de d-anfetamina, pero en muchos de los casos coincidió con la dosis terapéutica. En más de la mitad de los casos el cuadro consistió, en reacciones psicóticas transitorias con alucinaciones auditivas y olfatorias, delirio de persecución y algunos síntomas fí-

sicos. En el resto de los casos el cuadro clínico consistió, en una sobreestimulación central y periférica cuyos síntomas fueron: taquicardia, insomnio, aumento de la actividad refleja, midriasis, hipertensión, ansiedad, problemas respiratorios y cefalea. La ingestión simultánea de inhibidores de MAO y anfetamina, aumenta los efectos (5).

La falta de una revisión más reciente, unida a la falta de registro de los casos y a la dificultad del diagnóstico en aquellos en que predominan los síntomas psicóticos, hace que desconozcamos la incidencia real de ésta intoxicación en la población, aunque podamos asumir que es relativamente alta.

La intoxicación crónica por anfetaminas, produce como efecto más importante una psicosis tóxica "Psicosis Anfetamínica". Los aspectos generales de la intoxicación crónica y la psicosis anfetamínica, considerada como un modelo de psicosis experimental, serán tratados ampliamente en el siguiente capítulo de ésta tesis.

1.5 MECANISMOS DE ACCION:

Los efectos simpaticomiméticos producidos por la administración de anfetamina, probablemente están mediados al través de varios mecanismos de acción, sobre el metabolismo de los CA. Aún cuando existen algunas diferencias la modificación en el metabolismo de los CA, pueden explicar - tanto los efectos centrales como los periféricos observados a la administración de anfetaminas en el SNC.

Antes de entrar de lleno a hablar de los posibles mecanismos de acción de la Anfetamina, es necesario mencionar en forma general los procesos fisiológicos, que se llevan a cabo en las neuronas catecolaminérgicas y la interacción de algunos fármacos con dichos procesos.

Las CA (DA, NE) junto con la serotonina (5-HT), se denominan aminas biogénicas, y están estrechamente relacionadas con la transmisión nerviosa a nivel sináptico. En el SNP, la DA y la NE se sintetizan en las terminaciones nerviosas ganglionares, y en las células cromafines de la médula suprarrenal. La 5-HT se sintetiza periféricamente en las células enterocromafines del tracto gastrointestinal y en las plaquetas en menor proporción (50).

Las aminas biogénicas en las terminaciones nervio

sas actúan como neurotransmisores, ya que reúnen los siguientes criterios operacionales:

1. Que los compuestos y las enzimas necesarias para la síntesis del neurotransmisor (NT), estén presentes en la --presinapsis. Lo que implica que existan en la sinapsis -- las enzimas catabólicas u otros mecanismos de inactivación del NT liberado, y termine rápidamente su actividad fisiológica.
2. Que después de la estimulación nerviosa sean liberados -- estos compuestos al espacio sináptico.
3. Que la aplicación de este compuesto en la postsinapsis -- reproduzca el efecto de estimulación neuronal.
4. Que los fármacos que actúan bloqueando la transmisión, -- en la postsinapsis, bloqueen también los efectos del posible NT aplicado en la postsinapsis (49).

Ni las CA ni la 5-HT atraviesan la barrera hematoencefálica, de ahí que los altos niveles que se encuentran -- en el SNC, son de síntesis local y reúnen los requisitos para ser considerados neurotransmisores centrales. (Ver Figs. 10, 11, 12, al final de la sección 1.5).

La interacción de los fármacos con las neuronas catecolaminérgicas puede ser resumida como sigue:

- I. Biosíntesis: La biosíntesis de CA se inicia por la captación de Tirosina circulante por la terminación presináptica (1*). Este aminoácido es transformado a DOPA, por acción de la enzima Tirosina Hidroxilasa - (2*), la cual es inhibida en forma competitiva por la alta-metil-para-tirosina (α -MPT), inhibiéndose de esta manera la síntesis de CA. Posteriormente, la DOPA es descarboxilada, por acción de la DOPA Descarboxilasa (3*), el producto de esta reacción, la dopamina - (DA) que es actuada a su vez por la Dopamina-Hidroxilasa (4*), dando lugar a la norepinefrina (NE). La -- NE así como la DA, y la 5-HT son transportadas y almacenadas dentro del gránulo (6*).

- II. Degradación Metabólica por acción de MAO.- Las Ca que se mantienen libres en el citoplasma, son degradadas - por acción de la MAO (5*), a compuestos deamidados como normetanefrina. Los inhibidores de la MAO, que es un grupo heterogéneo de fármacos al bloquear la desaminación oxidativa, producen un incremento marcado de la - concentración tisular de CA.

- III. Almacenamiento: El almacenamiento de CA se modifica - por un gran número de fármacos que, como la reserpina interfieren con el almacenamiento de monoaminas, ya sea bloqueando la captación a nivel granular ó bien rompiendo sus sitios de unión dentro del gránulo. Los fármacos que interfieren con el mecanismo de captación, producen la liberación interneuronal de monoaminas, las cuales son metabolizadas por la MAO.
- IV. Liberación: El proceso de liberación de CA al espacio sináptico (7*), depende tanto de la llegada del impulso nervioso, como de la presencia del ión calcio. Existen fármacos que interfieren con el proceso de liberación de CA, ya sea bloqueando, como el γ -hidroxibutirato que bloquea la liberación de Dopamina ó bien aumentando la liberación como el caso de la anfetamina.
- V. Interacción con el Receptor: Ya en la sinápsis las monoaminas interactúan con el receptor (8*). Los bloqueadores adrenérgicos son potentes inhibidores de la acción periférica de la NE, y existe evidencia de que los receptores presinápticos están involucrados en la regulación de la liberación de NE.
- VI. Inactivación: La acción fisiológica sobre el receptor se termina con la recaptura de la CA (9*), ó por la ac-

-ción enzimática de la Catecol-O-Metil Transferasa (COMT) (10*). Esta es la enzima encargada de degradar las CA - a metabolitos orto-metilados que son fisiológicamente -- inactivos. La COMT es inhibida por el pirogalol y los - derivados del tropolano. La cocaína, los antidepresivos tricíclicos y la anfetamina, bloquean la captación pre-sináptica de la norepinefrina tanto a nivel central como periférico y sólo de la dopamina central. (Ver Fig. 9).

Nota: Los números marcados con asterisco (*), corresponden a los enumerados en la Fig. 9.

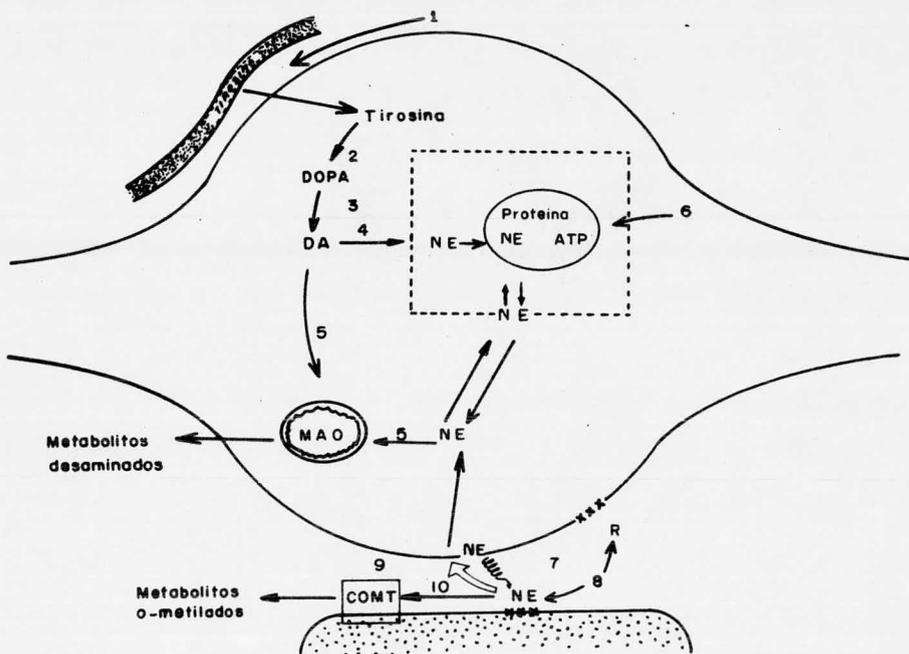


Fig. 9 ESQUEMA DE LA BIOSINTESIS DE CA EN LA NEURONA NORADRENÉRGICA PERIFÉRICA.

La amfetamina, al igual que otras aminas simpaticomiméticas, producen algunos de los efectos sobre el metabolismo de CA a través de la interacción con sitios receptores en las células efectoras simpáticas. El concepto de receptores fué propuesto inicialmente por Alquist en 1948. Este autor definió dos tipos de receptores: los alfa (α) y los beta (β) adrenérgicos en función de la respuesta observada tanto a la administración de los simpaticomiméticos como de los bloqueadores adrenérgicos. Los efectos de la amfetamina sobre los diferentes tejidos periféricos, depende del tipo de receptores predominantes en ellos. Los efectos de estimulación al músculo liso se han asociado a receptores α - adre --

nérgicos; en cambio los efectos de inhibición del músculo liso y la estimulación del músculo cardíaco resultan de la interacción con receptores β -adrenérgicos (3).

Existen otros mecanismos de acción de anfetamina a nivel periférico, como son la liberación de NE de sus sitios de almacenamiento en los órganos efectores, y su capacidad de bloquear la captación extraneuronal de NE. Los mecanismos antes mencionados son los responsables de la mayor parte de los efectos farmacológicos de ésta amina a nivel periférico, los cuales son similares a los producidos por la NE, pero de acción más lenta y de mayor duración (1, 4, 12, 13).

Actualmente existen datos que indican que muchos de los efectos centrales de la anfetamina, tales como el aumento de la actividad locomotora y las conductas estereotipadas, están mediados también por las CA cerebrales (4, 12, 13, 40, 49). En estudios realizados con inhibidores de la tirosina hidroxilasa, enzima limitante en la síntesis de CA, indican que la anfetamina puede tener una acción simpaticomimética indirecta, cuya acción central requiere de la síntesis de CA (13). De hecho, el aumento de la actividad locomotora, las conductas estereotipadas, los efectos anorexigénicos y los estimulantes inducidos por anfetamina, son bloqueados con dosis bajas de α -metil-para-tirosina (MPT). El que la α -MPT per se no altere la actividad locomotora en animales con --

trol, no actúe como bloqueador adrenérgico, no interfiera con la entrada de anfetamina al cerebro, ni con el metabolismo, a la dosis necesaria para bloquear la acción central de anfetamina, y finalmente que la administración de 1-Dopa, restablezca la acción de anfetamina, refuerzan que el mecanismo de acción de la anfetamina está mediado por las CA y que la actividad de la anfetamina depende de que la vía de síntesis de los Ca esté intacta. (12, 13)

Otro dato experimental que refuerza la hipótesis mencionada en párrafos anteriores, es el hecho de que en animales tratados con reserpina persisten los efectos de la anfetamina. Efecto que puede ser interpretado como una acción simpaticomimética directa, ya que la reserpina no inhibe los procesos enzimáticos involucrados en la síntesis de Ca, sino que modifica la permeabilidad al paso de CA por la membrana del gránulo, por lo que al aumentar la concentración fisiológica del gránulo aumenta la velocidad de destrucción y por lo tanto la de recambio de Ca en cerebro. En estudios realizados con animales tratados con reserpina en forma aguda ó crónica, se observa un aumento de algunos efectos centrales producidos por anfetamina. Se ha demostrado que dicho efectos no son consecuencia de la interacción de reserpina con procesos de degradación de anfetamina, sino una consecuencia del aumento de la sensibilidad de los receptores a CA por el tratamiento con reserpina, ya que al depletar de NE el tejido

se produce una disminución del umbral en el receptor (12,13, 47,76).

