



Universidad de Valladolid

DEPARTAMENTO

Biología celular, histología y farmacología

TESIS DOCTORAL:

**Análisis de la interacción Dopamina-antidepresivos en
conducto deferente de rata "in vitro"**

*Presentada por María Pellón Olmedo para optar al grado de
Doctora por la Universidad de Valladolid*

Dirigida por:
Alfonso Velasco Martín

En primer lugar querría agradecer este trabajo a Alfonso Velasco, director de la tesis por su gran apoyo constante y altruista.

En segundo lugar destacar a dos personas que estuvieron a mi lado en todo momento, que hicieron que llegara hasta el final: Julita y Santiago.

A todos, mil palabras no bastarían para agradecerles su apoyo, su comprensión y sus consejos en los momentos difíciles.

Ahora, sólo espero no defraudarlos y contar siempre con su valioso apoyo sincero e incondicional.

GRACIAS, MIL GRACIAS.

-Capítulo 1	
Introducción, justificación e hipótesis de trabajo.....	2-3.
-Capítulo 2	
Estado actual del problema.....	4-66.
-Capítulo 3	
Objetivos.....	67.
-Capítulo 4	
Material y métodos.....	68-71.
-Capítulo 5	
Resultados.....	72-106.
-Capítulo 6	
Discusión.....	107-109.
-Capítulo 7	
Conclusiones.....	110.
-Capítulo 8	
Resumen.....	111.
-Capítulo 9	
Bibliografía.....	112-152.

CAPÍTULO 1: Introducción, justificación e hipótesis de trabajo.

Los fármacos antidepresivos tienen numerosos efectos farmacológicos en el Sistema Nervioso Central y en el Sistema Nervioso Periférico (Álvarez y col., 1888; Brunelli y Racagni, 1998; Hollister y Clahorn, 1993; Langer y Karobath, 1980; Leonard y Richelson, 2000; DeRubeis y col., 2008; Rakofsky y col., 2009; Shelton, 2007; Shelton y Lester, 2006; Zhao y col., 2008, 2009).

Los antidepresivos tricíclicos inhiben la recaptación neuronal de noradrenalina y/o serotonina e interactúan con receptores pre y postsinápticos (Leonard y Richelson, 2000; Möller-Nielsen, 1980; Pachón y col., 1999; Richardson, 2001; Richelson y Nelson, 1984; Rudorfer y Potter, 1989; Vetulani y Nalepa, 2000). Algunos fármacos antidepresivos son potentes antagonistas de los receptores muscarínicos, alfa adrenérgicos, histamínicos H-1 y H-2 y serotoninínicos (Álvarez y col., 1988; Hollister y Clahorn, 1993; Leonard y Richelson, 2000; Szabadi y col., 1998; De Vane y col., 2002; Velasco y col., 1996; Velasco y col., 1997, 1999).

Algunos antidepresivos como el iprindol y la mianserina no bloquean la recaptación neuronal de monoaminas y otros bloquean específicamente la recaptación neuronal de noradrenalina como la maprotilina o de dopamina como la amineptina o el bupropion o son bloqueantes selectivos de la recaptación neuronal de serotonina como el citalopram, la paroxetina, la sertralina, la fluoxetina y la fluvoxamina (Velasco y col., 1996, 1997, 1999).

Este estudio presenta la acción de algunos fármacos antidepresivos tricíclicos y no tricíclicos sobre la respuesta del conducto deferente de rata a la dopamina. Algunos fármacos bloquean simultáneamente los efectos postsinápticos de la dopamina y su recaptación neuronal, por ello se ha empleado como medio de incubación la solución de Krebs-Henseleit con o sin la adición de cocaína, bloqueante de la recaptación neuronal de catecolaminas, de 17 beta estradiol, bloqueante de la recaptación extraneuronal de catecolaminas y de propanolol, bloqueante de receptores beta presinápticos (Orallo y col., 1987; Velasco y col., 1996; Velasco y col., 1999) y se han estudiado los efectos de lofepramina, melitraceno, moclobemida, adinazolam, paroxetina, sertralina, venlafaxina, nortriptilina, reboxetina, citalopram, nefazodona, amineptina, nomifensina, amoxapina y maprotilina sobre la conducta deferente de rata a la dopamina.

Este trabajo continúa la labor desarrollada por Jesús Hervás en su Tesis Doctoral que estudio los efectos de diversos antidepresivos en preparaciones de órgano aislado de cobaya y de rata “in Vitro” en 1991, por Marta Maroto que estudió los efectos del clorhidrato de paroxetina en diversas preparaciones de órgano aislado de cobaya y de rata “in Vitro” (Maroto, 1995; Velasco y col., 1997), por Gema Sáez que estudió los efectos del clorhidrato de sertralina en diversas preparaciones de órgano aislado de cobaya y de rata “in vitro” (Sáez, 1995; Velasco y col., 1997), por Antonio Arruza que estudió los efectos del clorhidrato de venlafaxina en diversas preparaciones de órgano aislado de cobaya y de rata “in Vitro” (Arruza, 1996; Velasco y col., 1999), por María José Vicario que estudió los efectos del clorhidrato de nortriptilina en diversas preparaciones de cobaya y de rata “in vitro” (Vicario, 1999; Vicario y Velasco, 2001), por Jesús Ignacio Pachón que estudió los efectos del bromhidrato de citalopram sobre diversas preparaciones de órgano aislado de cobaya y de rata “in vitro” (Pachón, 2001;

Pachón y col., 1999), por Patricia Redondo que estudió los efectos del clorhidrato de reboxetina sobre diversas preparaciones de órgano aislado de cobaya y de rata “in vitro” (Redondo, 2001; Redondo y col., 2000) y por Enrique Imaz que estudió los efectos del clorhidrato de nefazodona sobre diversas preparaciones de órgano aislado de cobaya y de rata “in vitro” (Imaz, 2004). Esta ha sido una larga línea de investigación del laboratorio de Farmacología que ha originado en los últimos años numerosas tesis doctorales leídas en la facultad de medicina de la Universidad de Valladolid y también diferentes publicaciones (Hernández, 1991; Vasallo, 1993; Sanz Lucas, 1994; Fernández, 1994; Rivera, 1995; Cortiñas, 1995; Dueñas y Velasco, 1999; Huidobro y col., 1999; Velasco y col., 2000).

Precisamente la “Hipótesis de trabajo” consiste en que dada la disparidad química de las sustancias estudiadas, sería interesante disponer de parámetros cuantitativos de interacción de estos antidepresivos con dopamina, neurotransmisor que se comporta como agonista parcial de adrenoceptores alfa-1, en la preparación de conducto deferente aislado de rata, ya que las interacciones con otros neurotransmisores (acetilcolina, histamina, serotonina y oxitocina) han sido estudiadas previamente.

El desarrollo de esta Tesis Doctoral es como sigue:

- Estado actual del problema desarrollando la neurotransmisión dopaminérgica y la farmacología sistemática de los antidepresivos estudiados en este trabajo.
- Objetivos.
- Material y métodos.
- Resultados presentados en forma de tablas y gráficas incluyendo el contraste estadístico de los resultados.
- Discusión e interpretación de los resultados.
- Enumeración de las conclusiones.
- Resumen de la Tesis Doctoral.
- Bibliografía ordenada alfabéticamente.

Valladolid quince de noviembre de 2011

Firmado María Pellón Olmedo

CAPÍTULO 2: Estado actual del problema.

En 1938, un primer paso en la descripción de la biosíntesis de catecolaminas fue el descubrimiento de la dopa-descarboxilasa más propiamente llamada L-aminoácido aromático descarboxilasa, enzima que cataliza la transformación de DOPA en dopamina. Este neurotransmisor está presente en el Sistema Nervioso Central. El descubrimiento de su papel en los procesos motores ha constituido la base del tratamiento de varios síndromes extrapiramidales, en especial la enfermedad de Parkinson. En los años sesenta y comienzo de los setenta se propuso la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia que enunciada en su forma más simple propugna que la esquizofrenia es producida por una hiperactividad de la dopamina en el cerebro. El fundamento de esta teoría derivó principalmente de una manera indirecta de la acción, descubierta entonces, de los fármacos antipsicóticos y de las sustancias inductoras de psicosis. Esta visión simplista del problema se ha complicado al describirse a comienzos de los años noventa nuevos subtipos de receptores dopaminérgicos y encontrarse inhibidores selectivos de dichos subtipos de receptores que se han introducido como neurolépticos atípicos (clozapina, olanzapina, risperidona, etc) eficaces en los síntomas negativos de la esquizofrenia y carentes de los efectos extrapiramidales y endocrinos producidos por los neurolépticos clásicos o típicos (clorpromacina, haloperidol, tiotixeno, clotiapina, loxapina, etc). A comienzos de los años ochenta se ha implicado al sistema dopaminérgico en la génesis y mantenimiento de las conductas adictivas. Todos estos descubrimientos han dado lugar a nuevos avances terapéuticos en el tratamiento de la esquizofrenia, conductas adictivas, trastornos del apetito, síndromes extrapiramidales, etc.

NEUROTRANSMISIÓN DOPAMINÉRGICA

Identificación y localización.

La dopamina se encuentra en el Sistema Nervioso Central localizada en el cuerpo estriado, sistema límbico, hipotálamo, etc. Se conocen las siguientes vías dopaminérgicas: el sistema nigroestriatal relacionado con la función motora extrapiramidal es el más importante cuantitativamente, se origina en la parte compacta de la sustancia negra (región A9) e inerva el neostriado (caudado y putamen), el 80 por ciento de la dopamina cerebral se encuentra en el estriado; el sistema mesocortical se origina en neuronas mediales a la sustancia negra inervando de forma difusa el córtex límbico (lóbulo prefrontal, medial, angulo y áreas entorrinales), el sistema mesolímbico se origina en el segmento ventral (áreas A8 y A10) e inerva estructuras límbicas (septo, tubérculo olfatorio, nucleus accumbens, amígdala y córtex piriforme) e interviene en los procesos mentales; el sistema tuberoinfundibular relacionado con la regulación hipotálamo hipofisaria y vías dopaminérgicas cortas y ultracortas como la vía incertohipotalámica que conecta el hipotálamo dorsal y posterior con los núcleos laterales septales, hay pequeñas

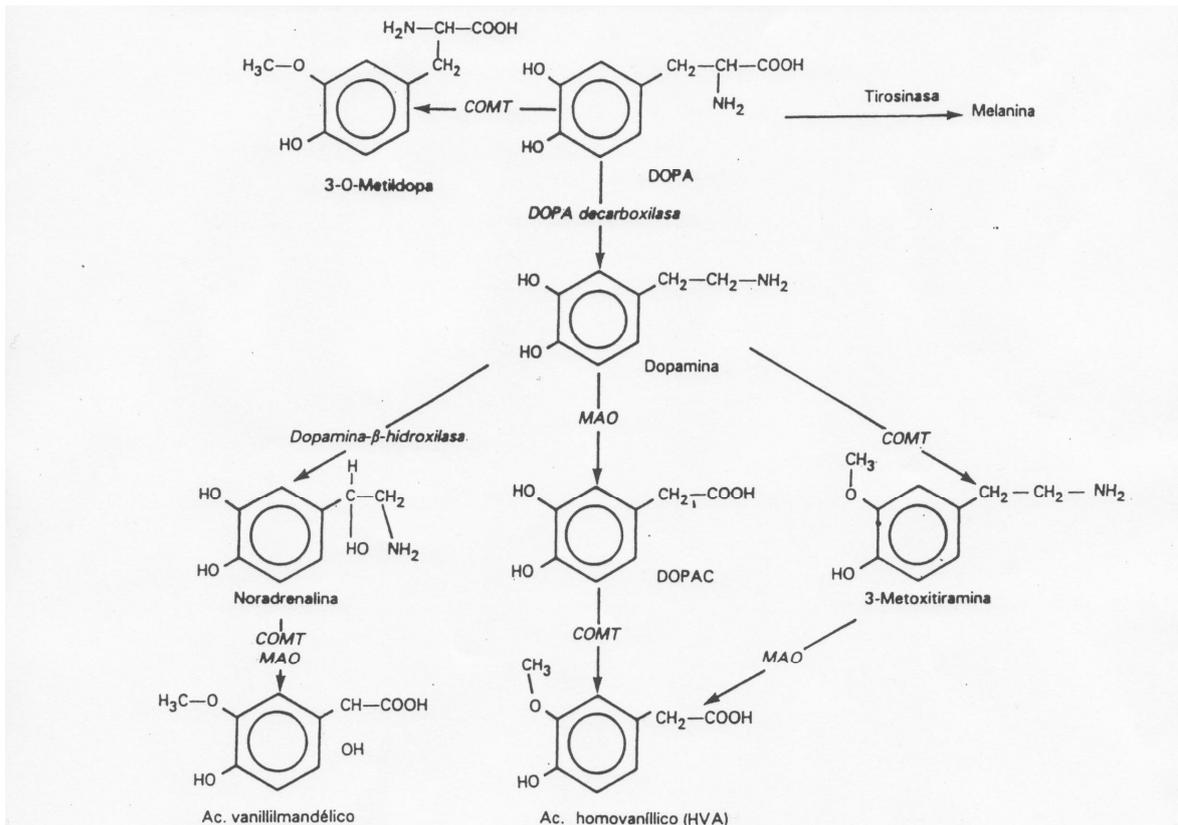


Figura 2.2 Formación de dopamina a partir de levodopa y catabolismo de la dopamina. MAO = Monoamino-oxidasa; COMT = Catecol-O-metil transferasa; DOPAC = Ácido dihidroxifenilacético.

Almacenamiento.

Al igual que la noradrenalina, la dopamina se almacena dentro de las vesículas sinápticas, donde está protegida de la desaminación intraneuronal, se supone que al igual que ocurre con la noradrenalina existen varios tipos de depósitos. La reserpina y la tetrabenacina interfieren con el almacenamiento de la dopamina. En el sistema dopaminérgico se presenta el fenómeno de cotransmisión, por ejemplo la colecistoquinina o colecistocinina y la neurotensina aparecen como cotransmisores en las neuronas dopaminérgicas del sistema mesolímbico y del nucleus arcuatus respectivamente.

Liberación.

La dopamina se libera por un proceso de exocitosis calcio dependiente. La anfetamina y la amantadina favorecen la liberación de dopamina. La liberación de dopamina es inhibida por el ácido gamma aminobutírico (GABA), encefalinas y endorfinas.

Receptores dopaminérgicos clásicos.

Según Ketabian y Caine existirían dos tipos de receptores: Receptores D1 y Receptores D2.

Los receptores D1 se relacionan con una adenililciclase sensible a dopamina y su activación se acompaña de un incremento en la síntesis de 3'- 5'AMP cíclico. Los representantes de este tipo de receptores más caracterizados mediante estudios experimentales se encuentran en las células aisladas de paratiroides bovina y su estímulo ocasiona liberación de parathormona. Los receptores D2 inhiben la adenililciclase o bien están asociados con mecanismos de transducción diferentes, como inhibición de la hidrólisis de fosfatidil inositol, inhibición de canales de calcio o activación de canales de potasio y se sitúan a nivel de las células de la adenohipófisis. Su activación produce entre otros efectos inhibición de la secreción de prolactina.

Existen además algunas diferencias farmacológicas entre ambos tipos de receptores, que pueden ser útiles para diferenciarlos. Por ejemplo la dopamina, la apomorfina y sobre todo los alcaloides del cornezuelo de centeno (10 veces más potentes que la dopamina) se comportan como agonistas muy selectivos de los receptores D2, siendo activos en concentraciones de rango nanomolar, mientras que la afinidad en los receptores D1 es mucho menor para la dopamina (en el rango micromolar), la apomorfina se comporta como agonista parcial y la bromocriptina como un antagonista de los receptores D1.

Los neurolépticos clásicos o típicos (clorpromacina o haloperidol entre otros) se comportan como antagonistas de la dopamina en ambos tipos de receptores, ya que en administración aguda provocan un fuerte incremento del turnover o velocidad de recambio de la dopamina a nivel presináptico que se manifiesta en un aumento de la velocidad de síntesis de la dopamina y mayor formación de sus metabolitos (Figura 2.3), aunque tras la administración crónica aparece tolerancia a este efecto, pero se presenta un fenómeno de hipersensibilidad ocasionado por un aumento en el número de receptores D2 postsinápticos, que no es perceptible por la acción bloqueante del neuroléptico, pero esta hipersensibilidad dopaminérgica puede explicar el fenómeno de discinesia tardía que tiene lugar tras la administración continuada de neurolépticos.

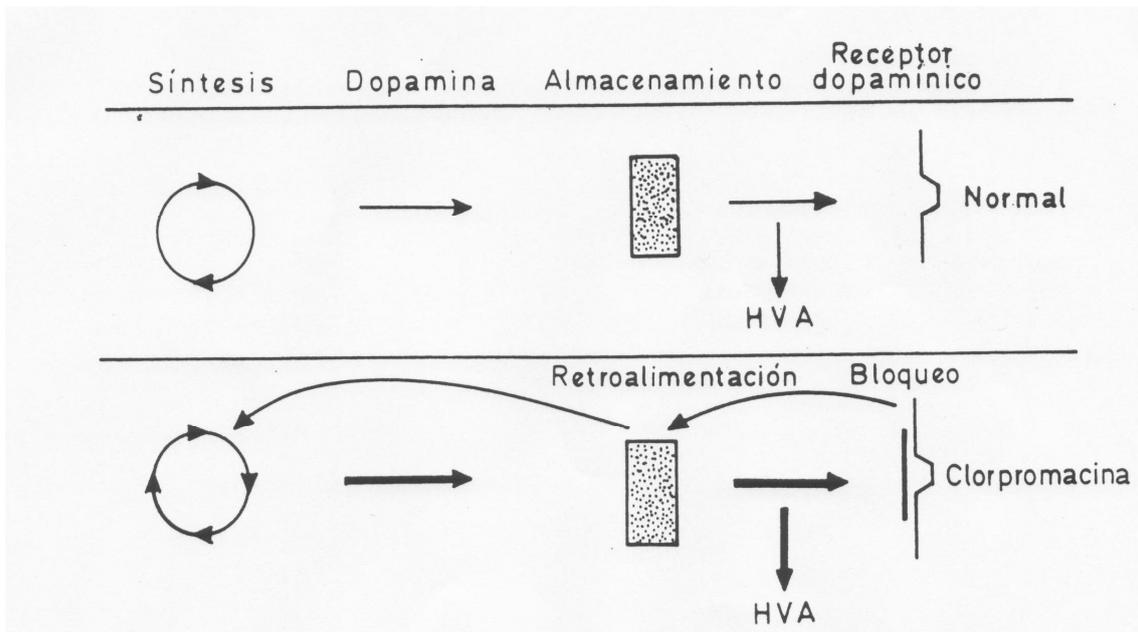


Figura 2.3. Efecto de la clorpromacina prototipo de neuroléptico clásico sobre el turnover o velocidad de recambio de la dopamina en el Sistema Nervioso Central.
HVA = Ácido homovanílico.

Se han hallado algunos fármacos que bloquean más selectivamente los receptores del tipo D2, como sulpirida, metoclopramida, molindona y probablemente tiaprida (Figura 2.4).

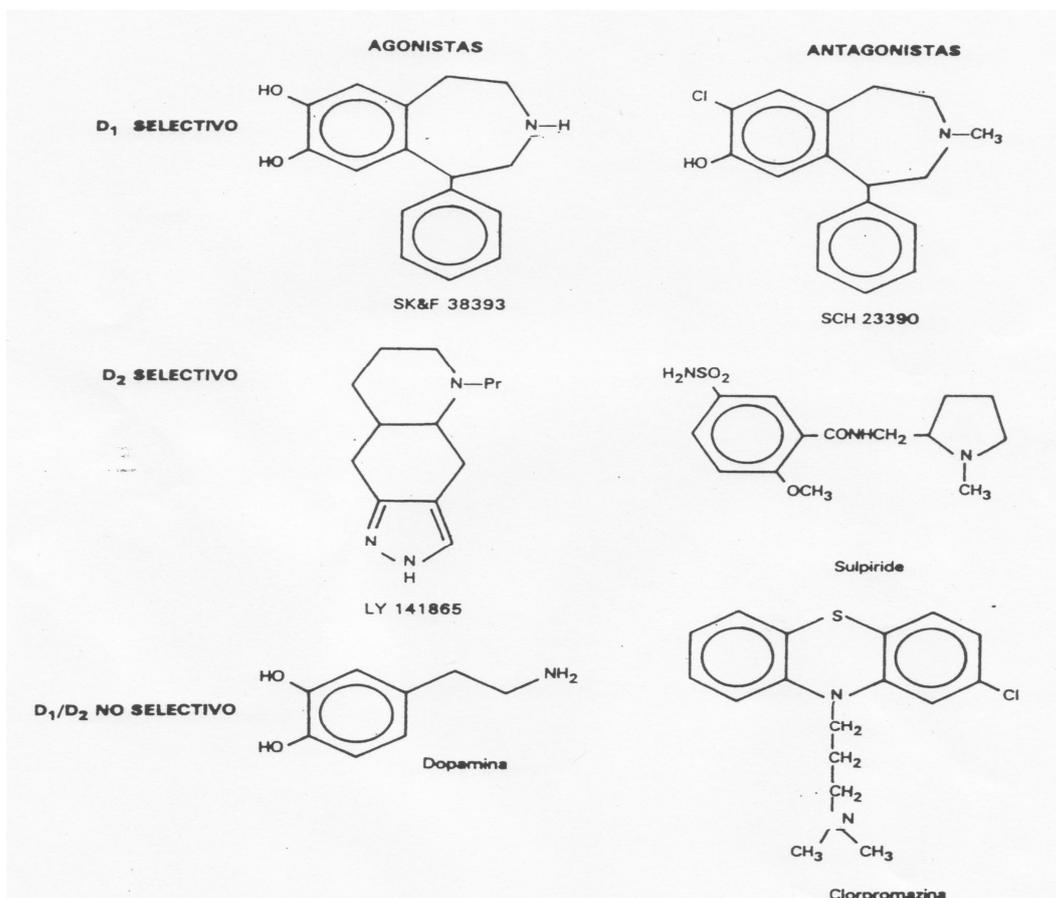


Figura 2.4. Fármacos agonistas y antagonistas de los receptores dopaminérgicos clásicos.

En cuanto a la significación fisiológica y las implicaciones fisiopatológicas de la existencia de los distintos tipos de receptores dopaminérgicos, la especulación es mucho mayor: Los receptores D1 se han puesto en relación con la vasodilatación renal producida por la dopamina, mientras que los receptores D2 serían los mediadores de los conocidos efectos de la bromocriptina: inhibición de la liberación de prolactina o reducción de la secreción de hormona del crecimiento por adenomas de hipófisis. Según otras hipótesis, serían también estos receptores D2 los implicados en las alteraciones bioquímicas de la esquizofrenia o de la enfermedad de Parkinson. A nivel de los ganglios basales los receptores del tipo D2 parecen predominar entre los autorreceptores presinápticos regulando por ejemplo la liberación de dopamina por la vía nigroestriatal o de ácido glutámico en la vía corticoestriatal.

Por otra parte la existencia en el Sistema Nervioso Central de dos tipos de receptores dopaminérgicos funcionalmente distintos, puede ayudar a comprender los efectos tóxicos de algunos fármacos. El caso más discutido en la actualidad es la aparición de una discinesia tarda producida por los neurolepticos antagonistas de la dopamina, que resulta ser clínicamente muy similar a la discinesia

que puede aparecer en el curso del tratamiento prolongado de la enfermedad de Parkinson con L-dopa, y que por tanto tendrían una patogenia diametralmente opuesta. En la figura 2.4 se presenta la estructura de fármacos agonistas y antagonistas de los receptores dopaminérgicos clásicos.

Nuevos receptores dopaminérgicos.

A tradicionales receptores dopaminérgicos hay que añadir los recién caracterizados D3, D4 y D5, porque se han aislado y categorizado por lo menos cinco genes que codifican subtipos de receptores de dopamina como de los tipos D1 o D2, según sus secuencias de nucleótidos y el margen farmacológico de las proteínas expresadas. Los receptores del tipo D1 incluyen al D1 y al D5, en tanto que los receptores del tipo D2 incluyen las dos isoformas del D2 (diferentes en la longitud de su tercera asa citoplásmica), D2 corta designada (D2S) y el D4. Hay variaciones regionales en su localización, diferencias en su actividad eléctrica espontánea, diferente afinidad por agonistas y antagonistas, circuitos reguladores excitadores e inhibidores multisinápticos dopaminérgicos y no dopaminérgicos y mecanismos de cotransmisión, todo lo cual hace que sea difícil la interpretación de los resultados. Los neurolépticos o antipsicóticos clásicos (clorpromacina, haloperidol, etc) se caracterizan por ser antagonistas competitivos de los receptores dopaminérgicos, aunque también actúan sobre receptores de otros neurotransmisores (adrenérgicos, muscarínicos, serotoninérgicos, sigma, etc). El bloqueo diferencial de los receptores D2, D3 y D4 podría ser la causa del perfil específico de algunos antipsicóticos. Así la clozapina debería su perfil de neuroléptico atípico a su clara preferencia por los receptores D4 del córtex prefrontal. En resumen los neurolépticos actúan bloqueando los receptores D2 y sus dos isoformas D3 y D4. Estos subtipos difieren en su localización cerebral, pero el D₂, con su amplia distribución, sería el responsable tanto del efecto antipsicótico como de los efectos neurológicos o endocrinos de la mayoría de los neurolépticos disponibles hasta ahora. El bloqueo selectivo de los receptores dopaminérgicos D3 produciría una disminución de la actividad dopamínica solo en algunas áreas del sistema límbico, lo que podía ser beneficioso para los componentes emocionales y cognitivos de la esquizofrenia. Por otra parte, como en el estriado y la hipófisis estos receptores son poco abundantes, los antagonistas específicos carecerían de efectos extrapiramidales y endocrinos. El caso de los D4 es menos claro, ya que a pesar de que algunos antipsicóticos atípicos como la clozapina y la olanzapina se fijan preferentemente a estos receptores, se desconoce exactamente su distribución y significado fisiopatológico. Las características de los distintos subtipos de receptores dopaminérgicos se resumen en la Tabla I, figura 2.5.

TABLA I SUBTIPOS DE RECEPTORES DOPAMINERGICOS CARACTERIZADOS POR ESTUDIOS DE BIOLOGIA MOLECULAR					
	Tipo D ₁			Tipo D ₂	
	D ₁	D ₂ /D _{1b}	D _{2(corto/largo)}	D ₂	D ₄
Aminoácidos ^a	446 (h, r)	477 (h) 475 (r)	414/443 (h) 415/444 (r)	400 (h) 446 (r)	387 (h) 368 (r)
Características farmacológicas (K _d nM) ^b	SCH23390 (0.35) Dopamina (2340)	SCH23390 (0.30) Dopamina (228)	Espiperona (0.05) Racloprida (1.8) Clozapina (56) Dopamina (1705)	Espiperona (0.61) Racloprida (3.5) Clozapina (180) Dopamina (27)	Espiperona (0.05) Racloprida (237) Clozapina (9) Dopamina (450)
Localización ^c	Caudado/putamen nucleus accumbens tubérculo olfatorio, cortex frontal	Hipocampo hipotálamo	Caudado/putamen nucleus accumbens tubérculo olfatorio, cortex cerebral (bajo)	Nucleus accumbens, tubérculo olfatorio, Islas de Calleja, corteza cerebral (bajo)	Cortex frontal, cerebro medio, amígdala, médula, sistema cardiovascular, retina
Respuesta	Activa adenilil ciclase	Activa adenilil ciclase	Inhibe adenilil ciclase; aumento de la conductancia al potasio, disminu- ye la entrada de calcio	?	?

Figura 2.5

- h y r se refiere a la secuencia de aminoácidos en el hombre y en la rata respectivamente.
- Valores de las constantes de disociación (nM) de ligandos seleccionados tomados a partir de datos publicados.
- Se muestran las localizaciones conocidas a partir de hibridación "in situ" y del uso de la reacción polimerasa. Referencias.

Inactivación del neurotransmisor.

Al igual que en el caso de la noradrenalina, existen dos mecanismos fundamentales de inactivación:

- Uno fisiológico o de incorporación a la terminación nerviosa por un mecanismo de transporte activo que requiere energía. La anfetamina, cocaína, nomifensina, amineptina, bupropión y benztropina bloquean la terminación nerviosa.
- Inactivación enzimática que puede ser intra o extraneuronal. La enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT) inactiva a la dopamina por metilación en uno de los hidroxilos fenólicos en la vecindad del receptor (Figura 2.2). La monoaminoxidasa (MAO) se encuentra en la membrana externa de las mitocondrias, inactiva a la dopamina libre en el citoplasma formandose el ácido dihidroxifenilacético (DOPAC) que al ser atacado por la Catecol-O-metiltransferasa origina el ácido homovanílico (HVA), metabolito final de la dopamina. Un resumen de la neurotransmisión dopaminérgica y de los fármacos que la interfieren se presenta en la figura 2.6 y en la Tabla II, figura 2.7.

Funciones de la dopamina en el Sistema Nervioso Central.

Se conoce muy bien la importancia de la dopamina en el Sistema Nervioso Central, así por ejemplo:

La vía nigroestriatal está relacionada con el control del movimiento, degenera en la enfermedad de Parkinson por lo que en su tratamiento se emplean agonistas dopaminérgicos.

Muchos bloqueantes de receptores dopaminérgicos se comportan como antipsicóticos por lo que se especula con que en la esquizofrenia pudiera haber una hiperfunción de las vías mesolímbica, mesocortical o de ambas; en el apartado de receptores dopaminérgicos se ha discutido ampliamente el mecanismo de acción.

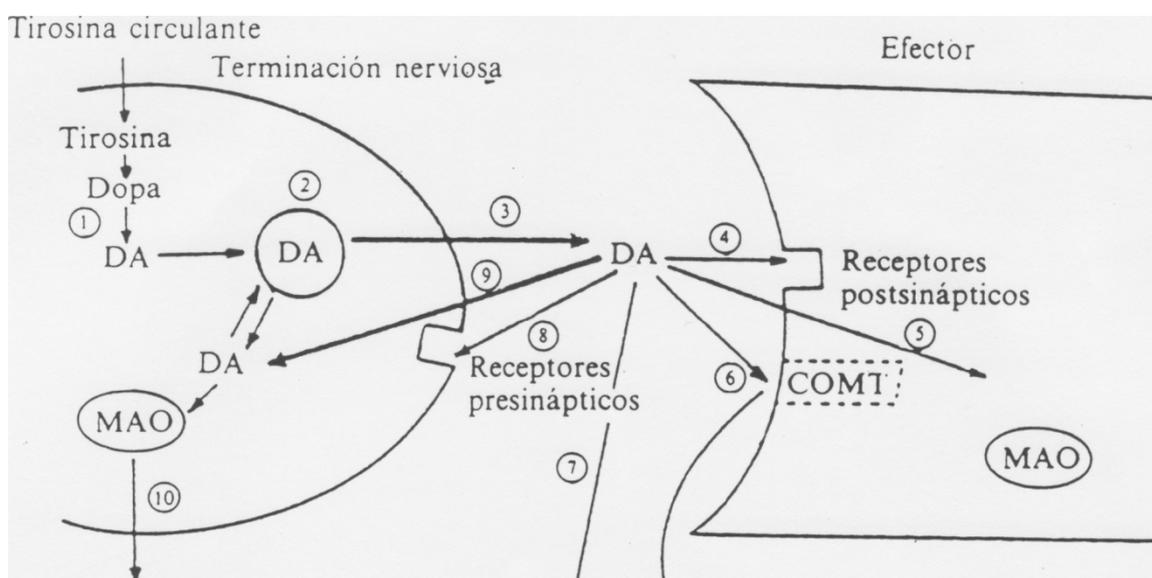


Figura 2.6. Resumen de la neurotransmisión dopaminérgica.

1, Biosíntesis; 2, Almacenamiento de dopamina en las vesículas sinápticas proceso interferido por la reserpina y la tetrabenacina; 3, Liberación incrementada por amfetamina y amantadina; 4, Interacción con los receptores postsinápticos proceso bloqueado por los neurolepticos fenotiacínicos, butirofenénicos e isósteros; 5, Incorporación extraneuronal proceso bloqueado por los corticosteroides y 17 beta estradiol; 6, Inactivación por Catecol-O-metiltransferasa proceso inhibido por pirogalol y tropolona; 7, Difusión a la circulación general; 8, Interacción con receptores presinápticos; 9, Incorporación a la terminación nerviosa proceso inhibido por cocaína, amfetamina, nomifensina, amineptina y bupropión; 10, Deaminación intraneuronal por Monoamino-oxidasa (MAO) proceso interferido por los inhibidores de Monoamino-oxidasa (IMAO) (Más explicación en el texto y en la Tabla II).

Farmacología del SNC. Vol. 11 - N.º 3 - 1997

FÁRMACOS QUE MODIFICAN LA NEUROTRANSMISIÓN DOPAMINÉRGICA

Mecanismo	Fármaco	Efecto	Aplicación
Síntesis	L-dopa	Aumento	Enfermedad de Parkinson
	Alfa metil-p-tirosina	Inhibe	Experimental
Almacenamiento	Carbidopa	Inhibe	Enfermedad de Parkinson
	Reserpina	Depleción	Antihipertensivo
	Tetrabenacina	Depleción	Corea de Huntington
Liberación	IMAO	Aumento	Antidepresivos
	Anfetamina	Aumento	Anorexígeno
	Mazindol	Aumento	Anorexígeno
Unión al receptor	Tiramina	Aumento	Experimental
	Dopamina	Agonistas dopaminérgicos no selectivos	Inotrópico
	Apomorfina		Emético
	Bromocriptina		Antiparkinsoniano, acromegalia e hiperprolactinemia
	Fenoldopam	Agonista D1	Experimental
	Quimpirol	Agonista D2	Experimental
	SCH-23390	Antagonista D2	Experimental
	SKF-38393		Experimental
	Clorpromacina	Antagonistas no selectivos D1 v D2	Antipsicótico
	Flufenacina		Antipsicótico
	Haloperidol		Antipsicótico
	Loxapina		Antipsicótico
Clotiapina	Antipsicótico		
Tiotixeno	Antipsicótico		
Metoclopramida	Antidopaminérgico D2	Antiemético	
Domperidona		Antiemético	
Sulpirida		Antipsicótico	
Recaptación	Tiaprida		Antipsicótico
	Benzotropina		Antiparkinsoniano
	Mazindol		Anorexígeno
	Anfetamina		Anorexígeno
	Cocaína	Inhibición	Experimental
	Nomifensina		Antidepresivo
Aminentina	Antidepresivo		
Bupropión	Antidepresivo		
Catabolismo	Tranilcipromina		Antidepresivo
	Iproniacida		Antidepresivo
	Fenelcina		Antidepresivo
	Deprenilo	IMAO	Antiparkinsoniano
	Moclobemida		Antidepresivo
	Toloxatona		Antidepresivo
	Brofaromina		Antidepresivo
Pirlindol		Antidepresivo	

Figura 2.7

La alfa metil-p-tirosina inhibe tirosina hidroxilasa, la carbidopa inhibe la L-amino-ácido aromático decarboxilasa, la anfetamina es estimulante central y se emplea en la disfunción cerebral mínima, IMAO = inhibidor de mono-aminooxidasa, la tranilcipromina, iproniacida y fenelzina son no selectivos, el deprenilo inhibe la isoenzima B y la moclobemida, toloxatona, brofaromina y prilindol inhibe

reversiblemente la isoenzima A (RIMA), de los neurolépticos típicos o clásicos y de los neurolépticos atípicos.

Los mecanismos dopaminérgicos (presumiblemente mediados por estas mismas vías) parecen estar implicados en los fenómenos de autoestimulación intracraneal en los cuales el animal de experimentación presiona espontáneamente una palanca que desencadena estímulos eléctricos a través de un electrodo que le ha sido colocado en determinadas zonas del cerebro (zonas de autoestimulación) que están relacionadas con inervación dopaminérgica (si bien la noradrenalina también ha sido implicada en este tipo de fenómenos).

Parece ser que un mecanismo similar podría participar en el mecanismo por el que determinados fármacos son adictógenos: algunos fármacos que producen dependencia son claramente dopaminomiméticos (cocaína y anfetamina) y otros que no lo son directamente, como los propios opiáceos, pudieran serlo indirectamente. A partir del trabajo de Kuschinsky "¿Está mediatizada la dependencia física de opiáceos por mecanismos dopaminérgicos en el estriado?" publicado en 1981 en Trends Pharmacological Sciences, la comunidad científica internacional interesada en el estudio de los procesos adictivos empezó no sin cierta sorpresa y escepticismo inicial, a contemplar al sistema de neurotransmisión dopaminérgico como un eslabón clave en la génesis y mantenimiento de los cuadros de dependencia de sustancias químicas. Muchos años después, la relevancia del sistema de neurotransmisión dopaminérgica en los trastornos por abuso y dependencia de drogas ha podido ser bien establecida a partir de los resultados obtenidos en cuatro líneas de investigación :

1. La progresiva identificación del sistema de neurotransmisión dopaminérgica como el principal sustrato neuroquímico de los circuitos cerebrales específicos que mediatizan la recompensa.
2. La constatación de que la mayoría de las sustancias psicoactivas poseen propiedades de reforzador positivo, determinantes en el consumo patológico, que están mediatizadas por los circuitos cerebrales de recompensa.
3. El hallazgo de que todas las sustancias objeto de abuso y dependencia tienen un doble efecto sobre el sistema dopaminérgico: en administración aguda facilitan la transmisión dopaminérgica y en administración crónica supersensibilizan los receptores dopaminérgicos de las áreas mesoestriales.
4. La descripción de que la participación de otros sistemas de neurotransmisión (opioide glutamatérgico, serotoninérgico, noradrérgico y gabérgico) en las propiedades gratificantes de las sustancias objeto de abuso y dependencia, presentan en común la interacción con el sistema dopaminérgico en las áreas cerebrales implicadas en los procesos de recompensa.

La vía tuberoinfundibular es importante pues controla la secreción de diversas hormonas hipofisarias especialmente de prolactina la cual inhibe de forma tónica y de hormona de crecimiento la cual (aunque no en todas las circunstancias) estimula.

La dopamina, catecolaminas con efecto beta adrenérgico y la serotonina son neurotransmisores hipotalámicos con acción inhibitoria sobre la ingesta. El lugar más sensible a la acción de la dopamina parece ser la región lateral perifornical del hipotálamo, donde ejerce una acción consistente en interrumpir la ingestión de comida;

por el contrario el bloqueo de receptores dopaminérgicos a este nivel estimula la ingestión de comida y origina aumento de peso.

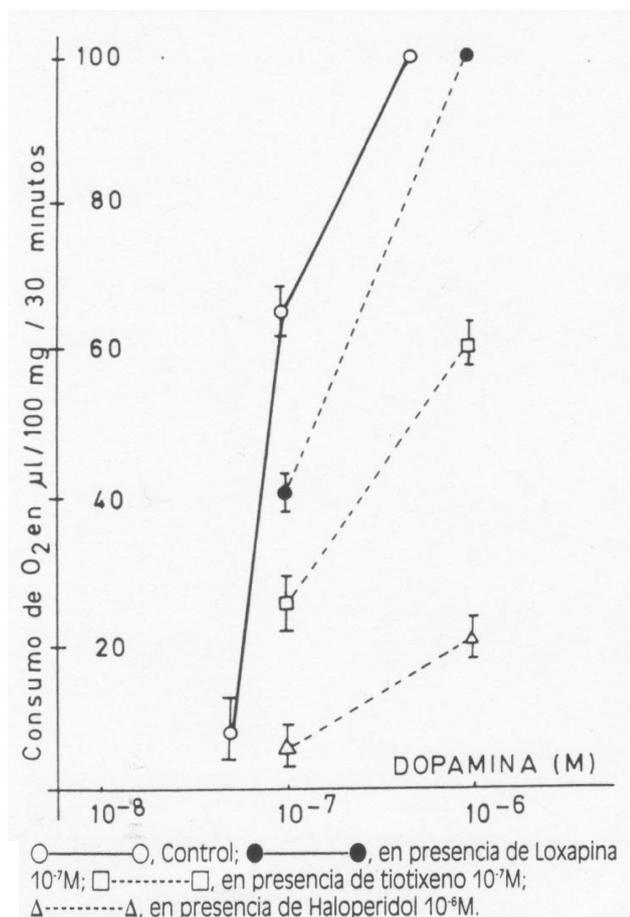


Figura 2.8

Efecto de dopamina sobre el consumo de oxígeno de cortes de cerebro de rata "in vitro" y su modificación por algunos fármacos neurolépticos o antipsicóticos.

Cabe citar, también, que la dopamina está relacionada con el control central del vómito actuando a través de receptores situados en la "zona gatillo quimiorreceptora" en la vecindad del suelo del cuarto ventrículo, aunque la procedencia (neuronal o no) de la dopamina que actúa sobre ellos no es bien conocida. En todo caso bastantes fármacos bloqueantes de receptores dopamínicos (ortopramidas, domperidona, etc) son antieméticos eficaces.

La dopamina incrementa el consumo de oxígeno de cortes de cerebro de rata "in vitro" por estimular la actividad ATPasa de membrana sodio potasio dependiente. Este incremento del consumo de oxígeno cerebral inducido por la dopamina es abolido por numerosas sustancias (ouabaina, fenoxibenzamina, oxprenolol, pimocida, tiaprida, clozapina, clotiapina, lozapina, tiotixeno y algunos fármacos antidepresivos). En la figura 2.8 se presenta una curva dosis-efecto dopamina consumo de oxígeno cerebral y su modificación por algunos fármacos neurolépticos. Se ha tratado de relacionar la actividad ATPasa de membrana sodio-potasio dependiente con el receptor alfa adenérgico, y se ha demostrado una potente inhibición de la actividad de esta enzima, "in

vitro” e “in vivo” por bloqueantes de adrenoceptores alfa como la fenoxibenzamina. Sin embargo hoy día se admite un mecanismo no específico para explicar la acción de los fármacos adrenérgicos sobre la actividad ATPasa de membrana sodio-potasio dependiente y en la figura 2.9 se resume la relación entre las catecolaminas y el adenosin trifosfato (ATP).

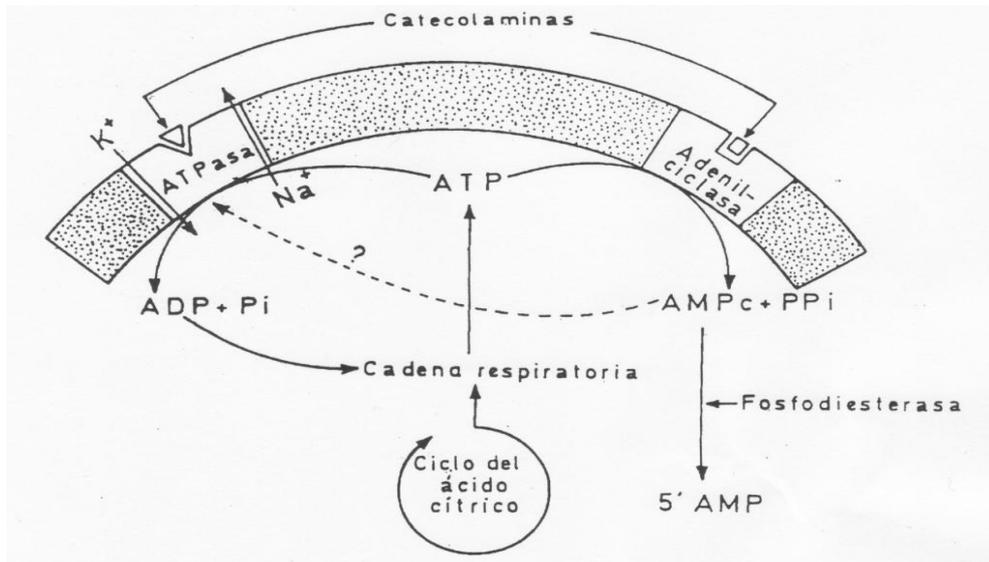


Figura 2.9

Relación entre catecolaminas y adenosin trifosfato (ATP). Las catecolaminas (adrenalina, noradrenalina y dopamina) activan la ATPasa de membrana sodio-potasio dependiente incrementando el contenido intracelular de adenosin difosfato que a su vez aumenta el consumo de oxígeno cerebral sin desacoplar la fosforilación oxidativa mitocondrial.

MAPROTILINA

Antidepresivo tetracíclico derivado del debenzodiclooctadieno.

Se comporta desde el punto de vista farmacológico de una forma muy similar a la amitriptilina, ejerciendo una notable actividad sedante y ansiolítica aunque con menos efectos antimuscarínicos y adrenolíticos alfa. Desde el punto de vista bioquímico es un inhibidor selectivo de la captación de noradrenalina por el Terminal presináptico. El perfil de reacciones adversas es similar al de los antidepresivos tricíclicos clásicos. (Rudorfer y Potter 1989, Bétremieux P., Breurec J.Y. and col 1990).

Origen y Química.- El clorhidrato de maprotilina es un fármaco de origen sintético. Químicamente es el clorhidrato de 3, (9-10-dihidro, 9-10 etanoantracen-9-il) (Metil)propilamina, sustancia sólida, cristalina, soluble en agua y etanol. Su fórmula empírica es $C_{20}H_{23}N, HCl$ con un peso molecular de 313,9.

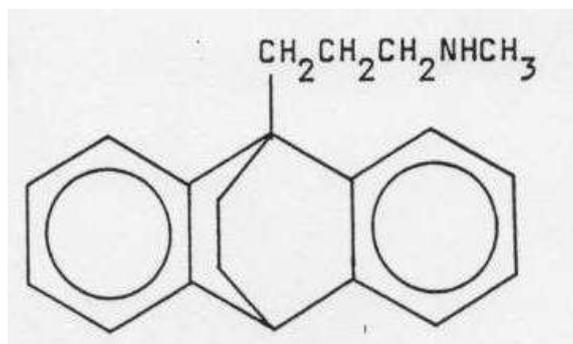


Figura 2.10

Farmacocinética.- Presenta una absorción digestiva completa. No obstante, su velocidad de absorción es lenta, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas a las 9-16 h.

Se fija a la albúmina plasmática en gran proporción (90-95%).

Se distribuye ampliamente por el organismo. Accede a la leche materna.

Presenta una prolongada vida media de eliminación de 27 a 58 h.

Se metaboliza extensamente. Su principal metabolito activo es la desmetilmaprotilina que posteriormente sufre procesos de N-oxidación e hidroxilación.