Otro de los mecanismos de acción importante de la anfetamina es la liberación de CA de las terminaciones nerviosas tanto centrales como periféricas. Las CA liberadas al espacio sináptico, son inactivadas por dos mecanismos principalmente: a) Mediante la acción de la catecol-o-metiltransferasa (COMT), la cual convierte la DA extracelular a 3-metoxitiramina y a la NE en normetanefrina (compuestos metilados) y b) Mediante el proceso de recaptura por el cual las CA dejan de estar en contacto con los receptores postsinápticos y son captadas a las terminaciones presinápticas, éste proceso es saturable y dependiente de energía. La liberación central de CA inducida por anfetamina fue sugerida por primera vez a partir de la observación de que la administración de ésta amina aumenta las concentraciones cerebrales de 3-metoxitiramina y de normetanefrina, y disminución de los niveles intraneuronales de NE y DA (12,46). Esta alteración de los niveles de CA y sus metabolitos es independiente del bloqueo del proceso de recaptura, ya que la benzotropina y la desipramina, potentes inhibidores del transporte neuronal de DA y NE respectivamente a nivel membranal, no incrementan la acumulación de metabolitos orto-metilados y no alteran significativamente los niveles intraneuronales de CA (12,47).

La liberación de CA producida por la anfetamina ha sido estudiada en áreas cerebrales ricas en terminaciones nerviosas dopaminérgicas y noradrenérgicas (32,40). En los núcleos del caudado, la anfetamina aumenta la liberación espontánea de DA tritiada, sintetizada endógenamente a partir de tirosina tritiada en estudios "in vivo" e "in vitro" (29,32,33,35,38,39,40,48). La estimulación directa de las vías dopaminérgicas ascendentes, aumentan la liberación de DA provocada por la administración de anfetamina (33,73,75), mientras que las lesiones agudas ó crónicas de la región nigroestriada, ó la administración de α -MPT impiden la liberación de DA producida por la acción de anfetamina (12,29, 34). Por otra parte varios experimentos han demostrado que la anfetamina produce la liberación de NE en terminaciones noradrenérgicas centrales de la corteza, del hipotálamo y de la amígdala, así como de las terminaciones adrenérgicas periféricas (32,35,39,40,61). Los resultados sugieren que hay una poza metabólica funcional ó bien una poza de CA susceptibles de ser liberadas, por la administración de anfetamina. La integridad neuronal es imprescindible tanto para la síntesis "de novo" de CA, así como para el proceso de liberación que depende del flujo normal del impulso nervioso (12,13,67).

La anfetamina es capaz "in vivo" de producir la liberación de 5HT de sus sitios de almacenamiento en las terminaciones nerviosas serotoninérgicas del cuerpo estriado -

(32,47), y de disminuir la fluorescencia de los cuerpos neuronales serotoninérgicos de los núcleos dorsales del Raphe. Estos efectos se obtienen a dosis relativamente altas de anfetamina. También la anfetamina aumenta los niveles cerebrales de ácido 5-hidroxi-indolacético (5HIAA), que es el metabolito más importante de la 5HT al ser metabolizada por la MAO (12).

La liberación de acetyl colina (ACh), por la corteza cerebral observada "in vivo" después de administrar dosis altas de anfetamina, puede estar relacionada más que a un efecto directo, indirectamente por los efectos de éste fármaco sobre estructuras subcorticales (12).

La administración de dosis mayores que las requeridas para inducir la liberación de CA, bloquean la captación de CA exógenas a través de la membrana neuronal. Estudios realizados "in vitro" con homogenados del cuerpo estriado y de la corteza cerebral, confirman la propiedad de la anfetamina de bloquear la captación de CA en terminaciones dopaminérgicas y noradrenérgicas. Sin embargo, existe mucha controversia respecto a la potencia relativa de los isómeros de anfetamina para interferir con el proceso de captación de CA (12,36,37).

Debido a que la α -MPT inhibe la tirosina hidroxil-

lasa y afecta tanto la síntesis de NE como de DA, el bloqueo tanto de la actividad locomotora y de las conductas estereotipadas, es atribuible a la interacción de la anfetamina con NE, con DA, ó con ambas. Recientemente se ha sugerido que las conductas estereotipadas producidas por la anfetamina dependen fundamentalmente de su interacción con la DA (30,34), mientras que la interacción con NE se requiere para otras formas de actividad como la estimulación locomotora y la agresión (31). Esta división ha sido posible en base a los siguientes resultados experimentales. Los inhibidores de la dopamina- β -hidroxilasa tales como el dietilaminocarbanmato y el disulfirán, disminuyen tanto la actividad locomotora espontánea como la producida por anfetamina, pero no la inhibe. Taylor y Snyder (37), demostraron que la d-anfetamina es más potente como inhibidor de la captación de NE en neuronas cerebrales respecto a su isómero la l-anfetamina, siendo ambos isómeros igualmente potentes en su capacidad de inhibir la captación de CA por las neuronas dopaminérgicas del cuerpo estriado. La d-anfetamina es diez veces más potente aumentar la actividad locomotora, siendo sólo dos veces más potente respecto a la producción de conductas estereotipadas (19). De éstos datos se concluye que los efectos de la anfetamina sobre la actividad motora, están mediados por neuronas noradrenérgicas centrales, y que la DA juega un papel importante en la aparición de conductas estereotipadas. Los resultados antes mencionados sugieren también, que la inhibición de la

captación de CA inducida por anfetamina, puede ser un mecanismo de acción importante para los efectos centrales de éste fármaco (12). (Fig.13,14)

Cuando se administran dosis mayores de las necesarias para inducir la liberación y la inhibición de la captación de CA, la anfetamina puede inhibir la actividad de MAO (enzima responsable de la desaminación oxidativa de CA axoplásmicas libres). La administración de anfetaminas en dosis altas reduce los niveles cerebrales de los metabolitos desaminados de NE y DA, por lo cual se había concluido que ésta amina tenía una acción directa sobre la desaminación oxidativa vía acción de MAO. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que se trata de un efecto secundario relacionado con la capacidad de la anfetamina para inhibir la captación de CA, ya que las CA recapturadas por las terminaciones nerviosas son vulnerables a la acción de la MAO. Curiosamente el efecto de la anfetamina sobre la desaminación oxidativa es muy similar a los producidos por los antidepresivos tricíclicos, los cuales inhiben la captación y no actúan a través de MAO (12,13).

En las especies en las cuales se lleva a cabo la hidroxilación aromática como una vía metabólica importante, la formación "in vivo" de un falso transmisor p-hidroxinorefedrina, puede ser responsable de alguna de las acciones - -

farmacológicas de la anfetamina (17,18,48). Estudios realizados en rata han demostrado, que la disminución de los niveles de NE en el corazón y el cerebro observados después de la administración de anfetamina están relacionados con la presencia de p-hidroxinorefedrina. Sin embargo, la formación de éste metabolito no es necesaria para la liberación primaria de NE, ni para muchos otros efectos farmacológicos de la anfetamina. Por otra parte, la l-anfetamina no es sustrato de la dopamina-hidroxilasa, por lo tanto no es transformada "in vivo" a p-hidroxinorefedrina, aunque sí produce la liberación de NE en varios tejidos. Efectos tales como la actividad locomotora, conductas estereotipadas, piloerección e hipertermia, aparecen y persisten cuando la formación de p-hidroxinorefedrina disminuye o bien se bloquea con antidepresivos tricíclicos. En contraste cuando se bloquea la formación de los metabolitos hidroxilados, los efectos cardiovasculares de la anfetamina disminuyen. La acumulación de p-hidroxinorefedrina en neuronas adrenérgicas después del tratamiento crónico con anfetamina, puede estar involucrada en el desarrollo de tolerancia a algunos efectos centrales de la anfetamina (16,48).

Desde el punto de vista anatómico, la anfetamina actúa estimulando en sistema reticular activador ascendente, sin ejercer un efecto directo sobre la corteza cerebral (27). Otra de sus acciones neurofarmacológicas, es la que

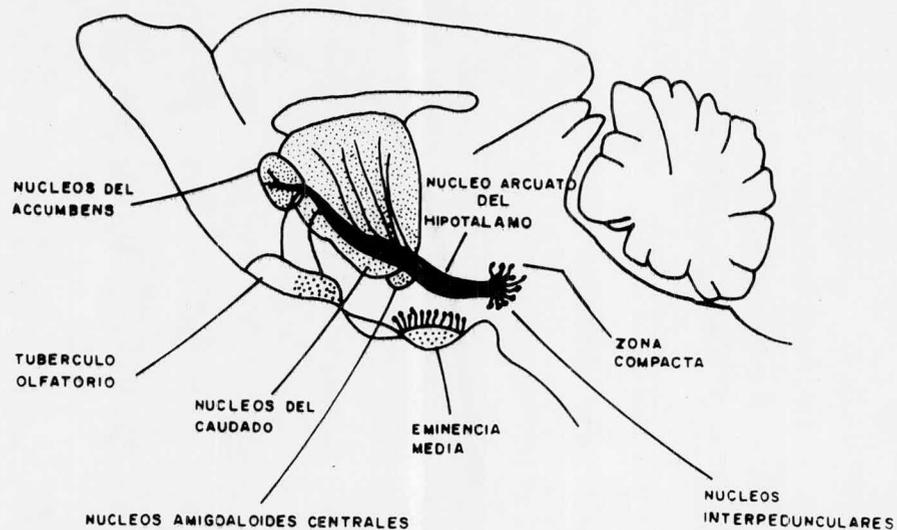


FIG. 14. DIAGRAMA ESQUEMATICO QUE ILUSTR LA DISTRIBUCION DE LAS VIAS NEURONALES QUE CONTIENEN DA. LA ZONA PUNTEADA INDICA LAS AREAS DE LAS TERMINACIONES NERVIOSAS.