Se elimina principalmente por vía renal (70%) y en las heces.

Acciones farmacológicas.- Presenta unas acciones muy similares a la amitriptilina.

Produce una elevación del humor y desaparición de la ideación depresiva. Además posee una gran actividad sedante y ansiolítica.

Para alcanzar efectos óptimos necesita un periodo de latencia de 2 a 3 semanas aunque algunos autores han pretendido un inicio de acción más rápido.

Bioquímicamente es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina por el terminal presináptico, sin alterar la captación de dopamina y serotonina.

Produce un bloqueo de los receptores colinérgicos y postsinápticos alfa aunque de menor grado que la amitriptilina. (Dronjak S., Gavrilovic L. And col. 2010).

Indicaciones.- Las referidas para los compuestos tricíclicos: depresiones endógenas y reactivas.

Reacciones adversas.- La sedación y los efectos anticolinérgicos son las reacciones más frecuentes, aunque son menos intensos que los que se presentan tras la administración de amitriptilina o doxepina.

Puede producir congestión nasal, que desaparece al continuar el tratamiento. Los efectos cardiovasculares que pueden presentarse son menos severos que con los antidepresivos tricíclicos.

Puede originar convulsiones al disminuir el umbral epileptógeno.

También pueden aparecer reacciones cutáneas con una incidencia similar a la amitriptilina e imipramina.

Precaución y contraindicaciones.- Contraindicado en la lactancia y durante los tres primeros meses de gestación.

No debe administrarse a pacientes epilépticos o con trastornos convulsivos. Administrar con precaución en pacientes con historia de infarto de miocardio, alteración de la función hepática o renal, glaucoma o hipertrofia prostática.

Interacciones.- Son similares a las que se presentan con los compuestos tricíclicos tradicionales. Pueden presentarse interacciones con los IMAO, hipotensores, aminas presoras y el alcohol.

La actividad anticolinérgica puede potenciarse si se administra asociado a otros fármacos antimuscarínicos (antiparkinsonianos, tioridacina...).

Dosificación y administración.- La dosis inicial recomendada es de 75 mg./día, fraccionada en tres tomas, incrementándola gradualmente en 1-2 semanas hasta una dosis máxima de 300 mg/día si fuese necesario y en enfermos hospitalizados.

La dosis usual de mantenimiento es de 75 a 150 mg/día.

Intoxicación.- Las manifestaciones son similares a las que aparecen con los antidepresivos convencionales e incluyen: coma, convulsiones, retención urinaria y delirio.

El tratamiento es sintomático. La administración de fisostigmina puede resultar útil en enfermos graves.

No son efectivas medidas de hemodiálisis, diuresis forzada o hemoperfusión.

AMOXAPINA

La amoxapina es un fármaco antidepresivo tricíclico derivado de la dibenzooxapina, metabolito activo del neuroleptico loxapina, es menos anticolinérgico que fármacos antidepresivos más clásicos y su periodo de latencia parece ser menor, como posee cierto efecto antidopaminérgico puede provocar trastornos extrapiramidales e incremento de la secreción de prolactina. La incidencia de efectos no deseados cardiovasculares parece ser menor que con los antidepresivos más clásicos. (Velasco, 1990; Holgado, 1983; Jue y col., 1982; Rudorfer 1989; Christianson C.D., Huie K. And col., 2010; Gupta M., Jain A., and col. 2010).

Origen y Química.- La Amoxapina es un antidepresivo tricíclico deibenzooxazepínico, metabolito N-demetilado del neuroleptico Loxapina. Químicamente es la 2 cloro 11-(piperazinil 1) dibenzo (b,f) (1-4) oxazepina, con una fórmula empírica $C_{17}H_{16}ClN_3O$ y un peso molecular de 313,8; su cadena lateral es un anillo piperazinil, le confiere características de amina secundaria, lo que explica que interfiera la recaptación de catecolaminas sin apenas afectar la de indolaminas. Es un fármaco de origen sintético.

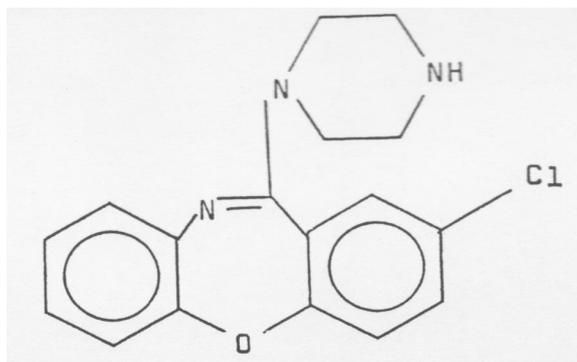


Figura 2.11

Farmacocinética.- La amoxapina se absorbe rápida y completamente en tractos altos de intestino delgado. No se conocen datos publicados acerca de la biodisponibilidad absoluta de la Amoxapina. Se distribuye ampliamente por todo el organismo, siendo las concentraciones místicas 10 veces más altas que las plasmáticas, alcanza su acmé en sangre al cabo de 1-2 horas, se acumula preferentemente en pulmón, bazo, riñón, corazón y cerebro, se elimina por la leche materna, alcanzando en este líquido concentraciones más bajas que las plasmáticas. La Amoxapina se biotransforma por hidroxilación aromática con subsiguiente conjugación, los metabolitos más importantes en el hombre son la 8 hidroxiamoxapina (33%) y la 7 hidroxiamoxapina 25%; estos metabolitos hidroxilados son activos, los metabolitos conjugados se eliminan fundamentalmente por orina y los no conjugados por heces. La semivida plasmática de la Amoxapina y 7 hidroxiamoxapina, es de 8 horas, mientras que la de la 8 hidroxiamoxapina es de 30 horas.

Los niveles plasmáticos de Amoxapina en estado de equilibrio estacionario tras una dosis de 300 mg. Son de 17-93 ng/ml administrada de forma fraccionada y de 13-209 ng/ml tras una sola administración, mientras que los niveles plasmáticos de 8-hidroxiamoxapina son de 158-512 ng/ml en administración fraccionada y de 143-593

ng/ml tras una dosis única. Al igual que la nortriptilina, presenta el fenómeno de ventana terapéutica, la respuesta es óptima con niveles plasmáticos de Amoxapina 8 hidroxiamoxapina de 200-400 ng/ml.

Mecanismo de acción y acciones farmacológicas.- El mecanismo de acción de la Amoxapina no difiere significativamente del de los antidepresivos tricíclicos clásicos (Imipramina-amitriptilina, etc.) con los que presenta un marcado isoterismo; sin embargo, hay algunos aspectos que conviene destacar; este fármaco presenta menor actividad anticolinérgica que la imipramina a nivel del sistema nervioso central y no tiene ningún efecto sobre la recaptación de 5 hidroxitriptamina o serotonina, al igual que sus dos metabolitos activos presenta un débil efecto neuroléptico, también es menos sedante que la amitriptilina. Parece presentar un menor periodo de latencia que los antidepresivos tricíclicos clásicos, pero esto no se ha confirmado plenamente.

La Amoxapina bloquea los efectos de la tetrabenazina, antagoniza la hipotermia inducida por reserpina, aumenta la acción letal de la yohimbina y potencia la acción presora de la noradrenalina; además disminuye la actividad locomotora, induce ptosis y catalepsia, disminuye las estereotipias anfetamínicas. Como las fenotiacinas, deprimen las respuestas condicionadas de evitación con mayor intensidad que las de escape.(Dennis A.,Erdal H., and col. 2010).

Toxicidad.- La Amoxapina deriva del neuroléptico Loxapina y presenta la toxicidad general de los neurolépticos por bloqueo de receptores dopaminérgicos: trastornos extrapiramidales, acatisia, reacciones distónicas, amenorrea, oligomenorrea, galactorrea, impotencia, pérdida de la libido, aumento de la secreción de prolactina; destacan los efectos anticolinérgicos (sequedad de boca, visión borrosa, alteraciones de la acomodación, confusión, desorientación, estreñimiento), taquicardia, arritmias, dolor articular, cefalea, sudoración, xantema, sedación, disminución del umbral convulsivo, hipotensión, etc., por el momento no se ha descrito teratogenia.

La incidencia de efectos no deseados cardiovasculares, parece ser menor que la de los antidepresivos tricíclicos clásicos. El salicilato de eserina revierte las arritmias cardíacas y efectos neurológicos graves, inducidos por antidepresivos tricíclicos y amoxapina.

Interacciones.- La Amoxapina presenta las mismas interacciones que los antidepresivos tricíclicos clásicos (Imipramina amitriptilina), potenciación con inhibidores de monoaminoxidasa y catecolaminas, antagonismo con algunos antihipertensivos (betanidina-guanetidina-debrisoquina), efectos aditivos con anticolinérgicos, hipnóticos y neurolépticos.

Preparados, vías de administración y dosificación.- La Amoxapina se presenta en comprimidos de 50 - 100 – 150 mg. La dosis usual es de 200 – 400 mg. diarios. La dosis inicial es de 50 mg. 3 veces al día que se incrementa lentamente cada 3 días, en pacientes hospitalizados puede llegarse hasta 600 mg. diarios, pero no es conveniente sobrepasar los 400 mg. diario, dosis superiores a 300 mg. diarios deben fraccionarse, dosis menores pueden darse una sola vez al día a la hora de acostarse, conviene esperar 3 semanas para apreciar la respuesta clínica a la amoxapina, debe evitarse la supresión brusca del fármaco.

NOMIFENSINA

El maleato de nomifensina es un antidepresivo tetrahidroisoquinolínico, con muy escaso efecto anticolinérgico y prácticamente desprovisto de efecto sedante. Bloquea la recaptación de dopamina y de norepinefrina con muy poco efecto sobre la recaptación de serotonina. En enero de 1986 se ha retirado de gran número de países por provocar anemia aguda hemolítica con hemólisis intravascular y algunos casos de insuficiencia renal. (Rodorfer y Potter, 1989).

Origen y Química.- El maleato de nomifensina es un fármaco de origen sintético. Químicamente es el maleato de 8-amino-1, 2, 3, 4, tetrahidro-2-metil-fenilisoquinolina. Se presenta en forma de polvo amarillento, inodoro, soluble en metanol y dimetilformamida. Su fórmula empírica es $C_{16} H_{18} N_2, C_4 H_4 O_4$ con un peso molecular de 354,4.

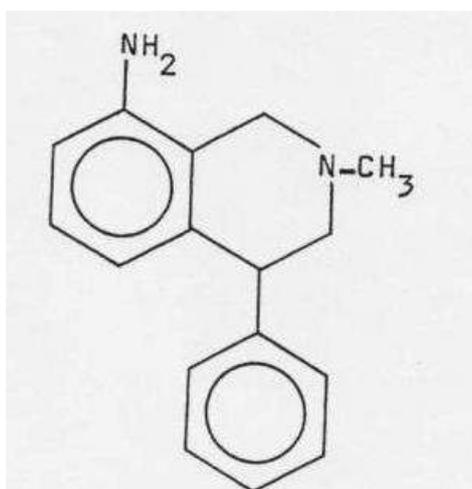


Figura 2.12

Farmacocinética.- La nomifensina al estado de maleato se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, se metaboliza en el organismo a 4'-hidroxinomifensina (metabolito activo), 3'-metoxi-4'-hidroxinomifensina y 3'-hidroxi-4'-metoxinomifensina que sufren ulterior conjugación glicurónica. El maleato de nomifensina se distribuye ampliamente por todo el organismo, se une a las proteínas plasmáticas en elevada proporción, su semivida plasmática es de 2 horas.

Acciones farmacológicas.- El maleato de nomifensina se comporta como fármaco antidepresivo con muy poco efecto anticolinérgico y sin efecto depresor del Sistema Nervioso Central. Bloquea la recaptación de dopamina y de noradrenalina con muy escaso efecto sobre la recaptación de serotonina. Farmacológicamente se considera como un fármaco intermedio entre los timolépticos clásicos tipo aminas secundarias y la anfetamina y otras aminas despertadoras.

Toxicidad y efectos no deseados.- El maleato de nomifensina puede producir los siguientes efectos no deseados: insomnio, náuseas, cefalea, sequedad de boca, taquicardia, palpitaciones, vértigos, pesadillas, síntomas paranoides, a veces

somnolencia, a veces puede transformar un cuadro depresivo en un cuadro hipomaniaco. Se ha descrito anemia hemolítica de mecanismo inmunológico con insuficiencia renal, a veces dermatitis.

Precauciones, contraindicaciones e interacciones.- El maleato de nomifensina debe manejarse con precaución en sujetos con cardiopatía isquémica, sujetos esquizofrenicos. No asociar con inhibidores de monoamino-oxidasa ni agentes simpaticomiméticos, disminuye el efecto hipotensor de la guanetidina y sus análogos.

Aplicaciones terapéuticas.- El maleato de nomifensina se emplea como fármaco antidepresivo, por bloquear la recaptación de dopamina se ha propuesto su empleo en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Preparados, vías de administración, dosificación.- El maleato de nomifensina se presenta en cápsulas de 25 y 50 miligramos. En el tratamiento de la depresión se aconseja una dosis inicial de 50 mg. dos o tres veces al día que se ajusta de acuerdo con la respuesta terapéutica al cabo de 7-10 días, algunos sujetos pueden requerir 200 mg. al día. Este producto ha sido retirado de numerosos países entre ellos España porque puede provocar anemia hemolítica de mecanismo inmunológico.

AMINEPTINA

El clorhidrato de amineptina es un fármaco antidepresivo tricíclico que se distingue de los antidepresivos triciclos clásicos porque su período de latencia es menor y por bloquear selectivamente la recaptación de dopamina, carece prácticamente de efectos anticolinérgicos, de toxicidad miocárdica y de efecto sedante (Velasco, 1990; Ungvari G.S. 2010).

Origen y Química.

El clorhidrato de amineptina es un fármaco de origen sintético. Químicamente es el clorhidrato del ácido 7-(10, 11-Dihidro-5H-dibenzo(a, d) ciclohepten-5-ilamino heptanoico, producto soluble en agua e inestable a la luz.

Farmacocinética.

El clorhidrato de amineptina se absorbe perfectamente por vía oral, difunde ampliamente por el organismo, atraviesa las barreras placentaria y hematoencefálica, se une a las proteínas plasmáticas el 95%, el acmé plasmático se alcanza al cabo de 1 hora, su semivida plasmática es de 1 hora. Se metaboliza y origina dos metabolitos fundamentales por beta oxidación de la cadena lateral (Figura 2.13).

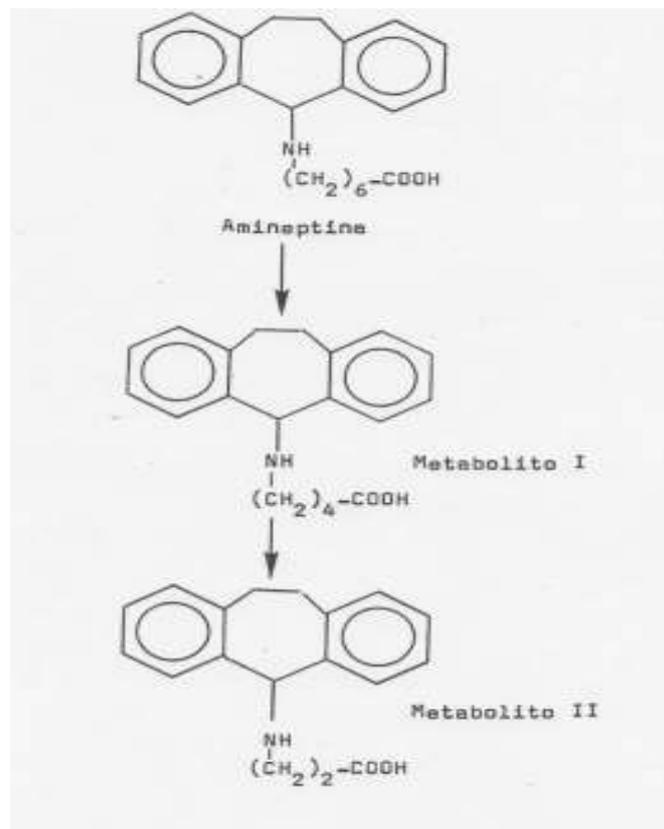


Figura 2.13

Acciones farmacológicas y mecanismo de acción.

El clorhidrato de amineptina es un fármaco timoléptico que presenta menor periodo de latencia, bloquea la recaptación de dopamina, carece prácticamente de efectos anticolinérgicos (Hall y col, 1984) cardiotóxicos y sedantes, por el contrario presenta cierto efecto anfetamínico, antiserotonínico y disminuye el umbral convulsivo. A concentraciones superiores a 100 microgramos/ml la amineptina presenta cierto efecto espasmógeno sobre duodeno aislado de rata.

Toxicidad y efectos no deseados.

El clorhidrato de amineptina puede producir: nerviosismo, irritabilidad, insomnio, hipotensión, sequedad de boca, temblor, taquicardia, estreñimiento, reacción inmunoalérgica hepática con ictericia, dolor abdominal, astenia, fiebre, elevación de transaminasas, fosfatasas alcalinas y bilirrubina, las manifestaciones hepáticas son reversibles después de retirar el fármaco. La sobredosis se trata con lactato de sodio y anticonvulsivantes. Recientemente se han descrito casos de dependencia a amineptina debido a su efecto bloqueante de recaptación de dopamina .

Precauciones, contraindicaciones e interacciones.

El clorhidrato de amineptina no debe administrarse durante la gestación, en enfermos con antecedentes de patología hepática, corea de Huntington, angina de pecho, epilepsia, esquizofrenia, glaucoma, hipertrofia prostática, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca y lactancia. No asociar a los inhibidores de monoaminoxidasa (MAO), depresores centrales, narcóticos, hormonas tiroideas y simpaticomiméticos. El clorhidrato de amineptina inhibe los efectos de: antihipertensivos, antiparkinsonianos, anticolinesterásicos, clonidina, guanfacina, parasimpaticomiméticos.

Aplicaciones terapéuticas.

El clorhidrato de amineptina está indicado en el tratamiento de cuadros depresivos, endógenos, reactivos, anorexia mental, enuresis noturna, eyaculación precoz y posiblemente en el síndrome hiperkinético infantil o disfunción cerebral mínima .

Preparados, vías de administración, posología.

El clorhidrato de amineptina se presenta en comprimidos que contienen 100 mg de principio activo. La posología usual es de 1-2 comprimidos administrados por la mañana y al mediodía. En personas de edad avanzada se recomienda comenzar con un solo comprimido al día (El-Dien F.A., Mohamed G.G. 2007).

LOFEPRAMINA

Origen y química.- El clorhidrato de lofepramina es un fármaco de origen sintético. Químicamente es el clorhidrato de 5-(3) N-(clorofenac 1 -N-metilamino)propil] 10,115Hdihidrodibenzo(b,f)acecina, su fórmula empírica es $C_{26}H_{27}ClN_2O \cdot HCl$, con un peso molecular de 455,4. La lofepramina base se presenta en forma de cristales blancos, con un punto de fusión de 152-154, soluble en metanol, etanol y cloroformo, prácticamente insoluble en agua. Su estructura química se representa en la Figura 2.14.

Fármaco cinética.- El clorhidrato de lofepramina se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, sufre un importante fenómeno de primer paso hepático, originando la desipramina entre otros metabolitos. La lofepramina se metaboliza por N-oxidación e hidroxilación, la lofepramina es excretada por vía urinaria en forma de metabolitos. Es un fármaco muy liposoluble y difusible, atravesando con gran facilidad la barrera hematoencefálica (Forshell, 1976).

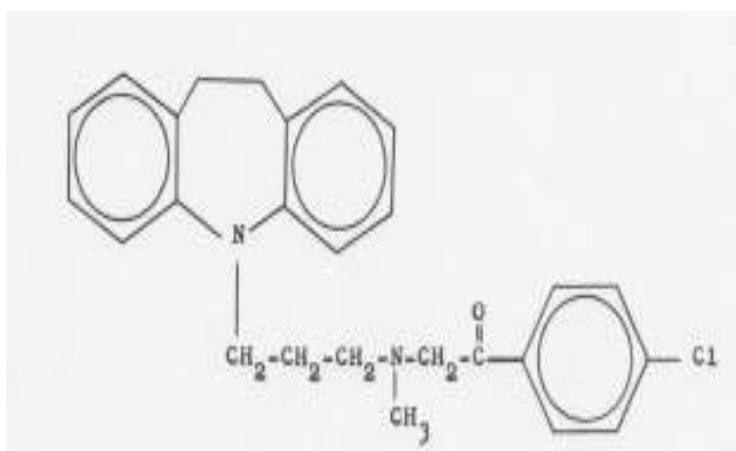


Figura 2.14

Farmacodinamia.-

a) Mecanismo de acción: Los fármacos antidepresivos tricíclicos se comportan como isópteros de las fenotiazinas compartiendo muchas de sus propiedades y efectos bioquímicos. Alteran la bioenergética neuronal inhibiendo el transporte de electrones y desacoplando la fosforilización oxidativa mitocondrial. Se comportan como agentes estabilizadores de membrana manifestando un efecto antiaritmico de tipo quinidinico. Antagonizan a diversos neurotransmisores, poseen efectos alfa-adrenolíticos, antihistamínicos, antiserotonínicos y anticolinérgicos, hasta el punto de que Biel explica el mecanismo de acción de estos timolépticos valorando su efecto anticolinérgico en el Sistema Nervioso Central.

Los antidepresivos tricíclicos, al igual que las fenotiazinas, bloquean la incorporación de las aminas biógenas (catecolaminas, serotonina) a la terminación nerviosa.

Este efecto es inmediato, pero los antidepresivos tienen un periodo de latencia de 3-4 semanas antes de que aparezca la mejoría clínica, lo que induce a pensar que tienen

que ponerse en marcha mecanismos adaptativos receptoriales tratados en la primera parte de este capítulo.

b) Acciones farmacológicas: Los antidepresivos tricíclicos actúan después de un periodo de latencia variable de unos preparados a otros: se observa con estos fármacos la coexistencia de efectos depresores y efectos excitantes: disminuyen la motilidad espontánea, potencian a los barbitúricos y analgésicos narcóticos, inhiben los efectos de la amfetamina y antagonizan la catalepsia provocada por la administración de reserpina y tetrabenazina en animales de experimentación.

Son antieméticos, desincronizan el electroencefalograma, potencian a las catecolaminas por bloquear su incorporación y poseen efectos antiserotoninicos, antihistamínicos y alfa adrenolíticos (Eriksoo y Rohte, 1970).

Sobre aparato cardiovascular pueden producir taquicardia por su efecto anticolinérgico, arritmias cardiacas por estabilizar la membrana e hipotensión ortostática por sus propiedades alfa-adrenolíticas.

Toxicidad.- Los antidepresivos tricíclicos son timolépticos bastante bien tolerados, incluso por pacientes ambulatorios. Entre los efectos tóxicos de estos fármacos destacan los siguientes:

Sistema Nervioso Central: excitación, angustia, confusión, intranquilidad, cansancio, labilidad afectiva, euforia, disminución de reflejos especialmente en conductores a veces hiperreflexia, alucinaciones, trastornos del sueño que pueden obligar a utilizar hipnóticos o tranquilizantes, vértigos, cefalea, temblor, disartria, convulsiones (¡cuidado en enfermos epilépticos!), parkinsonismo, desencadenamiento de síntomas esquizofrénicos, etc.

*Aparato cardiovascular: taquicardia, hipotensión ortostática, arritmias cardiacas (que pueden tratarse con lactato sodico).

*Ojo: midriasis, hipertensión ocular, trastornos de la acomodación, ¡cuidado con el glaucoma!

*Aparato digestivo: sequedad de la boca, estreñimiento, dolor epigástrico, anorexia, náuseas, a veces íleo paralítico, excepcionalmente diarrea.

*Aparato genitourinario: disuria, retención vesical, alteraciones de la libido, impotencia, ¡cuidado en enfermos protáticos!

*Hígado: ictericia colostática.

*Otros trastornos: fotosensibilización, erupciones, prurito, eosinofilia, edema angioneurótico, agranulocitosis (de muy rara presentación); es peligrosa su administración en el embarazo, pues algunos antidepresivos tricíclicos son teratogénicos, en especial la imipramina. La lofepramina es inductora enzimática y está contraindicada en sujetos predispuestos a crisis de Porfirio.

La intoxicación aguda que aparece en intentos de suicidio cursa con hiperpirexia, hipertensión, convulsiones, coma, arritmias, etc. Puede tratarse con eserina, que es un anticolinesterásico que atraviesa la barrera hematoencefálica y antagoniza los efectos anticolinérgicos centrales. No se deben emplear catecolaminas, cuyo efecto es potenciado. El bicarbonato o el lactato de sodio, así como la difenilhidantoína corrigen las alteraciones cardíacas. Se dice que la lofepramina es menos anticolinérgica y cardiopática que amitriptilina o imipramina.

Este fármaco no debe asociarse con los inhibidores de monoaminooxidasa, porque su toxicidad se potencia extraordinariamente. Si el paciente se ha tratado con IMAO, conviene dejar dos semanas de intervalo antes de comenzar el tratamiento con timolépticos tricíclicos; no obstante hay clínicos partidarios de esta asociación. El etanol y los barbitúricos pueden ser potenciados por estos fármacos.

Está contraindicado su empleo en pacientes epilépticos, esquizofrénicos, afectos de glaucoma, adenoma de próstata etc.

Indicaciones.- El clorhidrato de lofepramina se presenta en tabletas laqueadas de 70 mg. Por lo general la posología se empieza con 140 mg al día, dosis que puede aumentarse en días sucesivos hasta 210 mg al día. Una vez alcanzada la respuesta terapéutica deseada puede reducirse la dosis a la que se considere de mantenimiento (generalmente 140-210) En ancianos o adolescentes se recomienda iniciar el tratamiento con 70 mg al día. La dosis de mantenimiento puede administrarse cada 24 horas. Parece ser que el periodo de latencia del clorhidrato de lofepramina es menor que el de otros antidepresivos tricíclicos.(Baldwin D.,Campbell M. And col 2006; Baldwin D.,Buxton M.,2005).

MELITRACENO

Origen y Química.- El clorhidrato de melitraceno es un fármaco de origen sintético. Químicamente es el clorhidrato de 3-(10,10-Dimetil-9(10H)-antracencilideno)-N, N-dimetil-1-propanamina. Se presenta en forma de polvo blanco, cristalino, hidrosoluble, inestable a la luz. Su fórmula empírica es $C_{21}H_{26}ClN$, siendo su peso molecular 327.92. Su estructura química se presenta en la figura 2.15.

Farmacocinética.- El clorhidrato de melitraceno se absorbe rápidamente por vía oral, sufre un fenómeno de primer paso hepático por N-demetilación. Es excretado por orina en forma de metabolitos. Es un fármaco muy liposoluble y difusible, atravesando con gran facilidad la barrera hematoencefálica.

Farmacodinamia.- El clorhidrato de melitraceno se comporta como los demás antidepresivos tricíclicos que a su vez son isópteros de las fenotiacinas compartiendo muchas de sus propiedades y efectos bioquímicos. Alternan la bioenergética neuronal inhibiendo el transporte de electrones y la fosforilación oxidativa mitocondrial. Se comportan como estabilizadores inespecíficos de membrana manifestando un efecto antiarrítmico de tipo quinidínico. Antagonizan a diversos neurotransmisores, poseen efectos alfa adrenolíticos, antihistamínicos, antiserotonínicos, hasta el punto de que Biel (1970) explica el mecanismo de acción de estos timolépticos valorando su efecto anticilinérgico en el Sistema Nervioso Central.

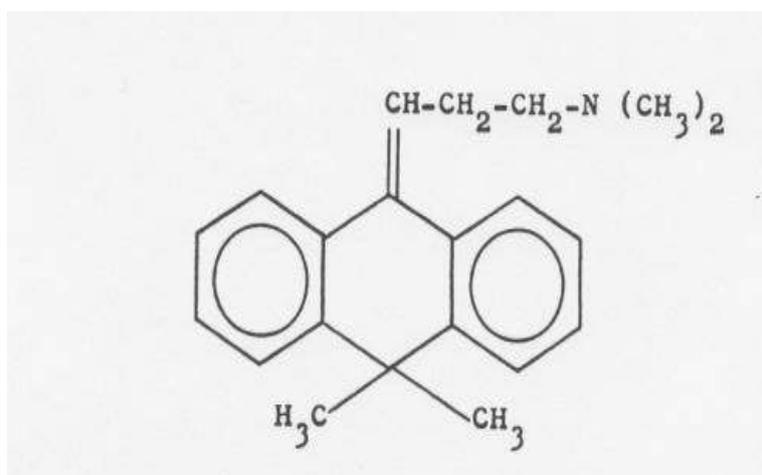


Figura 2.15

Los antidepresivos tricíclicos, al igual que las fenotiacinas, bloquean la recaptación de las aminas biógenas (catecolaminas, serotonina, etc.) a la terminación nerviosa. Este efecto es inmediato, pero los antidepresivos tienen un periodo de latencia de tres, cuatro semanas antes de que aparezca la mejoría clínica, lo que induce a pensar que tienen que ponerse en marcha mecanismos adaptativos receptoriales tratados ampliamente en la primera parte de este capítulo.

La figura 2.15 trata de melitraceno potencia las respuestas a serotonina siendo la dosis eficaz superior a 40 mg/Kg de peso, porque bloquea la recaptación de serotonina siendo la IC_{50} (Concentración Inhibitoria₅₀) de 55×10^{-7} M, también potencia la respuesta presora a noradrenalina siendo la dosis eficaz -50 de 2.4 mg/Kg de peso porque bloquea su recaptación presináptica siendo la IC_{50} de 23×10^{-8} M, también

bloquea la recaptación de dopamina siendo la IC_{50} de $8'2 \times 10^{-6}M$. El clorhidrato de melitraceno es un fármaco anticolinérgico siendo la IC_{50} de $1'2 \times 10^{-7}M$.

Los antidepresivos tricíclicos actúan después de un periodo de latencia variable de unos preparados a otros; se observa con estos fármacos la coexistencia de efectos depresores y efectos excitantes: disminuyen la motilidad espontánea, potencian a los barbitúricos y analgésicos narcóticos, inhiben los efectos de amfetamina, antagonizan la catalepsia provocada por la administración de reserpina y tetrabenacina en animales de experimentación. El melitraceno antagoniza la ptosis provocada por reserpina y tetrabenacina siendo la dosis eficaz-50 de 6 mg/Kg de peso.

Los antidepresivos tricíclicos desincronizan el electroencefalograma, potencian a las catecolaminas y poseen efectos antiserotonínicos, antihistamínicos y bloqueantes de adrenoceptores alfa. Sobre aparato cardiovascular pueden producir taquicardia por su efecto anticolinérgico, arritmias cardiacas por estabilizar la membrana e hipotensión ortostática por sus propiedades alfa adrenolíticas (Lechat y col., 1974).

Toxicidad y efectos no deseados, precauciones.- Los antidepresivos tricíclicos o timolépticos son fármacos bastante bien tolerados, incluso por pacientes ambulatorios. Entre los efectos desfavorables de estas sustancias destacan los siguientes:

*Sistema Nervioso Central.- Excitación, angustia, confusión, labilidad afectiva, euforia, disminución de los reflejos, especialmente en conductores, a veces hiperreflexia, alucinaciones, trastornos del sueño que pueden obligar a utilizar hipnóticos o ansiolíticos, vértigos, cefaleas, temblor, disartria, convulsiones (cuidado en enfermos epilépticos), parkinsonismo, desencadenamiento de síntomas esquizofrénicos, etc.

*Aparato cardiovascular.- Taquicardia, hipotensión ortostática, arritmias cardiacas (que pueden tratarse con lactato o bicarbonato de sodio)(Fuhrmann M., Gassner B., 1983).

*Ojo.- Midriasis, hipertensión ocular, trastornos de la acomodación (cuidado con el glaucoma).

*Aparato digestivo.- Sequedad de boca, estreñimiento, dolor epigástrico, anorexia, nauseas, a veces íleo paralítico, excepcionalmente diarrea.

*Aparato genitourinario.- Disuria, retención vesical, alteraciones de libido, impotencia (cuidado con los enfermos prostáticos).

*Hígado.- Ictericia colostática.

*Otros trastornos.- Fotosensibilización, erupciones, prurito, eosinofilia, edema angioneurótico, agranulocitosis de muy rara presentación; tricíclicos son teratogénicos, en especial la imipramina. Casi todos los antidepresivos tricíclicos son inductores enzimáticos y su empleo está contraindicado en sujetos predispuestos a crisis de Porfirio.

Intoxicación aguda.- Aparece en intentos de suicidio y cursa con: hiperpirexia, hipotensión ortostática, convulsiones, coma, arritmias, sequedad de boca, midriasis,

retención urinaria, parálisis intestinal, depresión cardíaca y respiratoria, etc. Puede tratarse con fisostigmina que es un anticolinesterásico que atraviesa la barrera hematoencefálica y antagoniza los efectos anticolinérgicos centrales. No se deben emplear catecolaminas cuyo efecto es potenciado. El bicarbonato o el lactato de sodio, así como la fenitoína corrigen las arritmias cardíacas. Se afirma que el melitraceno es menos anticolinérgico y cardiotoxico que amitriptilina o imipramina.

Contraindicaciones, precauciones e interacciones.- El melitraceno no debe asociarse a los inhibidores de monoamino-oxidasa porque su toxicidad se potencia extraordinariamente. Si el paciente ha sido tratado con un inhibidor de monoamino-oxidasa (IMAO) conviene dejar dos semanas de intervalo antes de comenzar el tratamiento con esta sustancia. El etanol, los barbitúricos y los depresores del Sistema Nervioso Central son potenciados por el melitraceno.

El melitraceno está contraindicado en pacientes epilépticos, esquizofrénicos, afectos de glaucoma, adenoma de próstata, lesiones cardíacas, hepáticas o renales importantes, estados tóxicos confusionales, durante el primer trimestre del embarazo, etc.

Aplicaciones terapéuticas.- El melitraceno se emplea en la depresión endógena (tal como la melancolía de involución, fase depresiva de la psicosis maniaco depresiva), enuresis nocturna, estados de pánico, trastornos obsesivo-compulsivo, ansiedad fóbica, dolor crónico, neuropatía diabética, migraña, narcolepsia, apnea de sueño, úlcera péptica, síndrome hiperkinético infantil, eyaculación precoz, etc.

El melitraceno de acuerdo a su espectro de acción se sitúa entre la amitriptilina y la imipramina con menor efecto sedante y su periodo de latencia es también algo menor. (De Meulemeester F., Dierick M. And col, 1983).

Preparados, vías de administración, dosificación.- El melitraceno se presenta en grageas de 10 y 25 mg y ampollas de 20 mg/2 ml. En España hay un preparado en grageas que asocia 10 mg de clorhidrato de melitraceno con 0'5 mg de clorhidrato de melitraceno, aunque si existen los demás países comunitarios.

Se comienza con 25 mg de melitraceno tres veces al día. La dosis de mantenimiento oscila entre 50-75 mg tres veces al día. En geriatría comenzar con dosis de 10 mg tres veces al día. Es también posible la administración parenteral.

El preparado español que asocia melitraceno y flupentixol se dosifica de la siguiente forma:

DOSIS INICIAL: Una gragea por la mañana y otra por el mediodía durante los tres primeros días.

DOSIS HABITUAL: Una o dos grageas por la mañana y una al mediodía. En pacientes ancianos suele ser suficiente una sola gragea por la mañana. No suprimir bruscamente la medicación.

MOCLOBEMIDA

La moclobemida es el primer antidepresivo de la nueva generación denominada RIMA, siglas correspondientes a su denominación inglesa (Reversible Inhibitor of Monoamine-oxidasa type A); es un inhibidor reversible y selectivo de la monoamino-oxidasa tipo A. Es un fármaco muy bien tolerado, carece de hepatotoxicidad y no presenta las numerosas interacciones medicamentosas de los inhibidores clásicos de monoamino-oxidasa hidracínicos o amínicos, por lo que resulta una alternativa válida frente a los antidepresivos tricíclicos y a los inhibidores de recaptación de serotonina. (Klein D.F., Ross D.C., and col 2010; Miljkovic B., Pokrajac M., 2010).

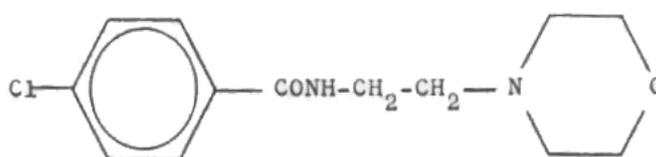


Figura 2.16

Origen y Química.- La moclobemida es un fármaco de origen sintético. Químicamente es la 4-cloro-N-(morfolinoetil) benzamida (Figura 2.16). Su fórmula empírica es $C_{13}H_{17}ClN_2O_2$ con un peso molecular de 268,7. Se suele emplear en forma de clorhidrato.

Farmacocinética.- La moclobemida se absorbe de forma casi completa por vía oral, pero sufre un fenómeno de primer paso hepático, de forma que su biodisponibilidad oral es de 45-60% de la dosis administrada después de una toma única y del 85% después de dosis múltiples. Su volumen aparente de distribución oscila entre 75-95 l. Se biotransforma casi totalmente en el organismo, siendo su aclaración fundamentalmente hepática. Su semivida plasmática es de 1-2 horas y su aclaración sistémica 0,5-1/minuto. Se une aproximadamente un 50% a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albumina, en sujetos con insuficiencia hepática la semivida plasmática se alarga considerablemente.

Farmacodinamia.- La moclobemida es un fármaco potente, selectivo inhibidor reversible de la monoamino oxidasa tipo A y prácticamente desprovisto de efectos sobre la síntesis, almacenamiento, liberación y recaptación de las monoaminas. La moclobemida incrementa los niveles plasmáticos de prolactina por interferir con los mecanismos centrales serotoninérgicos, ya que no tiene ningún aparente efecto sobre la función simpaticoadrenal o los niveles plasmáticos de melatonina. A las dosis terapéuticas (300-600 mg/día) produce una mínima potenciación de las respuestas presoras a la tiramina en contraste con los inhibidores reversibles de monoamino oxidasa. La moclobemida altera menos la arquitectura del sueño que los inhibidores de monoamino oxidasa clásicos. A dosis terapéuticas la moclobemida no interfiere con la vigilancia, ni con la memoria a corto o largo plazo.

Efectos no deseados, toxicidad.- La moclobemida es un fármaco muy bien tolerado, dosis superiores a 600 mg/día, sólo producen náuseas. La moclobemida no tiene ningún efecto clínico relevante sobre frecuencia cardíaca, presión arterial, carece de efectos colinérgicos. La moclobemida muy excepcionalmente puede producir alteración del sueño, vértigos, náuseas, dolor de cabeza y confusión. La sobredosis de moclobemida puede producir agitación, agresividad y alteración del comportamiento; sobredosis superiores a 20 gramos presentaban somnolencia severa y desorientación, pero no depresión respiratoria, alteraciones cardiocirculatorias o secuelas neurológicas.

Contraindicaciones, precauciones e interacciones.- La moclobemida está contraindicada en estados de confusión aguda, en niños y en sujetos con hipersensibilidad conocida al fármaco. La moclobemida debe manejarse con precaución en pacientes depresivos con excitación o agitación, como por el momento no se dispone de datos clínicos suficientes no debe administrarse a sujetos esquizofrénicos con depresión; en sujetos con trastornos bipolares la moclobemida pudiera desencadenar cuadros maniacos, no hay datos clínicos acerca del manejo de moclobemida durante el embarazo y la lactancia, así como el efecto sobre la conducción y el manejo de maquinaria peligrosa.

En cuanto a interacciones medicamentosas, moclobemida potencia los efectos de ibuprofeno y opiáceos, muestra mucho menor interacción con tiramina que los IMAO clásicos. La cimetidina inhibe la biotransformación de la moclobemida.

Aplicaciones terapéuticas.- La moclobemida está indicada en la depresión mayor moderada y grave con un perfil de equivalencia similar al de los antidepresivos heterocíclicos e inhibidores de recaptación de serotonina, numerosos estudios doble ciego lo avalan.

Preparados, vías de administración, dosificación.- La moclobemida se presenta en comprimidos con 150 mg de sustancia activa conteniendo lactosa. La dosis inicial es de 300 mg en dos o tres tomas después de las comidas. En caso necesario, la dosis se aumentará hasta 600 mg/día en función de la gravedad de la depresión. La respuesta individual permitirá una reducción de la dosis diaria a 150 mg.

Cuando el metabolismo hepático está gravemente alterado por enfermedad hepática o por consumo de fármacos inhibidores de la biotransformación (cimetidina) se reducirá la dosis diaria de moclobemida a la mitad o a un tercio para alcanzar los niveles plasmáticos normales.

PAROXETINA

La paroxetina es un inhibidor potente y selectivo de la recaptación neuronal de serotonina, por lo que facilita la neurotransmisión serotoninérgica; esta acción parece justificar la acción antidepressiva observada durante la administración de este fármaco. Su semivida de eliminación Terminal media es de alrededor de 24 horas, lo que permite una sola administración diaria.(Angelucci F.,Bernardini S. And col 2010).

Los resultados a corto plazo han demostrado que la paroxetina es significativamente superior al placebo y comparable a la amitriptilina, clomipramina, imipramina, dotiepinina o a mianserina en lo que se refiere al alivio de los síntomas asociados a los trastornos depresivos mayores. La paroxetina ha demostrado poseer cierta capacidad potencial de tratamiento de la enfermedad depresiva resistente a los antidepressivos tricíclicos, pero es necesario realizar nuevos estudios antes de que se puedan extraer conclusiones definitivas. (Drago A., Gibiino S. And col 2010).

La paroxetina a dosis terapéuticas parece ser muy bien tolerada, produce mínimos efectos de tipo anticolinérgico y no provoca efectos cardiovasculares ni alteraciones de la conducción cardiaca. El efecto no deseado más frecuentemente reseñado son las náuseas, que aparecen incluso durante la administración a corto plazo de paroxetina, pero suelen ser ligeras y transitorias y ceden al continuar la administración del fármaco. A más largo plazo, los efectos desfavorables más frecuentes son: las cefaleas, la sudoración y el estreñimiento, pero su incidencia no difiere significativamente de la encontrada en los antidepressivos con los que se ha comparado.

La paroxetina tiene una zona manejable más amplia que la de los fármacos antidepressivos tricíclicos clásicos, su dosis letal 50 en ratón es de 845 mg/Kg de peso por vía subcutánea y de 500 mg/Kg de peso por vía oral, por ello puede ser muy adecuada para tratar enfermos con alto riesgo de suicidio.

Origen y química.- La paroxetina es un fármaco de origen sintético. Químicamente es el clorhidrato de (-) trans 5-(4-p-fluorofenil-3-piperidilmetoxi)-1, 3-benzodioxol. Su fórmula empírica es $C_{19}H_{20}FNO_3.HCl$ con un peso molecular de 365.8 (Figura2.17) con un 69.29% de Carbono, de 6.12% de Hidrógeno, 5.77% de Flúor, 4.25% de Nitrógeno y 14.57% de Oxígeno.

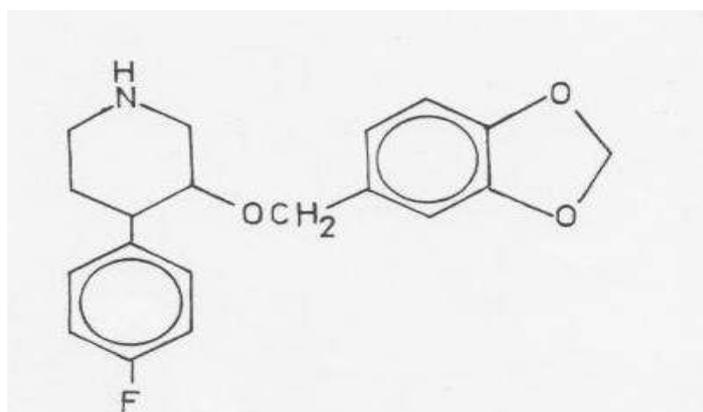


Figura 2.17

Farmacocinética.- La paroxetina se absorbe bien en el tubo digestivo, pero sufre un extenso metabolismo de primer paso hepático y todos sus metabolitos son aparentemente inactivos. El fármaco se excreta por la orina y las heces, con una semivida de 21 horas. Las concentraciones plasmáticas no guardan relación con la eficacia del fármaco o sus efectos adversos.(Dechant y Clissold, 1991; Bayer y col.; Editorial, 1989, 1990, 1993; Kaye y col., 1989; Lund y col., 1982).

Farmacodinamia.- La paroxetina inhibe de forma selectiva la recaptación sinaptosómica de serotonina mediante interacción competitiva con el mecanismo de transporte activo de neurotransmisor en la membrana neuronal. Esta inhibición debe dar lugar a acumulación de serotonina en la hendidura sináptica y, por tanto, facilita la transmisión serotoninérgica. La comparación “in Vitro” de la recaptación de varios neurotransmisores en los sinaptosomas del hipotálamo del encéfalo de rata ha demostrado que la concentración constante de paroxetina para inhibir la recaptación de noradrenalina es de 320 veces superior a la necesaria para inhibir la recaptación de serotonina. (Ayuso, 1993; Conde y Martínez, 1992; Dechant y Clissold, 1991; Fuller y Wong, 1987; Goudie y col.; 1988; Gouret y col., 1990; Langer y Schoemaker, 1988; Lassen, 1978; Magnussen y col., 1982; Marley y Wozniak, 1983; Monrgomery, 1989; Thomas y col., 1987). La paroxetina posee también una afinidad residual por la recaptación de dopamina y de otras aminas neurotransmisoras. Los estudios de unión a los receptores han revelado que la paroxetina no interactúa directamente con ninguno de los receptores de los neurotransmisores, incluidos los de serotonina, salvo por una muy débil afinidad por los receptores muscarínicos. (De Souza y Kuyatt, 1987; Deijen y col., 1989; Gobbi y col., 1990; Hrdina y col., Mellerup and Plenge, 1986).

La paroxetina produce depleción de serotonina en las plaquetas sanguíneas al interactuar con el mecanismo de recaptación activa de la serotonina en la membrana plaquetaria. (Dechant y Clissold, 1991).

Aunque la paroxetina no ejerce efecto alguno sobre el número o la sensibilidad de los adrenoreceptores beta de las membranas de las neuronas centrales, se ha observado que su administración a largo plazo produce un descenso de la capacidad de respuesta de la capacidad de respuesta de los autorreceptores terminales de serotonina. (Dechant y Clissold, 1991; Langer y Schoemaker, 1988).

Los registros encefalográficos realizados en varias especies animales y en voluntarios sanos ha demostrado que la paroxetina no parece poseer propiedades sedantes. No obstante, se ha observado somnolencia asociada al tratamiento con este fármaco en las pruebas clínicas realizadas, si bien la incidencia ha sido inferior a la encontrada con los demás agentes antidepresivos activos (sobre todo con los tricíclicos).(Asberg y col., 1986; Ayuso, 1993; Conde y Martínez, 1992; Deijen y col., 1989; Goudie y col., 1988; Gouret y col., 1990).

La paroxetina produce menos alteración de la actividad motora que la amitriptilina y no afecta a la capacidad de vehículos en voluntarios sanos.(Dechant y Clissold, 1991; Conde y Martínez, 1992; Deijen y col., 1989; Goudie y col., 1988; Raptopoulus y col., 1989):

La paroxetina no afecta de manera significativa la conducción cardiaca en animales de experimentación y en seres humanos a las dosis habituales no afecta de

forma significativa la frecuencia cardiaca, la presión arterial ni la conducción cardiaca.(Hasan y col.,1985; Kush y Rudolf, 1990;Lund y col., 1982).

Efectos no deseados. Toxicidad.- Con paroxetina se han producido náuseas (12%), somnolencia (11%), sudoración (9%), temblores (6%), astenia (7%), alteraciones de la eyaculación e hiponatremia. A diferencia de otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, la paroxetina aparece en grandes cantidades en la leche materna. Es importante señalar que la paroxetina produce menos efectos indeseables de tipo anticolinérgico (sequedad de boca, estreñimiento, etc) y síntomas cardiovasculares (hipotensión postural, taquicardia, etc) que los antidepresivos tricíclicos.(Asberg y col., 1986; Ayuso ,1993; Conde y Martínez, 1992; Dechant y Clissold, 1991; Editorial Medical Setter, 1993; Gram y col., 1990; Montgomery, 1989; Raptopoulos y col., 1989).

Los síntomas de sobredosificación con paroxetina incluyen: náuseas, vómitos, temblor, midriasis, sequedad de boca e irritabilidad. No se ha descrito ningún caso de anomalías del electrocardiograma, coma o convulsiones tras sobredosis con paroxetina. No se ha descrito hasta ahora ninguna muerte provocada por sobredosis de paroxetina sola y la recuperación se llevó a cabo sin inconvenientes. El tratamiento de las sobredosis comprende las medidas generales habituales frente a las sobredosis por cualquier fármaco antidepresivo: vaciamiento del contenido gástrico. Tras la evacuación gástrica se administran 20 a 30 gramos de carbón activado cada 4-6 horas durante las primeras 24 horas tras la ingesta y se recomienda tratamiento conservador con vigilancia de las constantes vitales y observación del enfermo.

Contraindicaciones. Precauciones. Interacciones.- La paroxetina está contraindicada en casos de hipersensibilidad conocida al producto. No se recomienda su administración en niños, durante el embarazo y la lactancia. Conviene tomar precauciones especiales en pacientes con insuficiencia renal o hepática, enfermedad caediaca, epilepsia, manía y terapia electroconvulsiva.

Como ocurre con la mayoría de los antidepresivos, la paroxetina no debe administrarse con los inhibidores de monoamino oxidasa antes de que hayan transcurrido dos semanas una vez suspendido el tratamiento con paroxetina. Este fármaco inhibe las enzimas dependientes del citocromo P 450, que están implicadas en el metabolismo de otros fármacos, menos que la fluoxetina, pero aparentemente más que la sertralina. La paroxetina puede aumentar la incidencia de hemorragias con anticoagulantes dicumarínicos y reduce la disponibilidad de la fenitoína y la digoxina. El uso simultáneo de cimetidina incrementa las concentraciones plasmáticas de paroxetina. (Asberg y col., 1986; Ayuso, 1993; Conde y Martínez, 1992; Deschant y Clissold, 1991).

La paroxetina al igual que otros fármacos bloqueantes de recaptación de serotonina (fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, etc.) puede provocar el síndrome serotoninérgico caracterizado por: confusión, hipomanía, mioclonia, hiperreflexia, diaforesis, temblor, incoordinación, hipertermia, inquietud, escalofríos, etc. Este síndrome se presenta en sujetos que reciben inhibidores de recaptación de serotonina, junto con inhibidores de monoamino oxidasa o triptófano. (Conde y Martínez, 1991, 1992; Marley y Wozniak, 1983; Montejo y col., 1992).

Indicaciones.- La paroxetina se emplea en el tratamiento de la depresión y evidencia cierta selectividad en el tratamiento de las depresiones con marcada conducta suicida, desbordando sus indicaciones los límites de un trastorno depresivo: trastornos obsesivo-compulsivos, trastornos de pánico, alteraciones del control del impulso, trastornos alimentarios, síndromes dolorosos psicógenos, jaqueca, alcoholismo, drogodependencia, etc. Las ventajas que ofrecen los bloqueantes selectivos de la recaptación de serotonina sobre los antidepresivos tricíclicos clásicos son: su carencia de efectos anticolinérgicos, de cardiotoxicidad, su eficacia selectiva en conducta suicida y en formas mixtas ansiedad-depresión, constituyen una alternativa en depresiones resistentes, no producen incremento de peso, no potencian los efectos del etanol y su sobredosis no es letal (Ayuso, 1993; Conde y Martínez, 1992; Galindo y Álvarez, 1989; Gram y col., 1990; Montgomery, 1989).

Preparados. Vías de administración. Dosificación.- El clorhidrato de paroxetina se presenta en comprimidos de 20 mg. La dosis inicial recomendada es de 20 mg una vez al día por la mañana. Al igual que ocurre con otros antidepresivos la respuesta de los pacientes a la dosis inicial puede no ser aparente durante algunas semanas. La dosis puede aumentarse de 10 en 10mg con intervalos semanales hasta un máximo de 50 mg al día. Muchos pacientes responden habitualmente con 20 mg diarios. Los enfermos ancianos, debilitados o con disfunción hepática o renal importante deben iniciar el tratamiento con dosis de 10 mg al día y no superar los 40 mg diarios.

SERTRALINA

La sertralina es un inhibidor potente y selectivo de la recaptación neuronal de serotonina, por lo que facilita la neurotransmisión serotoninérgica; esta acción parece justificar la acción antidepresiva observada durante la administración de este fármaco. Su semivida de eliminación Terminal media es de alrededor de 24 horas, lo que permite una sola administración diaria.

Los resultados a corto plazo han demostrado que la sertralina es significativamente superior a placebo y comparable a la amitriptilina, clomipramina, imipramina, dotiepinina o amianserina en lo que se refiere al alivio de los síntomas asociados a los trastornos depresivos mayores. La sertralina ha demostrado poseer cierta capacidad potencial de tratamiento de la enfermedad depresiva resistente a los antidepresivos tricíclicos, pero es necesario realizar nuevos estudios antes de que se pueden extraer conclusiones definitivas. (Birjandi M., Jariani M. And col. 2010; Baccaro A., Boggio P.S. and col 2011).

La sertralina a dosis terapéuticas parece ser muy bien tolerada, produce mínimos efectos de tipo anticolinérgico y no provoca efectos cardiovasculares ni alteraciones de la conducción cardiaca. El efecto no deseado más frecuentemente reseñado son las náuseas, que aparecen incluso durante la administración a corto plazo de sertralina, pero suelen ser ligeras y transitorias y ceden al continuar la administración del fármaco. A más largo plazo, los efectos desfavorables más frecuentes son: las cefaleas, la sudoración y el estreñimiento, pero su incidencia no difiere significativamente de la encontrada en los antidepresivos con los que se ha comparado.

La sertralina tiene una zona manejable más amplia que la de los fármacos antidepresivos tricíclicos clásicos, su dosis letal 50 en ratón es de 73 mg/Kg de peso por vía intraperitoneal y de 548 mg/Kg de peso por vía oral, por ello puede ser muy adecuada para tratar enfermos con alto riesgo de suicidio.

Origen y química.- La sertralina es un fármaco de origen sintético. Químicamente es el clorhidrato de 1S, 4S-N-metil-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4, tetrahidro-naftilamina. Su fórmula empírica es $C_{17}H_{17}Cl_2N.HCl$ con un peso molecular de 342,7 (Figura 2.18), con un 66,68% de Carbono, 5,60% de Hidrógeno, 23,15% de Cloro y un 4,57% de Nitrógeno.

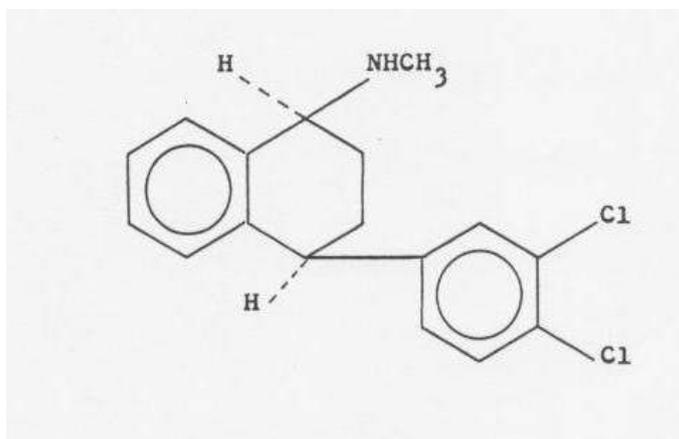


Figura 2.18

Farmacocinética.- La sertralina se absorbe bien, aunque lentamente en el tubo digestivo, pero sufre un extenso metabolismo de primer paso hepático y todos sus metabolitos son aparentemente inactivos. El metabolito principal es N-desmetilsertralina, cuya semivida plasmática es 2,5 veces más prolongada que la de la sertralina, pero su actividad antidepressiva “in vivo” es nula; mediante desaminación oxidativa la desmetilsertralina es transformada en desmetilsertralina cetona, que a su vez sufre una hidroxilación transformándose en alfa hidroxicetona y alcohol. Estos metabolitos de Fase I son conjugados y aparecen en bilis y en orina en forma de glicurónidos. Menos del 0,2% de la dosis administrada se elimina como sertralina inalterada. La vida media de eliminación es de 24-26 horas. En ancianos no difiere sustancialmente de la de los adultos. Las concentraciones plasmáticas son dosis-dependientes, siendo la concentración plasmática máxima de 11,7 ng/ml con 50 mg, de 23,4 ng/ml con 100 mg y de 51,2 ng/ml con 200 mg. En el hombre la unión a proteínas plasmáticas es de 20 l/Kg y es un fármaco muy difusible atravesando con toda facilidad la barrera placentaria y la barrera hematoencefálica. (Murdoch y McTavis, 1992; Preskorn, 1993, 1994; Tremaine y col., 1989; Warrington, 1991, 1992).

Farmacodinamia.- La sertralina inhibe de forma selectiva la recaptación sinaptosómica de serotonina mediante interacción competitiva con el mecanismo de transporte activo del neurotransmisor en la membrana neuronal. Esta inhibición debe dar lugar a acumulación de serotonina en la hendidura sináptica y, por tanto, facilita la transmisión serotoninérgica. La comparación “in vitro” de la recaptación de varios neurotransmisores en los sinaptosomas del hipotálamo del encéfalo de la rata ha demostrado que la concentración constante de sertralina para inhibir la recaptación de noradrenalina es 191 veces superior a la necesaria para inhibir la recaptación de serotonina. (Ayuso, 1993; Bolden-Watson y Richelson, 1993; Doogan y Caillard, 1988; Heym y Koe, 1988; Koe, 1987, 1990; Koe y col., 1993; Leonard, 1988; Murdoch y McTavis, 1992; Phillips y col., 1988), aunque ejerce una acción muy débil sobre la recaptación de otras monoaminas como noradrenalina y dopamina. Los estudios de unión a los receptores han revelado que la sertralina no interactúa directamente con ninguno de los receptores de los neurotransmisores. (Koe y col., 1987).

La sertralina produce depleción de serotonina en las plaquetas sanguíneas al interactuar con el mecanismo de recaptación activa de la serotonina en la membrana plaquetaria. (Koe, 1990; Leonard, 1988; Phillips y col., 1988; Dechant y Clissold, 1991).

Aunque la sertralina no ejerce efecto alguno sobre el número o la sensibilidad de los adrenorreceptores beta de las membranas de las neuronas centrales, se ha observado que su administración a largo plazo produce un descenso de la capacidad de respuesta de los autorreceptores terminales de serotonina. (Dechant y Clissold, 1991; Langer y Schoemaker, 1988).

Los registros encefalográficos realizados en varias especies animales y en voluntarios sanos han demostrado que la sertralina no parece poseer propiedades sedantes. No obstante, se ha observado somnolencia asociada al tratamiento con este fármaco en las pruebas clínicas realizadas, si bien la incidencia ha sido inferior a la encontrada con los demás agentes antidepressivos activos (sobre todo con los tricíclicos). (Aguglia y col., 1993; Chovinard y col., 1990; Doogan, 1991; Hindmarch y

Batí, 1988; Kerr y col., 1991; Koe y col., 1993; Leonard, 1988; Mattila y col., 1988; Murdoch y McTavis, 1992). La sertralina produce menos alteración de la actividad motora que la amitriptilina y no afecta a la capacidad de conducir vehículos en voluntarios sanos. (Aguglia y col., 1993; Chovinard y col., 1990; Doogan, 1988, 1991; Guy col., 1986; Heym y Koe, 1988; Hindmarch y Batí, 1988; Hyttel, 1993; Kerr y col., 1991; Mattila y co., 1988). La sertralina no afecta de manera significativa la conducción cardiaca en animales de experimentación y en seres humanos a las dosis habituales no afecta de forma significativa la frecuencia cardiaca, la presión arterial ni la conducción cardiaca. (Fish y Knoebel, 1992).

Efectos no deseados toxicidad.- Con sertralina se han producido náuseas, diarrea, heces blandas, dispepsia, temblor, vértigos, insomnio, somnolencia, sudoración, sequedad de boca y disfunción sexual masculina (principalmente eyaculación retardada). Con muy poca frecuencia (0,8%) se han comunicado elevaciones asintomáticas de las transaminasas séricas (SGOT y SGPT) asociadas a la administración de sertralina. Excepcionalmente se han comunicado casos de hiponatremia reversibles tras la supresión de la sertralina. Algunos casos se debieron a secreción inadecuada de hormona antidiurética (ADH). A diferencia de los antidepresivos tricíclicos no se ha observado aumento de peso con el tratamiento, por el contrario algunos pacientes tratados con sertralina pueden experimentar reducción de peso corporal. Es importante señalar la ausencia de efectos indeseables de tipo anticolinérgico (sequedad de boca, estreñimiento, etc) y síntomas cardiovasculares (hipotensión postural, taquicardia, etc) a diferencia de lo que ocurre con la utilización de los antidepresivos tricíclicos. (Doogan, 1988, 1991; Fish y Knoebel, 1992; Hyttel, 1993; Kerr y col., 1991; Mattila y col., 1988; Murdoch y McTavis, 1992; Rickels y Schweizer, 1990; Asberg y col., 1986; Editorial Medical Letter, 1994; Gram y col., 1990; Montgomery, 1989; Raptopoulus y col., 1989).

Los síntomas de sobredosificación con sertralina incluyen únicamente cambios significativos en los signos vitales. No se ha descrito ningún caso de anomalías del electrocardiograma, coma o convulsiones tras sobredosis con sertralina. No se ha descrito hasta ahora ninguna muerte provocada por sobredosis de sertralina sola y la recuperación se llevó a cabo sin inconvenientes. El tratamiento de las sobredosis comprende las medidas generales habituales frente a las sobredosis por cualquier fármaco antidepresivo: vaciamiento del contenido gástrico. Tras la evacuación gástrica se administran 20 a 30 gramos de carbón activado cada 4-6 horas durante las primeras 24 horas tras la ingesta y se recomienda tratamiento conservador con vigilancia de las constantes vitales y observación del enfermo.

Contraindicaciones. Precauciones. Interacciones.- La sertralina está contraindicada en casos de hipersensibilidad conocida al producto. No se recomienda su administración en niños, durante el embarazo y la lactancia. Conviene tomar precauciones especiales en pacientes con insuficiencia renal, hepática, enfermedad cardiaca, epilepsia, manía y terapia electroconvulsiva.

Como ocurre con la mayoría de los antidepresivos, la sertralina no debe administrarse con inhibidores de monoamino oxidasa antes de que hayan transcurrido dos semanas una vez suspendido el tratamiento con sertralina. Este fármaco inhibe ligeramente las enzimas dependientes del citromo P 450, que están implicadas en el metabolismo de otros fármacos, menos que la fluoxetina y la paroxetina. La sertralina

puede aumentar la incidencia de hemorragias con anticoagulantes dicumarínicos. El uso simultáneo de cimetidina incrementa las concentraciones plasmáticas de sertralina.

La sertralina al igual que otros fármacos bloqueantes de recaptación de serotonina (fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, etc) puede provocar el síndrome serotoninérgico caracterizado por: confusión, hipomanía, mioclonia, hiperreflexiva, diaforesis, temblor, incoordinación, hipertermia, inquietud, escalofríos, etc. Este síndrome se presenta en sujetos que reciben inhibidores de recaptación de serotonina, junto con inhibidores de monoamino oxidasa o triptófano. (Conde y Martínez, 1991, 1992; Marley y Wozniak, 1983; Montejo y col., 1992).

Indicaciones.- La sertralina se emplea en el tratamiento de la depresión y evidencia cierta selectividad en el tratamiento de las depresiones con marcada conducta suicida, desbordando sus indicaciones los límites de un trastorno depresivo: trastornos obsesivos-compulsivos (Chovinard, 1992), trastornos de pánico, alteraciones del control del impulso, trastornos alimentarios, síndromes dolorosos psicógenos, jaqueca, alcoholismo, drogodependencia, etc. Las ventajas que ofrecen los bloqueantes selectivos de la recaptación de serotonina sobre los antidepresivos tricíclicos clásicos son: su carencia de efectos anticolinérgicos, de cardiotoxicidad, su eficacia selectiva en conducta suicida y en formas mixtas ansiedad-depresión, constituyen una alternativa en depresiones resistentes, no producen incremento de peso, no potencian los efectos del etanol y su sobredosis no es letal (Ayuso, 1993; Aguglia y col., 1993; Chovinard y col., 1990; Cohn y col., 1990; Doogan y Caillard, 1988; Fontaine y col., 1991; Guy y col., 1986; Lapierre, 1991; Mendels y col., 1992; Murdoch y McTavis, 1992; Conde y Martínez, 1992; Dechant y Clissold, 1991; Editorial Medical Letter, 1994; Galindo y Alvarez, 1989; Gram y col., 1990; Montgomery, 1989).

Preparados. Vías de administración. Dosificación. El clorhidrato de sertralina se presenta en comprimidos de 50 y 100 mg. La dosis inicial recomendada es de 50 mg una vez al día por la mañana. Al igual que ocurre con otros antidepresivos la respuesta de los pacientes a la dosis inicial puede no ser aparente durante algunas semanas. La dosis puede aumentarse de 50 en 50 mg con intervalos semanales hasta un máximo de 200 mg al día. Muchos pacientes responden habitualmente con 50 mg diarios. Los enfermos ancianos, debilitados o con disfunción hepática o renal importante pueden iniciar el tratamiento con las mismas dosis que los pacientes más jóvenes.

ADINAZOLAM

Las benzodiazepinas se han utilizado ampliamente como ansiolíticos y su eficacia en el tratamiento de la depresión es muy limitada, sin embargo las triazolobenzodiazepinas como el alprazolam han demostrado poseer efecto ansiolítico y antidepresivo. Se ha modificado la molécula del alprazolam ligeramente y se ha sintetizado el adinazolam empleando en Europa como fármaco antidepresivo (Rudorfer y Potter, 1989; Pento, 1983; Andersen S.L., Lawson K. And col 2008; Duan S.X., Geenblatt D.J. and col 1998).

Origen y química.-El adinazolam es un fármaco de origen sintético. Químicamente es el monometansulfonato de 8-cloro-N, N-dimetil-6-fenil-4H-(1,2,4)-triazolo(4,3-a)-(1,4) benzodiazepin-1-metanimina. Su fórmula empírica es $C_{19}H_{18}ClN_5$ con un peso molecular de 351,6 y una composición centesimal C(64,85%), H (5,16) el Cl (10,08%) y N (19,91%). Se presenta en forma de cristales con un punto de fusión de 170,0. El metansulfonato de adinazolam es hidrosoluble. La fórmula se presenta en la figura 2.19.

Farmacocinética.- El adinazolam se absorbe bien por vía oral y se metaboliza rápidamente originando u metabolito activo, el N-desmetiladinazolam. Su semivida plasmática es de 2-3 horas y se elimina por orina en forma libre y biotransformado.

Farmacodinamia.- El adinazolam es una benzodiazepina relacionada estructuralmente con el alprazolam. Posee acción ansiolítica y antidepresiva y se ha relacionado cierto efecto uricosúrico.

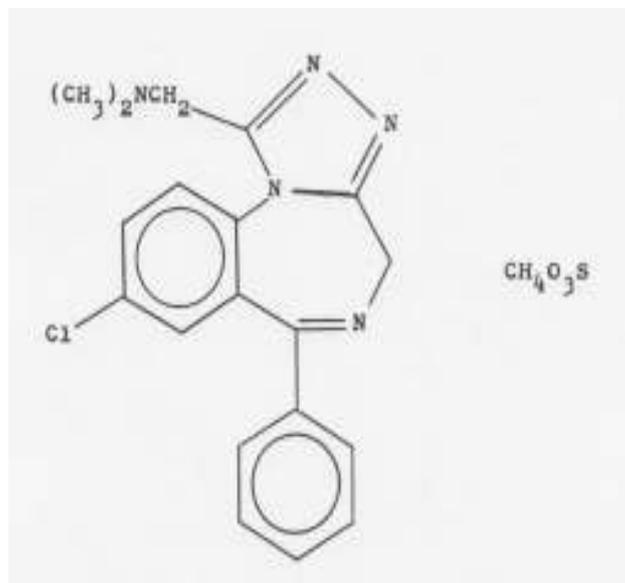


Figura 2.19

El adinazolam muestra efecto ansiolítico ya que suprime el incremento de corticosteroides plasmáticos inducido por el estrés. También es un antagonista eficaz del cardiazol (Lathi y col., 1983). También posee actividad antidepresiva, potencia los efectos de apomorfina, yohimbina y antagoniza a oxotremorina, potencia la respuesta

presora a norepinefrina en rata desmedulada y bloquea la recaptación neuronal de catecolaminas en corazón de ratón a la dosis de 20 mg/Kg de peso (Lathi y col., 1983).

El tratamiento a largo plazo con adinazolam sensibiliza las neuronas del prosencéfalo a la serotonina.

Estudios clínicos doble ciego muestran la superioridad frente a placebo del adinazolam en la depresión mayor.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS BENZODIAPINAS

Se conoce desde los años sesenta que las benzodiazepinas amplifican inhibiciones mediadas por el neurotransmisor GABA (ácido gamma aminobutírico) en el Sistema Nervioso Central y hoy se cree que de ello derivan al menos la mayoría de sus efectos farmacológicos (anticonvulsivante, relajante de la musculatura estriada, hipnótico y ansiolítico).

El receptor específico de benzodiazepina se encuentra englobado en el mismo complejo macromolecular que el receptor de GABA_A, sobre el que actúa el GABA comportándose como ionóforo del ión Cloro (Figura 2.20). La estructura de este complejo se conoce bastante bien y desde luego, las benzodiazepinas no son los únicos moduladores de neurotrnsmisión GABAérgica, destacan también los barbitúricos, difenilhidantoína, etc.

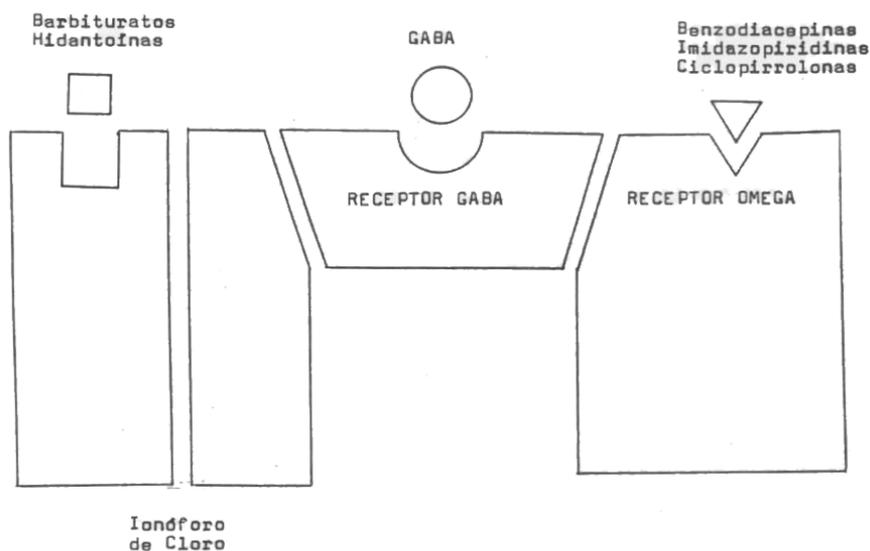


Figura 2.20. Modelo hipotético del complejo formado por el receptor GABA, el canal de cloro y sitios específicos de fijación de benzodiazepinas y otros ligandos. Modificado de Bartolini 1988.

La interacción entre las benzodiazepinas y otros ligandos del receptor benzodiazepínico y el GABA es complicada y se han descrito tres situaciones:

Las benzodiazepinas clásicas, el diazepam y la mayor parte de sus análogos estructurales, al fijarse al receptor facilitan la acción de GABA y se comportan como ansiolíticas, relajantes musculares, anticonvulsivos e hipnóticas. A estos fármacos se les da el nombre de agonistas benzodiazepínicos o agonistas directos.

Las beta carbolinas se fijan sobre el receptor benzodiazepínico, pero su efecto es el opuesto, disminuyen la afinidad de GABA por el receptor, o sea que se comportan como ansiógenas y convulsivos. A estas sustancias se les da el nombre de agonistas inversos.

Finalmente existen algunas sustancias como el Flumazenil o Anexate que son antagonistas competitivos de las benzodiazepinas ansiolíticas y de las beta carbolinas

ansiógenas. A estas sustancias se les denomina antagonistas. El Flumacenil tiene gran eficacia en el tratamiento de las sobredosis de benzodiazepinas.

Un hecho reciente parece sugerir la existencia de subtipos de receptores benzodiazepínicos y así se habla de receptores benzodiazepínicos tipo 1 y tipo 2 (ver figura 2.5). Los agonistas selectivos del receptor benzodiazepínicos tipo 1 serían hipnótico/sedantes; mientras que los agonistas de receptor benzodiazepínicos tipo 2 serían ansiolíticos anticonvulsivantes selectivos. Se ha descrito un receptor periférico que no se va a considerar (Velasco, 1990).

Efectos no deseados. Toxicidad.-El adinazolam es un fármaco en general bien tolerado, presenta una muy baja incidencia de efectos colaterales cardiovasculares y antimuscarínicos. En los ensayos clínicos se ha encontrado: sedación, euforia, visión borrosa, sequedad de boca, somnolencia, moderado déficit cognitivo, algún cuadro hipomaniaco ocasional, tolerancia, dependencia física y síndrome de abstinencia con convulsiones se ha descrito en un paciente del ensayo clínico de Sunner y col., 1987.

Contraindicaciones. Precauciones e interacciones.- El adinazolam, al igual que todas las benzodiazepinas, no se debe emplear en la miastenia gravis. Conviene evitar el conducir y manejar maquinaria peligrosa cuando se ingiere esta sustancia. No tomar etanol, pues hay potenciaciones peligrosas. Cuidado en el embarazo, asma, cardiopatías, neuropatías, glaucoma de ángulo estrecho, etc.

Por ahora no se ha descrito efecto inductor enzimático en el adinazolam. Como las demás benzodiazepinas potencia a los fármacos depresores del sistema Nervioso Central (Etanol, anestésicos generales, antihistamínicos, etc.).

Aplicaciones terapéuticas.-Las indicaciones terapéuticas del adinazolam se superponen a las del alprazolam del que es un análogo estructural. Se emplea en estados de ansiedad, depresión, estados de pánico y desórdenes fóbicos. La posología varía ampliamente entre 10-120 mg/día. Se han realizado numerosos estudios doble ciego en relación con este producto (Rudorfer y Potter, 1989).

Las conclusiones de los estudios clínicos efectuados hasta la fecha incluso en España (Massana, 1990), permiten pensar que el adinazolam podría tener entre sus ventajas:

- 1- Actividad antidepresiva y ansiolítica.
- 2- Comienzo de acción muy rápido.
- 3- Seguridad en caso de sobredosis.
- 4- Espectro de actividad distinto del de los antidepresivos tradicionales.

Entre sus desventajas cabría señalar:

- 1- La supresión del fármaco debe hacerse siempre de forma muy gradual como en el resto de las benzodiazepinas.
- 2- Las dosis elevadas administradas durante mucho tiempo, pueden producir crisis convulsivas, sin embargo esta dificultad es compartida por la mayoría de antidepresivos.

VENLAFAXINA

La venlafaxina es un inhibidor potente y selectivo de la recaptación neuronal de noradrenalina y de serotonina, por lo que facilita la neurotransmisión noradrenérgica y serotoninérgica; esta acción parece justificar la acción antidepresiva observada durante la administración de este fármaco. Su semivida de eliminación Terminal media es de alrededor de 4 horas, mientras que la de su metabolito O-desmetilvenlafaxina es de alrededor de 10 horas, lo que permite su administración dos-tres veces al día.(Eardley W., Toth C. 2010).

Los resultados a corto plazo han demostrado que la venlafaxina es significativamente superior a placebo y comparable a la amitriptilina, clomipramina, imipramina, dotiepinga o a mianserina en lo que se refiere al alivio de los síntomas asociados a los trastornos depresivos mayores. La venlafaxina ha demostrado poseer cierta capacidad potencial de tratamiento de la enfermedad depresiva resistente a los antidepresivos tricíclicos, pero es necesario realizar nuevos estudios antes de que se puedan extraer conclusiones definitivas.(García-García M., Grupo del Estudio DAFNE., and col. 2005).

La venlafaxina a dosis terapéuticas parece ser muy bien tolerada, produce mínimos efectos de tipo anticolinérgico y no provoca efectos cardiovasculares importantes ni alteraciones de la conducción cardíaca. El efecto no deseado más frecuentemente reseñado son las náuseas, que aparecen incluso durante la administración a corto plazo de venlafaxina, pero suelen ser ligeras y transitorias y ceden al continuar la administración del fármaco. A más largo plazo, los efectos desfavorables más frecuentes son: las cefaleas, la sudoración y el estreñimiento, pero su incidencia no difiere significativamente de la encontrada en los antidepresivos con los que se ha comparado. A dosis elevadas, el clorhidrato de venlafaxina puede producir discreta hipertensión.

La venlafaxina tiene una zona manejable más amplia que la de los fármacos antidepresivos tricíclicos clásicos, por ello puede ser muy adecuada para tratar enfermos con alto riesgo de suicidio.

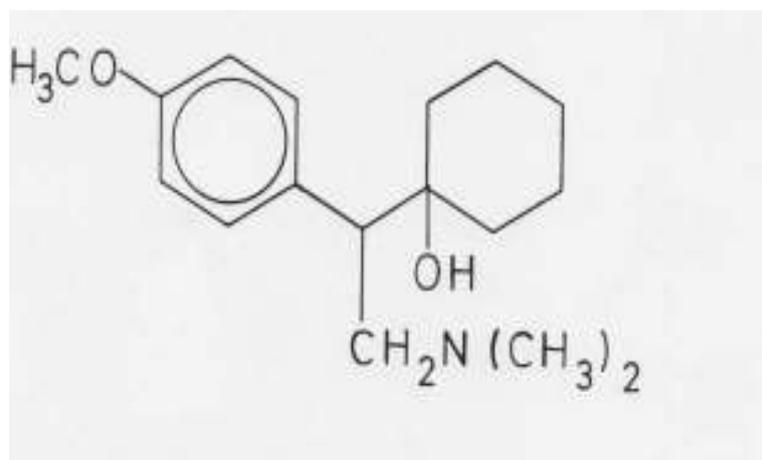


Figura 2.21

Origen y química.- La venlafaxina es un fármaco de origen sintético. Químicamente es el clorhidrato de 1-(2-(dimetilamino)-1-(4- metoxifeniletíl) ciclohexanol) en su forma

racémica. Su fórmula empírica es $C_{17}H_{27}NO_2.HCl$ con un peso molecular de 313,9 (Figura 2.19). Es un aminometilbencilciclohexanol químicamente relacionado con el bupropion.

Farmacocinética.- La venlafaxina se absorbe bien, pero sufre un extenso metabolismo de primer paso hepático por el citocromo $P_{450}IID_6$. El metabolito activo principal es la desmetilvenlafaxina, cuya semida plasmática es de alrededor de 10-11 horas, mientras que la del fármaco original es de 5 horas. La venlafaxina también puede sufrir reacciones de N-demetilación. La venlafaxina y la O-desmetilvenlafaxina se unen a las proteínas plasmáticas en escasa proporción (30%). La concentración en estado de equilibrio estacionario se alcanza al cabo de tres días. La eliminación de la venlafaxina y de sus metabolitos es fundamentalmente por vía renal. El acmé plasmático se consigue a las dos horas de la administración de una dosis de 75 mg y es aproximadamente de 0.1 mg/L. El volumen aparente de distribución es de 6.8 L/Kg. (Troy y col., 1994, 1995; Holliday y Benfield, 1995; Wang y col., 1992).

Farmacodinamia.-La venlafaxina inhibe de forma selectiva la recaptación sinaptosómica de noradrenalina y de serotonina mediante interacción competitiva con el mecanismo de transporte activo del neurotransmisor en la membrana neuronal. Esta inhibición debe dar lugar a acumulación de serotonina y de noradrenalina en la hendidura sináptica y, por tanto, facilita la transmisión noradrenérgica y serotoninérgica. La comparación “in Vitro” de la recaptación de varios neurotransmisores en los sinaptosomas del hipotálamo del encéfalo de rata ha demostrado que la concentración constante de venlafaxina para inhibir la recaptación de noradrenalina es de 5.4 veces superior a la necesaria para inhibir la recaptación de serotonina. (Muth y col., 1986, 1991; Bolden-Watson y Richelson, 1993), aunque ejerce una acción muy débil sobre la recaptación de otra monoaminas como dopamina. (Bolden-Watson y Richelson, 1993; Holliday y Benfield, 1995). Los estudios de unión a los receptores han revelado que la venlafaxina no interactúa directamente con ninguno de los receptores de los neurotransmisores. Al igual que los antidepresivos tricíclicos clásicos produce subsensibilidad del adrenoceptor beta. (Holliday y Benfield, 1995).

La venlafaxina produce depleción de serotonina en las plaquetas sanguíneas al interactuar con el mecanismo de recaptación activa de la serotonina en la membrana plaquetaria.

Los registros encefalográficos realizados en varias especies animales y en voluntarios sanos han demostrado que la venlafaxina no parece poseer propiedades sedantes. No obstante, se ha observado somnolencia asociada al tratamiento con este fármaco en las pruebas clínicas realizadas, si bien la incidencia ha sido inferior a la encontrada con los demás agentes antidepresivos activos (sobre todo con los tricíclicos). (Holliday y Benfield, 1995; Moyer y col. 1984; Feighner, 1994; Mendlwicz, 1995; Lecruvier, 1995; Danjou y Hackett, 1995). La venlafaxina produce menos alteraciones de la actividad motora que la amitriplina y no afecta a la capacidad de conducir vehículos en voluntarios sanos. La venlafaxina no afecta de forma significativa la conducción cardíaca en animales de experimentación y en seres humanos a las dosis habituales no afecta de forma significativa la frecuencia cardíaca ni la conducción cardíaca, aunque dosis elevadas puede elevar discretamente la presión arterial diastólica. (Editorial Medical Letter, 1994; Holliday y Benfield, 1995; Montgomery, 1993).

Efectos no deseados. Toxicidad.- Con venlafaxina se han producido náuseas, estreñimiento, dispepsia, temblor, vértigos, cefalea, nerviosismo, ansiedad, mareos, pérdida de peso, insomnio, somnolencia, sudoración, sequedad de boca y disfunción sexual masculina (principalmente eyaculación retardada). Algunos pacientes han desarrollado elevaciones mantenidas de la tensión diastólica durante el tratamiento con venlafaxina, especialmente con dosis superiores a 300 mg/día, aunque ocasionalmente se ha descrito hipotensión postural, muy rara vez convulsiones, dolor abdominal, trastornos visuales, temblor, vasodilatación, parestesias, palpitaciones, agitación, rash cutáneo, escalofríos. Con muy poca frecuencia se han comunicado elevaciones asintomáticas de las transaminasas séricas (SGOT y SGPT) asociadas a la administración de venlafaxina y alteraciones del colesterol sérico. A diferencia de los antidepresivos tricíclicos no se ha observado aumento de peso con el tratamiento, por el contrario algunos pacientes tratados con venlafaxina pueden experimentar reducción de peso corporal. Es importante señalar la escasa incidencia de efectos indeseables de tipo anticolinérgico (sequedad de boca, estreñimiento, etc) y síntomas cardiovasculares (hipotensión postural, taquicardia, etc) a diferencia de lo que ocurre con la utilización de los antidepresivos tricíclicos. (Editorial Medical Letter, 1994; Montgomery, 1993; Ellingrod y Perry, 1994; Holliday y Benfield, 1995; Danjou y Hackett, 1995).

Los síntomas de sobredosificación con venlafaxina incluyen: únicamente somnolencia y cambios transitorios en el nivel de conciencia, excepcionalmente convulsiones, sin cambios significativos en los signos vitales. No se ha descrito ningún caso de anomalías del electrocardiograma, aunque sin taquicardia sinusal leve, tampoco de coma tras sobredosis con venlafaxina. No se ha descrito hasta ahora ninguna muerte provocada por sobredosis de venlafaxina sola y la recuperación se llevó a cabo sin inconvenientes. El tratamiento de las sobredosis comprende las medidas generales habituales frente a las sobredosis por cualquier fármaco antidepresivo: vaciamiento del contenido gástrico. Tras la evacuación gástrica se administran 20 a 30 gramos de carbón activado cada 4-6 horas durante las primeras 24 horas tras la ingesta y se recomienda tratamiento conservador con vigilancia de las constantes vitales y observación del enfermo.

Contraindicaciones. Precauciones. Interacciones.- La venlafaxina está contraindicada en casos de hipersensibilidad conocida al producto. No se recomienda su administración a niños, durante el embarazo y la lactancia. Conviene tomar precauciones especiales en pacientes con insuficiencia renal o hepática, enfermedad cardíaca, epilepsia, manía y terapia electroconvulsiva. (Troy y col., 1994).

Como ocurre con la mayoría de los antidepresivos, la venlafaxina no debe administrarse con inhibidores de monoamino oxidasa antes de que hayan transcurrido dos semanas una vez suspendido el tratamiento con venlafaxina. Este fármaco inhibe ligeramente las enzimas dependientes del citocromo P 450, que están implicadas en el metabolismo de otros fármacos, menos que la fluoxetina, la sertralina y la paroxetina. La venlafaxina puede aumentar la incidencia de hemorragias con anticoagulantes dicumarínicos. El uso simultáneo de cimetidina, quinidina, etc incrementa las concentraciones plasmáticas de venlafaxina.

Debe evitarse la supresión brusca de venlafaxina.

La venlafaxina al igual que otros fármacos bloqueantes de recaptación de serotonina (fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, paroxetina, etc) puede provocar el síndrome serotoninérgico caracterizado por: confusión, hipomanía, mioclonia, hiperreflexia, diaforesis, temblor, incoordinación, hipertermia, inquietud, escalofríos, etc. Este síndrome se presenta en sujetos que reciben inhibidores de recaptación de serotonina, junto con inhibidores de monoamino oxidasa o triptófano. (Conde y Martínez, 1991, 1992; Marley y Wozniak. 1983; Montejo y col., 1992).

En caso de insuficiencia hepática moderada o de insuficiencia renal es conveniente reducir la dosis al cincuenta por ciento. (Troy y col., 1994). En los ancianos conviene individualizar la terapéutica. No hay experiencia de su empleo en menores de 18 años, ni durante la gestación.

Indicaciones.- La venlafaxina se emplea en el tratamiento de la depresión y evidencia cierta selectividad en el tratamiento de las depresiones con marcada conducta suicida, desbordando sus indicaciones los límites de un trastorno depresivo: trastornos obsesivos-compulsivos (Chovinard, 1992), trastornos de pánico, alteraciones del control del impulso, trastornos alimentarios, síndromes dolorosos psicógenos, jaqueca, alcoholismo, drogodependencia, etc. Las ventajas que ofrecen los bloqueantes selectivos de la recaptación de serotonina sobre los antidepresivos tricíclicos clásicos son: su carencia de efectos anticolinérgicos, de cardiotoxicidad, su eficacia selectiva en conducta suicida y en formas mixtas ansiedad-depresión, constituyen una alternativa en depresiones resistentes, no producen incremento de peso, no potencian los efectos del etanol y su sobredosis no es letal (Ayuso, 1993; Aguglia y col., 1993; Chovinard y col., 1990; Cohn y col., 1990; Doogan y Gaillard, 1988; Fontaine y col., 1991; Guy y col. 1986; Lapierre, 1991; Mendels y col., 1992, 1993; Murdoch y McTavis, 1992; Reimherr y col., 1988, 1990; Dechant y Clissold, 1991; Editorial Medical Letter, 1994; Galindo y Alvarez, 1989; Gram y col., 1990; Montgomery, 1989; Ellingrod y Perry, 1994; Morton y col., 1995; Schweizer y col., 1994; Danjou y Hackett, 1995; Robinson R.L., Swindle R.W., and col 2011).

Preparados. Vías de administración. Dosificación.- El colorhidrato de venlafaxina se presenta en comprimidos de 37,5-50 y 75 mg. La dosis inicial recomendada es de 75 mg al día fraccionado en dos o tres tomas. En caso necesario, la dosis puede aumentarse a incrementos de 75mg/día cada cuatro días hasta un máximo de habitualmente 225 mg/día. Algunos pacientes hospitalizados pueden responder sólo a dosis más altas, de 375 mg/día como máximo. Al igual que ocurre con otros antidepresivos la respuesta de los pacientes a la dosis inicial puede no ser aparente durante algunas semanas. Los enfermos ancianos, debilitados o con disfunción hepática o renal importante pueden iniciar el tratamiento con las mismas dosis que los pacientes más jóvenes.

NORTRIPTILINA

La nortriptilina es un inhibidor potente y relativamente selectivo de la recaptación neuronal de noradrenalina, aunque también inhibe la recaptación de serotonina, por lo que facilita la neurotransmisión noradrenérgica y serotoninérgica; esta acción parece justificar la acción antidepresiva observada durante la administración de este fármaco. La nortriptilina es el principal metabolito de la amitriptilina. Su semivida de eliminación terminal media es de alrededor de 16-90 horas, genera un metabolito activo la 10-hidroxinortriptilina.

La nortriptilina a dosis terapéuticas parece ser relativamente bien tolerada, produce menores efectos de tipo anticolinérgico que otros fármacos antidepresivos tricíclicos, provoca efectos cardiovasculares importantes con alteraciones de la conducción cardiaca, por lo que su sobredosificación es muy peligrosa.(Choi B.H., Han S.Y., and col. 2011).

Origen y química.- La nortriptilina es un fármaco de origen sintético. Químicamente es el clorhidrato de 3-(10.11-dihidro-5H-dibenzo (a,d) ciclohepten-5-ilideno) propil (metil) amina. Su fórmula empírica es $C_{19}H_{21}N$, HCl con un peso molecular de 299,8 (Figura 2.22). Se presenta en forma de polvo blanco, con olor característico que funde a 215-220°C. 22,8 mg de clorhidrato de nortriptilina equivalen a 20mg de nortriptilina. El clorhidrato de nortriptilina es soluble en agua (1 en 90), en etanol (1 en 30), en cloroformo (1 en 30) y en metanol (1 en 20). La solución acuosa al 1 por ciento tiene un pH de 5. Su constante de disociación (pKa) es 9.7 y su coeficiente de partición. Log P (octanol/pH 7.4) es de 1.7. Inestable a la luz.

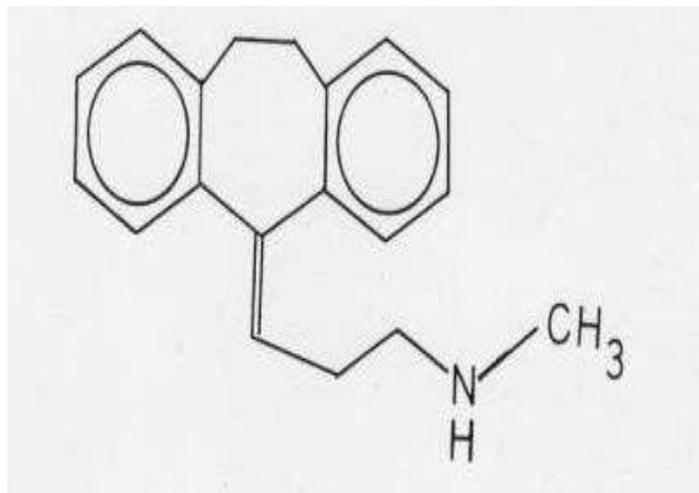


Figura 2.22

Farmacocinética.- La nortriptilina se absorbe bien, (biodisponibilidad del 50-80%), pero sufre un extenso metabolismo del primer paso hepático por el citocromo P₄₅₀IID₆. El metabolito activo principal es la 10-hidroxinortriptilina. Park y Kitteringham (1987), Nordin y Bertilsson (1995) y Jerling y Alvan (1994) han descrito poliformismo genético en la hidroxilación de la nortriptilina, observando la existencia de hidroxiladores rápidos de hidroxiladores lentos; aunque no hay correlación significativa entre el fenotipo hidroxilador y los niveles plasmáticos de nortriptilina, lo que sugiere que la N-demetilación y la hidroxilación de los antidepresivos tricíclicos son mediadas por

diferentes isoenzimas del citocromo P₄₅₀. La nortriptilina se une a las proteínas plasmáticas el 95% y su semivida de eliminación está comprendida entre 16-90 horas. La nortriptilina presenta el fenómeno de ventana terapéutica en un rango de concentraciones comprendido entre 50-150 nanogramos por mililitro (Perry, 1984; Velasco, 1989). El volumen aparente de distribución oscila entre 14-40 litros.