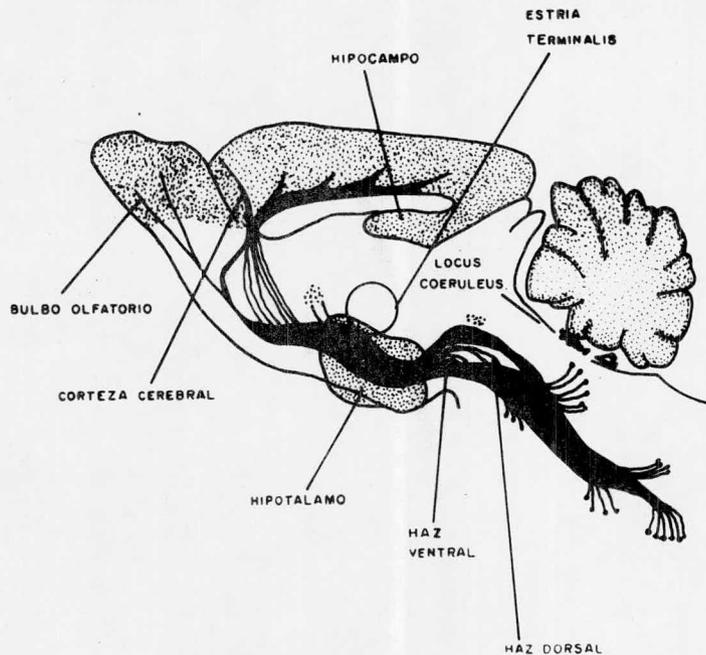


FIG. 13. DIAGRAMA ESQUEMATICO QUE ILUSTRA LA DISTRIBUCION DE LAS VIAS NEURONALES ASCENDENTES QUE CONTIENEN NE. LA ZONA PUNTEADA INDICA LAS AREAS DE LAS TERMINACIONES NERVIOSAS.

ejerce sobre los núcleos hipotalámicos, donde ésta molécula estimula las estructuras relacionadas con la inhibición de toma de alimentos, produciendo un efecto claramente anorexigénico (4).

Por lo que se refiere a los mecanismos que participan en la acción hipertérmica de la anfetamina, existen varias hipótesis apoyadas en sus respectivos datos experimentales. Estas hipótesis pueden ser resumidas como sigue: Gessa et.al. consideran que la hipertermia inducida por anfetamina, es un efecto periférico que se produce por la oxidación de ácidos grasos, movilizados cuando éste fármaco libera NE de las terminaciones nerviosas del tejido adiposo (24). La administración de propanolol, un bloqueador β -adrenérgico antagoniza el efecto hipertérmico producido por anfetamina, disminuyendo su toxicidad. El efecto antihipertérmico del propanolol, puede ser el resultado de un bloqueo a nivel de los procesos energéticos responsables del aumento de temperatura producido por anfetamina (25).

La administración de dosis elevadas de anfetamina, produce una disminución de la temperatura corporal, similar a la observada después de la administración de NE y DA. El pretratamiento con 6-hidroxidopamina, que destruye las neuronas noradrenérgicas centrales, evita la hipotermia producida por anfetamina. Estos datos indican que la anfetamina

disminuye la temperatura corporal por una acción simpaticomimética directa a nivel central, probablemente a través de la liberación de CA endógenas. La respuesta hipertérmica - de dosis pequeñas de anfetamina, puede ser el resultado de su acción directa o de su interacción con elementos hipertérmicos en el sistema de termoregulación (22). Finalmente, - existe una correlación entre la hipertermia inducida por anfetamina y el aumento de triptofano en cerebro (23).

TABLA 2

RESUMEN DE LA ACTIVIDAD DE LA ANFETAMINA Y DE OTROS FARMACOS ACTIVOS SOBRE EL SNC

Proceso Fisiológico	Fármacos	Mecanismo de Acción	Acción Farmacológica
1.- Síntesis	α -MPT	Inhibidor competitivo de la <u>Tirosina-Hidroxilasa</u> .	Disminuye los niveles neuronales de DA y NE.
2.- Almacenamiento	Reserpina	Modifica la permeabilidad de la vesícula sináptica.	Aumenta la concentración tidualar de CA y su velocidad de recambio.
	Tetrabenazina	Interfiere en la captación y almacenamiento a nivel de vesícula sináptica.	
3.- Liberación:			
a) Salida a la sinápsis.	<u>Anfetamina</u>	Aumenta la liberación de CA.	Disminuye la concentración intraneuronal de CA y aumenta la concentración de metabolitos o-metilados.
b) Interacción con el receptor.	Propanolol	Bloqueador de receptores -adrenérgicos.	Inhibe la transmisión catecolaminérgica.
	Apomorfina (1)	Estimula receptores dopaminérgicos.	Potencializa la transmisión dopaminérgica.
	Haloperidol (1)	Bloquea receptores dopaminérgicos.	Bloquea la transmisión dopaminérgica.
	Clonidina (2)	Estimula receptores -noradrenérgicos.	Potencializa la transmisión noradrenérgica.
	Fenoxibenzamina	Bloquea receptores noradrenérgicos.	Inhibe la transmisión noradrenérgica.

(Cont.)

4.- Inactivación:

a) MAO.	Pargilina	Inhibidor de la MAO	Aumenta los niveles intra neuronales de CA.
b) Recaptura	<u>Anfetamina</u>	Inhibe la recaptura.	Disminuye los niveles Intraneuronales de CA. Aumenta la interacción de CA con el receptor. Aumenta los niveles de metabolitos o-metilados.
	Benzotropina (1)	Inhibidor específico de la captación de -DA.	No disminuyen significativamente los niveles intraneuronales de CA. No aumentan los niveles de metabolitos o-metilados.
	Desipramina (2)	Inhibidor específico de la captación a nivel membranar de NE.	
c) COMT	Tropolano	Inhibidor de la COMT.	Prolonga la respuesta al estímulo nervioso.

(1) = Dopamina

(2) = Norepinefrina.

SINAPSIS NORADRENERGICA

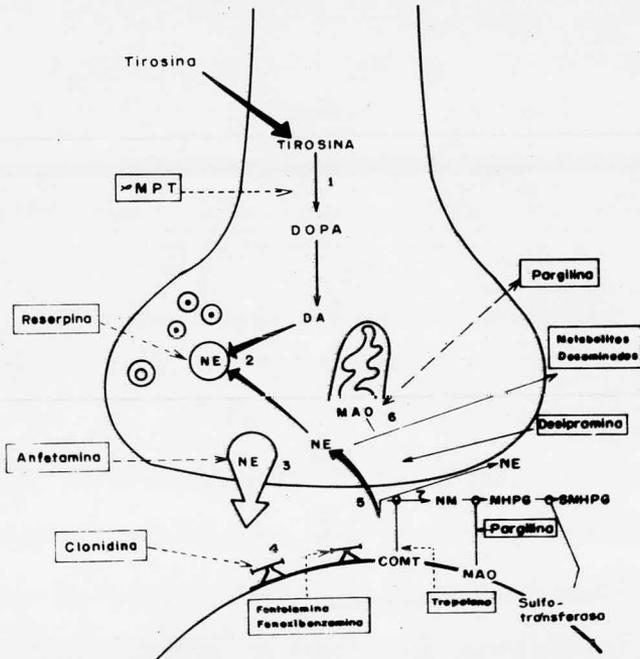


Fig. 10 SITOS DE ACCION DE FARMACOS SOBRE LA NEURONA NORADRENERGICA CENTRAL.

Los fármacos pueden actuar sobre:

1. La síntesis enzimática: la tirosina es transformada a DOPA por la Tiroxina Hidroxilasa, enzima que es inhibida por la α -MPT inhibiendo la síntesis del resto de la vida metabólica.
2. El almacenamiento: la reserpina interfiere con el proceso de captación de NE a nivel de granulo de almacenamiento, produciendo la depleción intragranular de NE.
3. La liberación: la anfetamina aumenta la liberación de NE.
4. La interacción con el receptor: la clonidina es un potente

estimulante de los receptores a NE. La fentolamina y la fenoxibenzamina son potentes bloqueadores adrenérgicos.

5. La recaptura: la NE termina su acción cuando es recapturada por la terminación presináptica, los antidepresivos tricíclicos como la imipramina son potentes inhibidores de este proceso.
6. La degradación metabólica por acción de MAO: la NE libre presente en las terminaciones nerviosas, es degradada por la MAO, dando lugar a los metabolitos desaminados. La pargilina es un inhibidor de esta enzima. Cierta cantidad de esta enzima se encuentra presente en el espacio sináptico.
7. El tropolano y sus derivados son potentes inhibidores de la COMT (Catecol-o-metil transferasa). La NM (normetanefrina) metabolito de NE después de la acción de COMT, el cual puede ser metabolizado por la MAO y por la aldehido-reductasa a MHPG (3-metoxi-4-hidroxifenilglicol), este a su vez es actuado por la sulfo transferasa presente en el cerebro, dando lugar al sulfato de MHPG.

SINAPSIS DOPAMINERGICA

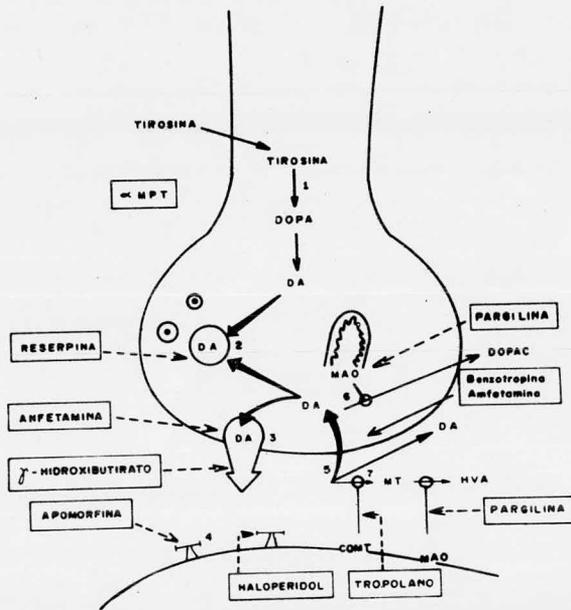


Fig. 11 SITIOS DE ACCION DE DIFERENTES FARMACOS SOBRE LA NEURONA DOPAMINERGICA CENTRAL.

Además de los fármacos cuya acción se describe en la Fig. 10, los siguientes actúan sobre la sinapsis dopaminérgica: el γ -hidroxibutirato (3), que bloquea la liberación, ya que impide el flujo del impulso nervioso a través de las neuronas dopaminérgicas. La anfetamina (3) aumenta la liberación de DA de las terminaciones dopaminérgicas.

La apomorfina (4) actúa estimulando los receptores dopaminérgicos, en cambio el haloperidol actúa como bloqueador

a nivel de receptor.

La anfetamina inhibe la recaptura de DA, por la terminación dopaminérgica (5).

MAO: la dopamina presente en forma libre en la terminación presináptica, puede ser degradada por MAO, obteniéndose como metabolito el ácido dihidrofenilacético (DOPAC), -- la pargilina es un inhibidor de esta enzima (6).

COMT: la DA es inactivada por acción de la COMT, - enzima que esta presente en el espacio sináptico, la DA es -- transformada a MT (3-metoxitiramina) por COMT y esta a su - vez es degradada a HVA (ácido homovanílico). El troplano es - un oponente inhibidor de esta enzima.