Farmacodinamia.-

- a) Mecanismo de acción.- La nortriptilina inhibe de forma preferente la recaptación sinaptosómica de noradrenalina y en menor medida la de serotonina mediante interacción competitiva con el mecanismo de transporte activo del neurotransmisor en la membrana neuronal. Esta inhibición debe dar lugar a acumulación de serotonina y de noradrenalina en la hendidura sináptica y, por tanto, facilita la transmisión noradrenérgica y serotoninérgica. Los fármacos antidepresivos tricíclicos se comportan como isómeros de las fenotiacinas compartiendo muchas de sus propiedades y efectos bioquímicos. Alteran la bioenergética neuronal inhibiendo el transporte de electrones y la fosforilización oxidativa mitocondrial. Se comportan como agentes estabilizadores de membrana manifestando un efecto antiarrítmico de tipo quinidínico. Antagonizan a diversos neurotransmisores, poseen efectos alfa adrenolíticos, antihistamínicos, antiserotonínicos y anticolinérgicos, hasta el punto de que Biel trata de explicar el mecanismo de acción de estos timolépticos valorando su efecto anticolinérgico en el Sistema Nervioso Central.

Los antidepresivos tricíclicos, al igual que las fenotiacinas, bloquean la incorporación de aminas biógenas (catecolaminas, serotonina, etc) a la terminación nerviosa. Este efecto es inmediato, pero los antidepresivos tienen un periodo de latencia de tres a cuatro semanas antes de que aparezca la mejoría clínica, lo que induce a pensar que tienen que ponerse en marcha mecanismos adaptativos receptoriales tratados en la primera parte de este capítulo.

- b) Acciones farmacológicas.- Los antidepresivos tricíclicos actúan después de un periodo de latencia variable de unos preparados a otros; se observa con estos fármacos la coexistencia de efectos depresores y efectos excitantes: disminuyen la motilidad espontánea, potencian a los barbitúricos y analgésicos narcóticos, inhiben los efectos de la anfetamina y antagonizan la catalepsia inducida por la administración de reserpina y tetrabenacina en animales de experimentación. Son antieméticos, desincronizan el electroencefalograma, potencian a las catecolaminas por bloquear su incorporación y poseen efectos antiserotonínicos, antihistamínicos y alfa adrenolíticos.

Sobre el aparato cardiovascular pueden producir taquicardia por su efecto anticolinérgico, arritmias cardiacas por estabilizar la membrana e hipotensión ortostática por sus propiedades alfa adrenolíticas.

Efectos no deseados. Toxicidad.- Los antidepresivos tricíclicos son timolépticos bastante bien tolerados a dosis terapéuticas, incluso por pacientes ambulatorios,

aunque su sobredosis es bastante peligrosa. Entre los efectos no deseados de estas sustancias destacan los siguientes:

* Sistema Nervioso Central: excitación, angustia, confusión o delirio, alucinaciones, cansancio, labilidad afectiva, euforia, disminución de reflejos especialmente en conductores, a veces hiperreflexia, alucinaciones, trastornos del sueño que pueden obligar a utilizar hipnóticos o tranquilizantes, vértigos, cefalea, temblor, disartria, tinnitus, convulsiones (cuidado en enfermos epilépticos), parkinsonismo, desencadenamiento de síntomas esquizofrénicos, hipertermia, etc.

* Aparato cardiovascular: taquicardia, hipotensión ortostática, arritmias cardíacas que pueden tratarse con lactato o bicarbonato de sodio, depresión miocárdica, cambios en el electrocardiograma (prolongación de los intervalos QT y QRS), etc.

Ojo: midriasis, hipertensión ocular, trastornos de la acomodación, cuidado con el glaucoma.

* Aparato digestivo: estomatitis, alteraciones del gusto, sequedad de boca, estreñimiento, dolor epigástrico, anorexia, náuseas, a veces íleo paralítico, excepcionalmente diarrea.

*Aparato génito urinario: disuria, retención vesical, alteraciones de la libido, impotencia, ginecomastia, galactorrea, cuidado en enfermos prostáticos.

*Hígado: ictericia colostática.

*Otros trastornos: incremento de apetito, sudoración hiponatremia asociada con secreción inadecuada de hormona antidiurética, alteraciones de glucemia, fotosensibilización, erupciones, prurito, eosinofilia, edema angioneurótico, mielodepresión trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis (de muy rara presentación); es peligrosa su administración en el embarazo, pues algunos antidepresivos tricíclicos son teratogénicos, en especial la imipramina. La nortriptilina es inductora enzimática y está contraindicada en sujetos predispuestos a crisis de Porfirio.

La intoxicación aguda que aparece en intentos de suicidio cursa con: hiperpirexia, hipertensión, convulsiones, coma, arritmias, etc. Puede tratarse con eserina que es un anticolinesterásico que atraviesa la barrera hematoencefálica y antagoniza los efectos anticolinérgicos centrales. No se deben emplear catecolaminas cuyo efecto es potenciado. El bicarbonato o el lactato de sodio, así como la difenilhidantoína corrigen las alteraciones cardíacas. Se suele afirmar que la nortriptilina y su metabolito la 10 hidroxinortriptilina son menos anticolinérgicas que la imipramina y la amitriptilina.

Contraindicaciones. Precauciones e interacciones.- La nortriptilina no debe asociarse con los inhibidores de monoaminoxidasa (IMAO), porque su toxicidad se potencia extraordinariamente. Si el paciente ha sido tratado con IMAO, conviene dejar dos semanas de intervalo antes de comenzar el tratamiento con timolépticos tricíclicos, no

obstante hay clínicos partidarios de esta asociación. El etanol y los barbitúricos pueden ser potenciados por estos fármacos.

Está contraindicado el empleo de nortriptilina en pacientes epilépticos, esquizofrenicos, afectos de glaucoma, adenoma de próstata, feocromocitoma etc. Debe evitarse la supresión brusca de nortriptilina.

Indicaciones.- La nortriptilina se emplea en el tratamiento de la depresión de origen endógeno como la melancolía de involución, fase depresiva de la psicosis-maniaco-depresiva, en la enuresis nocturna, estados de pánico, trastornos obsesivo-compulsivos, ansiedad fóbica, dolor crónico, neuropatía diabética, migraña, narcolepsia, apnea de sueño, úlcera péptica, síndrome hipercinético infantil, etc.

Preparados. Vías de administración. Dosificación.- El clorhidrato de nortriptilina se presenta en comprimidos de 10 y 25 mg. La dosis inicial recomendada es de 75 mg al día fraccionado en dos o tres tomas. En caso necesario, la dosis puede aumentar hasta un máximo de 150 mg diarios. Para ancianos y adolescentes se recomiendan dosis de 30 a 50 mg. Cuando la dosis es superior a 100 mg diarios conviene determinar los niveles plasmáticos. Como la nortriptilina tiene una semivida plasmática relativamente prolongada se puede administrar una sola vez al día, preferentemente por la noche.

Para el tratamiento de la enuresis nocturna en niños mayores de 6 años, se recomiendan las siguientes pautas: 10 mg para niños de 6 y 7 años, 10 a 20 mg para niños de 8 a 11 años y 25 a 35 mg por encima de los 11 años, el fármaco debe administrarse 30 minutos antes de acostarse el sujeto.

REBOXETINA

La reboxetina es un inhibidor potente y relativamente selectivo de la recaptación neuronal de noradrenalina, aunque también inhibe la recaptación de serotonina, por lo que facilita la neurotransmisión noradrenérgica y serotoninérgica. Todo esto parece justificar la acción antidepresiva observada durante la administración de este fármaco. (Doraiswamy P.M. and Scates A.C. 2000).

A dosis terapéuticas, la reboxetina parece ser relativamente bien tolerada, produce menores efectos de tipo anticolinérgico que los fármacos antidepresivos tricíclicos, provoca insomnio, incremento de sudoración, hipotensión postural, taquicardia y retención urinaria.

Origen y química.- La reboxetina es un fármaco de origen sintético. Químicamente es el mesilato o metanosulfonato de (+/-)-(2R')-2-((-R')- (o-Etoxifenoxi) bencil) morfolina. Su fórmula empírica es $C_{19}H_{23}NO_3$, con un peso molecular de 313.4 (Figura 2.23). Se presenta en forma de polvo blanco, soluble en agua, en cloroformo y en metanol.

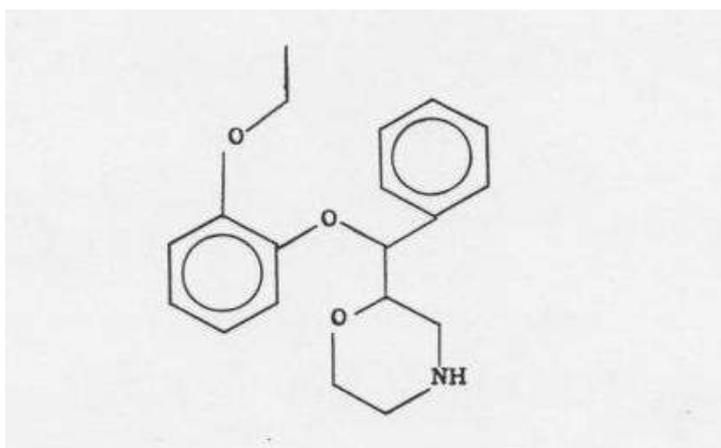


Figura 2.23

Farmacocinética.- La reboxetina se absorbe bien en el tracto gastrointestinal y el acmé plasmático se alcanza a las dos horas de su administración. Se une a las proteínas plasmáticas alrededor del 97 por ciento (92 por ciento en ancianos). La reboxetina se metaboliza en el organismo por dealquilación, hidroxilación, oxidación y posterior conjugación glicurónica o sulfúrica. La eliminación es fundamentalmente urinaria. La semivida plasmática es de 13 horas. En animales de experimentación, la reboxetina atraviesa la placenta y se elimina por la leche materna (Dostert y col., 1997; Deuschle M., Lederbogen F., and col. 2010).

Farmacodinamia.-

a) Mecanismo de acción.- La reboxetina inhibe de forma preferente la recaptación sinaptosómica de noradrenalina y en menor medida la de serotonina mediante interacción competitiva con el mecanismo de transporte activo de neurotransmisor en la membrana neuronal. Esta inhibición debe dar lugar a acumulación de serotonina y de

noradrenalina en la hendidura sináptica y, por tanto, facilita la transmisión noradrenérgica y serotoninérgica. La reboxetina no parece tener afinidad por los receptores muscarínicos y tiene escasa afinidad por los adrenoceptores (Szabadi y col., 1998; Brunillo y Racagni, 1998).

Los fármacos antidepresivos tricíclicos se comportan como isómeros de las fenotiazinas compartiendo muchas de sus propiedades y efectos bioquímicos. Alteran la bioenergética neuronal inhibiendo el transporte de electrones y la fosforilación oxidativa mitocondrial. Se comportan como agentes estabilizadores de membrana manifestando un efecto antiarrítmico de tipo quinidínico. Antagonizan a diversos neurotransmisores, poseen efectos -adrenolíticos, antihistamínicos, antiserotonínicos y anticolinérgicos, hasta el punto de que Biel trata de explicar el mecanismo de acción de estos timolépticos valorando su efecto anticolinérgico en el Sistema Nervioso Central.

Los antidepresivos tricíclicos, al igual que las fenotiazinas, bloquean la incorporación de aminas biógenas (catecolaminas, serotonina, etc.) a la terminación nerviosa. Este efecto es inmediato, pero los antidepresivos tienen un periodo de latencia de tres o cuatro semanas antes de que aparezca la mejoría clínica, lo que induce a pensar que tienen que ponerse en marcha mecanismos adaptativos receptoriales tratados en la primera parte de este capítulo.

b) Acciones farmacológicas. La reboxetina antagoniza la hipotermia y el blefaroespasma inducido por la reserpina y la hipotermia inducida por la clonidina en los animales de experimentación (Riva y col., 1989). La administración continuada produce desensibilización de adrenoceptores α_2 . En el hombre actúa tras un periodo de latencia de varias semanas (Ban y col., 1998; Berzewski y col., 1997).

Los antidepresivos tricíclicos actúan después de un periodo de latencia, variable de unos preparados a otros; se observa con estos fármacos la coexistencia de efectos depresores y efectos excitantes: disminuyen la motilidad espontánea, potencian a los barbitúricos y analgésicos narcóticos, inhiben los efectos de la amfetamina y antagonizan la catalepsia inducida por la administración de reserpina y tetrabenacina en animales de experimentación. Son antieméticos, desincronizan el electroencefalograma, potencian a las catecolaminas por bloquear su incorporación y poseen efectos antiserotonínicos, antihistamínicos y adrenolíticos.

Los antidepresivos tricíclicos sobre aparato cardiovascular pueden producir taquicardia por su efecto anticolinérgico, arritmias cardíacas por estabilizar la membrana e hipotensión ortostática por sus propiedades adrenolíticas.

Efectos no deseados. Toxicidad.- El mesilato de reboxetina puede producir los siguientes efectos no deseados: insomnio, mareos, incremento de la sudoración, hipotensión postural, parestesias, impotencia, disuria, vértigos, sequedad de boca, estreñimiento, taquicardia, retención urinaria y algunos trastornos hidroeléctricos como hipopotasemia en ancianos e hiponatremia por secreción inadecuada de hormona anti-diurética, también preferentemente en ancianos.

Los estudios de toxicidad aguda en animales de experimentación indican que la toxicidad de la reboxetina es muy baja y que su margen de seguridad es muy amplio.

Los signos clínicos y la causa de muerte se relacionaron con estimulaciones del Sistema Nervioso Central, principalmente convulsiones.

Los pocos casos descritos de sobredosis humana cursaron con hipotensión postural, ansiedad e hipertensión, por ello en caso de sobredosificación se recomienda vigilar la función cardíaca y las constantes vitales.

Contraindicaciones. Precauciones e interacciones.- La reboxetina debe manejarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal, trastornos afectivos bipolares, retención urinaria, hipertrofia protática benigna, glaucoma, epilepsia y afecciones cardiovasculares.

Debe evitarse la supresión brusca de reboxetina, así como conducir y manejar maquinaria peligrosa.

La reboxetina está contraindicada en caso de hipersensibilidad a alguno de los componentes de la formulación y en el embarazo y la lactancia.

La reboxetina no debe asociarse con inhibidores de monoamino oxidasa. No se ha evaluado su uso concomitante con antidepresivos tricíclicos, litio e inhibidores selectivos de la recaptación neuronal de serotonina.

La reboxetina “in Vitro” a elevadas concentraciones inhibe las isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6, por lo que debe usarse con precaución cuando se asocia a fármacos metabolizados por estas isoenzimas (antiarrítmicos, neurolépticos, antidepresivos tricíclicos y ciclosporina).

Indicaciones.-La reboxetina se emplea en el tratamiento de la depresión de origen endógeno como la melancolía de involución y la fase depresiva de la psicosis maniaco-depresiva.

Preparados. Vías de administración. Dosificación.-El mesilato de reboxetina se presenta en comprimidos de 5.22 mg equivalentes a 4 mg de reboxetina. La dosis inicial recomendada es de 4 mg dos veces al día (8 mg/día).

Al cabo de 3-4 semanas esta dosis se puede incrementar a 12 mg/día. La dosis máxima diaria no debe exceder de 12 mg/día. En ancianos o sujetos con insuficiencia hepática o renal se recomienda reducir la dosis a la mitad.

CITALOPRAM

El citalopram es un inhibidor potente y selectivo de la recaptación neuronal de serotonina; todo eso parece justificar la acción antidepresiva observada durante la administración de este fármaco. Su semivida de eliminación Terminal media es de 33 horas aproximadamente; se conoce la existencia de metabolitos activos, en especial al demetilcitalopram.

Los resultados a corto plazo han demostrado que al citalopram es significativamente superior a placebo y comparable a amitriptilina, clomipramina, imipramina, dotiepinina o a mianserina en lo que se refiere al alivio de los síntomas asociados a los trastornos depresivos mayores. También posee efecto ansiolítico y ha demostrado ser muy útil en el tratamiento de los trastornos obsesivo-compulsivos, al igual que el resto de los fármacos bloqueantes selectivos de la recaptación de serotonina, como fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina.

El citalopram a dosis terapéuticas parece ser muy bien tolerado; produce mínimos efectos de tipo anticolinérgico y no provoca efectos cardiovasculares importantes ni alteraciones de la conducción cardíaca. Los efectos no deseados más comúnmente reseñados son náuseas y vómitos. A más largo plazo, los efectos desfavorables más frecuentes son: incremento de la sudoración, cefalea, sequedad de boca, temblor e insomnio.(Anderson G.L.,Carpenter J.S. and col. 2011).

El citalopram tiene una zona manejable más amplia que la de los fármacos antidepresivos tricíclicos clásicos, por ello puede ser muy adecuado para tratar enfermos con alto riesgo de suicidio.

Origen y química.- El citalopram es un fármaco de origen sintético. Químicamente es el bromhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-5-carbonitrilo. Su fórmula empírica es $C_{20}H_{21}FN_2O \cdot HBr$ con un peso molecular de 405.3 (Figura 2.24). Se presenta en forma de polvo blanco, cristalino, ligeramente soluble en agua y cloroformo, inestable a la luz. 24.99 mg de bromhidrato de citalopram equivalen a 20 mg de citalopram.

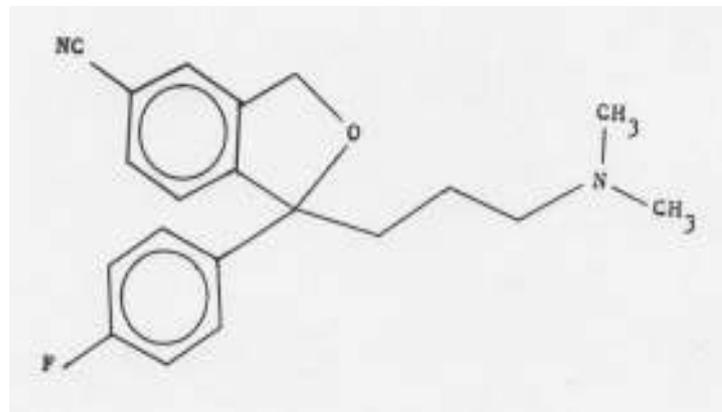


Figura 2.24

Farmacocinética.- El citalopram se absorbe bien en el tracto gastrointestinal, siendo su biodisponibilidad del 80%; no sufre un extenso metabolismo de primer paso hepático y es metabolizado por los CYP2C19, 3A4 Y 2D6 por los que tiene alta afinidad, pero presenta baja afinidad por los citocromos P₄₅₀IID₆ y 1A2. La presencia de alimentos no interfiere con el proceso de absorción de esta sustancia. Los metabolitos activos principales son el demetilcitalopram y el didemetilcitalopram menos activos que el citalopram. Existe una gran variación interindividual en el metabolismo del citalopram, existiendo individuos metabolizadores lentos e individuos metabolizadores rápidos. El acmé plasmático se consigue al cabo de dos a cuatro horas. El volumen aparente de distribución es de 12-16 L/Kg. Dosis de 25 a 50 miligramos diarios pueden proporcionar niveles plasmáticos que oscilan entre 70 y 500 nmol/litro. Pequeñas cantidades de citalopram se excretan a través de la leche materna; pasa a través de la placenta. Se une a las proteínas plasmáticas en una proporción del 80 por ciento. La semivida plasmática es de 33 horas (Milne y Goa, 1991; Tan y Levin, 1999; Thomas y Holimon, 1999; Hiemke y Harrter, 2000; Schimidt y col., 2000; Wikell y col., 1999).

Farmacodinamia.- El citalopram inhibe la recaptación sinaptosómica de serotonina mediante interacción competitiva con el mecanismo de transporte activo del neurotransmisor en la membrana neuronal. Esta inhibición debe dar lugar a una acumulación de serotonina en la hendidura sináptica y, por tanto, facilita la transmisión serotoninérgica. El citalopram tiene baja afinidad por los receptores triptaminérgicos, α adrenérgicos, dopaminérgicos, histaminérgicos, opioides, muscarínicos y benzodiazepínicos. No inhibe a la monoamino oxidasa (Milne y Goa, 1991; Tan y Levin, 1999; Sánchez y Hyttel, 1999; Thomas y Holimon, 1999; Wikell y col., 1999).

Como todos los fármacos timolépticos actúa después de un periodo de latencia de varias semanas, posiblemente debido a cambios adaptativos receptoriales (revisar el primer apartado de este capítulo “Mecanismo de acción de los fármacos timolépticos”, (Thomas y Holimon, 1999).

El citalopram potencia la analgesia producida por la morfina en ratas, por modificar los mecanismos serotoninérgicos implicados en el dolor (Milne y Goa, 1991; Tan y Levin, 1999; Velasco, 1999).

El citalopram tiene muy poco efecto sedante en el hombre y es muy poco convulsivante.

Efectos no deseados.- Con citalopram se han producido con una incidencia del 20%: náuseas y vómitos y con una frecuencia del 15%: incremento de la sudoración, cefalea, sequedad de boca, temblor e insomnio. Más raramente pueden presentarse diarrea, alteraciones de la eyaculación, impotencia y disminución de la libido, dispepsia, anorexia, estreñimiento, erupciones exantemáticas, trastornos de la acomodación y ansiedad (Milne y Goa, 1991; Tan y Levin, 1999; Glassman, 1997; Grundemar y col., 1997; Personne y col., 1997; Pallanti y Koran, 1999).

Puede presentarse hiponatremia por secreción inadecuada de hormona antidiurética asociada con el uso de antidepresivos, particularmente en ancianos.

Los síntomas de sobre dosificación con citalopram incluyen: fatiga, mareos, temblores, náuseas, vómitos y somnolencia. El tratamiento es sintomático, ya que no

existe ningún antídoto específico. Hasta ahora se han descrito muy pocas muertes provocadas por sobredosis sólo de citalopram (Brion y col., 1996; Ostrom y col., 1996) y la recuperación se llevó a cabo sin inconvenientes. El tratamiento de las sobredosis comprende las medidas generales habituales frente a las sobredosis por cualquier fármaco antidepresivo: vaciamiento del contenido gástrico. Tras la evacuación gástrica se administran de 20 a 30 gramos de carbón activado cada 4-6 horas, durante las primeras 24 horas tras la ingesta y se recomienda tratamiento conservador con vigilancia de las constantes vitales y observación del enfermo.

Contraindicaciones. Precauciones. Interacciones.- El citalopram está contraindicado en casos de hipersensibilidad conocida al producto. No se recomienda su administración en niños, durante el embarazo y la lactancia. Conviene tomar precauciones especiales en pacientes con insuficiencia renal o hepática, enfermedad cardíaca, epilepsia, manía y terapia electro convulsiva.

Como ocurre con la mayoría de los antidepresivos, el citalopram no debe administrarse con inhibidores de monoamino oxidasa antes de que hayan transcurrido dos semanas una vez suspendido el tratamiento con éste.

Debe evitarse la supresión brusca de citalopram.

Puede alterar la coordinación psicomotora necesaria para la conducción de automóviles y el manejo de maquinaria peligrosa.

Puede incrementar la sedación debida al etanol y otros depresores del Sistema Nervioso Central.

Puede incrementar los niveles séricos de carbamacepina, benzodiazepinas (alprazolam, triazolam y potencialmente de otras), antihistamínicos H₁ sedantes, cisaprida, digoxina, macrólidos, ketoconazol, itraconazol y vinblastina (Tan y Levin, 1999; Hiemke y Hartter, 2000; Thomas y Holimon, 1999; Milne y Goa, 1991).

El citalopram al igual que otros fármacos de recaptación de serotonina (fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, paroxetina, venlafaxina, etc.) puede provocar el síndrome serotoninérgico, caracterizado por: confusión, hipomanía, mioclonia, hiperreflexia, diaforesis, temblor, incoordinación, hipertermia, inquietud, escalofríos, etc. Este síndrome se presenta en sujetos que reciben inhibidores de recaptación de serotonina, junto con inhibidores de monoamino oxidasa o triptófano. (Conde y Martínez, 1991 y 1992; Marley y Wozniak, 1983; Montejo y col., 1992; Milne y Goa, 1991; Tan y Levin, 1999).

En caso de insuficiencia hepática moderada o de insuficiencia renal es conveniente reducir la dosis al 50%. (Milne y Goa, 1991; Tan y Levin, 1999). En los ancianos conviene individualizar la terapéutica. No hay experiencia de su empleo en menores de 18 años, ni durante la gestación.

Indicaciones.- El citalopram se emplea en el tratamiento de la depresión y evidencia cierta selectividad en el tratamiento de las depresiones con marcada conducta suicida, desbordando sus indicaciones los límites de un trastorno depresivo: trastornos obsesivo-compulsivos, trastornos de pánico, alteraciones del control del impulso, trastornos

alimentarios, síndromes dolorosos psicógenos, jaqueca, alcoholismo, ansiedad, insomnio durante breve plazo, drogodependencia, síndrome de abstinencia a cocaína, benzodiacepinas o etanol, etc. Las ventajas que ofrecen los bloqueantes selectivos de la recaptación de serotonina sobre los antidepresivos tricíclicos clásico son: su carencia de efectos anticolinérgicos y de cardiotoxicidad, su eficacia selectiva en conducta suicida y en formas mixtas de ansiedad-depresión. Constituyen una alternancia en depresiones resistentes, no producen incremento de peso, no potencian los efectos del etanol y su sobredosis no es letal (Milne y Goa, 1991; Tan y Levin, 1999; Ekselius y col., 1997 y 1999; Lepola y col., 1998; Montgomery, 1999; Rasmusen y col., 1999; Thomas y Hilimon, 1999; Wade y col., 1997; Wikander y col., 1998; Bauman y col., 1998; Bech y Cialdella, 1992; Feighner y Overo, 1999; Franchini y col., 1999; Kyle y col., 1998; Pacher y col., 1999; Pato, 1999; Ellingrod y Perry, 1995; Feiger, 1996; Fontaine, 1994; Anseau, 1994; Baldwin, 1996; Cyr y Brown, 1996; Davis y col., 1997; Freeman, 1994; Ayuso, 1993; Aguglia y col., 1993; Chovinard y col., 1990; Cohn y col., 1990; Doogan y Caillard, 1988; Fontaine y col., 1991; Guy y col., 1986; Lapierre, 1991; Mendels y col., 1992, 1993; Murdoch y McTavis, 1992; Reimherr, y col., 1988, 1990; Thompson, 1992; Turner y col., 1992; Conde y Martínez, 1992; Dechant y Clissold, 1991; Editorial Medical Letter, 1994; Galindo y Alvarez, 1989; Ellingrod y Perry, 1994; Morton y col., 1995; Schweizer y col., 1991, 1994; Cunningham y col., 1994; Shrivastava y col., 1994; Danjou y Hackett, 1995).

Preparados. Vías de administración. Dosificación.- El bromhidrato de citolopram se presenta en comprimidos de 20 mg, conteniendo lactosa. La dosis inicial recomendada debe ser baja, 20 mg/24 horas y se incrementará progresivamente en dos semanas hasta un máximo de 60 mg/24 horas. Es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática no debiendo sobrepasarse los 30 mg/24 horas. Se recomienda administrar el medicamento a última hora de la tarde o por la noche.

NEFAZODONA

La nefazodona es un inhibidor potente de la recaptación neuronal de serotonina, pero con un efecto menor sobre la recaptación de noradrenalina. También se comporta como antagonista de receptores triptaminérgicos 5-HT_{2A} y autorreceptores 5HT₁ presinápticos y adrenoceptores alfa₁ y no parece afectar a los receptores dopaminérgicos ni muscarínicos. La nefazodona posee una gran semejanza estructural con la trazodona, aunque su perfil farmacodinámico parece ser más favorable. Por ejemplo, las disfunciones sexuales inducidas por la nefazodona no revisten la gravedad de las inducidas por trazodona. Estos efectos parecen justificar la acción antidepresiva observada durante la administración de este fármaco. Su semivida plasmática de eliminación Terminal media es alrededor de 2-4 horas. Se conoce la existencia de metabolitos activos, al menos, en los animales de experimentación.(Bonner R.,Kalgutkar A.S. 2010).

Los resultados a corto plazo han demostrado que la nefazodona es significativamente superior a placebo y comparable a la amitriptilina, clomipramina, dotiepina, o a mianserina en lo que se refiere al alivio de los síntomas asociados a los trastornos depresivos mayores. También posee efecto ansiolítico y ha demostrado ser muy útil en el tratamiento de los trastornos obsesivo-compulsivos refractarios a los fármacos bloqueantes selectivos de la recaptación de serotonina como la fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina y citalopram. La nefazodona ha demostrado poseer cierta capacidad potencial de tratamiento de la enfermedad depresiva resistente a los antidepresivos tricíclicos, pero será necesario realizar nuevos estudios antes de que se puedan extraer conclusiones definitivas.

Los estudios iniciales demostraron que la nefazodona a dosis terapéuticas era muy bien tolerada con mínimos efectos anticolinérgicos y no provoca efectos cardiovasculares importantes ni alteraciones de la conducción cardiaca. El efecto no deseado más frecuentemente reseñado es la somnolencia que disminuye a pesar de continuar con la administración del fármaco.

A más largo plazo, los efectos desfavorables más frecuentes son: cefaleas, náuseas, vómitos, debilidad, pérdida de peso, sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa, rash cutáneo, vasodilatación, confusión, síncope, etc.; sin embargo a partir de 1998 se empezaron a describir casos de hepatotoxicidad por nefazodona. En el año 2002 Carvajal y col., publicaron en la revista J. Clin. Psychiatry, un metanálisis sobre la hepatotoxicidad asociada con los nuevos fármacos antidepresivos demostrando una alta incidencia de reacciones adversas hepáticas a nefazodona y como consecuencia de ello la Agencia Española del Medicamento, el día 7 de Enero de 2003, comunicó la suspensión de comercialización de las especialidades farmacéuticas que contienen nefazodona, efectiva el día 1 de Marzo de 2003, a pesar de que la nefazodona tenía una zona manejable más amplia que la de los fármacos antidepresivos tricíclicos clásicos y podía ser muy adecuada para tratar enfermos con alto riesgo de suicidio.

Origen y química.- La nefazodona es un fármaco de origen sintético. Químicamente es el clorhidrato de 2-(3-(4-(3-clorofenil)-1-piperazinil) propi)-5-etil-2,4-dihidro-4-(2-fenoxietil)-3H-1,2,4-triazol-3-ona. Su fórmula empírica es $C_{25}H_{32}ClN_5OHCl$ con un peso molecular de 506,48 (Figura 2.25). Se presenta en forma e polvo blanco, cristalino, ligeramente soluble en agua y cloroformo e inestable a la luz.

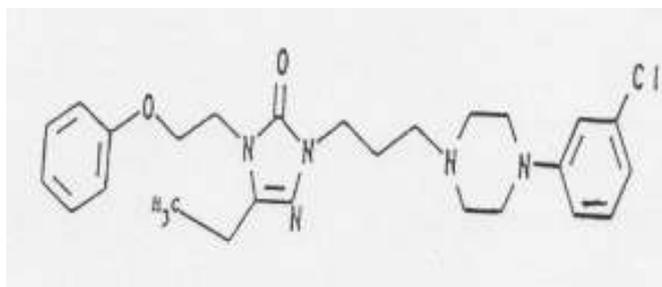


Figura 2.25

Farmacocinética.- La nefazodona se absorbe bien en el tracto gastrointestinal, pero sufre un extenso metabolismo de primer paso hepático por el CYP3A4 por el que tiene alta afinidad, pero presenta baja afinidad por los citocromos P450(CYP)IID6 y 1A2 (Rotzinger y Baker, 2002). La presencia de alimentos interfiere con el proceso de absorción de esta sustancia. Su disponibilidad oral absoluta es del 20%. Los metabolitos activos principales son la m-clorofenilpiperacina, activa en animales de experimentación como agonista triptaminérgico y la hidroxinefazodona. La nefazodona sufre reacciones de N-oxidación e hidroxilación. La nefazodona se une a las proteínas plasmáticas en una proporción del 99%. La eliminación de la nefazodona y de sus metabolitos es fundamentalmente por vía renal. El acmé plasmático se consigue al cabo de una a tres horas con estómago vacío y se retrasa en presencia de alimentos. El volumen aparente de distribución es de 0,22-0,87 L/Kg y la concentración plasmática oscila entre 0,003-2,5 mg/L. Pequeñas cantidades de nefazodona se excretan a través de la leche materna. Pasa a través de la placenta (Greene y Barbhaya, 1997; Davis y col., 1997; Mayol y col., 1994; Franc y col., 1991; Bickeboeller-Friedrich y Maurer, 2001).

parece incrementar el turnover de la dopamina cerebral (Davis y col., 1997; Yamatsu y col., 1974; Silvestrini y Lisciani, 1973; Silvestrini y col., 1968; Saarma, 1974).

La administración crónica de nefazodona en ratas no modifica la ingesta de alimentos, el peso corporal ni la masa de tejido adiposo, pero interfiere significativamente con el neuropéptido Y (NPY) en el núcleo paraventricular (Saracibar y col., 2002). En humanos la nefazodona apenas incrementa el peso corporal (Sussman y col., 2001).

La administración aguda de nefazodona (100 mg por vía oral) en varones voluntarios sanos incrementaba las concentraciones plasmáticas de prolactina y elevaba la temperatura oral. Después del tratamiento repetido con 100 mg, dos veces al día durante siete días, se atenuaban estos efectos. La nefazodona en administración aguda incrementaba las concentraciones de prolactina y elevaba la temperatura oral debido a su metabolito activo la meta clorofenilpiperacina que es agonista de receptores triptaminérgicos 5HT_{1C}. La atenuación de estos efectos después del tratamiento crónico se debe a una subsensibilidad de estos mismos receptores o por un bloqueo de los mismos por el otro metabolito activo la hidroxinefazodona (Walsh y col., 1994).

Efectos no deseados. Toxicidad.- Con nefazodona se han producido con una incidencia superior al 5%: astenia, sequedad de boca, náuseas, estreñimiento, somnolencia (Gillin y col., 2001), mareos, parestesias, confusión, ataxia, ambliopía y trastornos visuales, escalofríos, fiebre, hipotensión ortostática. Trastornos de más rara presentación son: bradicardia sinusal, vasodilatación, trastornos del sueño, amnesia, incoordinación, neutropenia hiperestesias y astralgias. La aparición de agitación, reacciones extrapiramidales y convulsiones es sumamente infrecuente (Yapp y col., 2000; Agelink y col., 2001; Dunner y col., 2002; Davis y col., 1997).

Puede presentarse hiponatremia por secreción inadecuada de hormona antidiurética (ADH) asociada con el uso de antidepresivos, particularmente en ancianos (Davis y col., 1991, 1997; Mourilhe y Stokes, 1998; Borg y Öhrnan, 2000).

Se ha descrito hepatotoxicidad con el empleo de la nefazodona desde 1988 (Anónimo, 1998; Aranda-Michel y col., 1999; Schrader y Roberts-Thompson, 1999; Lucena y col., 1999; Van Battum y col., 2000; Stewart, 2002; Ehrentraut y col., 2002). Publicaron un metaanálisis sobre la hepatotoxicidad asociada con los nuevos antidepresivos llegando a la conclusión de que la nefazodona tenía una elevada incidencia de hepatotoxicidad (28,96 casos por 100.000 pacientes año). La Agencia Española del Medicamento, el 7 de Enero de 2003, propuso la suspensión de comercialización de las especialidades farmacéuticas que contienen nefazodona, efectiva el 1 de Marzo de 2003.

Los síntomas de sobredosificación con nefazodona incluyen únicamente somnolencia, náuseas y vómitos. Hasta ahora, no se ha descrito ninguna muerte provocada por sobredosis de nefazodona sola y la recuperación se llevó a cabo sin inconvenientes. El tratamiento de las sobredosificaciones comprende las medidas generales habituales frente a la sobredosis por cualquier fármaco antidepresivo: vaciamiento del contenido gástrico. Tras la evacuación gástrica se administran 20 a 30 gramos de carbón activado cada 4-6 horas, durante las primeras 24 horas tras la ingesta

y se recomienda tratamiento conservador con vigilancia de las constantes vitales y obsevación del enfermo (Dueñas y Velasco, 1999).

Cotraindicaciones. Precauciones. Interacciones.- La nefazodona está contraindicada en casos de hipersensibilidad conocida al producto. No se recomienda su administración a niños, ni durante el embarazo y la lactancia. Conviene tomar precauciones especiales en pacientes con insuficiencia renal o hepática, enfermedad cardíaca, epilepsia, manía y terapia electroconvulsiva.

Como ocurre con la mayoría de los antidepresivos, la nefazodona no debe administrarse con inhibidores de monoamino oxidasa antes de que hayan transcurrido dos semanas una vez suspendido el tratamiento con nefazodona.

Debe evitarse la suspensión brusca de la nefazodona.

Puede alterar la coordinación psicomotora precisa para la conducción de automóviles y el manejo de maquinaria peligrosa.

Puede incrementar la sedación debida al etanol y otros depresores del Sistema Nervioso Central.

La nefazodona puede incrementar los niveles séricos de zopiclona (Alderman y col., 2001), carbamacepina (Roth y Bertschy, 2001), benzodiazepinas (alprazolam y triazolam, potencialmente de otras), antihistamínicos H₁ no sedantes (Barbey, 2002), warfarina (Sayal y col., 2000), lercanidipino (Klotz, 2002), cisaprida, digoxina, macrólidos, ciclosporina (Garton, 2002), estatinas (Thompson and Samuels, 2002), haloperidol, clozapina y norclozapina (Khan y Preskorn, 2001), tacrolimus (Garton, 2002), ketoconazol, itraconazol y vinblastina por disminuir la biotransformación de estas sustancias.

La nefazodona potencia la toxicidad de la hierba de San Juan, de los anticonceptivos orales a dosis bajas y de la insulina por un mecanismo todavía no dilucidado; también incrementa la toxicidad de la trazodona incrementando el riesgo de presentación de un síndrome serotoninérgico por un efecto aditivo.

La nefazodona, al igual que otros fármacos bloqueantes de recaptación de serotonina (fluoxetina, fluvoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram, venlafaxina, reboxetina etc.) puede provocar el síndrome serotoninérgico caracterizado por: confusión, hipomanía, mioclonía, hiperreflexia, diaforesis, temblor, incoordinación, hipertermia, inquietud, escalofríos, etc. Este síndrome se presenta en sujetos que reciben inhibidores de recaptación de serotonina, junto con inhibidores de monoamino oxidasa o triptófano (Dunner y col., 2002; Conde y Martínez, 1991, 1992; Marley y Wozniak, 1983; Montejo y col., 1992). El síndrome serotoninérgico responde satisfactoriamente a la administración precoz de ciproheptadina (McDaniel, 2001).

En caso de insuficiencia hepática moderada o de insuficiencia renal es conveniente reducir la dosis al 50% (Davis y col., 1997). En los ancianos conviene individualizar la terapéutica. No hay experiencia de su empleo en menores de 18 años, ni durante la gestación.

La administración de trazodona produce priapismo. La nefazodona es un análogo estructural de la trazodona y por ello se aconseja la supresión inmediata en caso de erección prolongada (Clayton y col., 2002; Toofanny y Maddens, 2002; Zajecka y col., 2002; Gregorian y col., 2002; Montejo y col., 2001; Ferguson, 2001; Jones, 1984; Patel, 1996; Bobes y col., 1999; Riley y col., 1993).

Indicaciones.- La nefazodona se emplea en el tratamiento de la depresión y evidencia cierta selectividad en el tratamiento de las depresiones con marcada conducta suicida (Saiz-Ruiz y col., 2002; Hirschfeld y col., 2002; Trivedi y col., 2001; Mace y Taylor, 2000), desbordando sus indicaciones los límites de un trastorno depresivo : trastornos obsesivo-compulsivos, trastornos de pánico (Strohle y Ehrental, 2002), alteraciones del control del impulso (Pallanti y col., 2002), trastornos alimentarios, síndromes dolorosos psicógenos (Mattia y col., 2002; Lynch, 2001), jaqueca (Saper y col., 2001), alcoholismo, ansiedad (Nardi 2001; Silva y col., 2001; Ninan y col., 2002;) insomnio durante breve plazo (Gillin y col., 2001; Hicks y col., 2002; Thase y col., 2002;), drogodependencia, síndrome de abstinencia a cocaína, benzodiacepinas o etanol (Haney y col., 2002), somatizaciones (Menza y col., 2001; Kjernisted y col., 2002), estrés postraumático (Garfield y col., 2001).

Las ventajas que ofrecen los bloqueantes selectivos de la recaptación neuronal de serotonina sobre los antidepresivos tricíclicos clásicos son: su carencia de efectos anticolinérgicos, de cardiotoxicidad, su eficacia selectiva en conducta suicida y en formas mixtas ansiedad-depresión. Constituyen una alternativa en depresiones resistentes, no producen aumento de peso, no potencian los efectos del etanol y su sobredosis no es letal (Deakin y Dursun, 2002; Trivedi y col., 2001; Van Laar y col., 2002; De Vane y col., 2002; Charney y col., 2002; Zajecka y col., 2002; Ellingrod y Perry, 1995; Feiger, 1996; Fontaine, 1994; Anseau, 1994; Baldwin, 1996; Anónimo, 1996; Cyr y Brown, 1996; Davis y col., 1997; Freeman, 1994; Ayuso, 1993; Aguglia y col., 1993; Chovinard y col., 1990; Cohn y col., 1990; Doogan y Caillard, 1988; Fontaine, 1991; Guy y col., 1986; Lapierre, 1991; Mendels y col., 1992; 1993; Murdoch y Mc Tavis, 1992; Reimherr y col., 1988, 1990; Thomson, 1992; Turner y col., 1992; Conde y Martínez, 1992; Dechant y Clissold, 1991; Editorial Medical Letter; 1994; Galindo y Alvarez, 1989; Gram, 1990; Montgomery, 1989, 1993; Ellingrod y Perry, 1994; Morton y col., 1995; Schweizer y col., 1991, 1994; Cunningham y col., 1994; Shrivastava y col., 1994; Danjou y Hackett, 1995).

Preparados. Vías de administración. Dosificación.- El clorhidrato de nefazodona se presenta en comprimidos de 50, 100, 200 y 300 mg, conteniendo lactosa. La dosis inicial recomendada debe ser baja, 100 mg/12 horas y se incrementará progresivamente en 100-200 mg/ día, dependiendo de la respuesta obtenida hasta la dosis habitual de 200 mg/12 horas o un máximo de 300 mg/ 12 horas. En el caso de los ancianos conviene empezar con 50 mg cada 12 horas.

CAPÍTULO 3: Objetivos.

Siguiendo la línea de investigación de nuestro Departamento, el presente estudio pretende completar el perfil farmacodinámico de una serie amplia de antidepresivos, investigando los efectos producidos sobre adrenoceptores alfa-1 utilizando la preparación de conducto deferente aislado de rata sobre la que la dopamina se comporta como agonista parcial, tratando de investigar si existe o no potenciación o antagonismo y si este antagonismo es o no de tipo competitivo.

La actividad antagonista de estos fármacos será medida según el método de Arunlakshana y Schild (1959) teniendo en cuenta la pendiente de la recta de regresión al probar varias dosis de cada fármaco relacionadas con la intensidad del antagonismo producido. La potencia del antagonismo competitivo se medirá en forma de pA_{-2} . Si se tratara de un antagonismo no competitivo se calculará la Concentración Inhibitoria-50 (CI-50) y el pD'_{-2} .

Una vez obtenidos los resultados y de acuerdo con los estudios efectuados por otros autores, se intentará evaluar la posible influencia de estos efectos en la producción del efecto antidepresivo, así como la aparición de efectos adversos e interacciones medicamentosas que se producen al manejar estas sustancias.

Durante el desarrollo del presente trabajo se eligieron fármacos antidepresivos estudiados previamente en nuestro laboratorio sobre adrenoceptores alfa-1, muscarínicos, histamínicos H-1 y H-2 y triptaminérgicos musculares, pero las interacciones de estos antidepresivos con dopamina no habían sido estudiadas y eran importantes para completar el perfil farmacodinámico de estas sustancias, incorporando los resultados obtenidos al resto de la labor previamente realizada.

CAPÍTULO 4: Material y método

BAÑO DE ÓRGANOS Y MONTAJE DE LAS PREPARACIONES

Para valorar la interacción entre los fármacos antidepresivos y la dopamina se ha recurrido a preparaciones de músculo liso de conducto deferente de rata montadas en un baño de Órganos aislados, porque los receptores de estas preparaciones son idénticos a los del Sistema Nervioso Central (S.N.C.) y las modificaciones de la respuesta contráctil a estos mediadores inducidas por los antidepresivos tricíclicos se pueden medir con facilidad (Chang y col.,1979; Hall y Ogren, 1984; Richelson y Nelson, 1984; Green y Maayani, 1977; Kanof y Greengard, 1978; Kitchen, 1984; Leach, 1956; Orallo y col.,1987).

Un baño de Órganos aislados se compone de los siguientes elementos (Figura 4.1):

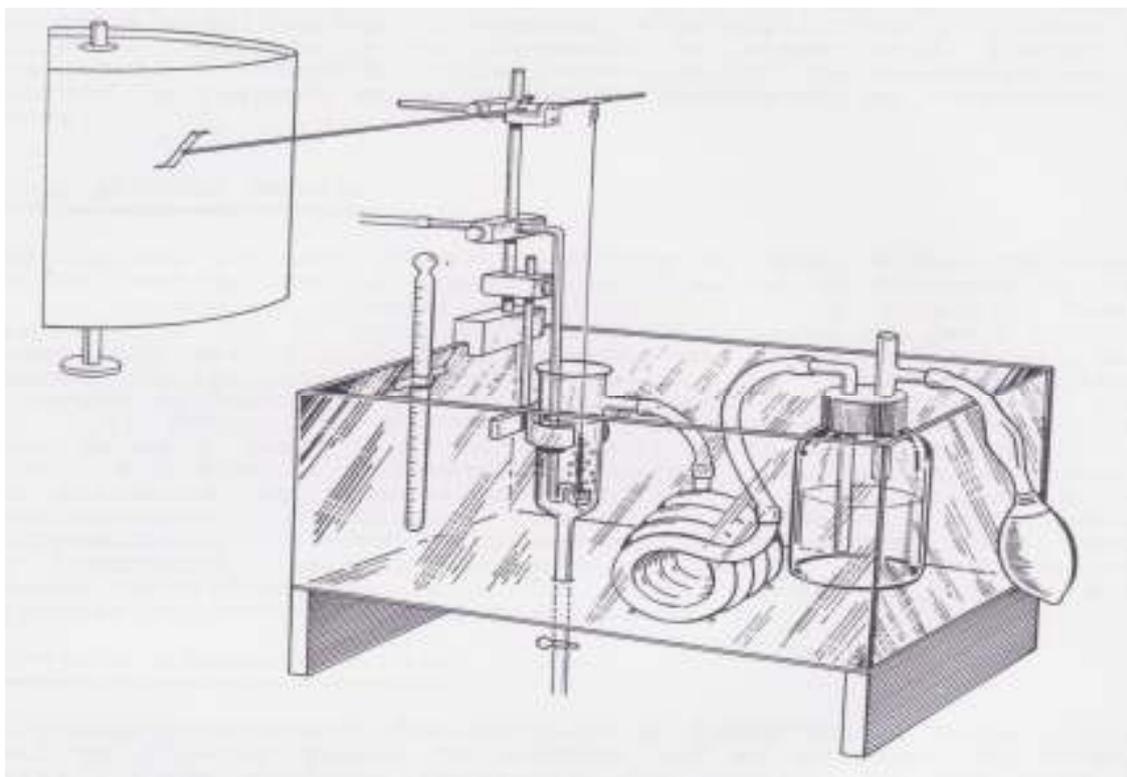


Figura 4.1. Esquema del baño de órgano aislado

Copa que contiene el órgano y el líquido nutritivo, cuya composición es similar al líquido extracelular.

Reservorio de líquido nutritivo (termostatado y aireado con carbógeno, 5% de dióxido de carbono y 95% de oxígeno). Punto de sujeción del órgano en el interior de la copa. Instrumento de medición de los eventos mecánicos: transductor fuerza desplazamiento isotónico y registrador (Polígrafo Letica Unigraf 1000-100 Iso).

Todos los experimentos fueron realizados con animales del Animalario de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid, alimentados ad libitum. Fueron sacrificados por decapitación y desangrados.

CONDUCTO DEFERENTE AISLADO DE RATA

El conducto deferente fue obtenido de ratas Wistar macho con un peso de 150-200 gramos de acuerdo con el proceder de Kitchen (1984). Cada conducto deferente fue montado en una copa de órganos conteniendo solución de Krebs-Henseleit con la siguiente composición mmol/l: NaCl 119; KCl 4.7; CaCl₂ 2.5; NaHPO₄ 1.2; MgSO₄ 1 y glucosa 11.1; fue aireada con carbógeno y mantenida a 37°C, dejando un periodo de estabilización de 30 minutos.

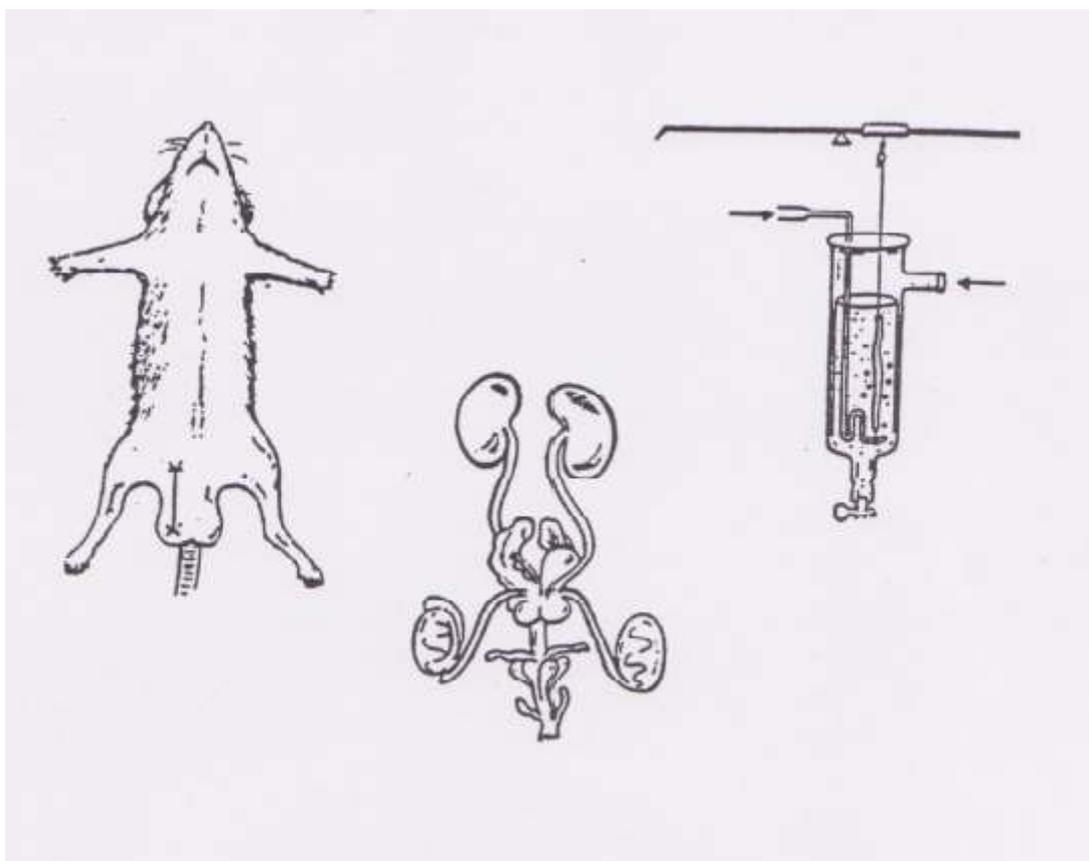


Figura 4.2

Se realiza una incisión en las bolsas escrotales, se pone al descubierto el testículo. Sobre el testículo se encuentra el epidídimo, de la porción más delgada del epidídimo continúa un cordón blanquecino que va a desembocar en la próstata. Este cordón es el conducto deferente, se disecciona y se transfiere a una cápsula de Petri con solución de Krebs a 31 grados centígrados, se limpia de su grasa envolvente y adherencias mesentéricas y se monta en la copa de órganos.

Curvas dosis-efecto a dopamina fueron realizadas en ausencia y en presencia de diferentes concentraciones de los antidepresivos estudiados. Se realizó una serie adicional de experimentos añadiendo al medio de incubación clorhidrato de cocaína (10⁻⁵M), 17 beta estradiol (10⁻⁵M) y clorhidrato de propranolol (10⁻⁶) con objeto de bloquear recaptación neuronal, extraneuronal y la liberación presináptica de catecolaminas de acuerdo con el proceder de Orallo y col., 1987.

El montaje de la preparación del conducto deferente aislado de rata se esquematiza en la figura y las características de la preparación se resumen en la tabla, figura 4.3.

Características de la preparación “conducto deferente aislado de rata”

• Temperatura:	31 ± 1 °C
• Aireación con carbógeno	(CO ₂ 5% y O ₂ 95%)
• Líquido nutritivo:..	Solución de Krebs-Henseleit
NaCl	6,92 g
KCl	0,50 g
MgSO ₄ 7H ₂ O	0,29 g
Na H ₂ PO ₄	0,16 g
NaHCO ₃	2,10 g
Glucosa.	2,10 g
CaCl ₂	0,28 g
Agua destilada (c.s.p.)	1000 ml
• Tensión	1 g
• Periodo de estabilización	30-45 min
• El sistema de inscripción utilizado fue un poligrafo LETICA UNIGRAF-1000 100 ISO	

Figura 4.3

CÁLCULOS FARMACOLOGICOS EN EL ÓRGANO AISLADO

Cálculo del pD₂

Se realizaron curvas dosis-efecto graduales a dopamina y se calculó la recta de regresión correspondiente a las dosis que proporcionan efectos comprendidos entre el 25-75% del efecto máximo por el método de los mínimos cuadrados, por interpolación se calculó la Dosis Eficaz₅₀ M.

Cálculo de la Concentración Inhibitoria₅₀ y del pD'₂

Debido a que la mayor parte de las interacciones encontradas entre la dopamina y los fármacos antidepresivos estudiados ha sido antagonismo de tipo no competitivo se ha calculado la Concentración Inhibitoria₅₀ (CI₅₀) M con su intervalo de confianza al 95% y su logaritmo cambiado de signo (pD'₂) de acuerdo con el proceder de Litchfield, y Wilcoxon, 1949 y Tallarida y Murray, 1986.

El contraste estadístico fue un t-test para datos no apareados (Delanois, 1973).

FÁRMACOS UTILIZADOS

Las soluciones utilizadas en todos los casos eran recientes y libres de excipientes. El clorhidrato de dopamina había sido preparado en fosfato monosódico al 5%.

Los fármacos utilizados fueron: clorhidato de dopamina (Sigma), 17beta estradiol (Sigma), clorhidrato de cocaína (Uquifa), clorhidrato de propranolol (ICI Farma), clorhidrato de amineptina (Servier), maleato de nomifensina (Hoechst), clorhidrato de lofepramina (Merck), clorhidrato de mianserina (Organon), amoxapina (Cianamid), clorhidrato de maprotilina (Ciba-Geigy), clorhidrato de melitraceno (Pfizer), moclobemida (Roche), mesilato de adinazolam (Upjohn), clorhidrato de paroxetina (SmithKline & French-Beecham), clorhidrato de sertralina (Pfizer), clorhidrato de venlafaxina (Almirall), clorhidrato de nortriptilina (Alonga), mesilato de reboxetina (Juste), bromhidrato de citalopram (Lundbeck), clorhidrato de nefazodona (Bristol Mayers).

ELABORACIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA

Las referencias bibliográficas mediante el sistema nombre-año, también denominado sistema Harvard. El apartado de Bibliografía recoge una relación de referencias ordenadas alfabéticamente.

SOPORTE INFORMÁTICO

La redacción y composición del texto se ha realizado mediante un programa de tratamiento de textos Word 2007 con licencia del propietario. El cálculo de los parámetros estadísticos se ha realizado con una hoja de cálculo QUATRO-PRO con licencia del propietario.

CAPÍTULO 5: Resultados.

Los resultados obtenidos en los experimentos serán presentados a continuación en forma de tablas y gráficas, especificando el fármaco antidepresivo empleado y el medio de incubación utilizado.

El clorhidrato de dopamina produce una contracción dosis dependiente del conducto deferente aislado de rata incubado en la solución de Krebs-Henseleit siendo la dosis-eficaz 50 de $4.93 \times 10^{-5} \text{M}$ con un intervalo de confianza al 95% comprendido entre $4.51-5.25 \times 10^{-5}$. Cuando se añade al medio de incubación cocaína, 17 beta estradiol y propranolol la dosis-eficaz 50 es $4.32 \times 10^{-5} \text{M}$ con un intervalo de confianza al 95% comprendido entre $3.95-4.78 \times 10^{-5}$.

El clorhidrato de lofepramina a las concentraciones de 10^{-6} , 10^{-7} y 10^{-8}M disminuye la contracción inducida por la dopamina en el conducto deferente aislado de rata incubado en solución de KrebsHenseleit (Figura 5.2). El antagonismo es de tipo no competitivo porque no se alcanza el efecto máximo en presencia de las concentraciones de lofepramina empleadas, es también dosis-independiente, lo que no permite calcular la Concentración Inhibitoria 50 y el pD'_2 . Cuando el medio de incubación contiene cocaína, 17 beta estradiol y propranolol se observa el mismo fenómeno (Figura 5.3).

El clorhidrato de melitraceno a las concentraciones de 10^{-5} y 10^{-6}M disminuye la contracción inducida por la dopamina en el conducto deferente aislado de rata incubado en solución de KrebsHenseleit (Figura 5.4). El antagonismo es de tipo no competitivo y dosis-independiente, porque no se alcanza el efecto máximo. Cuando el medio de incubación contiene cocaína, 17 beta estradiol y propranolol se observa el mismo fenómeno (Figura 5.5).

La moclobemida a las concentraciones de 10^{-7} y 10^{-8}M desplaza hacia la izquierda la curva dosis-efecto a dopamina cuando el medio de incubación es solución de Krebs-Henseleit normal (Figura 5.6). Cuando el medio de incubación contiene cocaína, 17 beta estradiol y propranolol no se observan desplazamientos significativos de la curva dosis-efecto a dopamina a ninguna de las concentraciones ensayadas (Figura 5.7).

El mesilato de adinazolam la concentración de 10^{-14} desplaza ligeramente hacia la derecha la curva dosis-efecto a dopamina cuando el conducto deferente aislado de rata es incubado en solución de Krebs-Henseleit (Figura 5.8). Cuando el medio de incubación contiene cocaína, 17 beta estradiol y propranolol el mesilato de adinazolam desplaza hacia la izquierda la curva dosis-efecto a dopamina a la concentración de 10^{-8}M (Figura 5.9).

El clorhidrato de paroxetina a las concentraciones ensayadas no produce modificaciones significativas en la respuesta del conducto deferente aislado de rata a dopamina cuando el medio de incubación es solución de Krebs-Henseleit (Figura 5.10). Cuando el medio de incubación contiene cocaína, 17 beta estradiol y propranolol, el clorhidrato de paroxetina reduce las respuestas máximas a dopamina comportándose como antagonista no competitivo de esta monoamina, siendo la Concentración Inhibitoria 50 de $1.76 \times 10^{-6} \text{M}$ y el valor de pD'_2 de 5.75 (Figura 5.11).

El clorhidrato de sertralina a las concentraciones de 10^{-6} y 10^{-8} M no produce modificaciones significativas en la respuesta del conducto deferente aislado de rata a la dopamina cuando el medio de incubación es solución de Krebs-Henseleit (Figura 5.12), pero a 10^{-7} M desplaza la curva dosis-efecto a dopamina hacia la izquierda. Cuando el medio de incubación contiene cocaína, 17 beta estradiol y propranolol la potenciación de la respuesta a dopamina ocurre a la concentración de 10^{-8} M (Figura 5.13).

El clorhidrato de venlafaxina a las concentraciones ensayadas no produce modificaciones significativas de la respuesta del conducto deferente aislado de rata a la dopamina cuando el medio de incubación es solución de Krebs-Henseleit (Figura 5.14). Cuando el medio de incubación contiene cocaína, 17 beta estradiol y propranolol, el clorhidrato de venlafaxina a las concentraciones ensayadas disminuye la respuesta máxima a dopamina comportándose este antidepresivo como antagonista no competitivo de la dopamina, siendo la Concentración-Inhibitoria₅₀ de 5.66×10^{-6} M y un valor de pD'_2 de 5.25 (Figura 5.15).

El clorhidrato de nortriptilina a las concentraciones ensayadas disminuye la respuesta máxima del conducto deferente aislado de rata a dopamina, cuando el medio de incubación es solución de Krebs-Henseleit (Figura 5.16), siendo la Concentración-Inhibitoria₅₀ 5.66×10^{-6} y un valor de pD'_2 de 6.27. Cuando el medio de incubación contiene cocaína, 17 beta estradiol y propranolol, el clorhidrato de nortriptilina también disminuye la respuesta máxima de la preparación a dopamina (Figura 5.17) siendo la Concentración-Inhibitoria₅₀ de 6.9×10^{-7} M y el valor de pD'_2 de 6.26.

El bromhidrato de citalopram a las concentraciones ensayadas no modifica las respuestas a dopamina cuando el medio de incubación es solución de Krebs-Henseleit ni cuando se añade cocaína, 17 beta estradiol y propranolol (Figuras 5.18 y 5.19).

El clorhidrato de reboxetina a la concentración de 10^{-5} M disminuye la respuesta máxima a dopamina cuando el medio de incubación es solución de Krebs-Henseleit (Figura 5.20). Cuando este medio de incubación contiene cocaína, 17 beta estradiol y propranolol a las concentraciones ensayadas disminuye la respuesta máxima a dopamina de forma dosis-dependiente, siendo la Concentración-Inhibitoria₅₀ de 2.5×10^{-5} M y el pD'_2 es de 4.60 (Figura 5.21).

El clorhidrato de nefazodona disminuye la respuesta máxima a dopamina de forma dosis-dependiente cuando el medio de incubación es solución de Krebs-Henseleit (Figura 5.22), siendo la Concentración-Inhibitoria₅₀ de 6.05×10^{-5} M y el valor de pD'_2 es de 5.22. Cuando el medio de incubación contiene cocaína, 17 beta estradiol y propranolol, el clorhidrato de nefazodona disminuye la respuesta máxima a dopamina de forma dosis-dependiente (Figura 5.23), siendo la Concentración-Inhibitoria de 1.33×10^{-5} M y el valor de pD'_2 es de 4.88.

El clorhidrato de maprotilina disminuye la respuesta máxima del conducto deferente de rata a la dopamina de forma dosisdependiente cuando el medio de incubación es solución de KrebsHenseleit (Figura 5.24), siendo la Concentración-Inhibitoria₅₀ 6.44×10^{-6} M y el valor de pD'_2 de 5.19. Cuando el medio de incubación

contiene cocaína, 17 beta estradiol y propranolol, el clorhidrato de maprotilina disminuye la respuesta máxima a dopamina de forma dosis-dependiente (Figura 5.25), siendo la Concentración-Inhibitoria₅₀ de $8,59 \times 10^{-6} \text{M}$ y el valor de pD'_2 de 5.07.

El clorhidrato de amineptina a ninguna de las concentraciones ensayadas modifica la respuesta del conducto deferente aislado de rata a la dopamina cuando el medio de incubación es solución de Krebs-Henseleit (Figura 5.26). Cuando el medio de incubación contiene cocaína, 17 beta estradiol y propranolol a la concentración de 10^{-5}M disminuye la respuesta máxima a dopamina (Figura 5.27).

El maleato de nomifensina a ninguna de las concentraciones ensayadas modifica la respuesta del conducto deferente a la dopamina cuando el medio de incubación es solución de Krebs-Henseleit (Figura 5.28). Cuando el medio de incubación contiene cocaína, 17 beta estradiol y propranolol, el maleato de nomifensina tampoco modifica la respuesta del conducto deferente de rata a la dopamina (Figura 5.29).

La amoxapina disminuye la respuesta máxima a la dopamina de forma dosis-dependiente cuando el medio de incubación es solución de Krebs-Henseleit (Figura 5.30), siendo la Concentración-Inhibitoria₅₀ de $9.16 \times 10^{-6} \text{M}$ y el valor de pD'_2 de 5.04. Cuando el medio de incubación contiene cocaína, 17 beta estradiol y propranolol, la amoxapina disminuye la respuesta máxima a dopamina de forma dosis-independiente (Figura 5.31).

Fármaco	Concentración inhibitoria 50 Krebs normal	(M) con su intervalo de confianza 95% Krebs modificado (s)
Norteptilina	$5,4 \times 10^{-7}$ ($4,9-5,8 \times 10^{-7}$)	$6,9 \times 10^{-7}$ ($6,2-7,3 \times 10^{-7}$)
Paroxetina	-----	$1,8 \times 10^{-6}$ ($1,2-2,3 \times 10^{-6}$)
Venlafaxina	-----	$5,7 \times 10^{-6}$ ($3,2-7,9 \times 10^{-6}$)
Reboxetina	-----	$2,5 \times 10^{-5}$ ($1,8-3,3 \times 10^{-5}$)
Nefazodona	$6,0 \times 10^{-6}$ ($4,6-7,2 \times 10^{-6}$)	$1,3 \times 10^{-5}$ ($1,1-2,2 \times 10^{-5}$)
Maprotilina	$6,4 \times 10^{-6}$ ($5,6-7,3 \times 10^{-6}$)	$8,6 \times 10^{-6}$ ($7,5-9,8 \times 10^{-6}$)
Amoxapina	$9,2 \times 10^{-6}$ ($7,9 \times 10^{-6}-1,1 \times 10^{-5}$)	-----

Gráficas interpretación de los resultados

Figura 5.1

En la Tabla (figura 5.1) se presentan los valores de la Concentración-Inhibitoria 50 de los distintos fármacos antidepresivos estudiados.

Concentración inhibitoria₅₀ (M) con su intervalo de confianza 95% de varios antidepresivos frente a dopamina en conducto deferente aislado de rata, (número de experimentos 6-11). Adición de cocaína, 17 beta estradiol y propanolol.

GRÁFICAS

Interpretación de los resultados

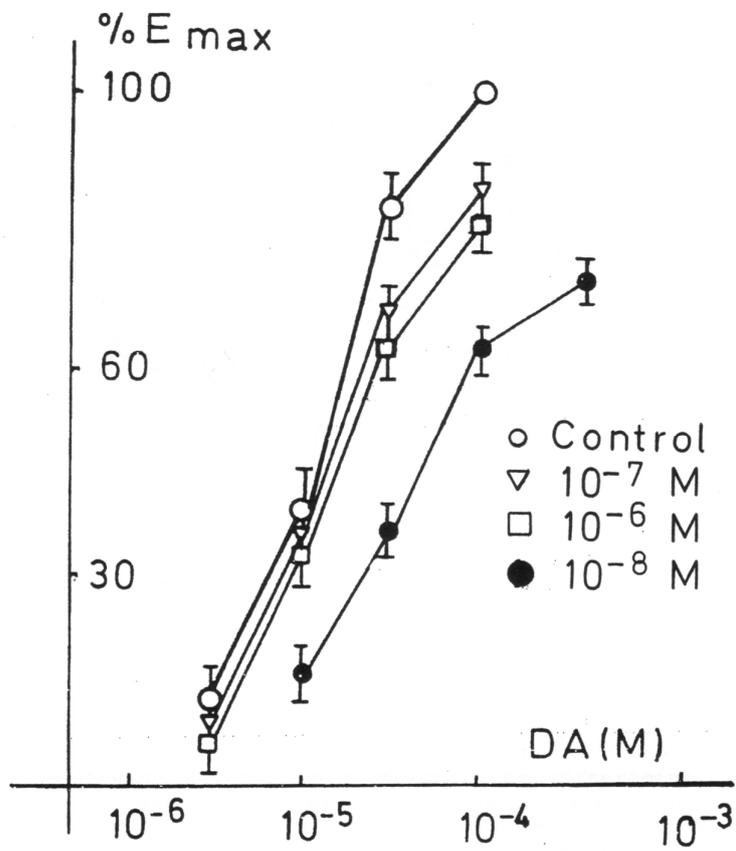


Figura 5.2

Curva dosis efecto a dopamina en presencia de diferentes concentraciones de clorhidrato de lofepramina. La curva dosis-efecto control a dopamina se representa en línea continua. Preparación de conducto deferente aislado de rata incubado en solución de Krebs-Henseleit.

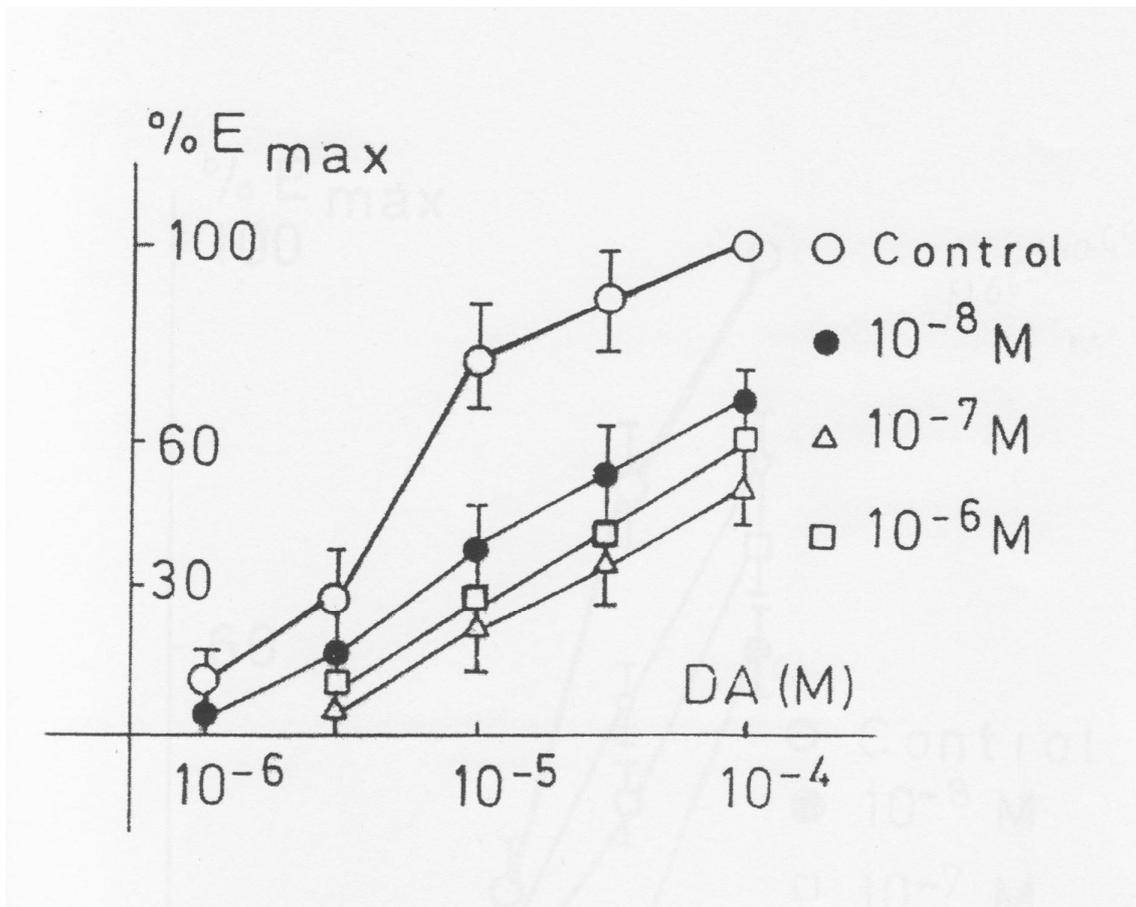


Figura 5.3

Curva dosis-efecto a dopamina en presencia de diversas concentraciones de clorhidrato de Lofepamina. La curva dosis efecto control a dopamina se representa en línea continua. Preparación de conducto deferente aislado de rata incubado en solución de Krebs-Henseleit con cocaína, 17 beta estradiol y propanolol.

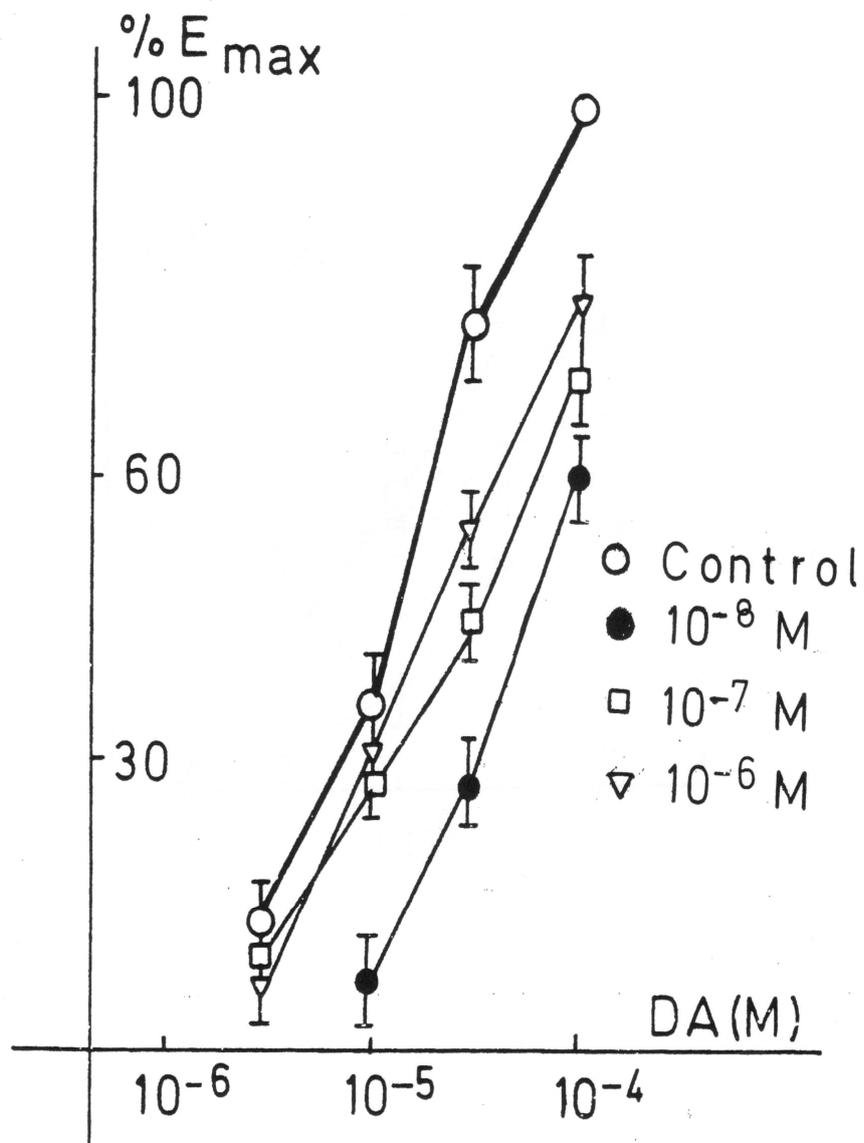


Figura 5.4

Curva dosis-efecto en presencia de diversas concentraciones de melitraceno. Preparación de conducto deferente aislado de rata incubado en solución de Krebs-Henseleit.

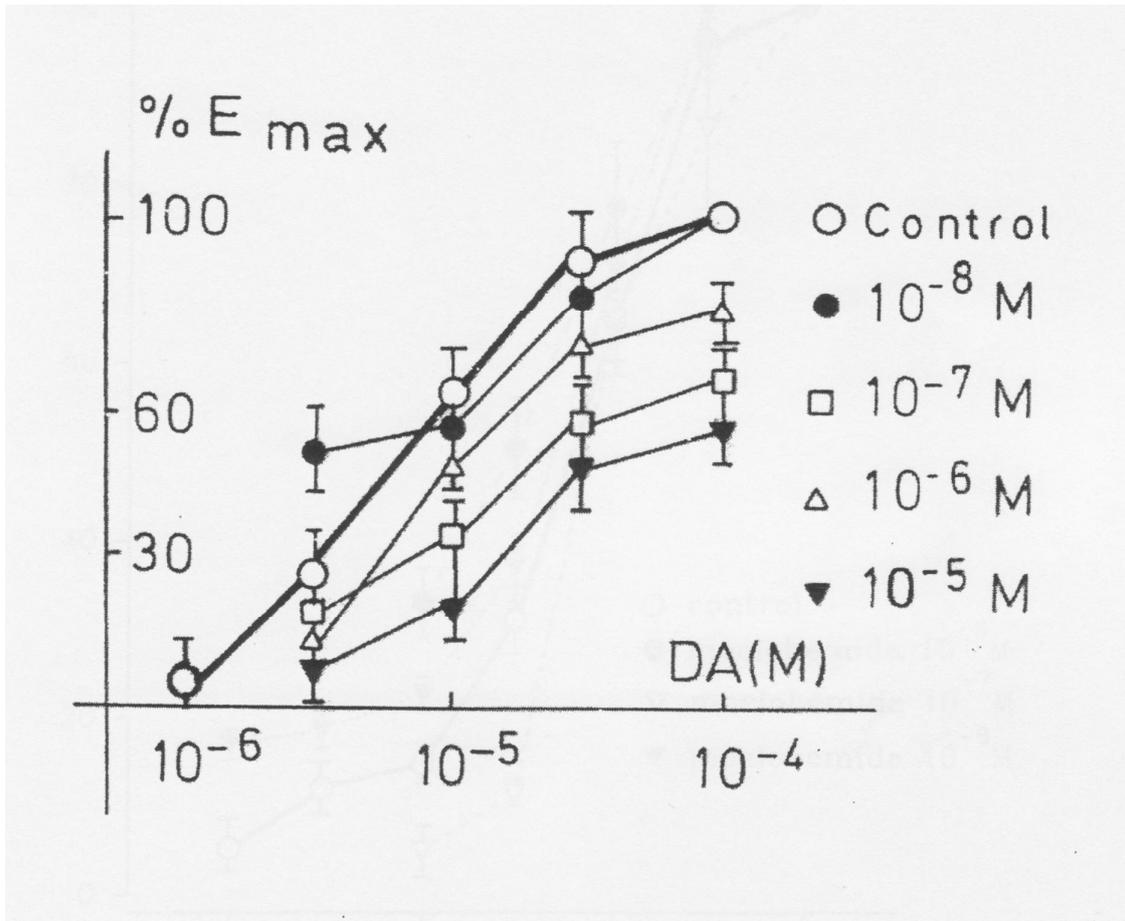


Figura5.5

Curva dosis-efecto en presencia de diversas concentraciones de Melitraceno. Preparación de conducto deferente aislado de rata incubado en solución de Krebs con cocaína, 17 beta estradiol y propanolol.

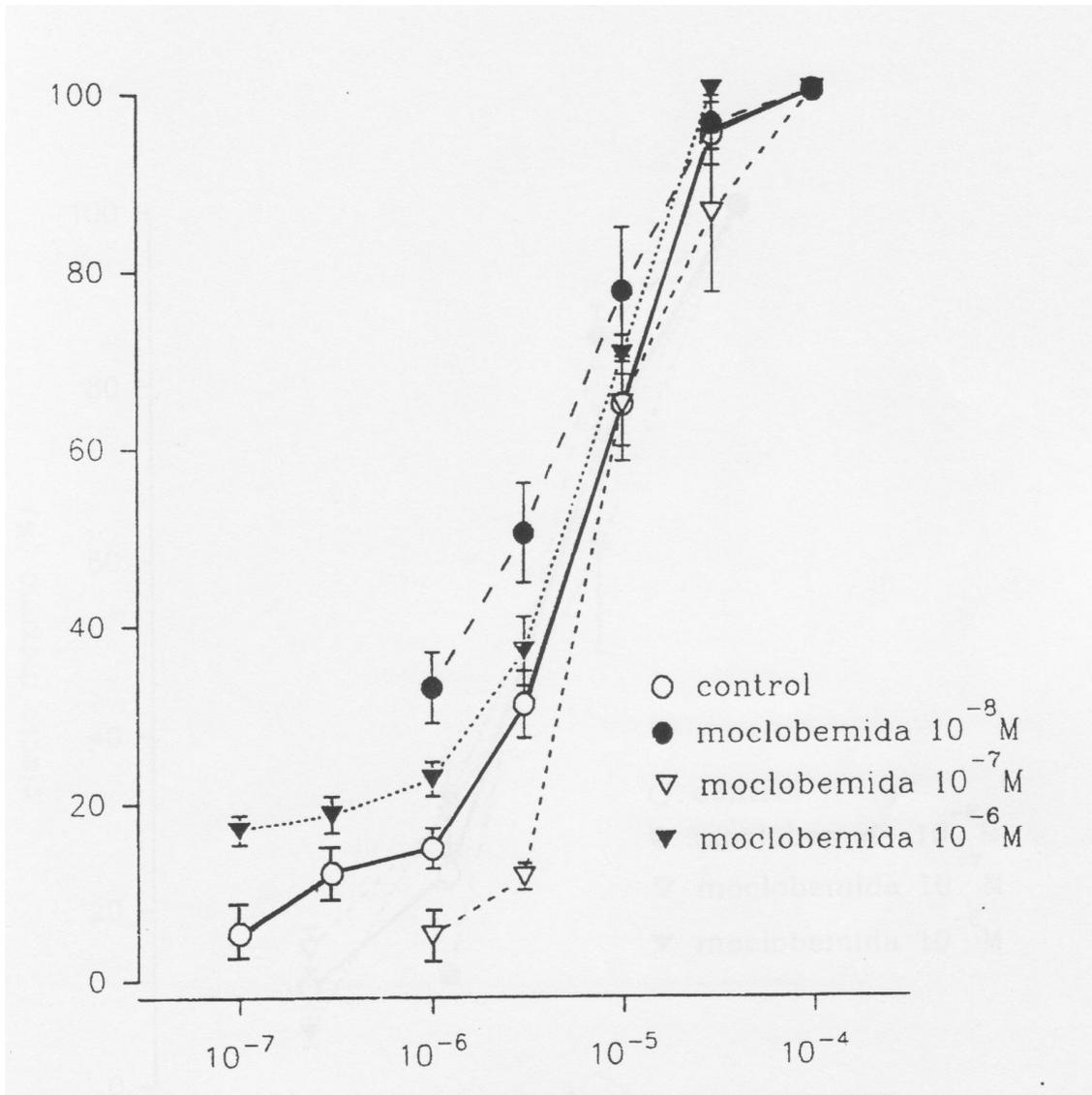


Figura 5.6

Curva dosis-efecto a dopamina en presencia de diversas concentraciones de Moclobemida. Preparación de conducto deferente aislado de rata incubado en solución de Krebs-Henseleit.

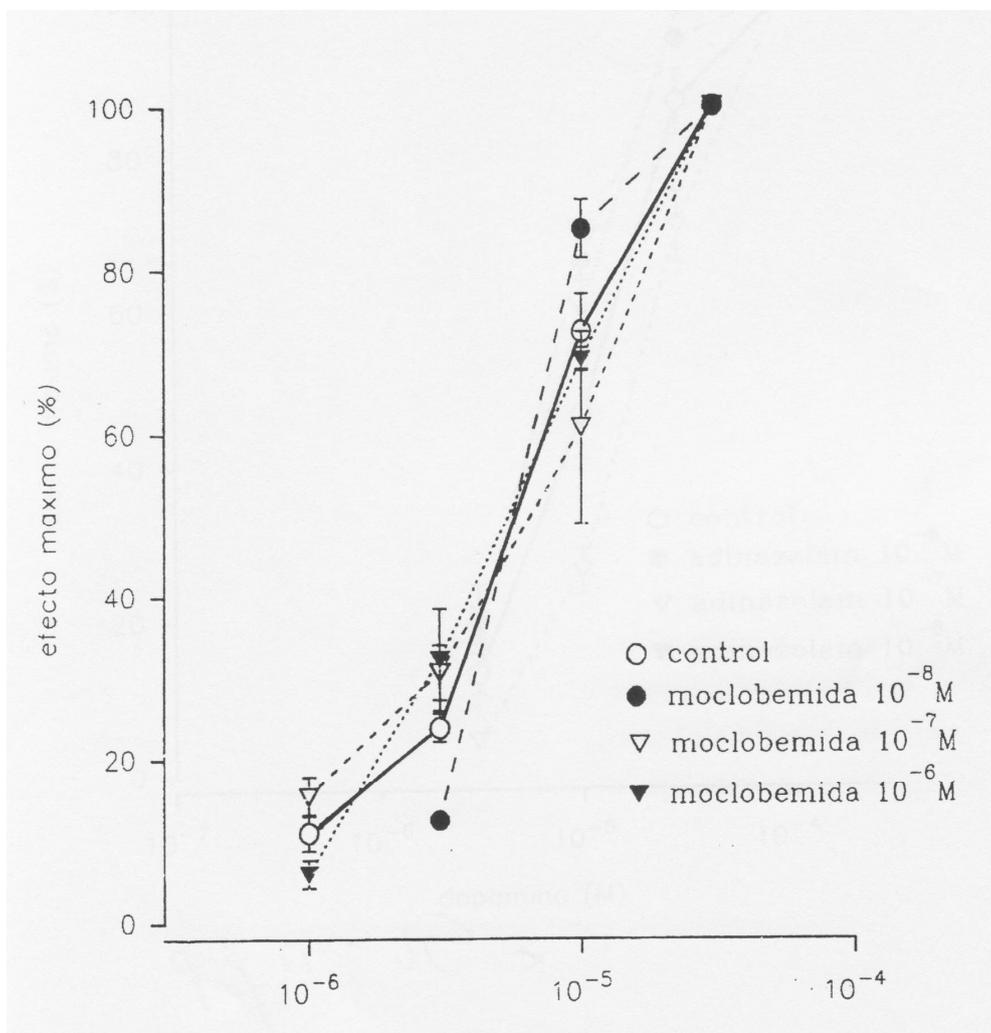


Figura 5.7

Curva dosis-efecto a dopamina en presencia de diferentes concentraciones de Moclobemida. Preparación del conducto deferente aislado de rata incubado en solución de Krebs-Henseleit con cocaína, 17 beta estradiol y propanolol.

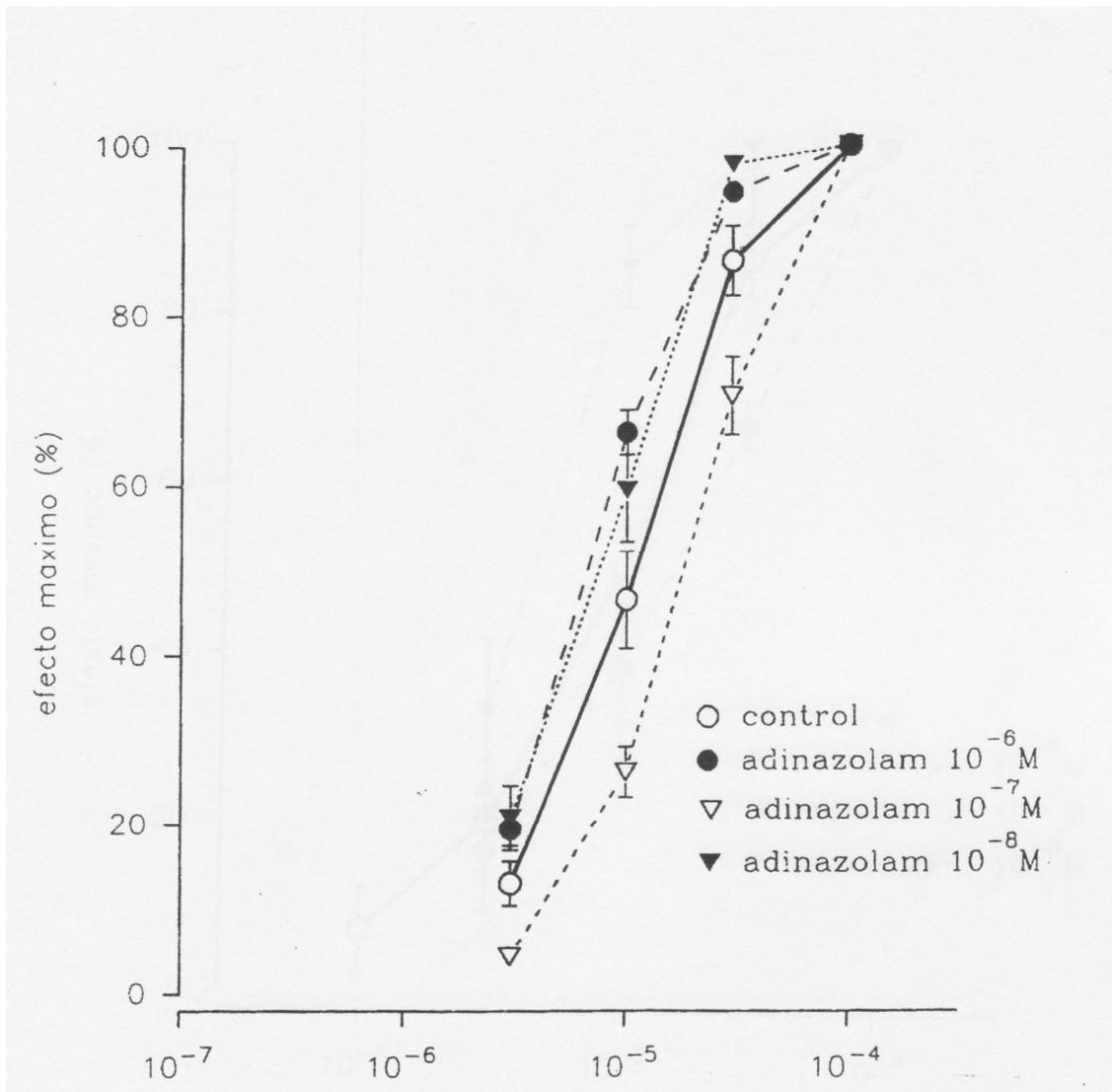


Figura 5.8

Curva dosis-efecto a dopamina en presencia de diversas concentraciones de adinazolam. Preparación del conducto deferente aislado de rata incubado en solución de Krebs-Henseleit.

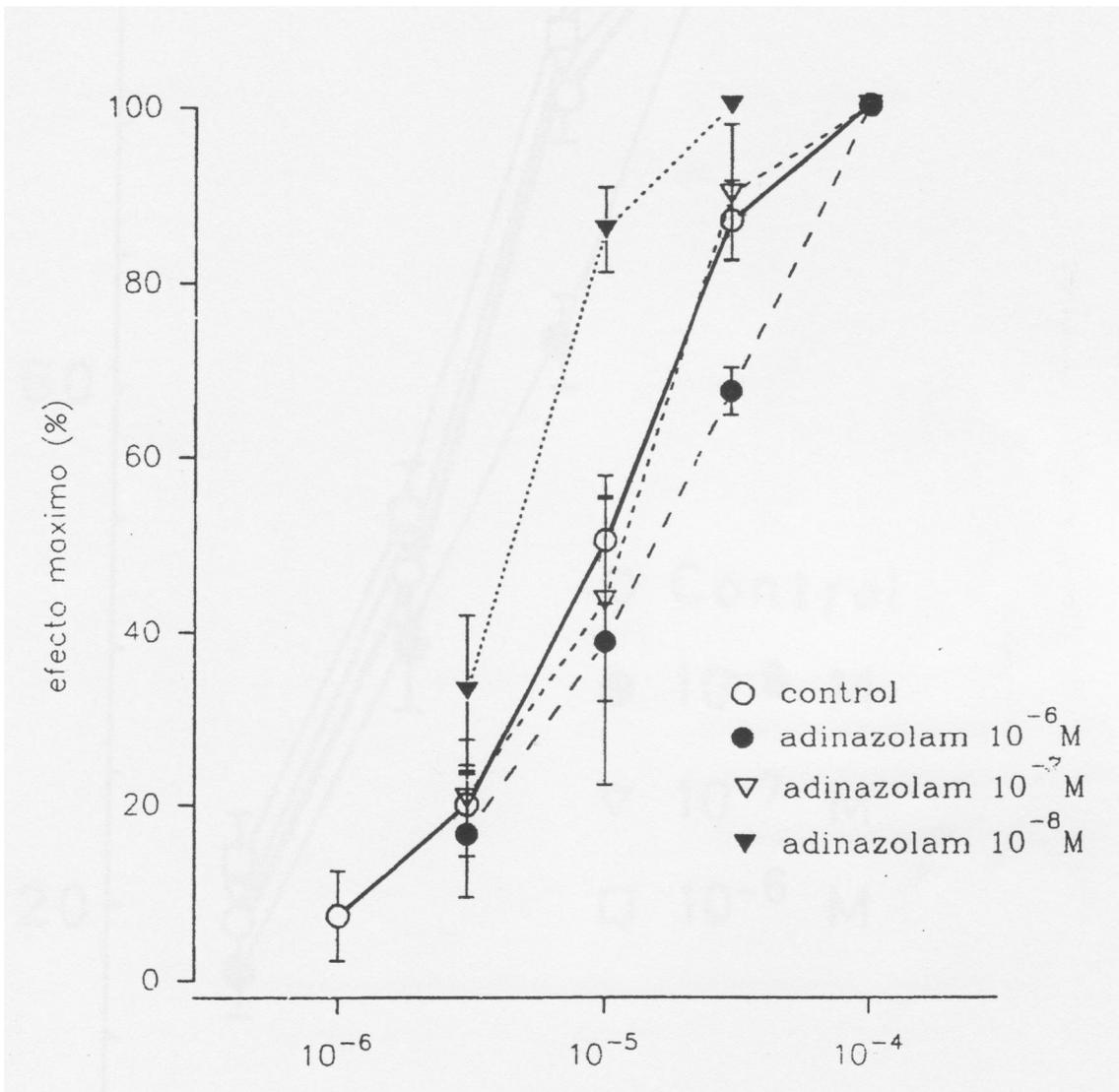


Figura 5.9

Curva dosis-efecto a dopamina en presencia de diversas concentraciones de adinazolam. Preparación de conducto deferente aislado de rata incubado en solución de Krebs-Henseleit con cocaína, 17 beta estradiol y propanolol.