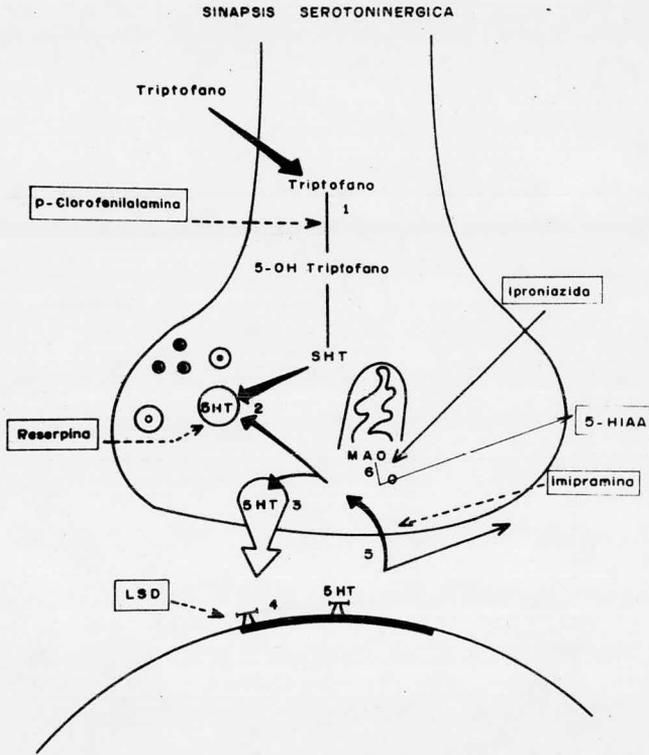


Fig. 12 MODELO ESQUEMATICO DE UNA NEURONA SEROTONINERGICA CENTRAL Y POSIBLES SITIOS DE ACCION DE ALGUNOS FARMACOS.

Síntesis enzimática (1). La neurona serotonérgica capta triptófano y la transforma a 5-hidroxitriptófano por acción de la triptófano Hidroxilasa, enzima que es inhibida por la p-clorofenilalanina. El siguiente paso enzimático es la descarboxilación del 5-hidroxitriptófano a serotonina (5-HT). La 5-HT es almacenada (2) junto con las CA en el gránulo. La reserpina inhibe la captación de 5-HT produciendo la depleción intragranular de 5-HT, de donde es liberada (3),

en condiciones fisiológicas. La 5-HT liberada al espacio sináptico interactúa con el receptor. EL LSD es un agonista -- parcial de la 5-HT en la sinapsis central. Existen un gran -- número de fármacos que se han propuesto como bloqueadores a -- nivel de receptor, sin embargo este efecto no se ha probado -- en forma definitiva para ninguno de estos. La inactividad -- fisiológica de la 5-HT liberada a la sinapsis se lleva a ca -- bo por la recaptura (5) a la presinapsis, donde es actuada -- por la MAO (/), enzima presente fuera de la membrana mitocon -- drial. El producto de esta reacción enzimática es el ácido -- 5-hidroxiindolacético (5-HIAA). Existe bastante evidencia -- acerca de que la 5-HT una vez que produce su efecto es recap -- turada por la terminación nerviosa. Los antidepresivos tri -- cíclicos como la imipramina, actúan como potentes inhibidores -- de este proceso.

1.6 USOS TERAPEUTICOS:

La aplicación clínica de la anfetamina se basa en sus efectos sobre SNC, ya que en sus acciones periféricas ha sido sustituidas por otras aminas simpaticomiméticas que poseen mejor índice terapéutico. (3)

En forma general podemos mencionar que la anfetamina se ha usado ó se usa con fines terapéuticos en las siguientes condiciones clínicas: Se aplicó en las intoxicaciones -- barbitúricas, ya que la anfetamina estimula los centros respiratorios farmacológicamente deprimidos, sin embargo, actualmente no se utiliza con éste propósito, se administra a pacientes que reciben tranquilizantes mayores y anticonvulsivantes para reducir los efectos sedantes de éstos fármacos. En las depresiones moderadas, la anfetamina ha sido sustituida -- por los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la -- MAO, con mejores resultados. Durante mucho tiempo se utilizó en el tratamiento del "pequeño mal", ya que mejora los trazos electroencefalográficos y disminuye la crisis convulsiva, su uso ha sido desplazado por anticonvulsivantes del tipo de la carbamazepina. En padecimientos extrapiramidales como la enfermedad de Parkinson, la anfetamina tuvo aplicación para -- controlar la rigidez, persistiendo el temblor. En la actuali -- dad ha sido reemplazada por fármacos como la 1-Dopa.

Por sus propiedades anorexigénicas, la anfetamina ha sido ampliamente utilizada en el tratamiento de la obesidad, sin embargo cabe mencionar que el tratamiento es inefectivo en ausencia de una dieta hipocalórica. Actualmente, se usan en mayor proporción los derivados con actividad anorexigénica específica. (1,3)

En el tratamiento de la narcolepsia, la anfetamina sigue siendo uno de los fármacos de elección a dosis de 10-15 mg/día, por su propiedad de mantener en estado de alerta. (3)

En el síndrome hiperkinético, producido por daño cerebral mínimo, el uso de estimulantes es efectivo para controlar a niños con problemas de conducta y aprendizaje. Se ha demostrado en estos casos que estimulantes como la cafeína, producen respuestas casi idénticas a la administración de placebo, en cambio la d y l-anfetamina, mejoran significativamente la conducta aumentando la atención, disminuyendo la agresividad, la ansiedad y la hiperactividad. Ambos isómeros son prácticamente, igualmente efectivos con diferencias pocas significativas (16,42,43,44,74)

2.1 ASPECTOS GENERALES:

El consumo repetido de un fármaco ó de una droga, - ha sido denominado de diferentes maneras. La denominación, ha estado de acuerdo con el desarrollo de la información científica para una determinada época. Del análisis de las diferentes denominaciones, resulta que en el fondo, sólo se habla de dos condiciones: Dependencia Psíquica (habituación) y Dependencia Física (adicción). Las características de estas - dos condiciones han originado un manejo mal definido de la información, dada la sutileza de sus diferencias, siendo este problema aún más complejo si consideramos tanto el aumento en número como en diversidad de fármacos, que son objeto de abuso. Dado que la dependencia física y/o dependencia psíquica aparecen como un elemento constante en los fármacos de abuso, el Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), ha adoptado el término de "Farmacodependencia", el cual es calificado de acuerdo al tipo de fármaco para establecer - las diferencias de cada caso en particular. Así, el término "Farmacodependencia", se define como "un estado que se origina del consumo repetido de un fármaco de manera periódica ó continua"; y dado que sus características varían de acuerdo al fármaco, se le designa como farmacodependencia de tipo - - morfínico, de tipo barbitútica, de tipo canabínica, de tipo cocaínica, de tipo anfetamínica, etc. (5,56a,56b)

El mismo Comité de Expertos de la OMS, ha caracterizado la farmacodependencia de tipo anfetamínica como "un estado que se origina de la administración repetida de anfetamina ó cualquier otro fármaco con actividad de anfetamina, en forma periódica ó continua". Las características de este estado son las siguientes:

1. Deseo ó necesidad de continuar consumiendo el fármaco.
2. Aumento de la dosis, para obtener mejores efectos estimulantes, euforia ó disminución de la fatiga, acompañados -- por el desarrollo de torerancia.
3. Dependencia psíquica a los efectos de la anfetamina. La dependencia psíquica está asociada a apreciaciones personales y subjetivas de los efectos propios del fármaco.
4. Ausencia general de dependencia física, ya que no se presenta un síndrome de abstinencia definido, cuando se interrumpe la administración de anfetamina. (56a,56b)

De las características antes mencionadas, resulta que la farmacodependencia de tipo anfetamínica está considerada como una dependencia psíquica ó habituación.

En este criterio, podemos definir a la intoxicación crónica por anfetaminas como un estado físico y/o mental provocado por el consumo de anfetamina. Cuando la intoxicación por anfetaminas se presenta durante el primer mes de la admi-

nistración se le considera como intoxicación aguda y el tratamiento de esta es diferente al de una intoxicación crónica. El cuadro se presenta con dosis que varían de 15 a 500 mg. - diarios de anfetamina. (5)

La intoxicación crónica por anfetaminas se presenta principalmente en dos circunstancias:

- 1) En el tratamiento de la narcolepsia y de la obesidad, situaciones en las cuales se usa bajo supervisión y prescripción médica, en cuanto a la dosis y a la duración del tratamiento, y
- 2) En la autoadministración, como resultado de sus propiedades estimulantes sobre el SNC. Esta situación se ha definido "abuso", ya que el consumo es en forma excesiva, ya sea en forma persistente ó esporádica y obviamente sin objetivo terapéutico. (5,58)

En los casos en que se han presentado fenómenos de intoxicación, estos pueden ser agrupados de acuerdo con los síntomas presentados como sigue:

1. Fenómenos tóxicos debidos a reacciones alérgicas ó de idiosincracia; como dermatitis, discracias sanguíneas -- (erupciones en la piel, hemocitopenia). Estos cuadros - se presentan como respuestas inespecíficas a un gran número de fármacos y son intrínsecos a las características de cada individuo, de ahí que en el caso de la anfetamina

se les confiere poca importancia.

2. Fenómenos tóxicos debido a estimulación ligera del SNC. - Se presentan síntomas tales como: ansiedad, anorexia e - insomnio, efectos típicos de la anfetamina e idénticos a los observados en una intoxicación aguda. Los estados emocionales y psíquicos que presentan los pacientes de este grupo pueden ser considerados como estadios iniciales en el desarrollo de una psicosis tóxica ("Psicosis anfetamínica").

Este grupo es muy importante por la frecuencia con que se presentan estos síntomas.

3. Fenómenos tóxicos debidos a la estimulación profunda sobre SNC. Este grupo corresponde a la psicosis anfetamínica, - que dada su importancia como modelo experimental será tratada ampliamente en este capítulo.
4. Finalmente, fenómenos tóxicos debidos a causas diversas. Se ha registrado un número reducido de casos clínicos, en que se presentan padecimientos poco comunes, por ejemplo, fueron correlacionados al consumo de anfetamina heterocrómia de Funshs y un cuadro de tirotoxicósis. En estos casos no se probó una relación causal entre el uso del fármaco y el padecimiento. (5)

En la tabla no. 3 se consignan las características del consumo de anfetaminas en nuestro país.

TABLA 3

CONSUMO DE ANFETAMINA EN UNA MUESTRA DE LA POBLACION DEL D. F.

Fármaco	Edad (años)	%	Sexo(%)		N.S.E.
			M	F	
Anfetamina	14-24	3.18	1.88	2.91	Alto
	25-34	4.79			
	35-49	--			
Derivados de Anfetamina (Ano rexigénicos).	14-24	2.34	0.02	3.98	Alto
	25-34	--			
	35-49	4.0			

% = Por ciento de la población estudiada.

N.S.E. = Nivel socio económico

2.2 PSICOSIS ANFETAMINICA:

La psicosis anfetamínica es un síndrome producido por el consumo de anfetamina por períodos prolongados y/o - por dosis elevadas de esta amina. Este síndrome se caracteriza por la aparición de reacciones psicóticas tan semejantes a las observadas en la esquizofrenia paranoide, que sólo se puede diferenciar de la misma en el momento en que al suspenderse el uso del fármaco desaparece el cuadro psicótico, con la consecuente recuperación del paciente.

Esta psicosis es considerada como el efecto tóxico más importante del consumo crónico de anfetaminas, tanto por su severidad como por su frecuencia.