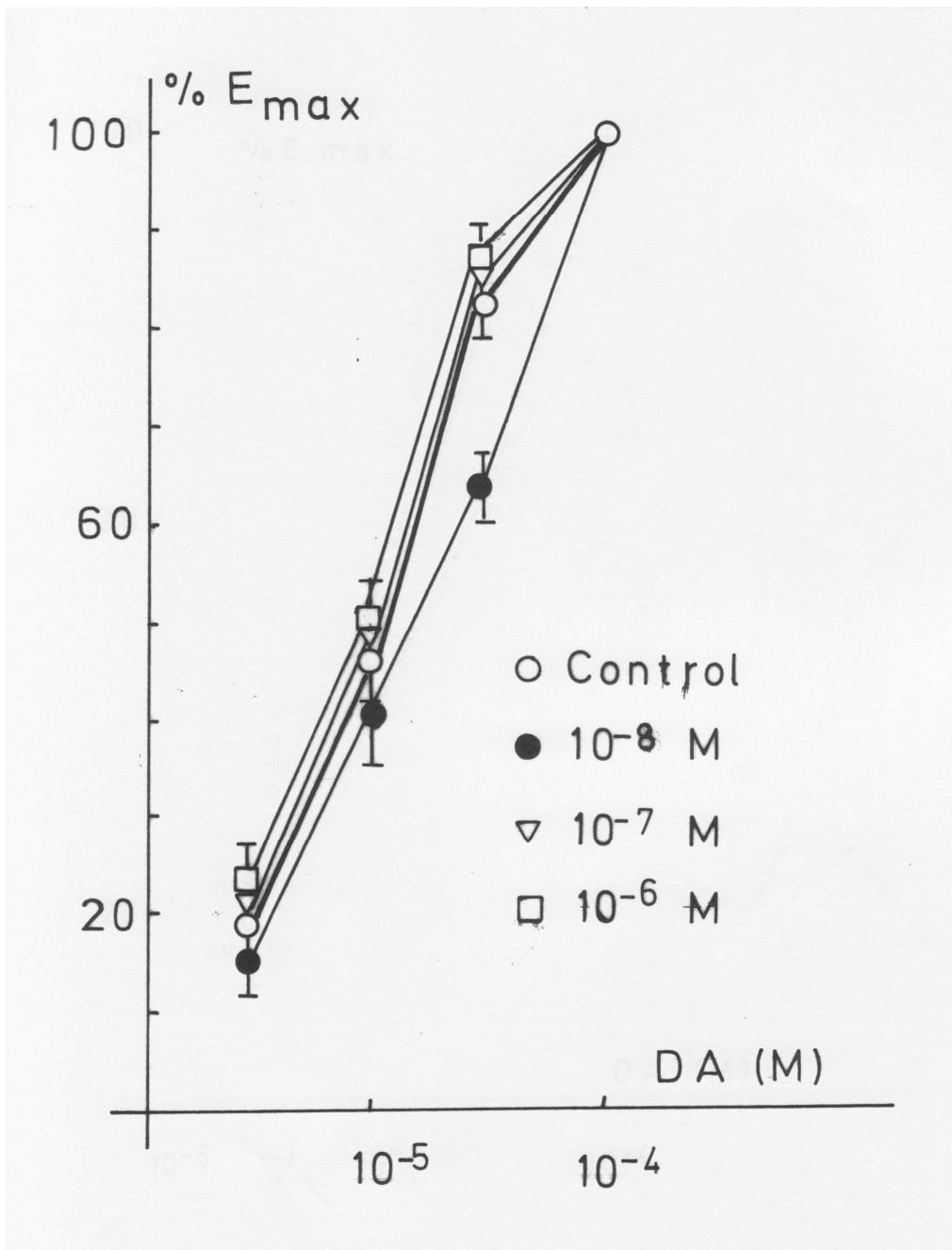


Figura 5.10

Curva dosis-efecto a dopamina en presencia de diversas concentraciones de Clorhidrato de paroxetina. La curva dosis-efecto control a dopamina se representa en línea continua. Preparación del conducto deferente aislado de rata incubado en solución de Krebs-Henseleit.

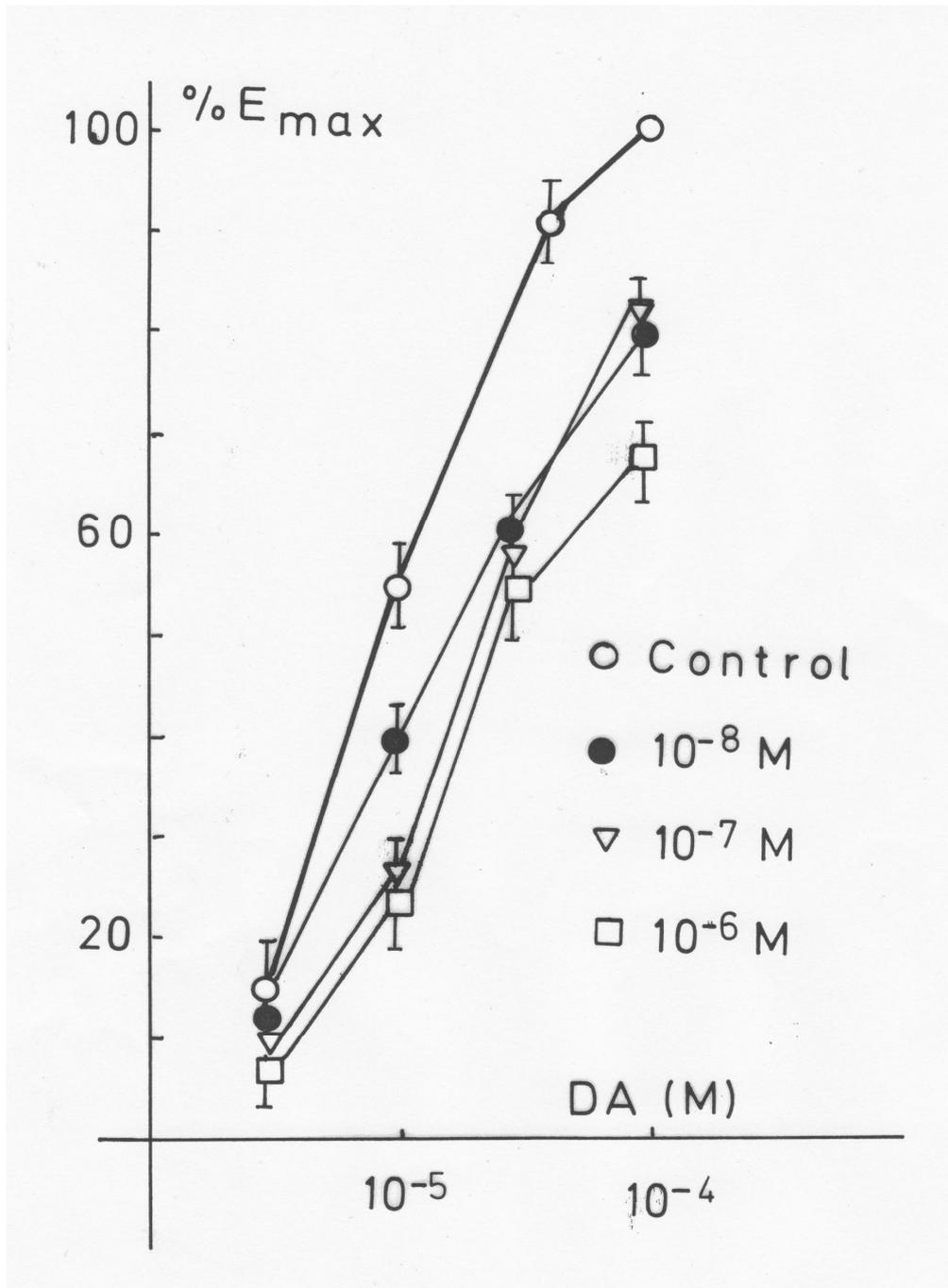


Figura 5.11

Curva dosis-efecto a dopamina en presenciade diversas concentraciones de Clorhidrato de paroxetina. La curva dosis-efecto control a dopamina se representa en linea continua.Preparación de conducto deferente aislado de rata en solución de Krebs-Henseleit con cocaína, 17 beta estradiol y propanolol.

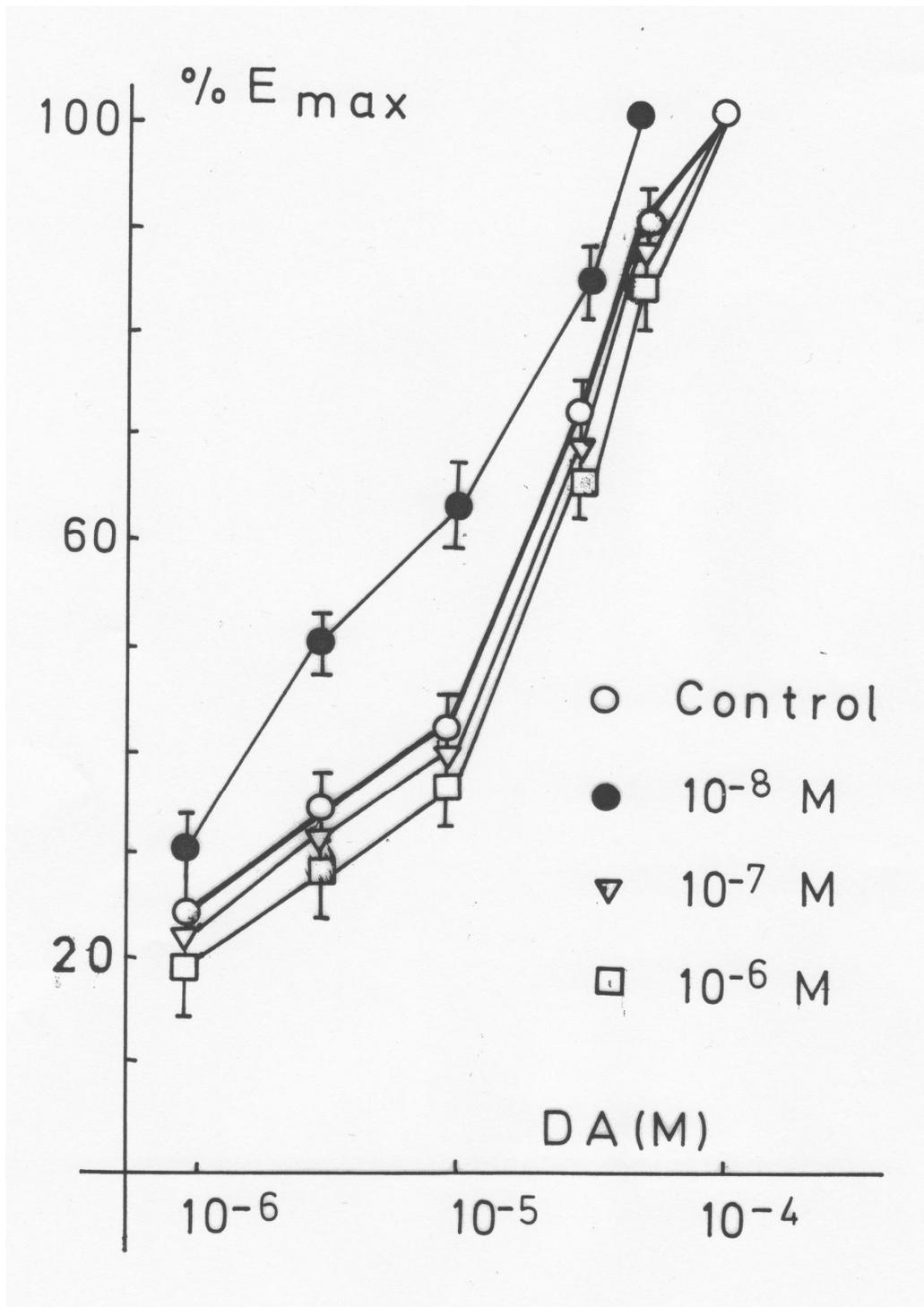


Figura 5.12

Curva dosis-efecto a dopamina en presencia de diversas concentraciones de clorhidrato de sertralina. La curva dosis-efecto control a dopamina se representa en línea continua. Preparación de conducto deferente aislado de rata incubado en solución de Krebs-Henseleit.

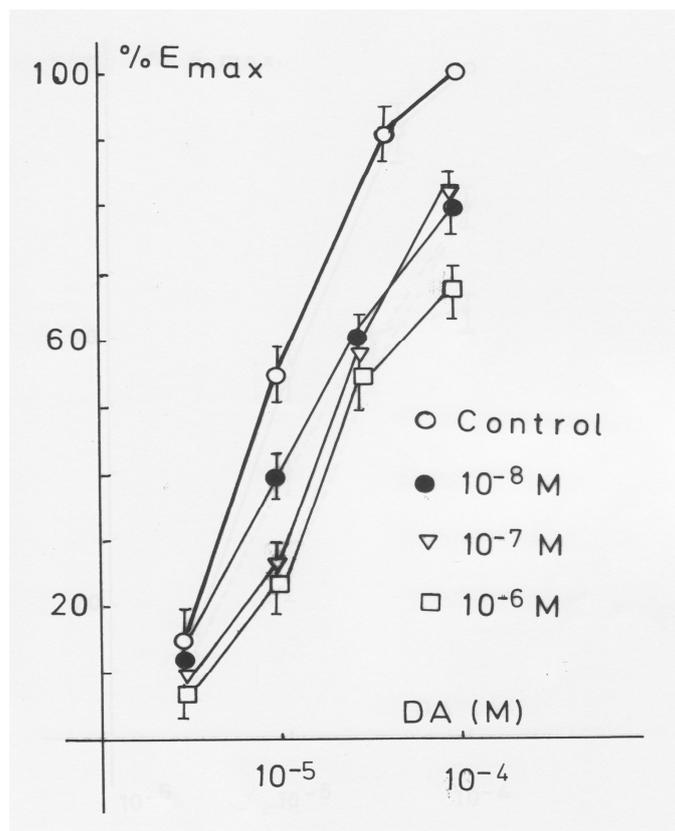


Figura 5.13

Curva dosis-efecto a dopamina en presenciade diversas concentraciones de Clorhidrato de sertralina. La curva dosis-efecto control a dopamina se representa en linea continua.Preparación de conducto deferente aislado de rata en solución de Krebs-Henseleit con cocaína, 17 beta estradiol y propanolol

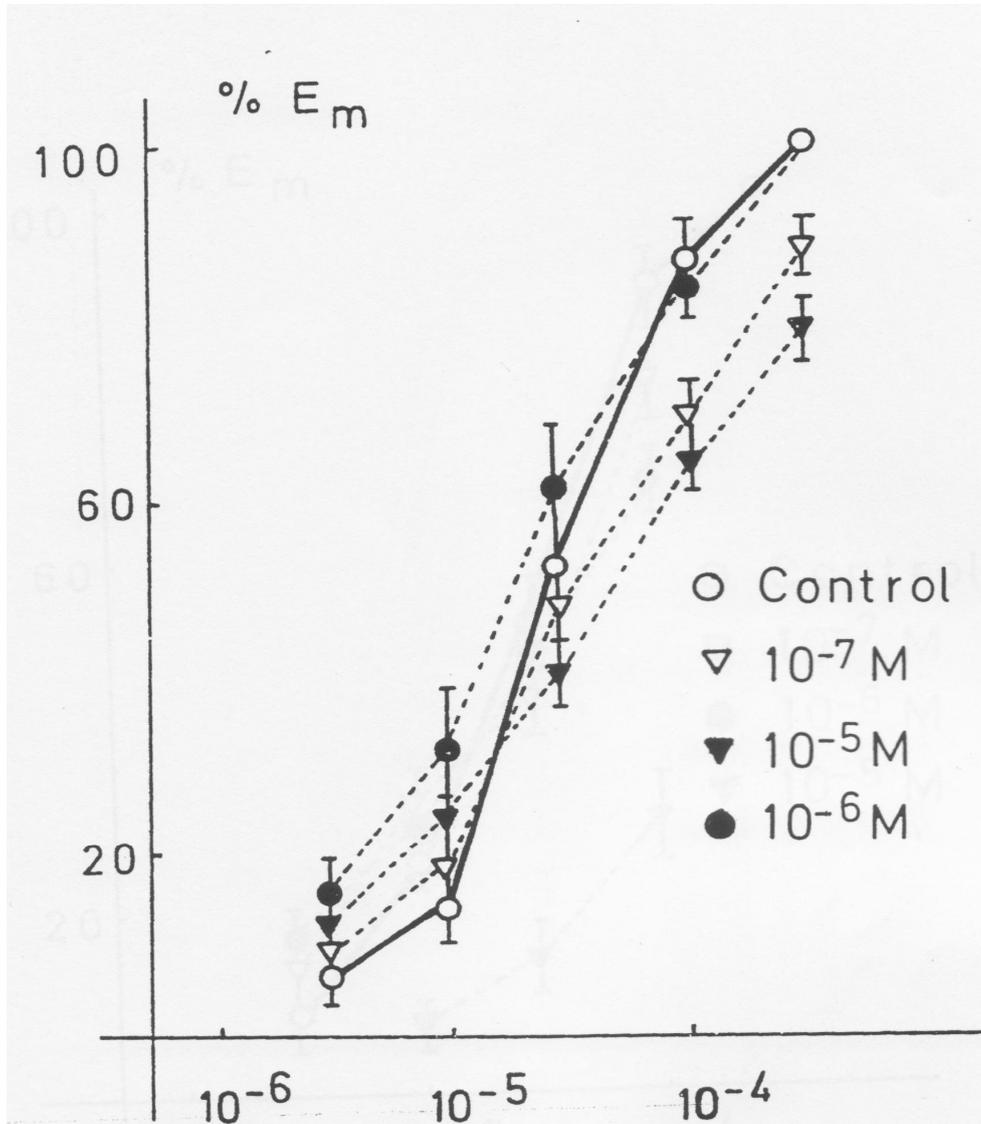


Figura 5.14

Curva dosis-efecto a dopamina en presencia de diversas concentraciones de clorhidrato de venlafaxina. Preparación del conducto deferente aislado de rata en solución de Krebs-Henseleit.

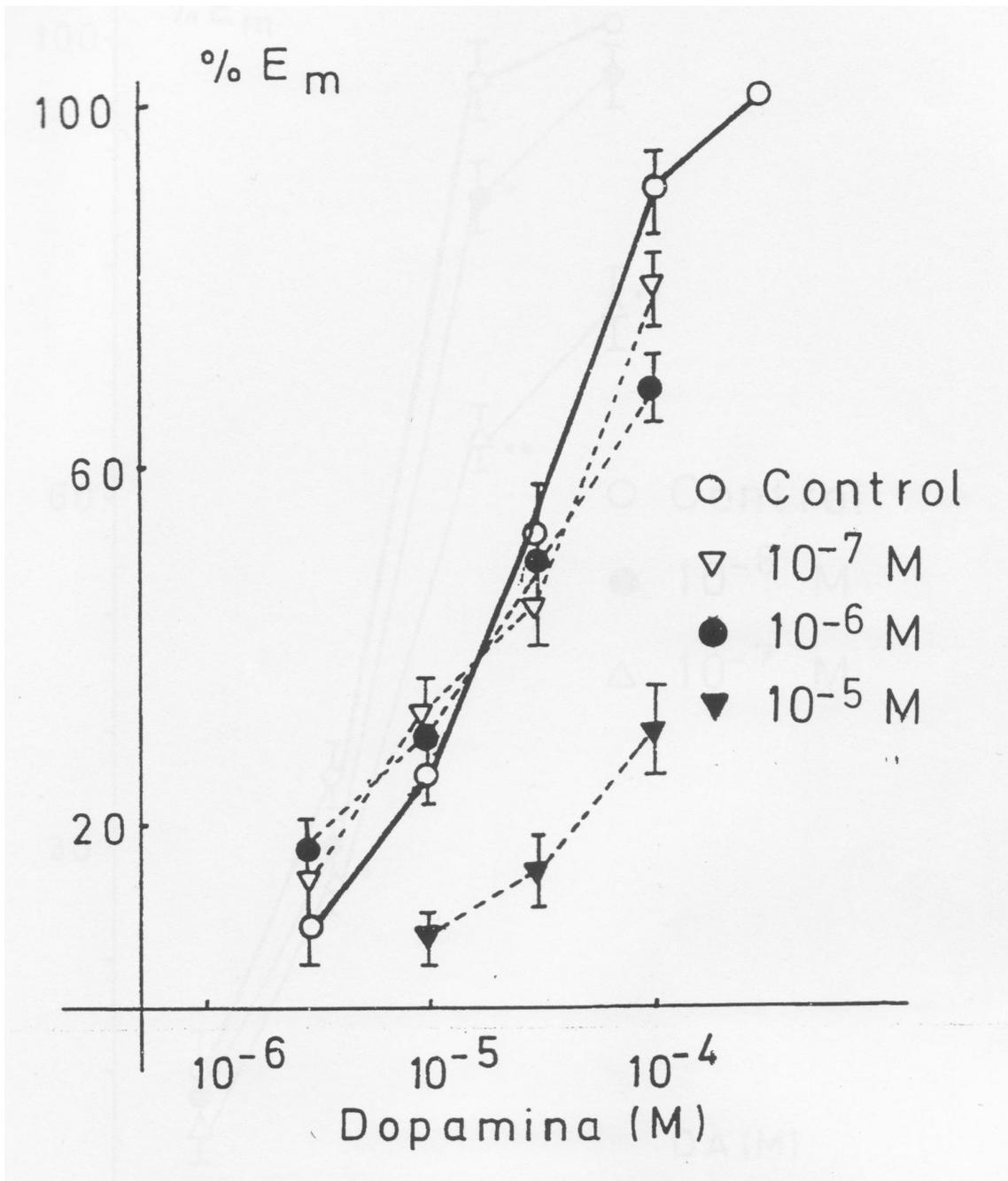


Figura 5.15

Curva dosis-efecto a dopamina en presencia de diversas concentraciones de Clorhidrato de venlafaxina. Preparación del conducto deferente aislado de rata incubado en solución de Krebs-Henseleit con cocaína, 17 beta estradiol y propanolol.

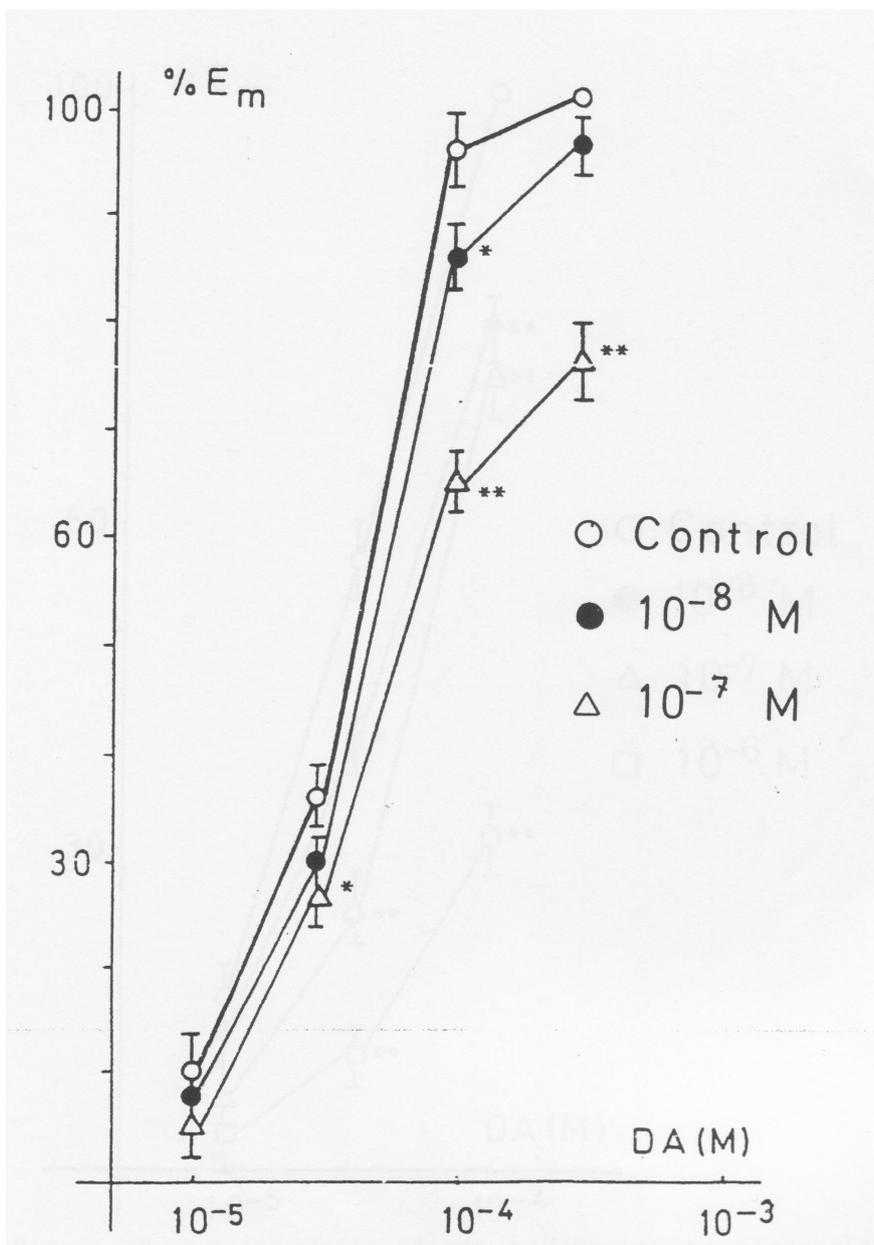


Figura 5.16

Curva dosis-efecto en ausencia y en presencia de diferentes concentraciones de Nortriptilina. Preparación del conducto deferente aislado de rata en solución de Krebs-Henseleit (valores medios \pm E.S.M de al menos 5 experimentos por cada punto de la curva). $P < 0.5$; $P > 0.01$.

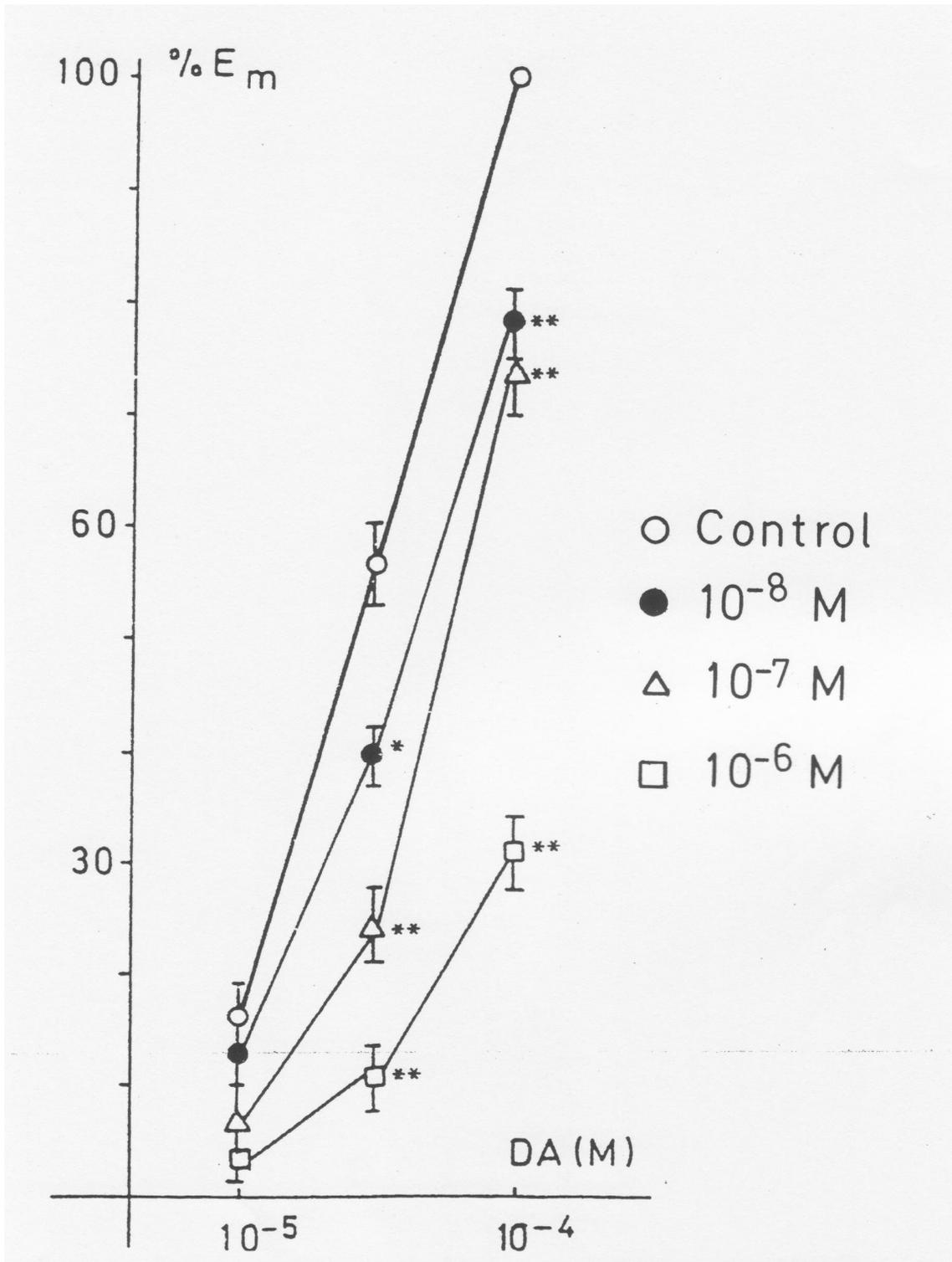


Figura 5.17

Curva dosis-efecto a dopamina en presencia y ausencia de diferentes concentraciones de Nortriptylina. Preparación de conducto deferente aislado de rata incubado en solución Krebs-Henseleit con cocaína, 17 beta estradiol y propanolol.

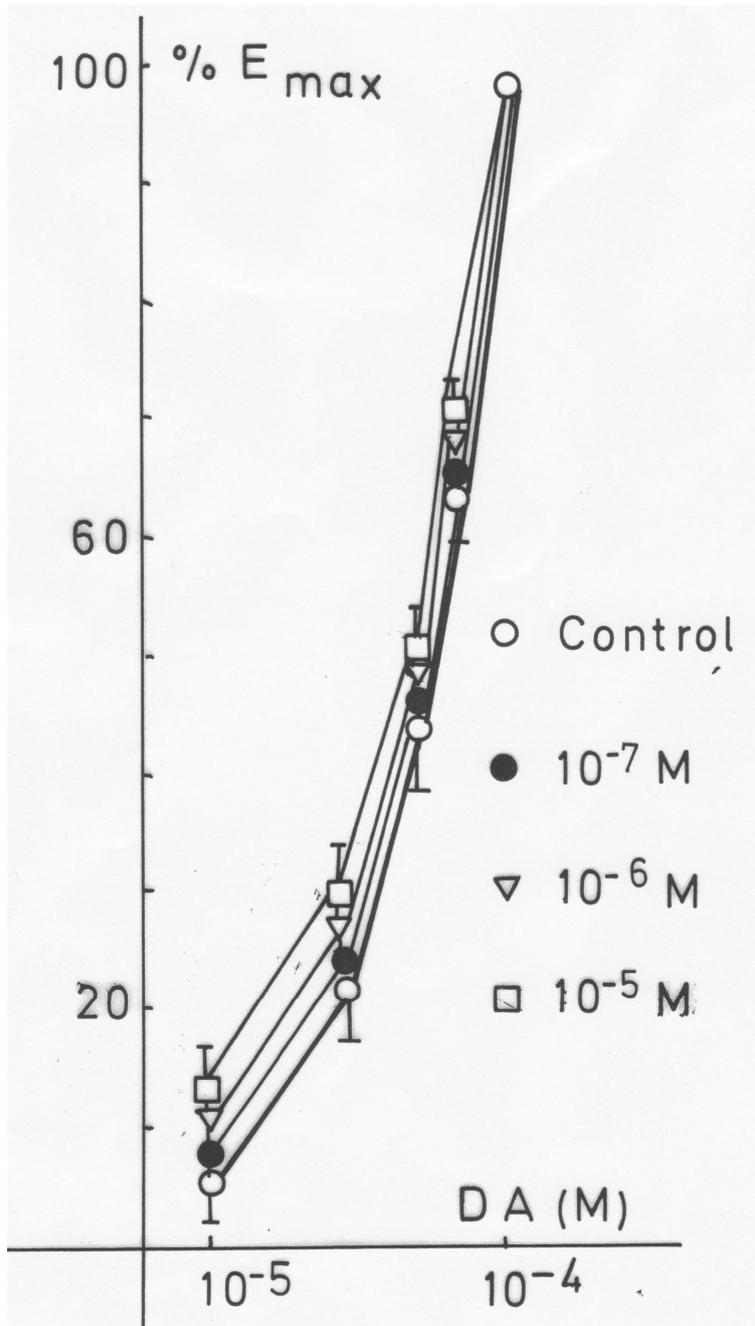


Figura 5.18

Curva dosis-efecto a dopamina en presencia de diversas concentraciones de citalopram. Preparación del conducto deferente aislado de rata en solución de Krebs-Henseleit.

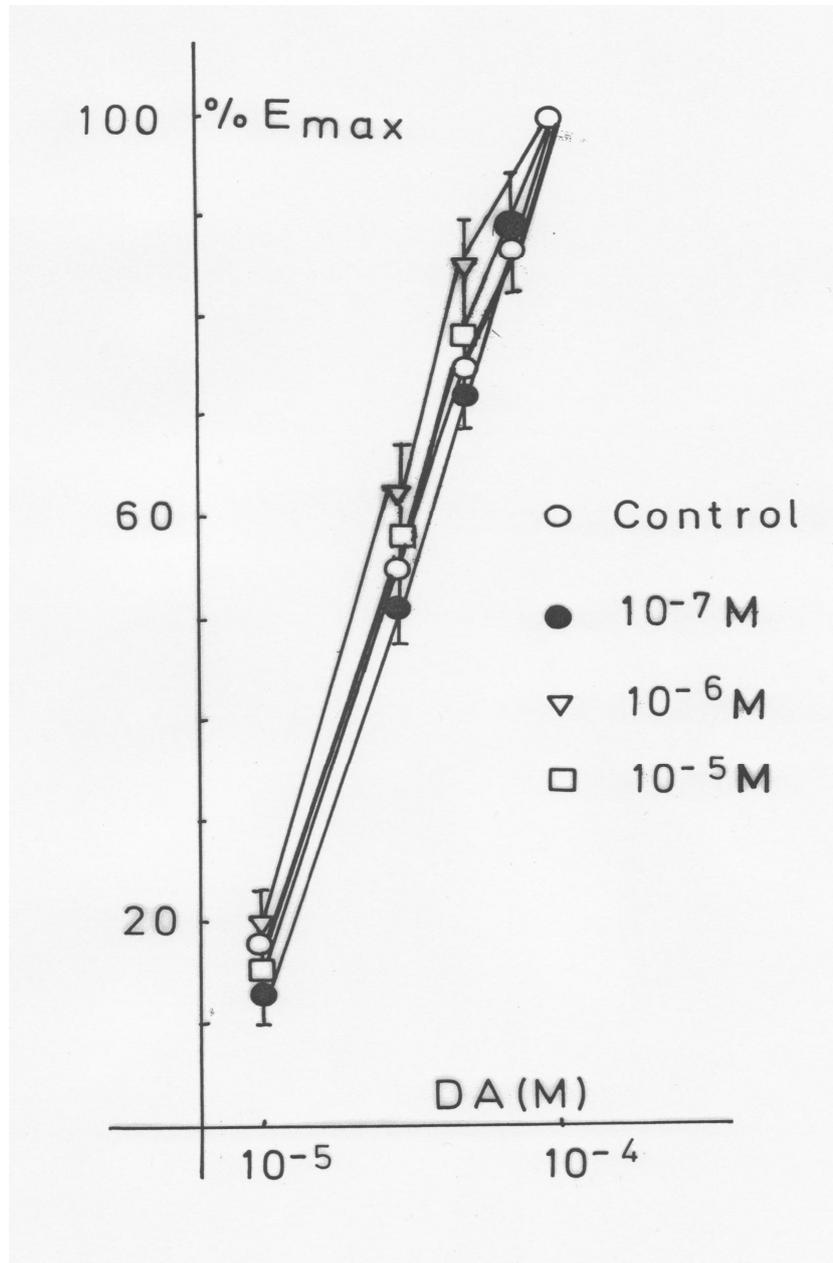


Figura 5.19

Curva dosis efecto a dopamina de diversas concentraciones de citalopram. La curva dosis-efecto control a dopamina se representa en línea continua. Preparación de conducto deferente aislado de rata incubado en solución de Krebs-Henseleit con cocaína, 17 beta estradiol y propanolol.

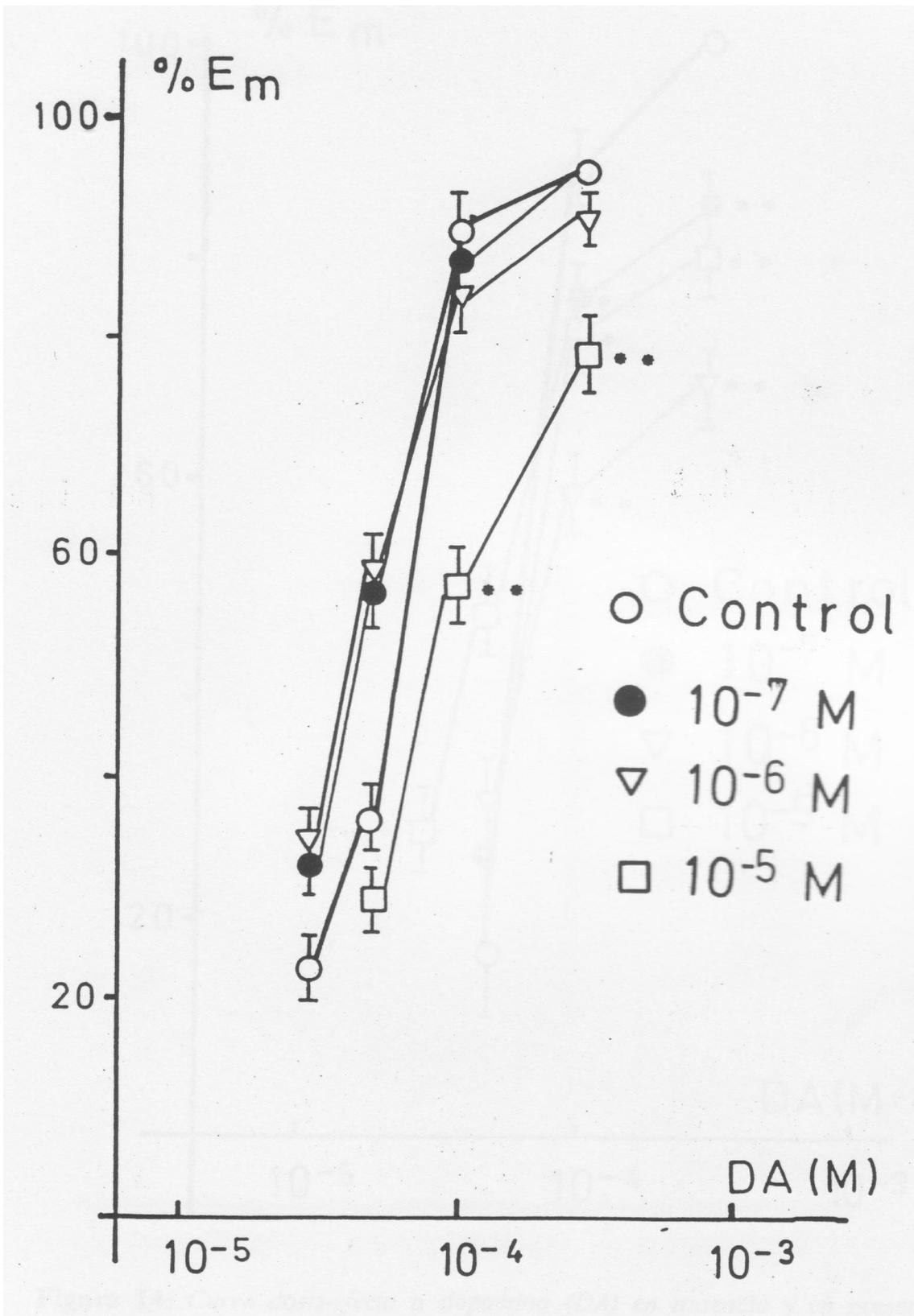


Figura 5.20

Curva dosis-efecto a dopamina (DA) en ausencia y presencia de diferentes concentraciones de mesilato de Reboxetina. Preparación de conducto deferente aislado de rata incubado en solución de Krebs. Henseleit.

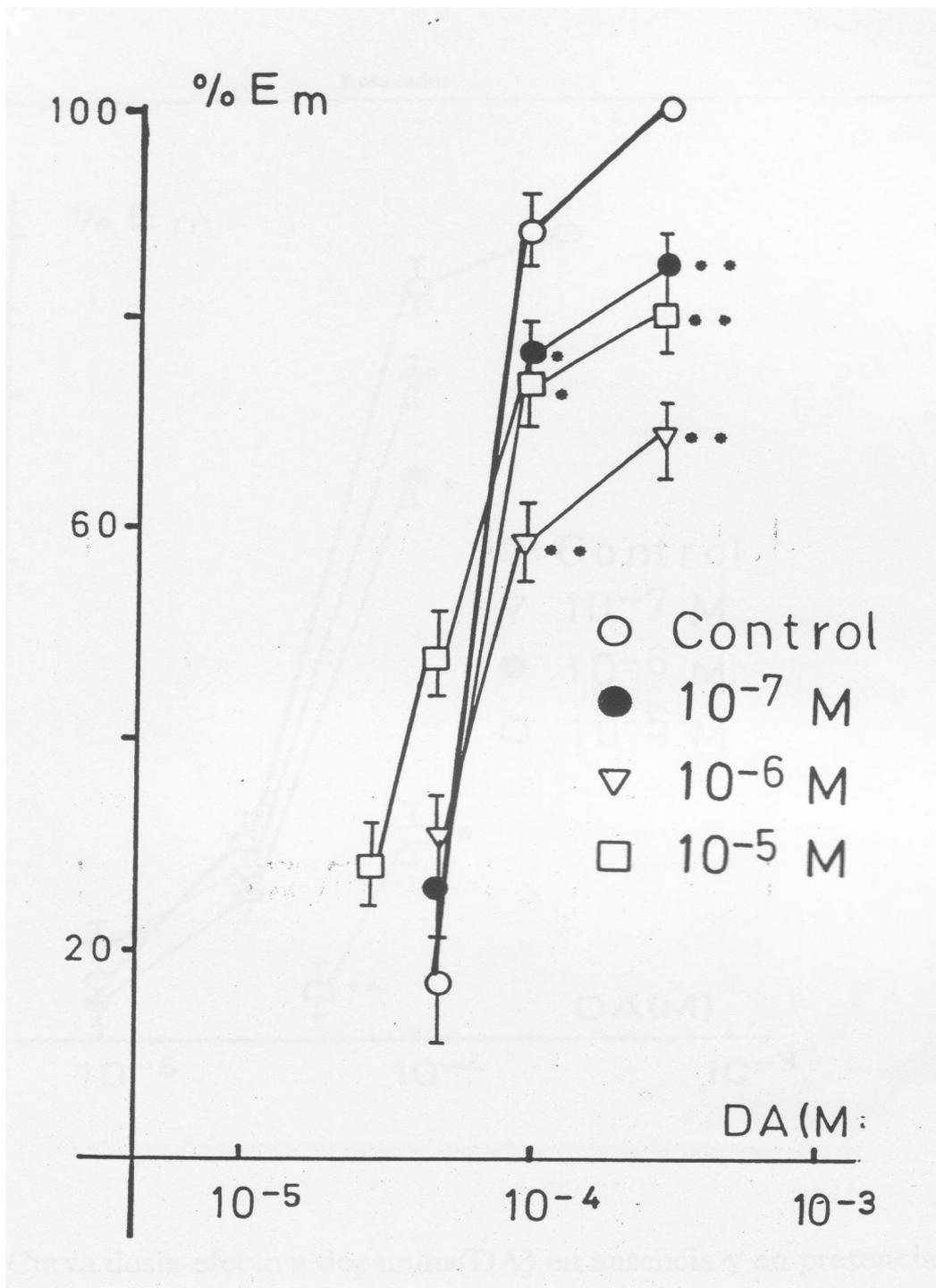


Figura 5.21

Curva dosis-efecto a dopamina (DA) en ausencia y presencia de diferentes concentraciones de mesilato de Reboxetina. Preparación de conducto deferente aislado de rata incubado en solución de Krebs-Henseleit conteniendo cocaína 17 beta estradiol y propanolol.

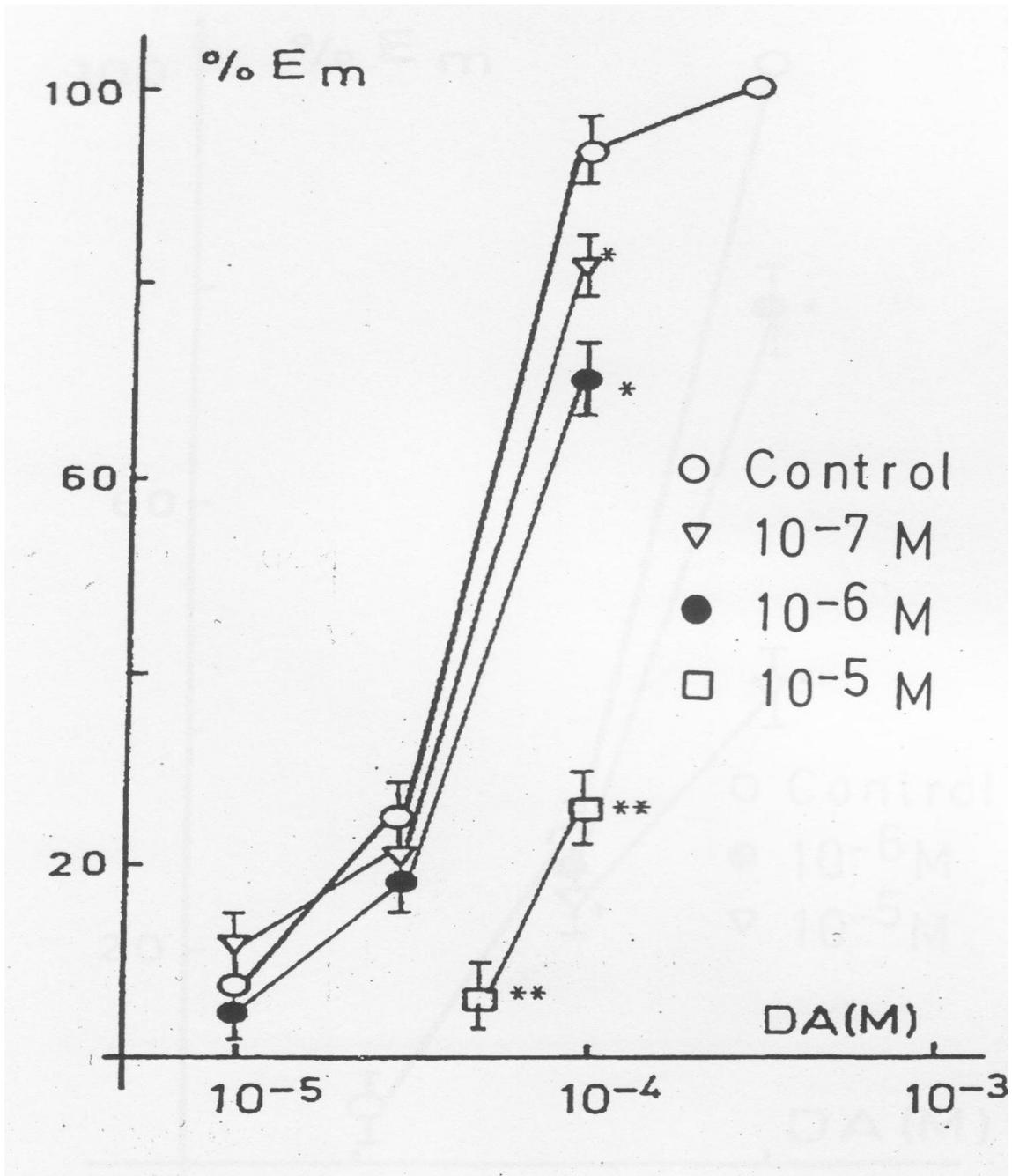


Figura 5.22

Curva dosis-efecto a Dopamina (DA) en ausencia y presencia de diferentes concentraciones de Clorhidrato de Nefazodona. Preparación de conducto deferente aislado de rata incubado en solución de Krebs-Henseleit.

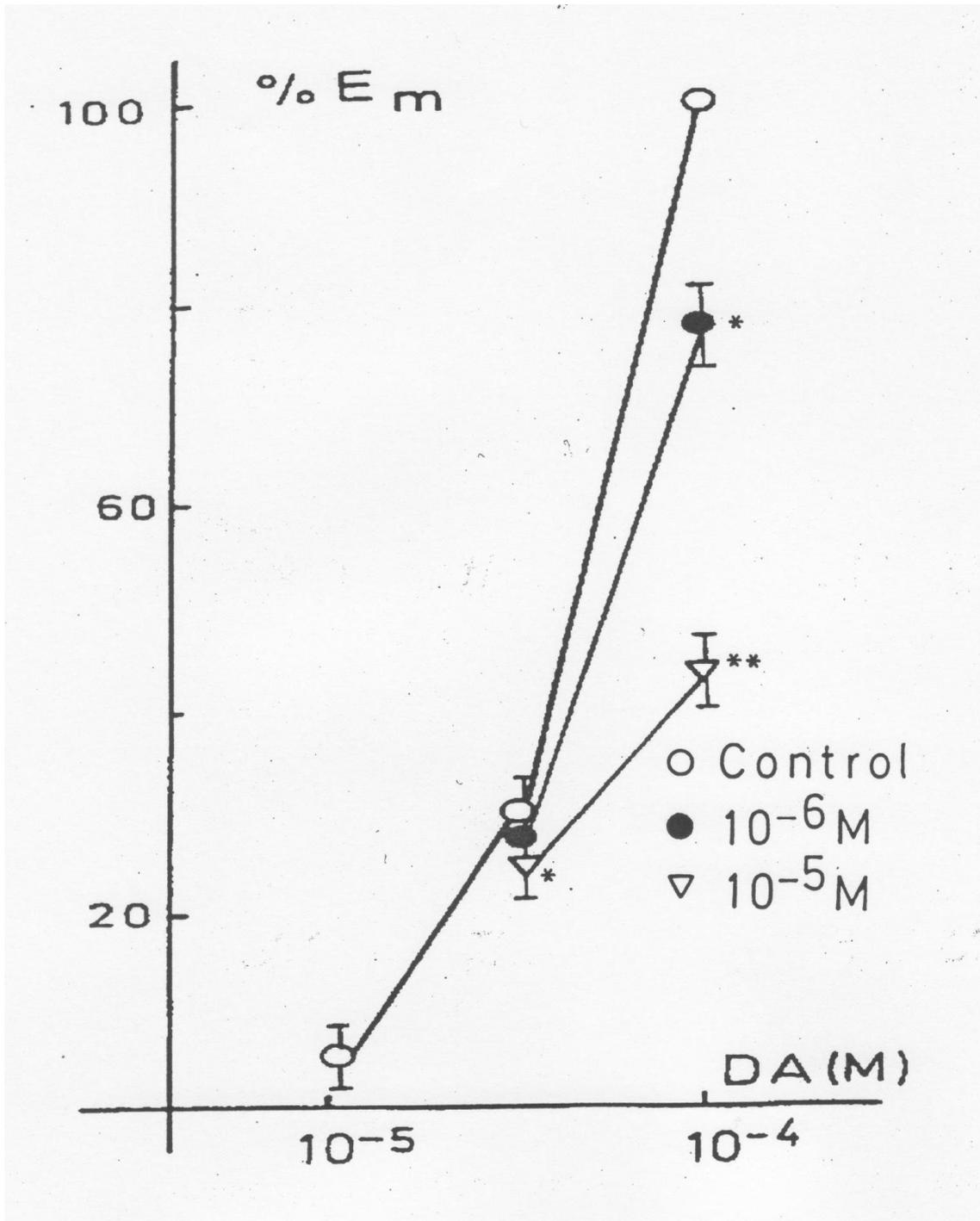


Figura 5.23

Curva dosis-efecto a dopamina (DA) en ausencia y en presencia de diferentes concentraciones de Clorhidrato de Nefazodona. Preparación de conducto deferente aislado de rata incubado en solución de Krebs-Henseleit conteniendo cocaína, 17 beta estradiol y propanolol.

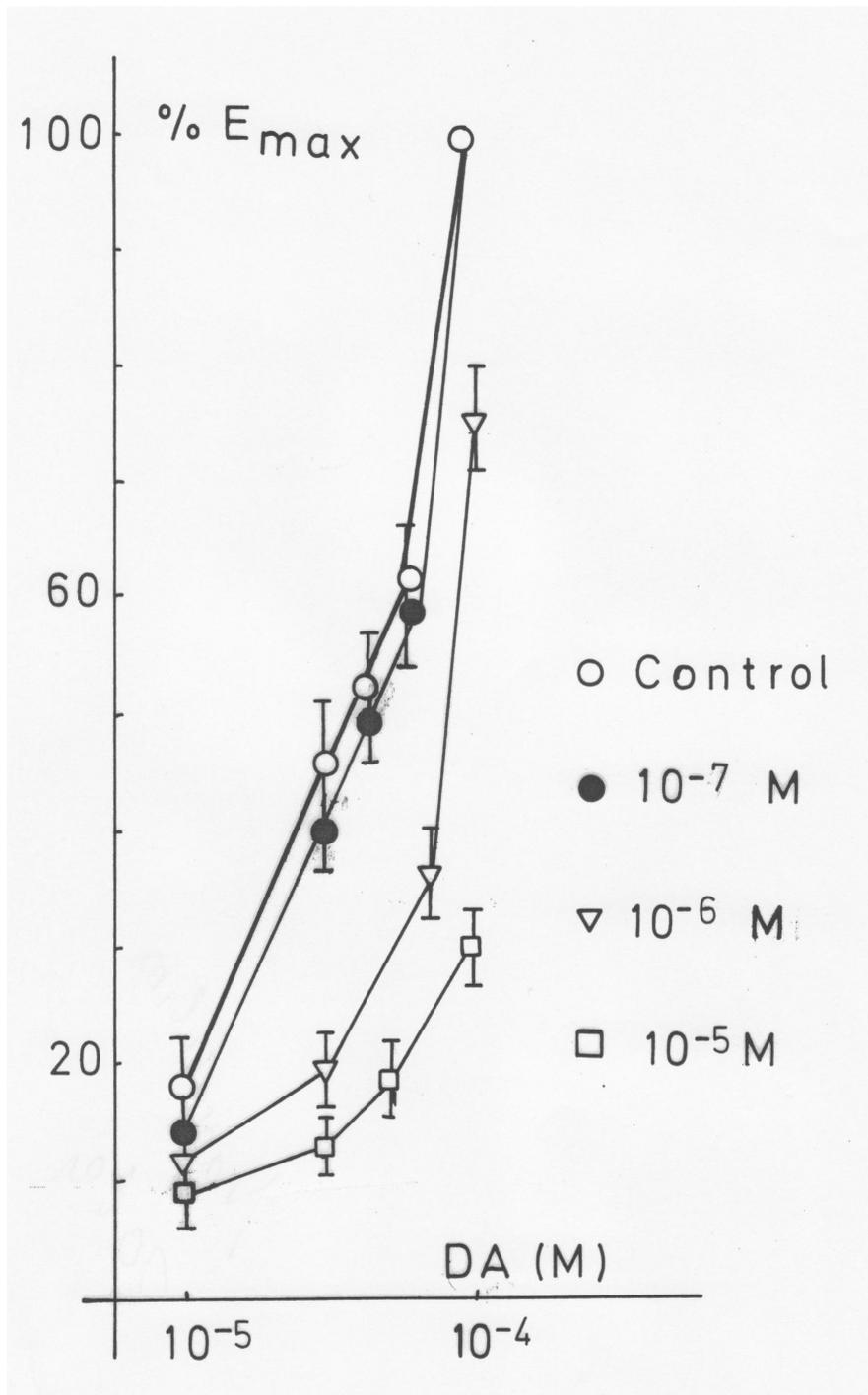


Figura 5.24

Curva dosis-efecto a Dopamina (DA) en ausencia y presencia de diferentes concentraciones de Maprotilina. Preparación de conducto deferente aislado de rata incubado en solución de krebs-Henseleit.

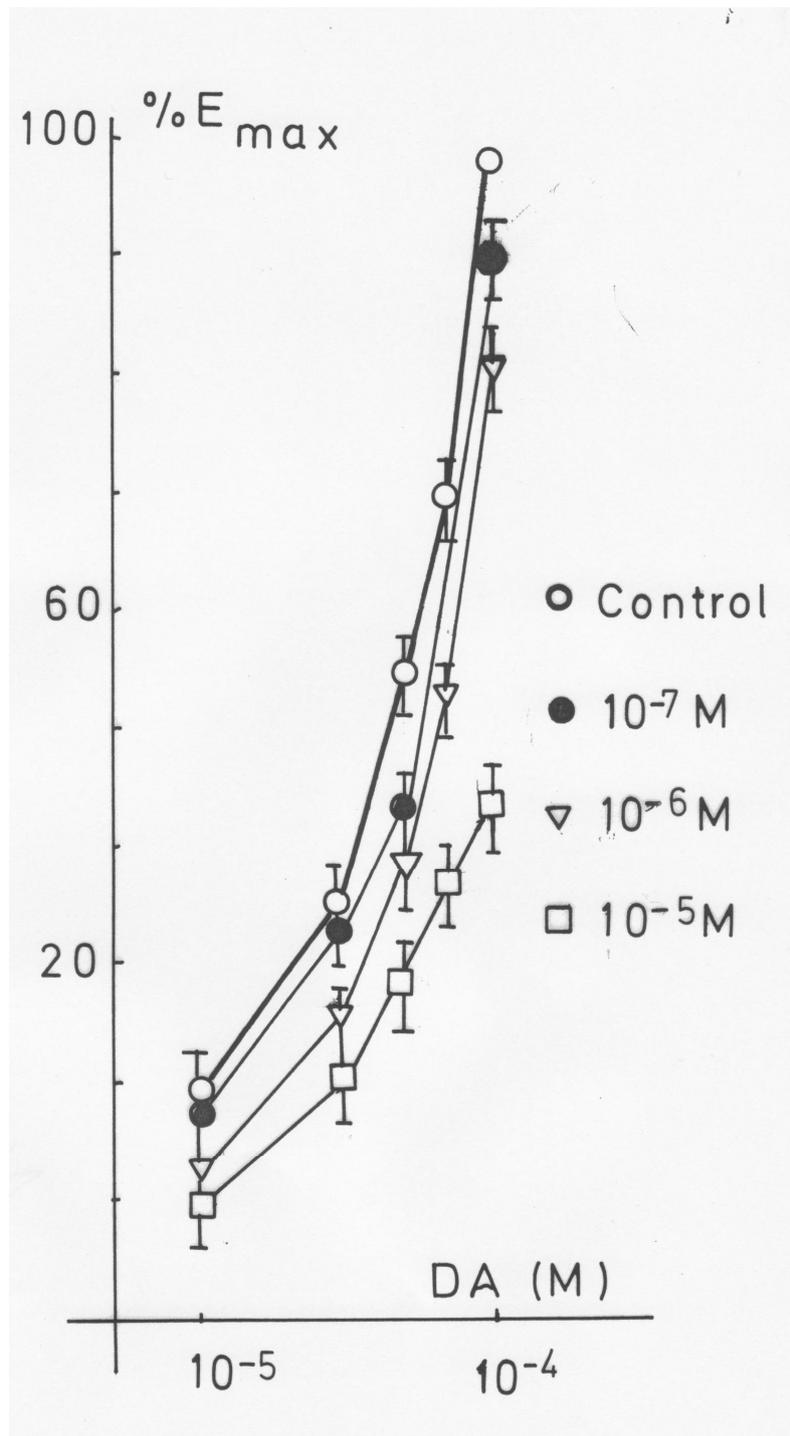


Figura 5.25

Curva dosis-efecto a dopamina (DA) en ausencia y en presencia de diferentes concentraciones de Maprotilina. Preparación de conducto deferente aislado de rata incubado en solución de Krebs-Henseleit conteniendo cocaína, 17 beta estradiol y propanolol.

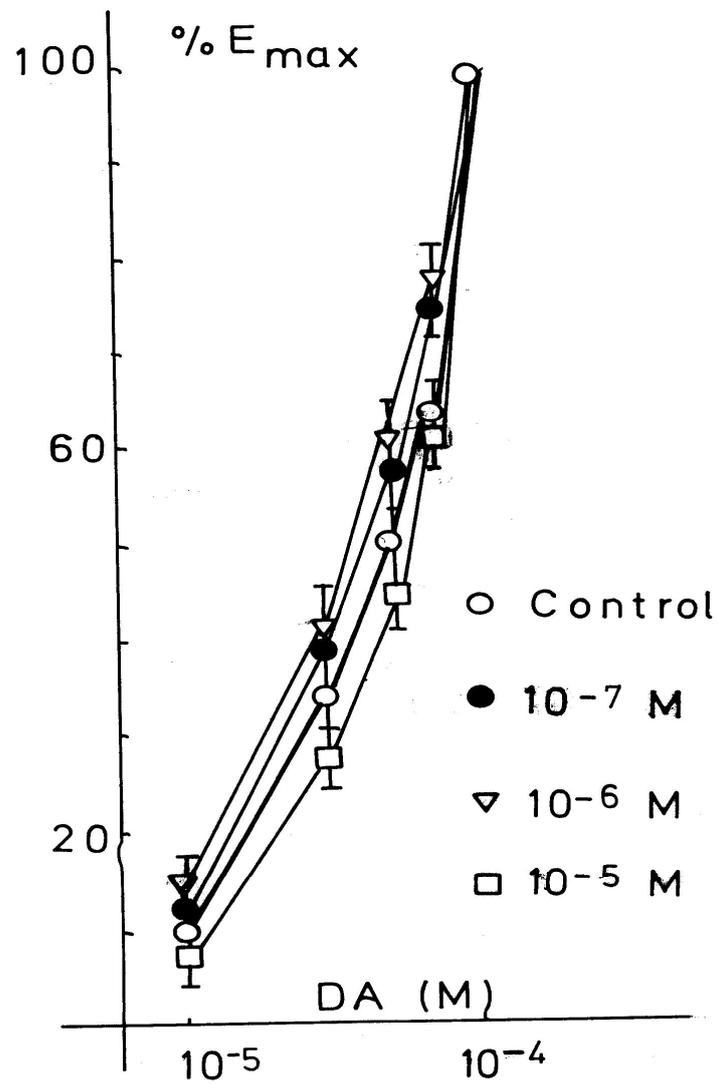


Figura 5.26

Curva dosis-efecto a dopamina en presencia de diversas concentraciones de clorhidrato de amineptina. Preparación del conducto deferente aislado de rata en solución de krebs-Henseleit.

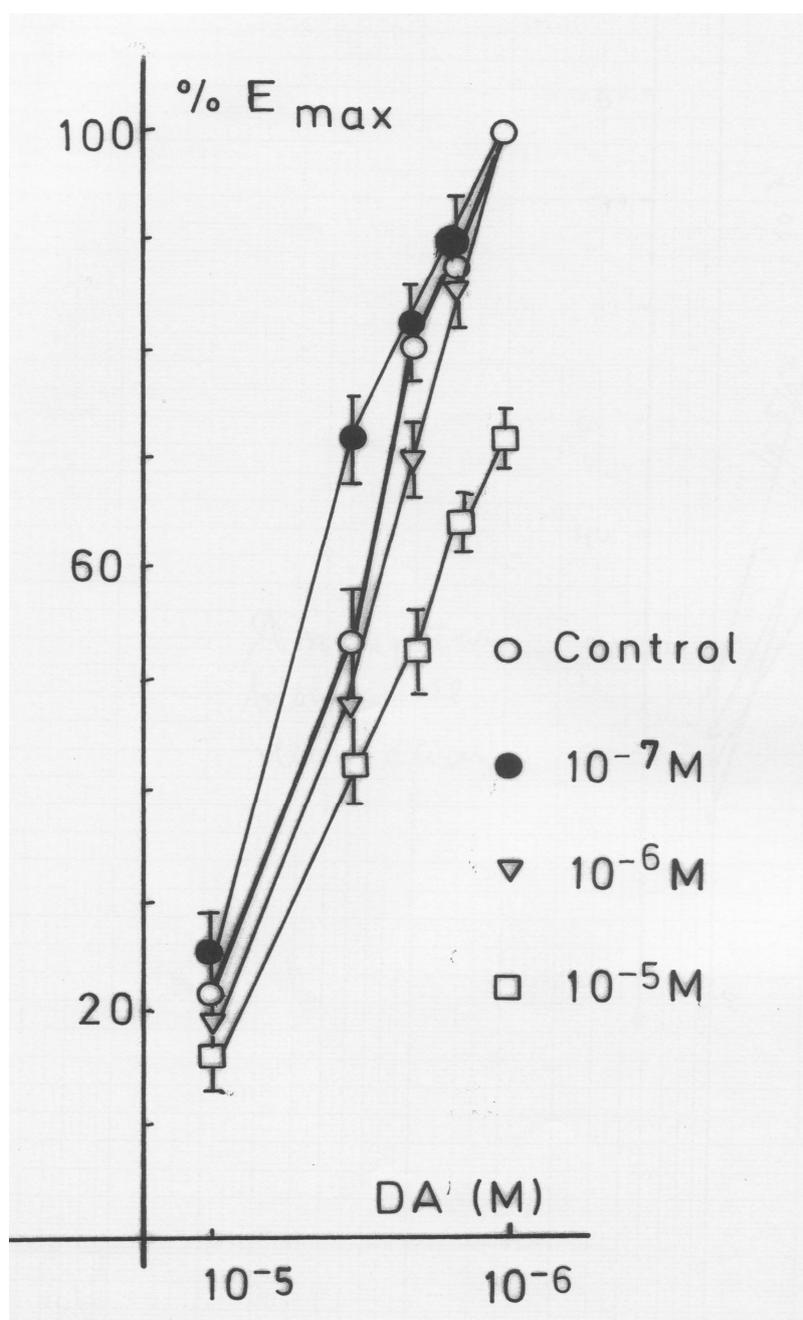


Figura 2.27

Curva dosis-efecto a dopamina en presencia de diversas concentraciones de Clorhidrato de amineptina. Preparación del conducto deferente aislado de rata incubado en solución de Krebs-Henseleit con cocaína, 17 beta estradiol y propanolol.

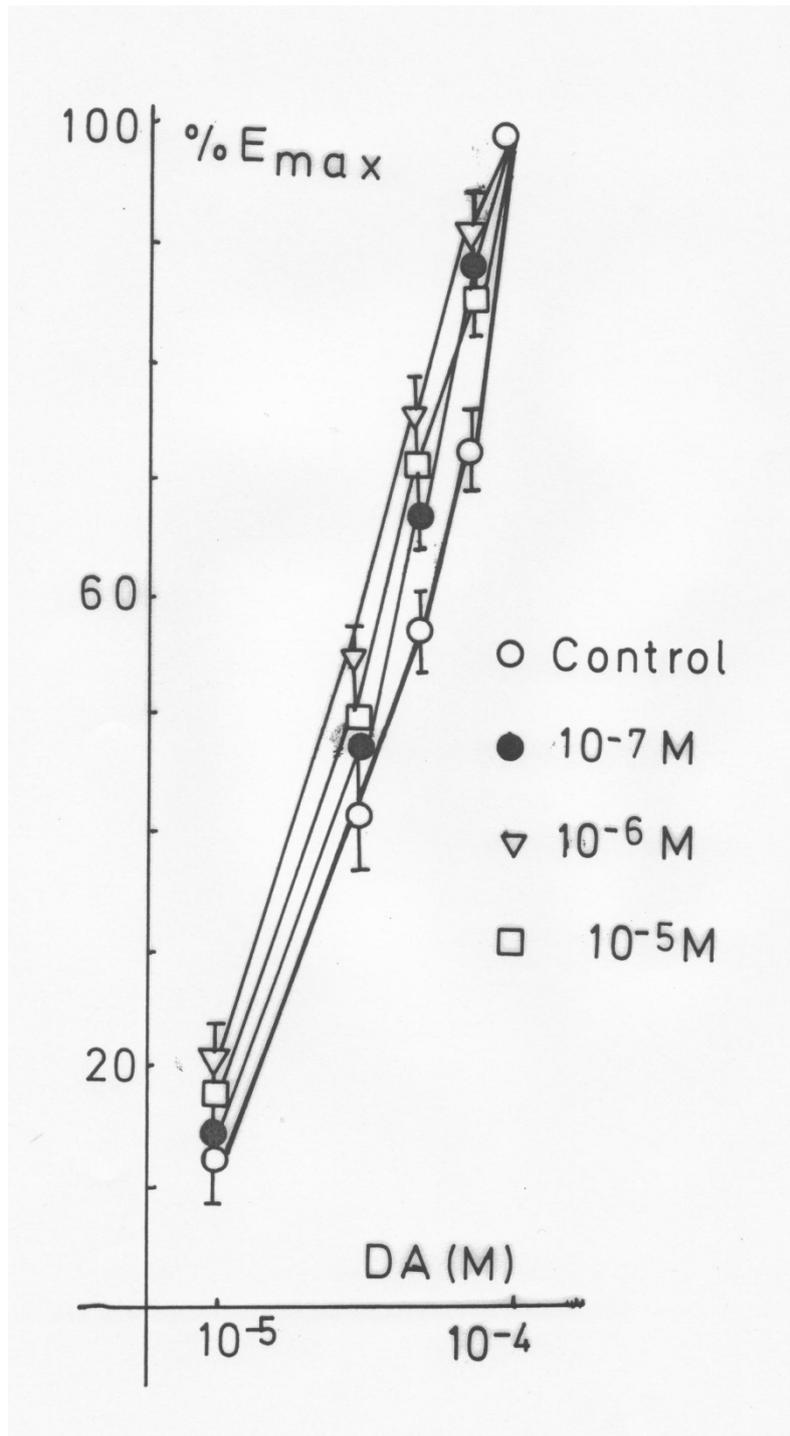


Figura 5.28

Curva dosis-efecto en ausencia y en presencia de diferentes concentraciones de Maleato de nomifensina. Preparación del conducto deferente aislado de rata incubado en solución de krebs-Henseleit.

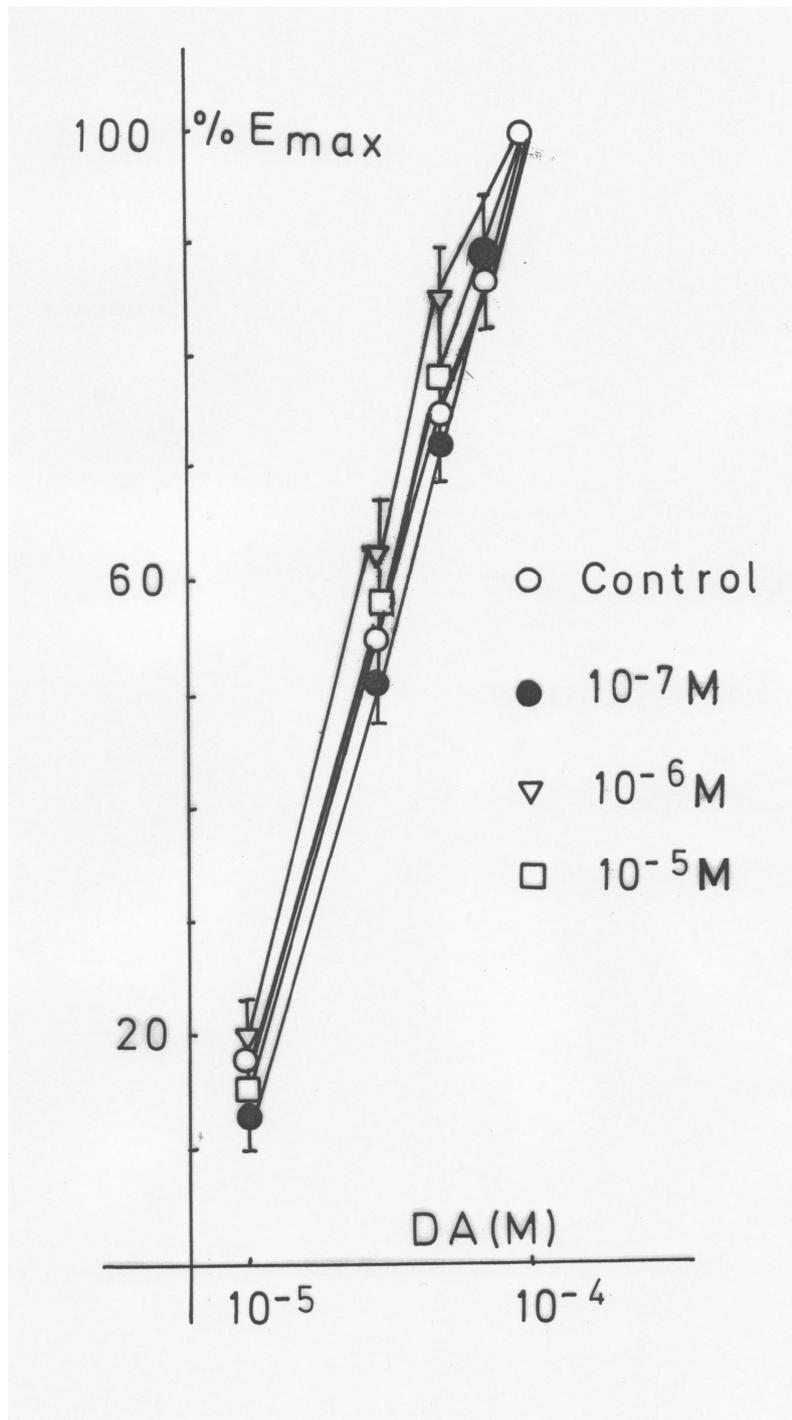


Figura 5.29

Curva dosis-efecto a dopamina (DA) en ausencia y presencia de diferentes concentraciones de Maleato de nomifensina. Preparación de conducto deferente aislado de rata incubado en solución de Krebs-Henseleit conteniendo cocaína 17 beta estradiol y propanolol.

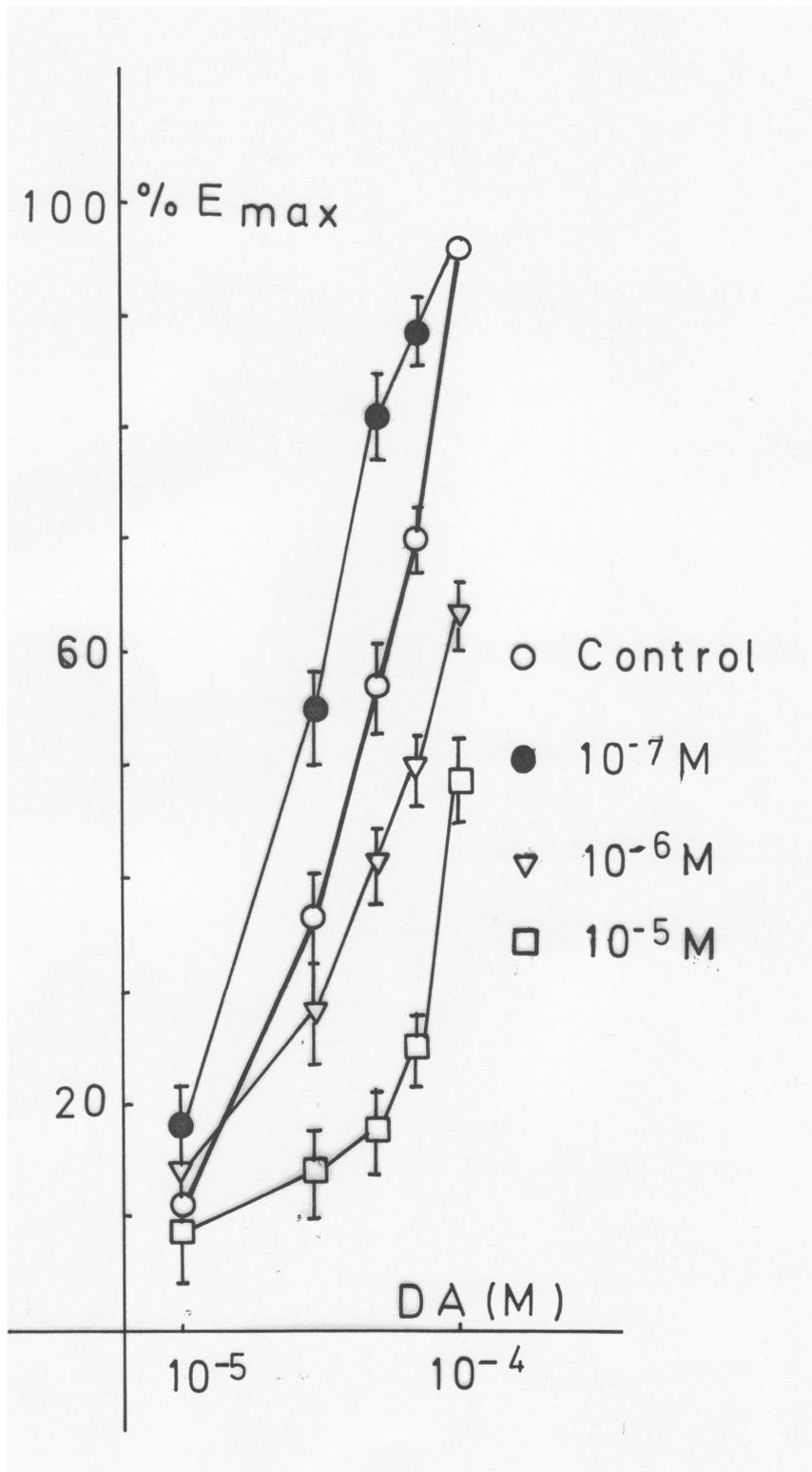


Figura 5.30

Curva dosis-efecto en ausencia y en presencia de diferentes concentraciones de Amoxapina. Preparación del conducto deferente aislado de rata incubado en solución de krebs-Henseleit.

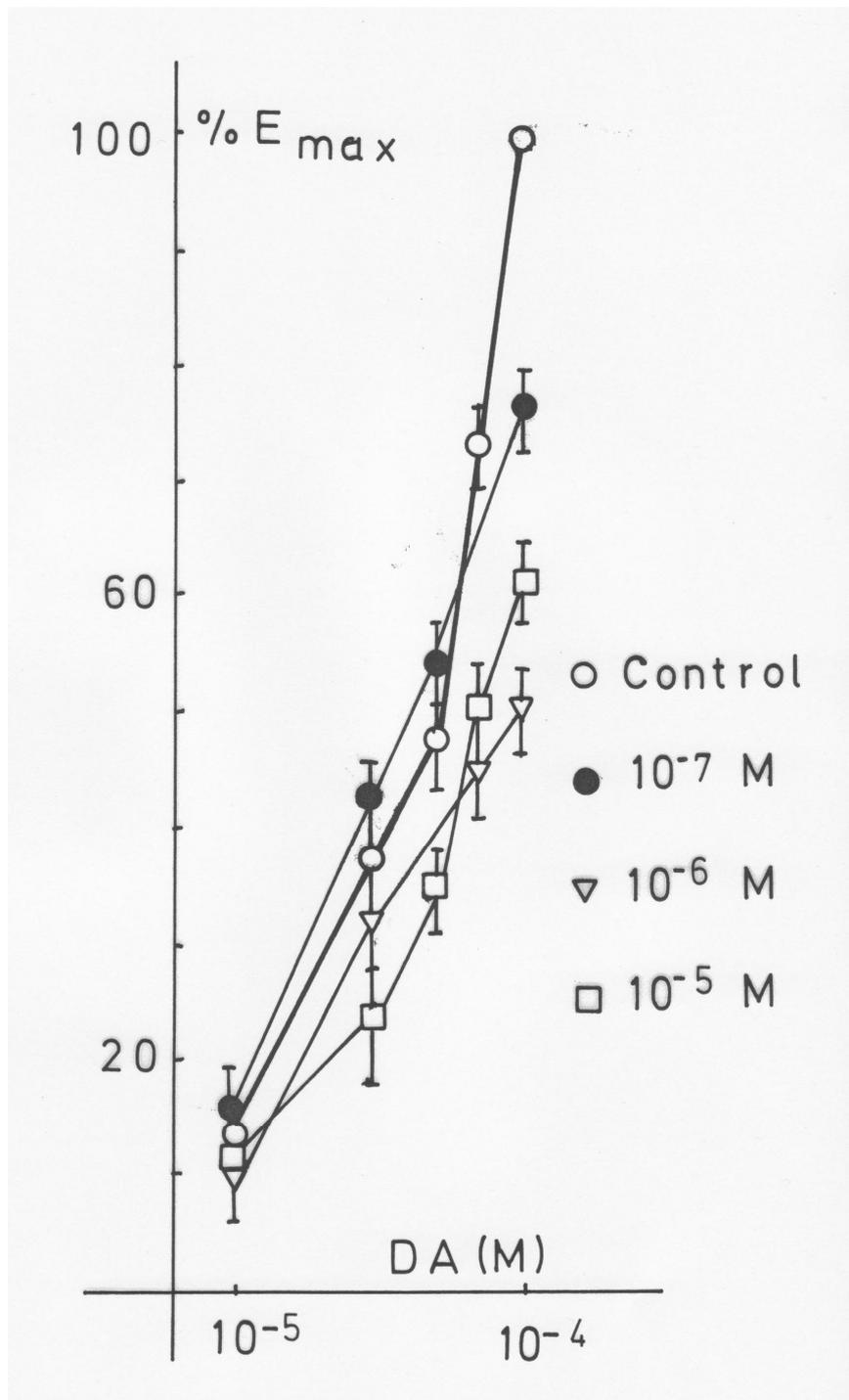


Figura 5.31

Curva dosis-efecto a dopamina (DA) en ausencia y presencia de diferentes concentraciones de Amoxapina. Preparación de conducto deferente aislado de rata incubado en solución de Krebs-Henseleit conteniendo cocaína 17 beta estradiol y propanolol.

CAPÍTULO 6: Discusión.

Los antidepresivos heterocíclicos, especialmente los antidepresivos tricíclicos clásicos, son estructuralmente muy similares a las fenotiacinas y poseen propiedades farmacodinámicas comunes, bloquean receptores adrenérgicos alfa, muscarínicos e histamínicos e inhiben la recaptación neuronal de monoaminas (catecolaminas y/ o serotonina, dependiendo de las distintas sustancias) (Velasco, 1995; Velasco y col., 1996, 1999; Moller-Nielsen, 1980; Sulser y Mobley, 1980; Hollister y Clahorn, 1993). La nortriptilina, el melitraceno, la amineptina y la maprotilina potencian el efecto de la noradrenalina cuando el medio de incubación es solución de Krebs-Henseleit solo y son antagonistas no competitivos de noradrenalina cuando la recaptación neuronal y extraneuronal de monoaminas y los receptores beta presinápticos son bloqueados con cocaína, 17 beta estradiol y propranolol (Velasco y col., 1996, 1997, 1999). Este antagonismo no competitivo es debido a su efecto estabilizador inespecífico de membrana al bloquear canales de sodio dependientes de voltaje (Soria y Cena, 1998; Tamargo, 1995). Los antidepresivos heterocíclicos son compuestos hidrofóbicos con gran afinidad por las estructuras de la membrana donde pueden inactivar enzimas o canales iónicos de forma similar a los anestésicos locales (Roufogalis, 1975; Seeman, 1971; Weatherall, 1968). Muchos antidepresivos tricíclicos e isómeros interfieren con la bioenergética neuronal, disminuyen el consumo de oxígeno de cortes de cerebro de rata "in Vitro", desacoplan la fosforilación oxidativa mitocondrial e inhiben la actividad ATPasa sodio-potasio dependiente de membrana (Velasco y col., 1989); también antagonizan el incremento de consumo de oxígeno inducido por la dopamina en cortes de cerebro de rata incubados en solución de Krebs-Ringer con glucosa 5 mm (Velasco y col., 1995; Martín y col., 2006); estos efectos sobre el metabolismo oxidativo cerebral son también bastante inespecíficos y se atribuyen también a un efecto estabilizador de membrana. Algunos compuestos no tricíclicos como paroxetina, venlafaxina y reboxetina antagonizan al efecto máximo de la dopamina cuando se bloquea la recaptación de monoaminas y los receptores beta presinápticos debido quizás a que pueden bloquear la recaptación neuronal de dopamina (Brunelli y Racagni, 1998; Szabadi y col., 1998; De Vane y col., 2002; Velasco y col., 1997, 1999).

La reboxetina es un análogo estructural de la viloxacina y de la venlafaxina, al igual que ellas potencia las respuestas del conducto deferente aislado de rata a la noradrenalina cuando el medio de incubación es solución de Krebs-Henseleit, porque bloquea su recaptación neuronal (Velasco y col., 1996; Szabadi y col., 1998; Velasco y col., 2008).

La amoxapina es un fármaco antidepresivo tricíclico, derivado de la dibenzooxapina, metabolito activo del neuroléptico loxapina, es menos anticolinérgico que los antidepresivos tricíclicos más clásicos y su periodo de latencia parece ser menor. Como posee cierto efecto antidopaminérgico puede provocar trastornos extrapiramidales e incremento de la secreción de prolactina. Su cadena lateral es de tipo piperacínico, lo que le confiere características de amina secundaria, lo que explica que interfiera con la recaptación de catecolaminas sin afectar a la de indolaminas (Velasco, 1995, 2003).

La amoxapina a concentraciones elevadas desplaza la curva dosis-efecto a noradrenalina hacia la izquierda en la preparación de conducto deferente aislado de rata incubado en solución de Krebs-Henseleit, porque bloquea la recaptación de

noradrenalina a la terminación nerviosa noradrenérgica, pero cuando se bloquea la recaptación neuronal con cocaína, la recaptación extraneuronal con 17 beta estradiol y la liberación presináptica con propanolol de acuerdo con el proceder de Orallo y col.(1987), la curva dosis-efecto a noradrenalina se desplaza de forma dosis-independiente, por lo que no se puede calcular el valor de pA_{-2} ni el valor de pD'_{-2} (Barbosa y Velasco, 2008).

La amoxapina se comporta como antagonista no competitivo de la dopamina cuando el medio de incubación es solución de Krebs-Henseleit, pero cuando al medio de incubación se añade cocaína, 17 beta estradiol y propanolol, la amoxapina disminuye el efecto máximo de la amoxapina de forma dosis-independiente, lo que sugiere un efecto estabilizador específico de membrana por parte de la amoxapina que presenta notable isosterismo con los antidepresivos tricíclicos clásicos (Velasco, 1995, 2003).

La amoxapina se comporta como antagonista no competitivo de la acetilcolina y de la histamina en la preparación de ileon aislado de cobaya, aunque es menos anticolinérgica que los antidepresivos tricíclicos clásicos y también menos sedante (Velasco, 2003; Velasco y Barbosa, 2008).

La nomifensina y la amineptina bloquean la recaptación de dopamina, pero no antagonizan su respuesta máxima, por ello potencian a dopamina cuando el medio de incubación contiene cocaína, 17 beta estradiol y propanolol (Velasco y col., 1996). La moclobemida es un inhibidor reversible de la monoamino oxidasa isoenzima A y no interfiere con los mecanismos dopaminérgicos (Velasco, 1996).

El adinazolam, la sertralina, la mianserina y el citalopram tampoco interfieren con los mecanismos noradrenérgicos y dopaminérgicos (Velasco y col., 1995, 1996, 1999).

El citalopram no modifica las curvas dosis-efecto a noradrenalina y dopamina en la preparación de conducto deferente aislado de rata incubado en solución de Krebs-Henseleit, porque no bloquea la recaptación neuronal de noradrenalina (Milne y Goa, 1991; Tan y Levin, 1999), sin embargo se comporta como antagonista no competitivo de acetilcolina, histamina y 4-aminopiridina en la preparación de ileon aislado de cobaya, aunque los valores de pD'_{-2} son muy bajos por lo que tienen muy escasa repercusión en la clínica. El citalopram, aunque es bloqueante muy selectivo de la recaptación neuronal de serotonina, se comporta como antagonista no competitivo de la serotonina en la preparación de útero aislado de rata incubado en la solución de Jalón (Velasco y col., 2008).

La mianserina es un fármaco antidepresivo tetracíclico atípico isómero de la mirtazapina que no bloquea la recaptación neuronal de monoaminas, ejerce efectos antagonistas sobre adrenoceptores alfa-1 y alfa-2, receptores triptaminérgicos e histaminoceptores H-1. Tiene muy escaso efecto anticolinérgico y no inhibe la enzima monoamino oxidasa, presenta muy escaso efecto estabilizador inespecífico de membrana, careciendo de efecto estabilizador inespecífico de membrana, careciendo de efectos estudiado previamente en nuestro laboratorio que manifiesta ligero efecto antidepresivo (Velasco, 2001). El adinazolam potencia el efecto de norepinefrina en conducto deferente aislado de rata incubado en solución de Krebs-Henseleit normal, esta potenciación no se observa cuando se bloquea la recaptación neuronal y

extraneuronal de catecolaminas y su liberación presináptica con cocaína, 17 beta estradiol y propranolol (Velasco y col., 1995), pero en nuestros experimentos no interfiere con la respuesta del conducto deferente aislado de rata a la dopamina. Las benzodiazepinas fundamentalmente son moduladoras de la neurotransmisión GABAérgica, como se ha señalado en el apartado correspondiente del estado actual del problema (Velasco, 1995) cardiotóxicos a dosis terapéuticas (Treceño y col., 2008).

El adinazolam es una triazolobenzodiazepina análogo estructural del alprazolam, fármaco estudiado previamente en nuestro laboratorio que manifiesta ligero efecto antidepresivo (Velasco 2001). El adinazolam potencia el efecto de norepinefrina en conducto deferente aislado de rata incubado en solución de Krebs-Henseleit normal, esta potenciación no se observa cuando se bloquea la recaptación neuronal y extraneuronal de catecolaminas y su liberación presináptica con cocaína, 17 beta estradiol y propranolol (Velasco y col., 1995), pero en nuestros experimentos no interfiere con la respuesta del conducto deferente aislado de rata a la dopamina.

Las benzodiazepinas fundamentalmente son moduladoras de la neurotransmisión GABAérgica, como se ha señalado en el apartado correspondiente del estado actual del problema (Velasco 1995).

CAPÍTULO 7: Conclusiones.