Aunque la psicosis anfetamínica fué inicialmente - descrita por Young y Scoville en 1938, fué hasta 1958 en que Connell en su monografía "Amphetamine Psychosis" caracteriza este síndrome, en base a revisar la información clínica que existía en ese momento. (5,11,51)

2.2.1 CARACTERISTICAS CLINICAS DE LA PSICOSIS ANFETAMINICA:

Las condiciones mentales observadas durante el período psicótico en la mayoría de los casos corresponden a las mencionadas por Connell y consisten para mencionarlo en sus -

propias palabras "inicialmente en una psicosis paranoide con ideas de referencia, delirio de persecución, alucinaciones visuales y auditivas, en un marco de clara conciencia". (5, 11, 59, 60,52)

Los síntomas más importantes durante el episodio psicótico son: delirio de persecución con ideas de referencia y alucinaciones, las cuales en orden de frecuencia se pueden enumerar como siguen: alucinaciones visuales, auditivas, táctiles y somáticas, y olfatorias. La desorientación - síntoma importante en la esquizofrenia se presenta en forma poco frecuente en la psicosis anfetamínica. (5,52,60,70)

Otros síntomas mentales asociados al cuadro psicótico de estos pacientes son: hiperactividad ó excitación, ansiedad, hostilidad y agresión, agitación y depresión. (5,60)

La edad promedio que presentan los pacientes con psicosis anfetamínica es de 35 años, el rango varía de los 19 a 56 años de edad. Hasta 1958 el mayor porcentaje de los casos reportados correspondieron al sexo masculino; sin embargo, de entonces a la fecha se ha incrementado significativamente el consumo ó el abuso de anfetamina por las mujeres, probablemente como una consecuencia del tratamiento para reducir de peso. (60)

No se puede considerar a una ocupación determinada como un índice de la incidencia de la psicosis anfetamínica, aunque si es un punto de referencia respecto a por que se produce el abuso de este fármaco. Un alto porcentaje de abuso se presenta entre individuos que trabajan en las áreas de la salud como son médicos, personal académico, químicos e incluso entre individuos que están en estrecha relación no profesional (familiares). Las anfetaminas son muy utilizadas también entre los estudiantes durante los períodos de exámenes, y por los chóferes para mantenerse despiertos durante largos períodos de tiempo. Llama la atención que en este grupo casi no se presenta psicosis anfetamínica, esta situación puede deberse a que la consumen en forma esporádica. (5, 11)

Dado que el diagnóstico de la psicosis anfetamínica se basa en la evolución del cuadro clínico al suspender el uso del fármaco, el diagnóstico diferencial sólo se logra hasta la desaparición de los síntomas que es un período que va de días a semanas. Este período puede ser crítico para el tratamiento y es durante el mismo que la determinación de anfetamina en fluidos biológicos juega un papel definitivo para establecer un diagnóstico correcto, sobre todo en los casos en que los síntomas físicos de la intoxicación por anfetamina no son evidentes. (5,60,70)

Hay un número importante de pacientes esquizofrénici-

cos que al administrárseles anfetamina se precipita ó se exacerba el cuadro clínico. (5,54,69). En estos pacientes los síntomas psicóticos no desaparecen al interrumpir totalmente el consumo de esta amina. Delay y su grupo, han llamado la atención sobre este tipo de pacientes y han propuesto establecer la diferencia entre una psicosis anfetamínica, lo que ellos han dado en llamar pseudo-psicosis anfetamínica ó esquizofrenia coexistente con el uso de anfetamina. En el caso de la psicosis anfetamínica el paciente se recupera al interrumpir el uso de este fármaco y en la pseudo-psicosis anfetamínica los síntomas se hacen crónicos a pesar de interrumpir su administración, por lo general, estos pacientes tienen una esquizofrenia paranoide incipiente. (73)

Debido a la heterogeneidad de los casos reportados en la literatura, no es posible establecer un juicio objetivo sobre el estado físico del paciente durante el episodio psicótico. Aún más, los signos físicos en un intoxicado por anfetamina se consideran de poca importancia respecto a la severidad de su estado psíquico. (5)

Los síntomas físicos generales más frecuentemente observados en estos pacientes son: anorexia con pérdida de peso, insomnio y temblor particularmente en las manos.

Las manifestaciones físicas de la intoxicación - -

anfetamínica debidas a su acción sobre el SNC son principalmente; aumento de la función postural, aumento del tono de los labios y los reflejos tendinosos. Se puede presentar también midriasis con falta de respuesta al estímulo luminoso, temblor de la lengua y de los labios y contracciones faciales. Estos síntomas no pueden considerarse como diagnóstico de la intoxicación por anfetamina, ya que pueden estar modificados por -- efectos de la psicosis, pero síntomas como anorexia con pérdida de peso, aumento del tono postural y midriasis si son de ayuda en el diagnóstico. (5)

El cambio más importante que se observa en los pacientes al suspender la administración de la anfetamina es la desaparición o bien la disminución de los síntomas psicóticos agudos (delirio de persecución y alucinaciones). En prácticamente todos los casos aparecen depresión e irritabilidad durante este período. (5,11,60)

En la literatura se encuentran señalados casos de episodios psicóticos durante el período siguiente a la suspensión del fármaco independientemente que el sujeto los haya presentado durante el período de intoxicación. Las características clínicas de los episodios psicóticos que se presentan durante la suspensión del fármaco, son diferentes a las observadas durante la intoxicación aún en el mismo paciente. Este hecho y el que también son diferentes a las reacciones-

psicóticas producidas por otros fármacos como el alcohol ó la cocaína, han llevado a Askebold, concluir que se trata de una psicosis anfetamínica por abstinencia, y a caracterizarla por los siguientes síntomas: delirio con confusión y alucinaciones; con reducción ó no de la tensión muscular; hiperactividad; carencia de síntomas vegetativos aparte del insomnio. - Este cuadro se presenta por períodos mayores que otras psicosis por abstinencia y el tiempo que transcurre entre la suspensión de la anfetamina y la aparición del delirio es relativamente largo de 3 a 10 días. (5,80)

El que no se produzcan síntomas psicóticos en todos los individuos que consumen crónicamente anfetaminas, ha llamado la atención sobre los antecedentes psiquiátricos de los pacientes que si los desarrollan, con el objeto de establecer si existen o no factores predisponentes al desarrollo de la psicosis anfetamínica.

De las conductas anormales que se encuentran comunemente referidas como antecedentes, destaca el abuso concomitante de otros fármacos ó drogas como el alcohol, la marihuana, la cocaína, los barbitúricos. Este hecho pone de manifiesto una propensión a la farmacodependencia en este tipo de pacientes, aunque no es suficiente para explicar el desarrollo de síntomas psicóticos dado que, no todos los sujetos que consumen anfetaminas y/o otros fármacos desarrollan psicosis.

Un papel, más importante, en este sentido parece ser el que juegan los rasgos de personalidad. A pesar de que cada autor, utiliza sistemas esencialmente diferentes en la clasificación y descripción de la personalidad de estos sujetos, en general la mayoría concuerda en que los pacientes se caracterizan por:

- a. Como rasgos de personalidad: inestabilidad emocional, -- neurosis y rasgos pre-psicóticos.
- b. Como rasgos predisponentes: dificultades en el trabajo, desadaptación social e infancia anormal (generalmente con antecedentes familiares de alcoholismo y enfermedades mentales.
- c. Como rasgos de conducta psicopática: promiscuidad, homosexualidad, heterosexualidad, falta de disciplina, conductas delictivas y farmacodependencia. (5)

El antecedente de personalidad prepsicótica del paciente lleva inevitablemente al planteamiento de si la anfetamina produce realmente la psicosis ó simplemente actúa como un disparador en los individuos con personalidad pre-psicótica, esencialmente en aquellos con una psicosis paranoide latente. A partir de la información existente, la respuesta a este planteamiento, es que ambas posibilidades con respecto a la patogénesis de la psicosis producida por el consumo crónico de anfetamina, son correctas y que una situación no excluye a la otra, o sea, este cuadro se puede presentar tanto

en individuos normales como en individuos con personalidad psicopática.

En resumen, las condiciones en que se usa la anfetamina y que pueden producir el abuso de la misma son por orden de frecuencia: durante el tratamiento para la reducción de peso, de la depresión como sustituto del alcohol u otro fármaco, en los períodos de autoadministración para combatir la fatiga ó para mantenerse despierto, y finalmente en el tratamiento de la narcolepsia. (5, 11)

El rango de la dosis diaria de anfetamina entre estos pacientes varía de 50 a 500 mg. diarios: se calcula que la dosis mínima necesaria para producir una reacción psicótica durante los períodos de consumo crónico es en promedio baja, alrededor de 50 mg. diarios. Por otra parte y como hemos mencionado anteriormente, algunos individuos pueden consumir habitualmente dosis mayores, sin desarrollar síntomas psicóticos.

La duración del período de abuso presenta una gran variabilidad, que está íntimamente ligada a los efectos tóxicos de la anfetamina en un determinado paciente (tolerancia). En más del 50% de los casos reportados, el período de consumo previo al desarrollo de la psicosis fué menor de dos años. (5)

Desde el punto de vista profiláctico, es importante establecer en que proporción de la población se produce psicosis anfetamínica por tratamiento médico ó por la autoadministración. A este respecto no es posible establecer con los datos existentes una conclusión, aunque la observación de que el uso de la anfetamina como anorexigénico ha aumentado la incidencia tanto de la dependencia como de las reacciones psicóticas, puede considerarse como un índice.

Debido a que los síntomas de la psicosis anfetamínica desaparecen al suspender el uso de este fármaco, el tratamiento es sintomático. Siendo muy importante durante este estudio psicológico. En casos severos, se usa el tratamiento quimioterapéutico que incluye los neurolépticos como el haloperidol y las fenotiazinas, ya que son efectivos como antagonistas de los síntomas inducidos por anfetaminas.

(55,5, 72)

A partir de las características estudiadas, el pronóstico de una psicosis anfetamínica es serio, ya que, el paciente que ha presentado el cuadro, lo presentará si persiste en el uso de la anfetamina.

2.2.2 ASPECTOS NEUROQUIMICOS:

Al valorar la vulnerabilidad experimental de la "Psicosis Anfetamínica" como un modelo para el estudio de la esquizofrenia, es necesario considerar tanto los mecanismos de acción de la anfetamina como los resultados experimentales observados a nivel metabólico y conductual durante su administración crónica. Resulta útil antes de discutir este modelo de esquizofrenia hacer resaltar los siguientes efectos debidos a su administración crónica, ya que estos constituyen la base del modelo.

El tratamiento con anfetaminas durante períodos largos, produce una disminución significativa de las catecolaminas cerebrales, aún a dosis en que los efectos sobre los niveles de CA no son detectables después de una administración aguda (48,66). Los niveles de NE se ven especialmente disminuidos en las terminaciones nerviosas de la formación reticular, del hipotálamo, de la amígdala, del bulbo olfatorio y en parte del hipocampo. Concomitantemente los niveles de DA en telencéfalo también disminuyen.

Las CA cerebrales disminuyen después de la administración de dosis elevadas de l-anfetamina, pero no permanecen bajas después de su eliminación del tejido (12,45). La pérdida de NE en cerebro producida por la d-anfetamina, es inducida por esta molécula como tal, aunque la depleción

de NE perdura, aún después de haberse eliminado la anfetamina del tejido (81). Este dato ha sugerido a varios autores (48, 81), que la depleción de NE cerebral durante el tratamiento crónico, puede ser inducida por los metabolitos de la anfetamina que poseen una vida media mayor (48).

La anfetamina es inicialmente metabolizada en el hígado para formar p-hidroxianfetamina, la cual puede a su vez ser transformada a p-hidroxinorefedrina (81) por la dopamina - -hidroxilasa, enzima presente en el tejido adrenérgico, incluyendo a las neuronas noradrenérgicas centrales. Solamente la d-anfetamina es susceptible a la -hidroxilación, sin embargo, ambos isómeros son transformados a p-hidroxianfetamina. La inyección por vía sistémica de d-anfetamina ó - de p-hidroxianfetamina, y la inyección intreventricular de esta última, producen una acumulación de p-hidroxinorefedrina en el cerebro. La p-hidroxinorefedrina, tiene una vida media mayor que la anfetamina y sus p-hidroximetabolitos (81), de ahí que se señale a este compuesto como el responsable de la disminución de los niveles de NE, durante la intoxicación crónica por anfetamina (48).

Debido a que aparentemente existe una relación estequiométrica entre la depleción de NE y la concentración tisular de p-hidroxinorefedrina (81, 66). Ya que la administración de metabolitos p-hidroxilados de la anfetamina, resulta

la depleción de NE cerebral, simultaneamente a la acumulación activa de p-hidroxinorefedrina en neuronas noradrenérgicas, se ha sugerido que este metabolito puede actuar como un falso trasmisor (48). Este mecanismo de acción, se refuerza ya que después de administrar anfetamina, la estimulación esplénica produce la liberación de p-hidroxinorefedrina y, tanto la anfetamina como la reserpina son capaces de liberar este metabolito de sus depósitos, después de ser captado por las neuronas noradrenérgicas. (48,66)

La formación de p-hidroxinorefedrina, no ocurre en todas las especies. En la rata y en el perro, la anfetamina es principalmente transformada a p-hidroxianfetamina, en cambio, en el cobayo, en el conejo y en el hombre, lo es en menor proporción, existiendo diferencias individuales (17,18). Los metabolitos desaminados de la anfetamina no tienen efectos sobre los niveles cerebrales de CA (81). Aún cuando -- los efectos metabólicos a nivel central, causados por los metabolitos hidroxilados de la anfetamina, son similares a los producidos por la anfetamina, no implica que la anfetamina - necesite ser hidroxilada para producir sus efectos farmacológicos. De hecho la administración intraventricular de anfetamina no induce la formación ó la acumulación de p-hidroxinorefedrina en el cerebro (82), pero si produce sus efectos-conductuales característicos y la administración de fármacos que inhiben el metabolismo enzimático de la anfetamina, no -

disminuyen los efectos conductuales e incluso los potencializan. El que aparentemente los metabolitos hidroxilados de la anfetamina también produzcan depleción inicial de NE después de la administración de anfetamina, lleva a concluir que estas actividades se suman como resultado de la actividad propia de cada compuesto.

Tanto la p-hidroxianfetamina como la p-hidroxinorefedrina son capaces de producir la liberación e inhibir la recaptura de CA a nivel neuronal. A nivel conductual, estos metabolitos al ser administrados intraventricularmente a ratas, son capaces de inducir aumento en la locomoción y conductas estereotipadas (25).

La capacidad de los metabolitos hidroxilados de la anfetamina, de alterar los niveles de cerebrales de DA, no son en ningún caso tan severos como los producidos sobre los niveles de NE. La disminución progresiva de DA que va asociada a la administración crónica de anfetamina, no está relacionada a una alteración en la acumulación de anfetamina en el cerebro, ya que su distribución no se ve substancialmente alterada durante una administración repetida. La reducción de la síntesis de DA, puede ser el mecanismo de acción de la disminución de DA cerebral. Sin embargo, durante el tratamiento crónico con anfetamina ó sus derivados, se ha observado disminución de la transformación de tirosina a

DA en el cuerpo estriado (25), pero sin inhibición de la síntesis de CA en las áreas noradrenérgicas. Se ha sugerido que en la región estriada existe un desequilibrio entre la liberación de DA producida por la anfetamina y la síntesis de este neurotransmisor, desequilibrio que con la administración crónica de anfetamina, resulta en una disminución de DA. El mecanismo por el que se produce este efecto, aún no se conoce, aunque la síntesis de DA y en consecuencia su concentración se ven disminuidas aún varias horas después de la última administración de anfetamina (82), momento en que los niveles de anfetamina en el cerebro ya son muy bajos. Lewander (66), ha propuesto que la reducción de los niveles de DA asociados a la intoxicación crónica por anfetamina están relacionados con la disminución de la capacidad de las vesículas sinápticas para almacenar la DA en las terminaciones nerviosas.

Existe poca información respecto a los efectos sobre el sistema serotoninérgico, del tratamiento crónico con anfetaminas. Determinaciones de los niveles cerebrales de 5-HT, en ratas después de la administración crónica de anfetamina, -- muestra una ligera disminución en los niveles de 5-HT, concomitante a una disminución significativa del triptófano y del 5-HIAA.

Los efectos conductuales y la estimulación locomotora producidos por la anfetamina se presentan igualmente durante el tratamiento crónico, que durante el agudo.

Los efectos cardiovasculares, la hipertemia, y la anorexia, inducidos por anfetamina muestran por lo contrario el desarrollo de tolerancia. (17,48, 66, 83) Se ha tratado de correlacionar la aparición de tolerancia con la formación de p-hidroxinorefedrina en neuronas adrenérgicas, sin obtenerse resultados consistentes a este respecto. El pretratamiento de ratas con p-hidroxinorefedrina, antagoniza la hipertemia en los machos (48), pero no en las hembras, aunque ambos sexos presentan tolerancia a este efecto. La anfetamina induce anorexia aún después de administrar sus metabolitos hidroxilados (83), y el desarrollo de la tolerancia a este efecto, no es paralelo a los cambios de NE producidos por el tratamiento crónico (83), de ahí que este efecto no se deba a una variación de la distribución de este fármaco, puesto que no varía su distribución en un tratamiento crónico.

Debido a que la velocidad de metabolismo y la excreción de la anfetamina en cerebro, no sugieren una tolerancia, ya que recientemente Shoemar y colaboradores (84), han reportado la inhibición al desarrollo de tolerancia a la anorexia inducida por anfetamina, con el pretratamiento con propanolol, condiciones en las que se observa disminución del metabolismo de la anfetamina, podemos concluir que la tolerancia inducida por anfetamina puede estar reflejando cambios funcionales en los mecanismos de transmisión cate



colaminérgica, más que producir cambios en el metabolismo de la anfetamina per se. Esta conclusión es válida aún en el desarrollo de tolerancia en animales de ciertas conductas, sobre todo en aquellas en que es necesario el reforzamiento.

En animales sujetos a administración crónica de anfetamina se observa un aumento progresivo de la hiperactividad y de las estereotipias que caracterizan a la administración aguda (84,85). En ratas inmaduras el tratamiento produce un aumento progresivo de las conductas exploratorias. El aumento de estas conductas durante el tratamiento crónico, no está asociado a un aumento lineal de la respuesta, sino a cambios secuenciales en los patrones de locomoción y de la conducta esterotipada, cambios que dependen de la dosis y la duración del tratamiento (85). Estas diferencias conductuales pueden ser caracterizadas tanto por los diferentes grados de aumento en las conductas locomotoras y estereotipadas, como por alteraciones progresivas en los componentes de las conductas esterotipadas y en la frecuencia con que aparecen sus componentes. Se ha observado que a dosis i.p. bajas (0.5 mg/kg) de d-anfetamina, que en la administración aguda producen respuestas locomotoras claras, son más efectivas en el aumento de la actividad locomotora durante la administración crónica, mientras que dosis altas (2.5 mg/kg) que inducen la aparición de ciertos componentes de las conductas locomotoras y estereotipadas después de una sola ad-

ministración, genera un aumento de las conductas estereotipadas seguido de un aumento de las respuestas locomotoras durante el tratamiento crónico (85).

El síndrome de la estereotipia ha sido extensamente estudiado con dosis elevadas de d-anfetamina y se caracteriza por conductas exploratorias, las cuales se deterioran progresivamente durante el tratamiento crónico, hasta volverse respuestas automáticas y verse restringidas a ciertos elementos del medio que lo rodea (83,85). Los animales durante ese tratamiento desarrollan reacciones anormales a estímulos y eventualmente las reacciones de miedo se manifiestan como asimetrías posturales. El tratamiento prolongado puede producir por otra parte condicionamiento a ciertos efectos conductuales producidos por el fármaco (85).

2.2.3. PSICOSIS ANFETAMINICA COMO MODELO EXPERIMENTAL DE - ESQUIZOFRENIA:

La intoxicación crónica por anfetamina produce en el ser humano cambios de las conductas motora y anímica, cambios que constituyen el síndrome clínico llamado "Psicosis Anfetamínica" (52,86,62,69). La conducta motora estereotipada comprende, hábitos compulsivos de limpieza, actividad repetitiva de búsqueda, de exploración visual, de tentativas de acción, etc. Estas conductas predominan entre los individuos que abusan de las anfetaminas, junto con miedo, suspicacia, delirio de persecución y alucinaciones visuales y auditivas (64,68,70). Durante períodos prolongados de intoxicación con este fármaco, tanto las conductas motoras aberrantes como los patrones de reconocimiento aumentan, volviéndose restringidos y repetitivos, los cuales resultan finalmente en la desorganización de la conducta (64,69). La estrecha similitud que existe entre estos efectos conductuales y los observados en animales de experimentación después de la administración crónica de anfetamina, han sugerido que las conductas estereotipadas de los animales, inducidas por este fármaco pueden ser utilizados como un modelo para el estudio de la psicosis (41,55,63).

Los síntomas asociados a la "Psicosis Anfetamínica", son muy similares a los síntomas de la esquizofrenia paranoide, de tal manera que ante el desconocimiento de la historia-

de abuso de este fármaco, la psicosis anfetamínica frecuentemente conduce a un diagnóstico equivocado de esquizofrenia -paranoide (52,62,63). La administración de anfetamina ó de sus análogos, exacerbaban los síntomas esquizofrénicos (54,63) mientras que los antipsicóticos como las fenotiazinas y las butirofenomas, que son potentes antagonistas de la DA, antagonizan las conductas estereotipadas inducidas por la anfetamina en animales y se utilizan para el tratamiento tanto de la Psicosis Anfetamínica como de la esquizofrenia paranoide en humanos (55,63). Además de la anfetamina, otros fármacos que actúan como agonistas de la DA, tales como la cocaína, la L-dopa y el metilfenidato, producen también reacciones psicóticas que son indistinguibles de la psicosis anfetamínica -- (63,64). Antipsicóticos menores, que poseen poco efecto sobre la transmisión dopaminérgica no son efectivos en el tratamiento de la esquizofrenia (75).

El conjunto de esta información apoya el concepto de que la psicosis anfetamínica es un modelo heurístico de la esquizofrenia, caracterizado por una seria alteración funcional en la transmisión dopaminérgica central (55,62,63), y que tanto el aumento en las conductas motoras en animales como la psicosis en humanos asociadas al abuso de anfetamina pueden reflejar un cambio en la sensibilidad de los receptores catecolaminérgicos, en especial la DA.

La hipótesis del aumento en la sensibilidad del receptor en la psicosis anfetamínica, ha cobrado importancia -- debido a que la profunda depleción de CA, que se sigue al tra tamiento prolongado con anfetamina, hace que el receptor catecolaminérgico central al carecer de estimulación fisiológica, desarrolle una hipersensibilidad, lo que explicaría la estimu lación psicomotora inducida por las inyecciones subsecuentes de anfetamina (64). De hecho, la depleción prolongada de DA cerebral causa una disfunción en la transmisión dopaminérgica, que se demuestra con el aumento en la actividad conductual después de la administración de agonistas dopaminérgicos (67). Sin embargo, aunque la sobreestimulación dopaminérgica, mediante el aumento de la sensibilidad del receptor, es la hipótesis más atractiva en la actualidad para explicar la causa de la esquizofrenia paranoide, la etiología de este padecimiento mental debe ser estudiada con cuidado, puesto -- que se sabe que factores patológicos, psicológicos y fisiológicos, también contribuyen a desencadenar esta enfermedad.

3.0 RESUMEN:

El número de trabajos publicados a nivel de farmacología básica, farmacología clínica, de investigación neuroquímica, y de aspectos psicológicos y sociológicos de la anfetamina, ha crecido de manera exponencial los últimos años, de ahí que la revisión exhaustiva vaya más allá de la brevedad del presente trabajo. Los aspectos más importantes que resaltan del acopio de la información existente sobre la anfetamina, pueden ser resumidos como sigue:

1. La anfetamina se emplea clínicamente como agente terapéutico específico para: la narcolepsia,
la hiperquinesia, y
la obesidad exógena.
2. Debido a sus efectos sobre el SNC, existe abuso de las anfetaminas por la población en general, por sus propiedades estimulantes.
3. El mecanismo de acción de la anfetamina se ejerce posiblemente a nivel sináptico, al modificar el metabolismo de las CA, aumentando la liberación e inhibiendo la recaptura.
4. La población neuronal más sensible a este fármaco, la constituyen a nivel periférico el sistema nervioso ve-

getativo simpático que produce los efectos sobre el sistema cardiovascular y gastrointestinal, y a nivel cen--tral las neuronas involucradas en el control del apeti--to, la temperatura y la conducta.

La administración crónica de este fármaco produce cam--bios conductuales semejantes a la esquizofrenia paranoi--de, y finalmente las alteraciones que sobre el SNC cua--sa han sido útiles para el estudio del sustrato metabó--lico de la esquizofrenia.

ABREVIATURAS.

Ach	Acetilcolina
COMT	Catecol-o-metiltransferasa
CA	Catecolaminas
DA	Dopamina
EEG	Electroencefalograma
5-HT	Serotonina
MAO	Monoaminoxidasa
NE	Norepinefrina
NT	Neurotransmisor
REM	Rapid Eyes Movement (Movimiento Rápido de los Ojos)
SNC	Sistema Nervioso Central
SNP	Sistema Nervioso Periférico

REFERENCIAS.-

- 1.- Biel, J.H. "Structure-Activity Relationships of Amphetamine and Derivates. En: Amphetamines and Related Compounds, Edited by E. Costa and S. Garattini. Raven Press New York, 1970, pp 3-17.
- 2.- Beregi, L.G., F. Hugen, J.C. LeDeurec, M. Laubie and J. Duhault. "Structure-Activity Relationships in CF₃ Substituted Phenethylamines". Ver Ref. 1 pp. 15-27, 1970.
- 3.- Innes, I.R. and M. Nickerson. "Drug Acting on Postganglionic Adrenergic Nerve Endings and Structure Innervated by Them (Sympathomimetic Drugs). En: The Pharmacological Bases of Therapeutics. Edited by L.S. Goodman and A. Gilman. Londres-Toronto, The MacMillan Co. 1968.
- 4.- Valzelli, L. "Psychopharmacology: An Introduction to Experimental and Clinical Psychopharmacology". Spectrum Publication in New York, 1973.
- 5.- Kalant, O.J. "The Amphetamines: Toxicity and Addition". University of Toronto Press, 1966.
- 6.- Smythies, J.R., V.S. Johnston and R.J. Bradby. "Some - New Behavior-disrupting Amphetamines and Their Significance". Nature, Vol. 216: 128-129, 1967.
- 7.- Shulgin, T.A., T. Sargent and C. Naranjo. "Structure-Activity Relationships of One-Ring Psychotomimetics". Nature Vol. 221: 537-539, 1969.
- 8.- Alderes, F.A., B.C. Barras, K. Breuster, D.A. Buxton, D. M. Green, R.M. Pinder, P. Rich, M. Skeels and K.J. Tult. "Structure-Activity Relationships in Psychotomimetic Phenylalkylamines". Journal of Medical Chemistry Vol. 17: 1100, 1974.
- 9.- Snyder, S.H., S. Unger, R. Blatchly and C.F. Barfknecht. "Stereospecific Actions of DOET (2,5-Dimetoxo-4-Ethylamphetamine) in Man". Archives General of Psychiatry, Vol. 31: 103, 1974.
- 10.- Fabela, E. "Aspectos Químicos y Analíticos de las Anfetaminas" En: Las Anfetaminas, Cuadernos Científicos de CEMEF. Vol. 6 Eitado por: J. Maisterrena y C. Valverde. México, 1976.

- 11.- Slater, E. and M. Roth: Mayer-Gross-Slater-Roth. "Clinical Psychiatry". Bailliere, Tindall and Cassell London 1970.
- 12.- Groves, P.M. and G.V. Rebec. "Biochemistry and Behavior: Some Central Action of Amphetamine and Antipsychotic -- Drugs". Annual Review of Psychology, Vol. 27: 91-125, 1976.
- 13.- Susler, F. and E. Sanders-Bush. "Effect of Drugs on Amines in the CNS". Annual Review of Pharmacology, Vol. 11 1971.
- 14.- Morgan, D., S. Lofstrand and E. Costa. "Amphetamines Analogues and Brain Amines". Life Science, Vol. 11: 83-96, 1970.
- 15.- Alles, G.A. "Comparative Physiological Actions of the - Optically Isomeric Phenylsopropylamines". Univ. Calif. Publ. Pharmacol. Vol. 1: 129-150, 1939.
- 16.- Arnold, E., P.H. Wender, K. McCloskey and S.H. Snyder. - "Levoamphetamine and Dextroamphetamine: Comparative Efficacy in the Hyperkinetic Syndrome". Arch. Gen. Psychiat. Vol. 27: 816-822, 1976.
- Mbo
17.- Axeldrod, J. "Amphetamine Metabolism, Physiological Disposition and its Effects on Catecholamines Storage". Ver Ref. 1 pp. 207-215, 1970.
- Mbo
18.- Smith, R.L. and M.G. Drig. "Patterns of the Metabolism of Phenylsopropylamines in Man and Other Species". Ver Ref. 1 1970.
- 19.- Svenson, T.H. "Functional and Biochemical Effects of d and l-amphetamines on Central Catecholamine Neurons". - Naunyn. Schmiedebergs Arch. Pharmak. Vol. 271: 170-180, 1971.
- 20.- Monetegazza, P. E.E. Muller, M.K. Naimzada and M. Riva. "Studies on the Lack of Correlations Between Hyperthermia- Hyperactivity and Anorexia Induced by Amphetamine". Ver Ref 1.
- 21.- Diaz, J.L. "Correlaciones Neuroquímicas de las Anfetaminas" Ver Ref. 10.
- 22.- Tewelp, D.R., M.S. Kenedy and T.F. Berrer. "Temperature Responses to Intraventricular Amphetamines in Unaesthetized Cats". Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology Vol. 6 No. 3, 1973.

- 23.- Brase, D.A. and H.H. Loh. "The Increase of Brain Tryptophan Caused by Amphetamine-Like Drugs: Correlations With an Increase in the Body Temperature". Life Science Vol. 18: 114-141, 1975.
- 24.- Gessa, G.L., G.A. Clay and B.B. Brodie. "Evidence that Hyperthermia Produced by d- Amphetamine is Caused by a Peripheral Action of the Drug". Life Science Vol. 8: 135-141, 1969.
- 25.- Harris, J.E. and R.J. Baldessarini. "Amphetamine-Induced Inhibition of Tyrosine Hydroxylation in Homogenates of Rat Corpus-Striatum". Neuropharmacology Vol. 14: 457-471, 1974.
- 26.- Pinter, J.E. and C.J. Patte. "Fat Mobilization Action of Amphetamines". Ver Ref. 1.
- 27.- Killam, E.K. "Drug Action on the Brain Stem Reticular Formation" Pharmac. Review Vol. 14: 175-223, 1962.
- 28.- Oswald, I. "Effects on the Sleep of Amphetamine and Its Derivates". Ver Ref. 1.
- 29.- Fuxe, K., S. Hokfeld and U. Ungerstedt. "Morphological and Functional Aspects of Central Monoamine Neurons". -- Int. Rev. Neurobiol. Vol. 13: 93-126, 1970.
- 30.- Gresse, I. and S.D. Iversen. "Blockage of Amphetamine - Induced Motor Stimulation and Stereotypy in the Adult Rat Following Neonatal Treatment with 6-Hydroxydopamine". Brain Research, Vol. 55: 369-382, 1973.
- 31.- Villarreal, J.E., M. Guzman and C. B. Smith. "A Comparison of the Effects of D-Amphetamine and Morphine Upon the Locomotor Activity of Mice Treated with Drugs which Alter Brain Catecholamine Content". Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. Vol. 18 No. 1: 1-7. 1973.
- 32.- Azzaro, A.J. and C.O. Rutledge, "Selectivity of Release of Norepinephrine, Dopamine and 5-Hydroxytryptamine by Amphetamine in Various Regions of Rats Brain". Biochemical and Pharmacology, Vol. 22: 2801-2813, 1973.
- 33.- Chiven, C.C. and K.E. Moore. "Release of Endogenously Synthesized Catechols from the Caudate Nucleus by the Stimulation of the Nigro-Striatal Pathway and by the Administration of d-Amphetamine". Brain Research Vol. 50: 221-225, 1973.
- 34.- Gresse, I. and S.D. Iversen. "Amphetamine Response in Rat after Dopamine Neuron Destruction". Nature New Biology, Vol. 238 No. 86: 247-248, 1972.

- 35.- Ziance, R., A. J. Azzaro and C.O. Rutledge. "Characteristics of Amphetamine Induced Release of Norepinephrine -- from Rat Cerebral Cortex in-vitro". Journal of Pharmac. and Exp. Therap., Vol. 182 No. 2: 2842-294, 1972.
- 36.- Ferris, R.M., F.L.M. Tang and R.A. Maxwell. "A Comparison of the Capacities of Isomers of Amphetamine, Deoxypropranolol and Methyl-phenidate to Inhibit the Uptake of Tritiated Catecholamines in Rat Cerebral Cortex, Hypothalamus and Striatum in to Adrenergic-Nerves of Rabbit -- Aorth!" J. Pharmac. Exp. Therap., Vol. 181 No. 3: 407-416. 1972.
- 37.- Taylor, K. and S.H. Snyder. "Differential Effects of D- and L- Amphetamine on Behavior and Catecholamine Disposition in Dopamine and Norepinephrine Containing Neurons of Rat Brain". Brain Research, Vol. 18: 295-309, 1971.
- 38.- Benson, M.J., A. Cheramy and J. Glowinski. "Effects of -- Amphetamine and Desmethylinipramine on Anines Synthesis and Release in Central Catecholamine Containing Neurons". European Journal of Pharmacology Vol. 7: 111-118, 1969.
- 39.- Sparber, S.B. and H.A. Tilson, "The Releasability of Central Norepinephrine and Serotonine by Peripherically Administrated d-Amphetamine Before and After Tolerance". Life Science, Vol. No. 1: 1059-1067, 1972.
- 40.- Carr, L.A. and K.E. Moore. "Norepinephrine: Release from Brain by the Amphetamine in-vivo". Science Vol. 164: 322-323, 1969.
- 41.- Wallach, M.B. and S. Gershon. "A Neuropharmacological Comparison of d-Amphetamine, L-Dopa and Cocaine". Neuropharmacology, Vol. 10: 743-752, 1971.
- 42.- Arnold, L.E., R.D. Huestis, D.J. Smeltzer, J. Scheib, D. Wemmer and G. Golmer. "Levoamphetamine vs Dextroamphetamine in Minimal Brain Dysfunction". Arch. Gen. Psychiat. Vol. 33: 292-301, 1976.
- 43.- Huestis, R.D., L.E. Arnold and D.J. Smeltzer. "Caffeine - Versus Methylphenidate and d-Amphetamine in Minimal Brain Dysfunction: A Double Blind Comparison". American Journal of Psychiatry Vol. 132 No. 8: 868-870, 1975.
- 44.- Arnold, L.E., G. Krebs and W. Knopp. "Amphetamine Treatment of Paranoid Obsessions Case Report and Biochemical Implications". Pharmacopsychiat, Vol. 35: 322-327, 1974.

- 45.- Arnold, L.E., V. Kirilurk, S.A. Carson and E. Corson. "Levoamphetamine and Dextroamphetamine: Differential Effects on Agression and Hyperkinesis in Children and Dogs". Am. J. of Psychiatry, Vol. 130 No. 2: 165-170, 1973.
- 46.- Carlson, A. "Amphetamine and Brain Catecholamines". Ver Ref. 1 pp. 289-300, 1970.
- 47.- Fuxe, K. and Ungersted, U. "Histochemical, Biochemical and Functional Estudios on Central Monoamine Neurones After Acuete and Chronic Amphetamine Administration". Ver Ref 1 pp. 257-287, 1970.
- 48.- Brodie, B.B., A. K. Cho and G.L. Gessa. "Possible Role of p-hidroxynorephedrine in the Depletion of Norepinephrine Induced by d-Amphetamine and in Tolerance to -- This Drug". Ver Ref. 1 pp. 217-229, 1970.
- 49.- Antón-Tay, F. and R. J. Wurtman. "Brain Monoamines and Endocrine Function". Frontiers in Neuroendocrinology, pp. 46-66, 1971.
- 50.- Cooper, J.R., F.E. Bloom and R.H. Roth. "The Biochemical Basis of Neuropharmacology" Second Edition, Oxford University Press. London-Toronto, 1974.
- 51.- Nieto, D. "Psicosis Anfetamínica". Ver Ref. 10, pp. - 158-170, 1976.
- 52.- Bell, D.S. "Comparison of Amphetamine Psychosis and Schizophrenia". Brit. J. Psychiat. Vol. 111: 701-707, 1965.
- 53.- Bell, D.S. and W.H. Trethowan. "Amphetamine Addition and Disturb Sexuality". Arch. Gen. Psychiat. Vol. 4: 74-78, 1961.
- 54.- West, A.P. "Interaction of Lower Dose Amphetamine Use with Schizophrenia in Outpatients; Three Case Report". Am. Journal Psychiatry, Vol. 131:3 , 1974.
- 55.- Angrist, S., H.K. Lee and S. Gerson. "The Antagonism of Amphetamine Induced Syntomatology by a Neuroleptic". Am. J. Psychiat. Vol. 131 No. 7: 817-819, 1974.
- 56.- OMS. Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud en Farmacodependencia. 17° Informe No. 437 -- Ginebra, 1970.

- 56b.-O'S. Comité de Expertos en Drogas Toxicomanígenas. 16° Informe. Serie de Informes Técnicos, Ginebra, 1969.
- 57.- Anggard, E. "Methodological Aspects of Studies on Amphetamine Dependence in Man". Ver Ref. 1 pp. 191-203, -- 1970.
- 58.- Fármacos de Abuso. Prevención, Información Farmacológica y Manejo de Intoxicaciones, CEMEF.
- 59.- Vigano, C. y Fisher. "Ezquizofrenia" Vol. 1, Colección "Cuestiones Psicopatológicas y Psiquiátricas". Edit. - Bonan, Argentina, 1975.
- 60.- Connel, P.H. "Amphetamine Psychosis". Mandsley Monographs No. 5 London, Oxford University Press, 1958.
- 61.- Strada, S.J. and F. Susler. "Comparative Effects of p-Chloroamphetamine and Amphetamine on Metabolism and in vivo Release of H³-Norepinephrine in teh Hypotalamus". European Journal of Pharmacology, Vol. 15 No. 1:45-51, 1971.
- 62.- Snyder S. H. "Amphetamine Psychosis: A'Model" Schizophrenia Mediated by Catecholamines". Am. J. Psychiat. Vol. 130 No. 1: 61-66, 1973.
- 63.- Snyder S.H. "Catecholamines in the Brain as Mediators of Amphetamine Psychosis". Arch. Gen. Psychiat. Vol. - 27: 169-179, 1972.
- 64.- Ellinwood, E.,A.Sudilovsky and L. Nelson. "Evolving - Behavior in the Clinical and Experimental Amphetamine (Model) Psychosis" Am. J. Psychiat. Vol. 130 No. 10: 1087-1093, 1973.
- 65.- Rech, R.H. and J.M. Stolk. "Amphetamine-Drug Interactions that Realte Brain Catecholamines to Behavior". Ver Ref. 1 pp 385-413. 1970.
- 66.- Lewander, T. "Catecholamnies Turnover Studies in Chronic Amphetamine-Intoxic ation". Ver Ref. 1, pp. 317-329, 1970.
- 67.- Moore, K.E., L.A. Car and J.A. Dominic. "Functional Significance of Amphetamine-Induced Release of Brain Catecholamines". Ver Ref. 1. pp. 371-378, 1970!
- 68.- Randrup, A. and I, Muskvad. "Biochemical, Anatomical and Psychological Investigations of Stereotyped Behavior Induced by Amphetamine". Ver Ref. 1 pp. 695-713, 1970.

- 69.- Griffith, J.D., J.H. Cavanaugh, J. Held and H.A. Oates. "Experimental Psychosis Induced by the Administration of the Amphetamine". Ver Ref. 1 pp. 897-904, 1970.
- 70.- Jonsson, L.E. and L.M. Gunne. "Clinical Studies of - Amphetamine Psychosis". Ver Ref. 1 pp. 929-936, 1970.
- 71.- Kokkindis, L., M.D. Walsh, R. Lahve and H. Anisam. "To lérance to d-Amphetamine: Behavioral Specificity". Li- fe Science, Vol. 18: 913-918, 1976.
- 72.- Miller, H.H. and E. Geiger. "Dose Effects of Amphetami- ne on Macaque Social Behavior: Reversal by Haloperidol". Research Communications in Psychology, Psychiatry and -- Behavior. Vol. 1 No. 1: 125-141, 1976.
- 73.- Bunney, B.S. and G.K. Aghajanian. "D-Amphetamine-Indu- ced Inhibition of Central Dopaminergic Neurons; Media- tions by a Striato-Nigrak Feedback Pathway". Science, Vol. 261: 391-393, 1973.
- 74.- Shaywitz, B.A., G.K. Klover, R.D. Yager and J.W. Gordon. "Paradoxical Response to Amphetamine in Developing Rats reated with 6-hidroxydopamine". Nature, Vol. 261 No. - 5556: 153-155, 1976.
- 75.- Bunney, R.S., G.K. Aghajanian and R.H. Roth. "Compari- son of Effects of L-Dopa, Amphetamine and Apomorfine - on Firing Rate of Rat Dopaminergic Neurons". Nature - New Biology, Vol. 245 No. 143: 123-125, 1973.
- 76.- Carlson, A., K. Fuxe and T. Hokfeld. "Effects of Desme- thylimipramine, Protriptyline and D-Amphetamine on Fluō rescense of Central Adrenergic Neurons of Rats Pretrea- ted with - Methyl-dopa and Tetrabenzina or Reserpina". European Journal Pharmacology, Vol. 2: 196-301, 1967.
- 77.- Jori, A. and D. Bernardi. "Further Studies ond de In- crease of Striatial Homovanilica Acid Induced by Amphe- tamine and Fenfluramine". European Journal of Pharma- cology, Vol. 19: 276-280, 1972.
- 78.- Cristie, J. and T.J. Grow. "Turning Behavior as an In- dex of the Action of Amphetamine and Ephedrine on Cen- tral Dopamine Containings Neurons". Br. J. Pharmac. Vol. 43: 658-667, 1971.
- 79.- Delay, J., P. Pichot, T. Lemperiere and R. Sadown. "Psy- chosis Amphetaminiques et Pseudo-psychosis Amphetamini- ques". Ann. Medico Psychol. Vol. 112: 51-57, 1954.

- 80.- Askevold, F. "The Occurrence of Paranoid Incidents and Abstinence Delirium in Abuses of Amphetamine". Acta - Psychiat. et Neurol. Scandinav. Vol. 34: 145-174, 1959.
- 81.- Costa, E. and A. Groppetti. "Biosynthesis and Storage - of Catecholamines in Tissue of Rats Injected with Various Doses of d-Amphetamine". Ver Ref. 1 pp. 231-235, 1970.
- 82.- Freeman, J. and F. Susler. "Formation of p-Hydroxynorephedrine in Brain Following Intraventricular Administration of p-Hydroxyamphetamine". Neuropharmacology, Vol. 13: 1187-1190, 1974.
- 83.- Lewander, T. "A Mechanism for Development of Tolerance to Amphetamine in Rats". Psychopharmacologia, Vol. 21: 17-31, 1971.
- 84.- Shoeman, D.W., C.R. Sirtori and D.C. Azarnoff. "Inhibition of Amphetamine Tolerance and Metabolism by Propriolol". J. Pharmacol. Exp. Ther. Vol. 191: 68-71, 1974.
- 85.- Segal, D.S. and A.J. Mandell. "Long Term Administration of Amphetamine: Progressive Augmentation of Motor Activity and Stereotypy". Pharmac. Biochem. Behav. Vol. 2: 79-86, 1974.
- 86.- Ellinwood, E.H. "Amphetamine Psychosis: A Description - of the Individual and Process". J. Neur. Mental Dis. Vol. 144: 273-283, 1967.



Impresiones Lupita

MEDICINA No. 25

FRACC. COPILCO UNIVERSIDAD
CIUDAD UNIVERSITARIA, D. F.

TEL. 548-49-79