1ª.- Nortriptilina, nefazodona, maprotilina y amoxapina disminuyen de forma dosis-dependiente la respuesta máxima de dopamina en la preparación de conducto deferente aislado de rata incubado en solución de Krebs-Henseleit y cuando a este medio de incubación se añade : cocaína, 17 beta estradiol y propranolol, sólo nortriptilina, nefazodona y maprotilina disminuyen la respuesta máxima de dopamina de forma dosis-dependiente, lo que sugiere un antagonismo de tipo no competitivo entre dopamina y estos tres fármacos antidepresivos (nortriptilina, nefazodona y maprotilina).

2ª.- Paroxetina, venlafaxina y reboxetina disminuyen la respuesta máxima de dopamina en la preparación de conducto deferente aislado de rata incubado en solución de Krebs-Henseleit conteniendo cocaína, 17 beta estradiol y propranolol. Sólo aparece antagonismo no competitivo entre paroxetina, venlafaxina y reboxetina con dopamina cuando se bloquea la recaptación neuronal, extraneuronal y la liberación presináptica de catecolaminas de acuerdo con la técnica de Orallo y col (1987).

3ª.- Lofepamina y melitraceno disminuyen de forma dosis-independiente la respuesta máxima de dopamina en la preparación de conducto deferente aislado de rata incubado en solución de Krebs-Henseleit y cuando a este medio de incubación se añade cocaína, 17 beta estradiol y propranolol.

4ª.- Moclobemida, adinazolam, sertralina, amineptina y nomifensina no disminuyen la respuesta máxima a dopamina en la preparación de conducto deferente aislado de rata incubado en solución de Krebs-Henseleit y cuando se añade cocaína, 17 beta estradiol y propranolol. Moclobemida, adinazolam y sertralina no bloquean la recaptación neuronal de catecolaminas ni interfieren con adrenoceptores alfa-1 postsinápticos.

5ª.- No se ha encontrado antagonismo competitivo entre dopamina y los fármacos antidepresivos estudiados. Nortriptilina, paroxetina, venlafaxina, reboxetina, nefazodona, maprotilina y amoxapina se comportan como antagonistas no competitivos de dopamina cuando la preparación de conducto deferente aislado de rata es incubada en solución de Krebs-Henseleit conteniendo cocaína, 17 beta estradiol y propranolol. Melitraceno y lofepramina disminuyen la respuesta máxima de dopamina de forma dosis-independiente. Estos resultados son bastante inespecíficos, lo que sugiere un efecto estabilizador inespecífico de membrana por bloquear canales de sodio dependientes de voltaje descrito por numerosos autores para los compuestos tricíclicos e isómeros que son cardiotoxicos en sobredosis.

CAPÍTULO: 8 Resumen.

Se estudian los efectos de lofepramina, melitraceno, moclobemida, adinazolam, paroxetina, sertralina, venlafaxina, nortriptilina, reboxetina, citalopram, nefazodona, amineptina, nomifensina, amoxapina y maprotilina sobre las respuestas del conducto deferente aislado de rata a dopamina.

El conducto deferente aislado de rata fue incubado en solución de Krebs-Henseleit con o sin adición de cocaína, 17 beta estradiol y propranolol. La cocaína bloquea la recaptación neuronal de catecolaminas, el 17 beta estradiol bloquea la recaptación extraneuronal de catecolaminas y el propranolol bloquea la liberación presináptica de catecolaminas. Como el antagonismo encontrado ha sido de tipo no competitivo se ha determinado la Concentración Inhibitoria-50 (CI-50) y su logaritmo negativo el $pD'-2$.

En solución de Krebs-Henseleit normal lofepramina, melitraceno, nortriptilina, nefazodona, amoxapina y maprotilina inhiben la respuesta máxima del conducto deferente aislado de rata a la dopamina. Cuando se añade a la solución de Krebs-Henseleit cocaína, 17 beta estradiol y propranolol lofepramina, melitraceno, paroxetina, venlafaxina, reboxetina, nefazodona y maprotilina disminuyen la respuesta máxima del conducto deferente aislado de rata a la dopamina. El resto de los fármacos estudiados no disminuye la respuesta máxima de la preparación a la dopamina.

Los antidepresivos tricíclicos e isómeros se comportan como estabilizadores inespecíficos de membrana al bloquear canales de sodio dependientes de voltaje, lo que puede explicar que los resultados obtenidos en el presente trabajo sean bastante inespecíficos. Este carácter estabilizador inespecífico de membrana puede explicar la cardiotoxicidad y el efecto analgésico de estas sustancias.

CÁPITULO 9: Bibliografía.

Aguglia E., Casacchia M., Cassano G.B., et al.: Double-blind study of the efficacy and safety of sertraline versus fluoxetine in major depression, *international Clinical Psychopharmacology*, 8:197-202, (1993).

Alderman, C.P., Grebauer, M.G., Gilbert, A.L., Condon, J.T.: Possible interaction of zopiclone and nefazodone., *Ann Pharmacother*, 35(11): 1378-1380, (2001).

Alexander SPH. y Peters JA.: 1997 Receptor & Ion channel Nomenclature Supplement, *Trends in Pharmacological Sciences*, Elsevier North Holland, (1997).

Anderson G.L., Caan B., Carpenter J.S., Cohen L.S., Ensrud K.E., Freeman E.W., Guthrie K.A., Joffe H., La Croix A.Z., Larson J.C., Newton K.M., Reed S.D., Sammel M.D., Sherman S., Sternfeld B. Efficacy of escitalopram for hot flashes in healthy menopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA*, 305(3):267-74. (2011).

Angel I.: Central receptors and recognition sites mediating the effects of monoamines and anorectic drugs on feeding behavior, *Clin. Neuropharmacol.*, 13: 361-391. (1990).

Alvarez, F.J., Carvajal, A., Casas, M.T., González, J.L., Velasco, A.: Action anticholinergique des neuroleptiques et antidépresseurs sur l'ileon de cobaye: Comparaison avec l'atropine et la pirenzepine. *J. Pharmacol(Paris)*, 15: 177-184, (1984).

Alvarez, F.J., Casas, E., Carvajal, A. and Velasco, A.: Effects of Antidepressants on H-1 and muscarinic receptors in guinea-pig ileum., *J Pharmacol(Paris)*, 17: 149-154, (1986)

Alvarez, F.J., Casas, E., Fraganillo, A. and Velasco, A.: Effects of Antidepressants on Histamine H-2 receptors in rat isolated uterus., *J Pharmacol(Paris)*, 17: 351-354, (1986).

Alvarez, F.J., Velasco, A., Palomares, J.L.: Blockade of muscarinic, histamine H1 and histamine H2 receptors by Antidepressants, *Pharmacology*, 37:225-231. (1988).

Andersen S.L., Lawson K., Leussis M.P., Stone K., The enduring effects of an adolescent social stressor on synaptic density, part II: Poststress reversal of synaptic loss in the cortex by adinazolam and MK-801. *Synapse*, 62(3):185-92. (2008).

Angelucci, L. Bolle, P.: Considerations on Biochemical Studies with trazodone, *Modern Problems of Pharmacopsychiatry*, 9: 65-75, (1974).

Angelucci F., Bernardini S., Bossù P., Caltagirone C., Dinallo V., Federici G., Croce N., Gravina P. Spalletta G., Paroxetine Rapidly Modulates the Expression of Brain-Derived Neurotrophic Factor mRNA and Protein in a Human Glioblastoma-Astrocytoma Cell Line. *Pharmacology*, 20;87(1-2):5-10. (2010).

Anonymous: Three new antidepressants, *Drug Ther. Bull*, 34: 65-68, (1996).

Anonymous: Un caso notificado: hepatitis por nefazodona., *Butlleti CROC*, 4-20, (1998).

Anseau, M.: Controlled comparison of nefazodone and amitriptyline in major depressive inpatients, *Psychopharmacology (Berl.)*, 115: 254-260, (1994).

Aranda-Michel, J., Koehler, A., Bejarano, P.A., et al.: Nefazodone-induced liver failure: report of three cases., *Ann Intern Med*, 130: 285-288, (1999).

Asberg M. Et al.: Therapeutic effects of serotonin uptake inhibitors in depression, *J. Clin. Psychiatry*, 47 (4):23-25, (1986).

Ayuso, J.L.: Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina, *Rev. Farmacol. Clin Exp.*, N° esp, 61-62, (1993).

Baldwin, D.S.: A multicenter double-blind comparison of nefazodone and paroxetine in the treatment of outpatients with moderate to severe depression, *J. Clin. Psychiatry*, 57 (suppl.2): 46-52, (1996).

Baldwin D., Buxton M., Campbell M., Chatwin J., Goddard J., Kendrick T., Longworth L., Moore M., Peveler R., Smith H., Thompson C., Thornett A., A randomised controlled trial to compare the cost-effectiveness of tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors and lofepramine. *Health Technol Assess*;9(16).1-134,iii.(2005).

Baldwin D., Buxton M., Campbell M., Chatwin J., Goddard J., Kendrick T., Longworth L., Moore M., Peveler R., Smith H., Thompson C., Cost-effectiveness and cost-utility of tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors and lofepramine. randomised controlled trial. *Br J. Psychiatry*;188:337-45. (2006).

Ban, T.A., Gaszner, P. Aguglia, E., et al.: Clinical efficacy of Reboxetine: a Comparative study with Desipramine, with Methodological Considerations, *Human Psychopharmacology*, 13: S29-S39,(1998).

Barbey, J.T.: Loratadine/nefazodone interaction., *Clin Pharmacol Ther*, 71(5): 403; discussion 403, (2002).

Barbosa, C., Velasco, A.: Efecto de amoxapina en preparaciones de órgano aislado de cobaya y de rata "in Vitro" *Revista Española de Investigaciones quirúrgicas* 11: 110-112,(2008).

Baumann, P., Nil, R., Bertschy, G., et al.: A double-blind double-dummy study of citalopram comparing infusion versus oral administration, *J. Affect. Disord.*, 49: 203-210,(1998).

Bayer, A.J.: The Pharmacokinetics of paroxetine in the elderly, *Acta Psychiatr. Scand.*, 80(350): 85-86, (1989).

Bech, P., Cialdella, P.: Citalopram in depression-meta-analysis of intended and unintended effects, *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 6(suppl.5): 45-54, (1992).

Bech, P., Cialdella, P.: Citalopram in depression-meta-analysis of intended and unintended effects, *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 6 (suppl.5): 45-54, (1992).

Bech, P., Cialdella, P.: Citalopram in depression-meta-analysis of intended and unintended effects, *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 6(suppl.5): 45-54,(1993).

Berzowski, H., Van Moffaert, M., Gagiano, C.A.: Efficacy and tolerability of reboxetine compared with imipramine in a double study of patients suffering from major depressive episodes, *European Neuropsychopharmacology*, 7 (suppl.1): S37-S47, (1997).

Bétremaux P., Breurec J.Y., Dabadie A., Durand C., Lefrançois C., Roussey M., Maprotiline poisoning in an eleven-month-old infant. *Pediatric*;45(1):25-7.(1990).

Bickeboeller-Friedrich, J. and Maurer, H.: Screening for detection of new antidepressants, neuroleptics, hypnotics, and their metabolites in urine by GC-MS developed using rat liver microsomes., *Ther Drug Monit*, 1: 61-70,(2001).

Birjandi M., Nazari H., Jariani M., Saaki M., The effect of Olanzapine and Sertraline on personality disorder in patients with methadone maintenance therapy. *Psychiatr Danub*;22(4):544-7.(2010).

Bloehs R., Dennis A., Erdal H., Ficker E., Karle C.A., Katus H.A., Kisselbach J., Koschny R., Obers S., Schweizer P.A., Staudacher I., Thomas D. Multiple mechanisms of hERG liability: k⁺ current inhibition, disruption of protein trafficking, and apoptosis induced by amoxapine. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*;381(5):385-400.2010).

Blundell J.: Pharmacological approaches to appetite suppression, Trends. Pharmacol. Sci., 12: 147-157.(1991).

Bobes, J., Dexeus, s., Gibert, j. (Editores): Psicofármacos y función sexual, Díaz de Santos, Madrid,(1999).

Bolden-Watson C. and Richelson E.: Blockade by newly-developed antidepressants of biogenic amine uptake into brain synaptosomes, Life Sciences, 52:1023-1029, (1993).

Bonner R.,Kalgutkar A.S.,Mu L.,Schneider R.P.,Zhang H.,Utility of multivariate analysis in support of in vitro metabolite identification studies: retrospective analysis using the antidepressant drug nefazodone.Xenobiotica;40(4):262-74.(2010).

Borg, S., Öhman, I.: Antidepressant drugs., In: Dukes MNG, ed. Meyler's Side Effects of Drugs, 14th ed. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Science, 33-85,(2000).

Brion, F., Brion, N., Durigon, M.: Fatal overdose with citalopram, Lancet, 348: 1380, (1996).

Brodgen, R.N., Heel, R.C., Speight, E.M., Avery G.S., Mianserin Drugs 16: 275-286, (1978).

Brodgen, R.N., Heel, R.C., Speight, T.M., Avery, G.S.: Trazodone: a review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Use in Depression and Anxiety, Drugs, 21: 401-429, (1981).

Brunelli,N.,Racagni,G.:Rationale for Development of noradrenaline reuptake inhibitors, Human Psychopharmacology,13:S13-S19.(1998).

Carvajal A., García del Pozo J., Velasco A., et al.: Hepatotoxicity Associated with the New Antidepressants.J. Clin Psychiatry; 63: 165-7.(2002).

Casas, M^a T.: Actividad anticolinérgica de algunos neurolépticos en íleon de cobaya., Tesis Doctoral leída en la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid, en Diciembre de 1983.

Casas M. y Prat G.: Relevancia del sistema dopaminérgico en la génesis y mantenimiento de las conductas adictivas, en Avances en Psicofarmacología, M. Gutiérrez, J. Ezcurra y P. Pichot (Editores), paginas 135-157, Citrán, Barcelona, (1994).

Charney, D.S., Grothe, D.R., Smith, S.L., Brady, K.T., Kaltsounis-Puckett, J., Wright, C.W., Laird, L.K., Rush, A.J.: Overview of psychiatric disorders and the role of newer antidepressants., J Clin Psychiatry, 63(1): 3-9,(2002).

Chovinard, G., Goodman, W., Greist, J. et al.: Results of a Double-blind Placebo controlled trial of a new serotonin uptake inhibitor, Sertraline, in the treatment of Obsessive-compulsive Disorders, Psychopharmacology Bulletin, 26(3): 279-284, (1990).

Chovinard, G.: Sertraline in the treatment of Obsessive-compulsive Disorders: two Double-blind, placebo controlled studies International Clinical Psychopharmacology, 7(Supl.2): 37-41, (1992).

Christianson C.D.,Huie K.,Needham S.R.,Piekarski C.M.,Reed A.R.,Sheaff C.N.,Takahashi L.,Zimmer J.S.,Validation of HPLC-MS/MS methods for analysis of loxapine, amoxapine, 7-OH-loxapine, 8-OH-loxapine and loxapine N-oxide in human plasma.Bioanalysis;2(12):1989-2000.(2010).

Clayton, A.H., Pradko, J.F., Croft, H.A., Montano, C.B., Leadbetter, R.A., Bolden-Watson, C., Bass, K.I., Donahue, R.M., Jamerson, B.D., Metz, A.: Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants., J Clin Psychiatry, 63(4): 357-366,(2002).

Cohn, C.K., Shrivastava, R., Mendels, J. et al.: Double-blind multicenter comparison of sertraline and amitriptyline in the elderly depressed patients, J. Clin Psychiatry, 51 (Supl.12.B): 28-33, (1990).

Conde, V. Y Martínez, M.: El complejo semiológico y síndrome serotoninérgico, *Farmacología del S.N.C.*, 5(3): 104/24-118/38, (1991).

Conde, V. y Martínez, M.: Paroxetina: aspectos farmacológicos y Clínicos, *An. Psiquiatría (Madrid)*, 8(8): 323-328, (1992).

Cooper JR.; Bloom FE. y Roth R.: *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*, 7th Edition, Oxford University Press, New York, Oxford, (1996).

Crome P., Ali. C.: Clinical features and management of self-poisoning with newer antidepressants., *Med Toxicol*, 1:411-420,(1986).

Csernansky JG. (Editor): Antipsychotic drugs, *Hand. Exp. Pharm. Exp.*, 120: 539 pp.(1996).

Chang, R.S., Tran, V:T., and Snyder, S.H.: Characteristics of histamine H-1 receptors in peripheral tissues labeled with (³H)mepyramine, *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 209:437, (1979).

Choi B.H., Han S.Y., Jaekal J., Jeon S.H., Jeong H.S., Kim E.J., Lee S.H.E., Effects of nortriptyline on QT prolongation: A safety pharmacology. *Hum Exp Toxicol.* (2011).

Conde V. Y Martínez M.: Paroxetina: Aspectos farmacológicos y Clínicos., *An Psiquiatría (Madrid)*, 8 (8):323-328,(1992).

Cunningham, L.A., Borison, R.L., Carman, J.S. et al.: A Comparison of Venlafaxine, Trazodone and Placebo in Major Depression, *J. Clin. Psychopharmacol.*, 14: 99-106, (1994).

Cyr, M., Brown, C.S.: Nefazodone: its place among antidepressants, *Ann. Pharmacother.*, 30: 1006-1012, (1996).

Dallman, M. (Editor): Neural and endocrine regulation of ingestive behavior: A Symposium. Federal proc., (1986), 45: 1381-1410., P. and Hackett, D.: Safety and tolerance profile of venlafaxine, Internatonial Clinical Psychopharmacology, 10 (Suppl.2): 15-20, (1995).

Danjou, P., and Hackett, D.: Safety and tolerance profile of venlafaxine, International Clinical Psychopharmacology, 10 (Suppl. 2): 15-20, (1995).

Davis, M., Williams, R.: Hepatic disorders., In: Davies DM, ed., Texbook of Adverse Drug Reactions, 4th ed. New York, NY: Oxford University Press, 245-304,(1991).

Davis, R., Whittington, R., Bryson, H.M.: Nefazodone: a review of its pharmacology and clinical efficacy in the management of major depression, Drug, 53: 608-636, (1997).

Deakin, B., Dursun, S.: Optimizing antidepressant treatment: efficacy and tolerability., Int Clin Psychopharmacol, 17 Suppl.1: S13-24,(2002).

Dechant K.L. and Clissold S.F.: Paroxetina: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in depressive illness., Drugs, 41(2): 225-253, (1991).

Deijen, J.B., Orlebeke, J.F., Loriaux, S.M. and Denvries, J.: The effects of paroxetine and maprotilene on mood, perceptual motor skills, and eye movements in healthy volunteers, Acta Psychiatr. Scand., 80(350): 41, (1989).

Delgado P.L., Price L.H., Miller H.L., et al. Rapid serotonin depletion as a provocative challenge test for patients with major depression: Relevance to antidepressant action and the neurobiology of depression. Psychopharmacol Bull, 27: 321-330. (1991).

De Meulemeester F., Dierick M., Van Moffaert M., Vereecken A., Treatment of depressive anxiety states associated with psychosomatic symptoms. A double-blind multicentre clinical study: mianserin versus melitracen-flupentixol. *Acta Psychiatr Belg.*, 83(5):525-39. (1983).

De Pover A. y Godfraind T.: Propriétés Biochimiques et Pharmacologiques de la (Na⁺4-10 ATPase, en Mises au point de vue pharmacologique 2^e série, Masson et Cie, Paris, (1979).

DeRubeis R.J., Siegle G.J., Hollon S.D. Cognitive Therapy versus medication for depression: Treatment outcomes and neural mechanisms. *Nat Rev Neurosci*, 9:788-796. (2008).

Desaiah D. y Ho I.K.: Kinetics of catecholamine sensitive Na⁺-1(ATPase activity in mouse brain synaptosomes. *Biochem. Pharmacol.*, 26: 2929-2933. (1977).

De Souza E.B. and Kuyatt B.L.: Autoradiographic localization of 3H paroxetine-labeled serotonin uptake site in rat brain, *Synapse*, 1 (5): 488-496, (1987).

Deuschle M., Gilles M., Lederbogen F., Paslakis G., Scharnholtz B., Schilling C., The effect of a 4-week treatment with reboxetine on metabolic parameters of depressed inpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* (2010).

De Vane C.L., Grothe D.R., en Com`te rendue Congrès. Masson et Cie. Paris, (1952).

De Vane, C.L., Grothe, D.R., Smith, S.L. Pharmacology of Antidepressants. Focus on nefazodone, *J. Clin. Psychiatry*, 63:1017. (2002).

De Vane, C.L., Grothe, D.R.; Smith, S.L.: Pharmacology of antidepressants: focus on nefazodone., *J Clin Psychiatry*, 63(1): 10-17, (2002).

Doogan D.P. and Caillard V.: Sertraline a new antidepressant., J Clin Psychiatry, 49 (Supl.8):46-51, (1988).

Doogan D.P.: Tolerant and safety of sertraline: experience worldwide, International Clinical Psychopharmacology, 6 (Supl.2):47-56,(1991).

Doster., PH. Benedetti, M.S., Poggesi, I.: Review of the pharmacokinetics and metabolism of reboxetine, a selective noradrenaline reuptake inhibitor, European Neuropsychopharmacology, 7 (suppl. 1): S23-S35,(1997).

Drago A., Gibiino S., Serretti A., Specificity profile of paroxetine in major depressive disorder: Meta-regression of double-blind, randomized clinical trials. J Affect Disord.(2010).

Dronjak S., Gavrilovic L., Spasojevic N., Effects of repeated maprotiline and fluoxetine treatment on gene expression of catecholamine synthesizing enzymes in adrenal medulla of unstressed and stressed rats. Auton Autacoid Pharmacol;30(4):213-7.(2010).

Duan S.X., Greenblatt D.J., Fleishaker J.C., Shader R.I., Venkatakrishnan K., Von Moltke L.L., Kinetic characterization and identification of the enzymes responsible for the hepatic biotransformation of adinazolam and N-desmethylnadiazolam in man. J. Pharm Pharmacol;50(3):265-74.(1998).

Dueñas A.; Velasco A.; González JL. y García JL.: Efecto de dopamina sobre el metabolismo oxidativo cerebral de rata "in vitro" y su modificación por algunos fármacos psicotrópicos. Anuales de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid, 21: 211-217.(1983).

Dueñas, A. y Velasco, A.: Antidepresivos tricíclicos, heterocíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina., en "Intoxicaciones agudas en medicina de urgencia y cuidados críticos", A. Dueñas coordinador, págs. 159-163, Masson, Barcelona,(1999).

Dunner, D.L., Laird, L.K., Zajecka, J., Bailey, L., Sussman, N., Seabolt, J.L.: Six years perspectives on the safety and tolerability of nefazodone., *J Clin Psychiatry*, 63(1): 32-41,(2002).

Dursun, S.M., Bird, D., Ronson, K.E.: Nefazodone treatment of dysthymic disorder an open, long-term, prospective pilot study., *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 26(4): 671-676,(2002).

Eardley W.,Toth C.,An open-label, non-randomized comparision of venlafaxine and gabapentin as monotherapy or adjuvant therapy in the management of neuropathic pain in patients with peripheral neuropathy.*J Pain Res*,1;3:33-49.(2010).

Editorial Medical Letter: Venlafaxina-Un nuevo antidepresivo, *The Medical Letter On Drugs and Therapeutics (Edicioón Española)*,16 (15):69-70, (1994).

Ehrentraut, S., Rothenhausler, H.B., Gerbes, A.L., Rau, H.G., Thiel, M., Schirren, C.A., Kapfhammer, H.P.: Acute liver failure in nefazodone therapy?. A case report., *Nervenarzt*, 73(7): 686-689,(2002).

Eison, A.S., Eison, M.S., Torrente, J.R., Wright, R.N., Yocca, F.D.: Nefazodone: Preclinical pharmacology of a new antidepressant., *Psychopharmacology Bulletin*, 26(3): 311-315,(1990).

El-Dien F.A.,Mohamed G.G., Mohamed N.A.,Utility of 7,7,8,8-tetracyanoquinodimethane charge transfer reagent for the spectrophotometric determination of trazodone,amineptine and amitriptyline hydrochloride;*Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*,31;68(5):1244-9.(2007).

Ellingrod, V.L. and Perry, P.J.: Venlafaxine: a heterocyclic antidepressant. *Am. J. Hosp. Pharm.*, 51: 3033-3046, (1994).

Ellingrod, V.L., Perry, P.J.: Nefazodone: a new antidepressant. *Am. J. Hosp. Pharm.*, 52: 2799-2812, (1995).

Ekselius, L., von Knorring, L., Eberhard, G.: A double-blind multicenter trial comparing sertraline and citalopram in patients with major depression treated in general practice, *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 12: 323-331,(1997).

Ekselius, L., von Knorring, L.: Changes in personality traits during treatment with sertraline and citalopram, *Br. J. Psychiatry*, 174: 444-448, (1999).

Eriksoo E., Rohte O.:Chemistry and Pharmacology of Loperamine, *Arzneim. Forsch.*, 20:1561-1565,(1970).

Fernández A. y de Andrés-Trelles F.: Introducción a la Farmacología del Sistema Nervioso Central. Señales químicas (mediadores) modificadas por los fármacos, en Velázquez, B.L. *Farmacología*, 16ª Edición paginas 276-293, Interamericana McGraw-Hill, Madrid, (1993).

Feighner, J.P.: The Role of Venlafaxine in Rational Antidepressant Therapy. *J. Clin. Psychiatry*, 55: 9(Suppl.A) 62-70,(1994).

Feiger, A.: Nefazodone versus sertraline in outpatients with major depression: focus and efficacy, tolerability, and effects on sexual function and satisfaction., *L. Clin Psychiatry*, 57(Suppl. 2): 53-62,(1996).

Feighner, J.P., Overo, K.: Multicenter, placebo-controlled, fixed-dose study of citalopram in moderate-to-severe depression, *J. Clin. Psychiatry*, 60: 824-830, (1999).

Ferguson, J.M.: The effects of antidepressants on sexual functioning in depressed patients: a review., *J Clin Psychiatry*, 62 Suppl. 3: 22-34,(2001).

Fish C. And Knoebel S.: Electrocardiographic findings in sertraline depression., *Drug Invest*, 4(S):305-312,(1992).

Foley K.F.,De Santy K.P.,Kast R.E.Bupropion:Pharmacology and therapeutic applications.*Expert Rev Neurother*,6.1249-1265.(2006).

Fontaine, R.: The efficacy and safety of sertraline versus imipramine in outpatients with major depression: a six month double-blind, parallel multicenter study, Abstract of the IV Congress of the European College of Neuropsychopharmacology,(1991).

Fontaine, R.:Double –blind comparison of nefazodone, imipramine and placebo in major depression, *J. Clin. Psychiatry*, 55:234-241,(1994).

Forsell, G.: Pharmacokinetics of Lofepamine in man relationship to inhibition of Noradrenaline uptake. *Europ. J. Clin. Pharmacol.*, 9: 291-298, (1976).

Frazer A.Pharmacology of antidepressants.*J.Clin Psychopharmacol*,17(Suppl 1):2S-18S.(1997).

Franc, J.E., Duncan, G.F., Farnen, R.H., Pittman, K.A.: High-performance liquid chromatographic method for the determination of nefazodone and its metabolites in human plasma using laboratory robotics., *Journal of Chromatography*, 570: 129-138,(1991).

Francini, L., Zanardi, R., Gasperini, M., Smeraldi, E.: Two-year maintenance treatment with citalopram, 20 mg, in unipolar subjects with high recurrence rate, *J. Clin. Psychiatry*, 60: 861-865,(1999).

Freeman, E.W.:Nefazodone in the treatment of premenstrual syndrome: a preliminary study, *J. Clin. Psychopharmacol.*, 14: 180-186,(1994).

Fuller, R.W. and Wong, D.T.: Serotonin reuptake blockers “in vitro” and “in vivo”, *J Clin. Psychomacol.*, 7(6): 36S-43S,(1987).

Fuhrmann M., Gassner B., Gössinger H., Hruby K., Shroff D., Clinical aspects and therapy of acute poisoning by the drug combination melitracen-flupenthixol (Deanxit). *Wien Med Wochenschr*, 15; 133(11): 283-6. (1983).

Galindo, A., y Alvarez, F.J.: Terapéutica. E empleo racional de los antidepresivos cíclicos, *Medicina Integral*, 14(9): 428/56-444/82, (1989).

García, C. (Editor): *Nuevos antipsicóticos atípicos*, Masson S.A. Barcelona, (1996).

García de Jalón, P.D.: "Mediadores colinérgicos en su aspecto bioquímico y farmacológico". *Publicaciones del Departamento de Farmacología*. Valladolid, (1968).

Garfield, D.A., Fichtner, C.G., Leveroni, C., Mahableshwarkar, A.: Open trial of nefazodone for combat veterans with posttraumatic stress disorder., *J Trauma Stress*, 14(3): 453-460, (2001).

García-García M., Grupo del Estudio DAFNE, Mora Ripoll R., Ros Montalbán S. The current challenges of depression: venlafaxina extended release and remission outcomes in real-world clinical practice. *Actas Esp Psiquiatr*. 2005, 33 (3): 165-72. tacrolimus., *Transplantation*, 74(5): 745, (2002).

Garton, T.: Nefazodone and CYP 450 3 A 4 interactions with cyclosporine and tacrolimus. *Transplantation* 74(5): 745. (2002).

Gibert J.: *Nuevos antipsicóticos*, *Rev. Farm. Clin. Exp.*, número especial: 53-59. (1993).

Gibbons R.D., Brown C.H., Hur K., et al. Early evidence on the effects of regulators' suicidality warnings on SSRI prescriptions and suicide in children and adolescents. *Am J Psychiatry*, 164: 1356-1363. (2007).

Gillin, J.C., Smith-Vaniz, A., Schnierow, B., Rapaport, M.H., Kelsoe, J., Raimo, E., Marler, M.R., Goyette, L.M., Stein, M.B., Zisook, S.: An open-label, 12-week clinical

and sleep EEG study of nefazodone in chronic combat-related posttraumatic stress disorder., J of nefazodone in chronic combat-related posttraumatic stress disorder., J Clin Psychiatry, 62(10): 789-796,(2001).

Glassman, A.H.: Citalopram toxicity, Lancet, 350: 818, (1997).

Gobbi, M., Cervo, L., Taddei, C. and Mennini, T.: Autoradiographic localization of (³H) paroxetine specific binding in the rat, Neurochem. Int., 16(3): 247-251,(1990).

Goldberg J.F., Truman C.J. Antidepressant-induced mania: An overview of current controversies. Bipolar Disord, 5:407-420.(2003).

Gonzalez JL.; Sanchez A.; Saiz J. y Velasco A.: Effects of Amphetamine and Dopamine on oxygen uptake of rat brain slices In vitro", il Fármaco Ed sci., 35: 868-853. (1980).

Goudie, A.J., Dubicki, W. Leatheley, M.: Paroxetine, a selective 5-hydroxytryptamine uptake inhibitor with antidepressant properties, lacks amphetamine-like stimulus properties in an operant drug discrimination bioassay in rodents, J. Pharm. Pharmacol., 40: 192-196,(1988).

Gouret, C.J., Forsolt, R., Wettstein, J.G.: Biochemical and pharmacological evaluation of the novel antidepressant and antiserotonin uptake inhibitor 2-(3,4-dichlorobenzyl)-2-dimethylamino-1-propanol hydrochloride. Arzneim. Forsh., 40(I,6): 633-640,(1990).

Gram, L.F. et al.: Paroxetine: a selective serotonin uptake inhibitor showing better tolerance, but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study, J. Affect. Dis., 1884: 289-299, (1990).

Green, J.P. and Maaayani, S.: Tricyclic antidepressant block histamine H-2 receptor in brain, Nature, 269:163, (1977).

Greene, D.S. and Barbhaiya, R.H.: Clinical pharmacokinetics of nefazodone., *Clin Pharmacokinet*, 33: 260-275,(1997).

Gregorian, R.S., Golden, K.A., Bahce, A., Goodman, C., Kwong, W.J., Khan, Z.M.: Antidepressant-induced sexual dysfunction., *Ann Pharmacother*, 36(10): 1577-1589,(2002).

Grundemar, L., Wohlfart, B., Langerstedt, C. et al.: Symptoms and signs of severe citalopram overdose, *Lancet*, 394: 1602, (1997).

Gupta M., Jain A., Verma K.K. Determination of amoxapine and nortriptyline in blood plasma and serum by salt-assisted liquid-liquid microextraction and high-performance liquid chromatography. *J Sep Sci*; 33(23-24):3774-80.(2010).

Guy, W. et al.: Double blind dose-determination study of a new Antidepressant-sertraline, *Drug. Dev. Res.*, 9: 267-272, (1986).

Hall, H. And Ogren, S.: Effects of antidepressant drugs on Histamine H-1 receptors in the brain, *Life Sciences*, 34:597,(1984).

Hall, H., Sallermark, M. and Wedel, J.: Acute effects of Atypical Antidepressants on various receptors in the rat brain. *Acta Pharmacol. Et Toxicol.*, 54: 379-384, (1984).

Haney, M., Hart, C.L., Ward, A.S., Foltin, R.W.: Nefazodone decreases anxiety during marijuana withdrawal in humans., *Psychopharmacology (Berl)*; (epub ahead of print), Nov 19-2002.

Harris WS. y Stahl WL.: Interactions of adrenergic compounds with brain membrane constituents. *Biochem. Pharmac.*, 27: 2015-2020.(1978).

Hassan, S.M., Waiscott, G. and Turner, P.: A comparison of the effect of paroxetine and amitriptyline on tyramine pressor response test. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 19(5): 705-705,(1995).

Hemrick-Luecke, S.K.; Snoddy, H.D., Fuller, R.W.: Evaluation of nefazodone as a serotonin uptake inhibitor and a serotonin antagonist "in vivo"., *Life Sciences*, 55(7): 479-483,(1994).

Hexum TD.: The effect of catecholamines on transport (Na,K) adenosine triphosphatase. *Biochem. Pharmacol.*, 26: 1221-1225.(1977).

Hexum TD.: Studies on the reaction catalyzed by transport (Na,K) adenosine triphosphatase II. *Biochem. Pharmacol.*, 27: 2109-2114.(1978).

Heym, J. and Koe, B.K.: Pharmacology of sertraline: a review, *J. Clin. Psychiatry*, 49 (Supl.8): 40-45, (1988).

Hicks, J.A., Argyropoulos, S.V., Rich, A.S., Nash, J.R., Bell, C.J., Edwards, C., Nutt, D.J.: Randomised controlled study of sleep after nefazodone or paroxetine treatment in out-patients with depression., *Br J Psychiatry*, 180: 528-535,(2002).

Hiemke, C., Hartter, S.: Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors, *Pharmacol. Ther.*, 85: 11-28,(2000).

Hindmarch, I. and Bhatti, J.Z.: Psychopharmacological effects of sertraline in normal healthy volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 35: 221-223, (1988).

Holgado E.R., Efecto de Amoxapina y Loxapina sobre el metabolismo oxidativo y actividad ATPasa de cerebro, hígado y riñón de rata "in vitro". Tesis Doctoral Facultad de medicina Universidad de Valladolid, Octubre 1983.

Holliday, S.M. and Benfield, P.: Venlafaxine: A Review of its Pharmacology and Therapeutical Potential in Depression, *Drugs*, 49(2): 280-294, (1995).

Hollister L.E. Current and antidepressant drug: Their clinical use. *Drugs*, 22:129-152.(1981).

Hollister, L.E., Clahorn, J.L.: New Antidepressants, *Annu Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 32:165-177.(1993).

Hyslop, D.K., Allen, L.E., Taylor, D.P.: Triazolo antidepressant do not inhibit monoamine oxidase., *Drug Development Research*, 12: 77-79,(1988).

Hyttel, J.: Comparative pharmacology of selective serotonin-uptake inhibitors(SSRIS), *Nord J Psychiatry*, 4(Suppl. 30): 5-12,(1993).

Janssen P., Tack J., Van Oudenhove L., Verbeke K., Vos R., Effect of mianserin on gastric sensorimotor function and gastric emptying: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study in healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil.*(2011).

Jerling, M., Alvan, G.: Nonlinear Kinetics of nortriptyline in relation to nortriptyline clearance as observed during therapeutic drug monitoring, *Eur.J. Clin Pharmacol.*, 46:67-70, (1994).

Jones, S.D.: Ejaculation inhibition with trazodone., *J Clin Psychopharmacol*, 4: 279-281,(1984).

Kanof, P.D. and Greengard, P.: Brain histamine receptors as target for antidepressant drugs, *Nature*, 272:329,(1978).

Kara B., Koseoglu Z., Satar S., Bradycardia and hypotension in mianserin intoxication. *Hum Exp Toxicol*;29(10):887-8. (2010).

Kaye, C.M. et al.: A review of the metabolism and pharmacokinetics of paroxetine in man, *Acta Psychiatr. Scand.*, 80(350): 60-75, (1989).

Kebabian JW. y Caine DB.: Multiple receptors for dopamine, *Nature*, 277: 93-96.(1979).

Kent, J.M.: SNaRIs, NaSSAs, and NaRIs: new agents for the treatment of depression., *Lancet* 355 (9207): 911-918,(2000).

Kerr, J.S., Sherwood, N. and Hind march, I.: The comparative psychopharmacology of 5-HT reuptake inhibitors, *Human Psychopharmacology*, 6: 313-317,(1991).

Khan A.Y., Preskorn, S.H.: Increase in plasma levels of clozapine and norclozapine after administration of nefazodone., *J Clin Psychiatry*, 62(5): 375-376,(2001).

Kitchen, I.: "Textbook of "in vitro" Practical Pharmacology". >Blackwell Scientific Publications, London, Oxford, (1984).

Kjernisted, K.D., Enns, M.W., Lander, M.: An opel-label clinical trial of nefazodone in hypochondriasis., *Psychosomatics*, 43(4): 290-294,(2002).

Klein D.F.,Ross D.C.,Uhlenhuth E.H.,Improved statistical analysis of moclobemide dose effects on panic disorder treatment.*Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*;260(3):243-8.(2010).

Klotz, U.: Interaction potential of lercanidipine, a new vasoselective dihydropyridine calcium antagonist., *Arzneimittelforschung*, 52(3): 155-161,(2002).

Koe, B.K., Koch, S.W., Lebel, L.A.: Sertraline, a selective inhibitor of serotonin uptake induces subsensivity of β -adrenoceptor system in rat brain, *Europ. J. Pharmacol.*, 141: 187-194,(1987).

Koe, B.K.: Preclinical pharmacology of sertralina: a potent and specific inhibitor of serotonin reuptake, *J. Clin. Psychiatry*, 51 (Suppl.12B): 13-17,(1990).

Koe, B.K., Weissman, A. Welch, W.H.: Sertraline, a new selective inhibitor of serotonin uptake, *Psychopharmacology Bulletin*, 19(4): 687-691,(1993).

Kuschinsky K.: Psychic dependence on opioids mediated by dopaminergic mechanisms in the striatum, *Trends Pharmacol. Sci*, 1: 287-289.(1981).

Kuhs, H. and Rudolf, G.A.E.: Cardiovascular effects of paroxetine, *Psychopharmacology*, 102: 379-382, (1990).

Kyle, C.J., Petersen, H.E., Overo, K.F.: Comparison of the tolerability and efficacy of citalopram and amitriptyline in elderly depressed patients treated in general practice, *Depress. Anxiety*, 8: 147-153,(1998).

Landen, M., Eriksson, O., Sundblad, C., Andersch, B., Naessen, T., Eriksson, E.: Compounds with affinity for premenstrual dysphoria: a comparison of buspirone, nefazodone and placebo, *Psychopharmacology (Berl)*, 155(3): 292-298,(2001).

Langer, G., Karobath, M.: Biochemical effects of antidepressants in man, in *Handbook of Experimental Pharmacology*, vol 55, Springer Verlag, Berlin, pp 491-504.(1980).

Langer, S.Z. and Schoemaker, H.: Effects of antidepressants on monoamine transporters, *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 12(2-3): 193-216,(1988).

Lapierre, Y.D.: Controlling acute episodes of Depression, *International Clinical Psychopharmacology*, 6(Supl.2): 23-35, (1991).

Lassen, J.B.: Potent and long-lasting potentiation of two 5-hydroxytryptophan induced effects in mice by three selective 5-HT uptake inhibitors, *Eur. J. Pharmacol.*, 47(3): 351-358,(1978).

Leach, G.D.H.:Estimation of drug antagonisms on the isolated guinea-pig deferens, *J.Pharm. Pharmacol.*,8:501-503, (1956).

Lechat P., Auclair, M.C., Adolphe M.: Effects comparés de divers composés tricycliques sur des cultures de cellules cardiaques de rat.,*Toxicol Appl Pharmacol*, 27:336-341, (1974).

Lecrubier, Y.: Clinical utility of Venlafaxine in comparison with other antidepressants.*International Clinical Psychopharmacology*, 10 (Suppl. 2):29-35,(1995).

Lecrubier, Y.: Clinical utility of Venlafaxine in comparison with other antidepressants. *International Clinical Psychopharmacology*, 10(Suppl.2): 29-35,(1995).

Leonard, B.E.: Pharmacological effects of serotonin reuptake inhibitors, *J. Clin. Psychiatry*, 49(Supl. 8): 12-17,(1988).

Leonard, B.E.,Richelson, E.:Synaptic effects of Antidepressants.In *Schizophrenia and mood disorders.The new therapies in Clinical practice.*(Buckley,P.F.,and Waddington,J.E.Eds.),Butterworth-Heinemann,Boston,99 67-84.(2000).

Leonard, B.E., Richelson, E.: Synaptic effects of Antidepressants in Schizophrenia and Mood Disorders: *The New Drug Therapies in Clinical Practice.*, (Buckley P.F. and Waddington, J.L. Editors) Butterworth-Heinemann, pp. 67-84, Boston (2000).

Leonard B.E., Richelson E. Synaptic effects of antidepressants. In, *Schizophrenia and Mood Disorders: The New Drug Therapies in Clinical Practice*. (Buckley P.F., Waddington J.L., eds.) Butterworth-Heinemann, Boston, pp.67-84. (2000).

Lepola, U.M., Wade, A.G., Leinonen, E.V. et al.: A controlled, Prospective, 1 Year Trial Citalopram in the Treatment of Panic Disorder, *J. Clin. Psychiatry*, 59: 528-534, (1998).

Litchfield, J.T., Wilcoxon, F.A.: A simplified method of evaluation dose-effect experiments *J Pharmacol exp. Ther.*, 96: 99-113, (1949).

Livingston M.G., Livingston H.M. Monoamine oxidase inhibitors. An update on drug interactions. *Drug Saf*, 14:219-227. (1996).

Longo, V.G., Scotti de Carolis. A.: Pharmacological Features of Trazodone, *Modern Problems of Pharmacopsychiatry*, 9: 4-10, (1974).

Lucena, M.I., Andrade, R.J., Gómez-Outes, A. et al.: Acute liver failure alter treatment with nefazodone., *Dig Dis Sci*, 44: 2577-2579, (1999).

Lund, J.: Paroxetine: Pharmacokinetics and cardiovascular effects after oral and intravenous doses in man, *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 51(4): 351-357, (1982).

Lynch, M.E.: Antidepressants as analgesics: a review of randomized controlled trials., *J Psychiatry Neurosci*, 26(1): 30-36, (2001).

Mace, S., Taylor, D.: Selective serotonin reuptake inhibitors: a review of efficacy and tolerability in depression., *Expert Opin Pharmacother*, 1(5): 917-933, (2000).

Magnussen, I., Tonder, K. and Engbaek, F.: Paroxetine, a potent selective long-acting inhibitor of synaptosomal 5-HT uptake in mice, *J. Neural. Transmission*, 55(3): 217-226, (1982).

- Marley, E. and Wozniak, K.M.: Clinical and experimental aspects of interactions between amine oxidase inhibitors and amine reuptake inhibitors, *Psychol. Med.(London)*: 13(4) 735-749,(1983).
- Martín R.,Alamo C.,Velasco A., Rodríguez-Mayo J.C.,Carvajal A.,Análisis de la interacción dopamina-fármacos psicotrópicos sobre el consumo de oxígeno de cerebro de rata”in vitro”,*Revista Española de Investigaciones quirúrgicas* 9:88-90,(2006).
- Massoti, M., Scotti de Carolis, A., Longo, V.G.: Effects of trazodone on behaviour and brain amine content of mice, *Curr. Therap. Res.*, 19 (1): 133-139,(1976).
- Mattila, M.J., Saarialho-Kere, V. and Mattila, M.: Acute effects of sertraline, amitriptyline and placebo on the psychomotor performance of Healthy subjects over 50 years of age, *J. Clin. Psychiatry*, 49 (Supl.8): 52-58,(1988).
- Mattia, C., Paoletti, F., Coluzzi, F. Boanelli, A.: New antidepressants in the treatment of neuropathic pain. A review., *Minerva Anesthesiol*, 68(3): 105-114,(2002).
- Mayol, R.F., Cole, G.A., Luke, G.M., Colson, K.L., Kerns, E.H.,: Characterization of the metabolites of the antidepressant drug nefazodone in human urine and plasma., *Drug Metabolism and Disposition*, 22(2): 304-311,(1994).
- Mellerup, E.T. and Plenge, P.: High affinity binding of ³H- paroxetine and ³H-imipramine to rat neuronal membranes. *Psychopharmacology*, 89(4): 436-439, (1986).
- Melloni, P., Carniel, G., Della Torre, A.: Potential antidepressant agents. α -Aryloxy-benzyl derivatives of ethanolamine and morpholine. *Eur. J. Med. Chem-Chim Ther.*, 19: 235-242, (1984).
- Mendelewicz, J.: Pharmacologic profile and efficacy of velafaxine. *International Clinical Psychopharmacology*, 10(Suppl.2): 5-13, (1995).
- Mendels, J., Burnside, R. and Henry, E.W.: Sertraline is an effective antidepressant in more severe as well as moderate depression, *Clin. Neuropharm.*, 15: 25-27,(1992).

Mendels, J., Johnston, R., Mattes, J. and Riesenber, R.: Efficacy and Safety of b.i.d. Doses Venlafaxine in a Dose-Response Study. *Psychopharmacology Bulletin*, 29(2): 169-174,(1993).

Menza, M., Lauritano, M., Allen, L., Warman, M., Ostella, F., Hamer, R.M., Escobar, J.: Treatment of somatization disorder with nefazodone: a open-label study., *Ann Clin Psychiatry*, 13(3): 153-158,(2001).

Meunier JM. y Shvaloof A.: *Neurotransmetteurs Paris*, (1992).

Millan M.J.Multi-target strategies for the improved treatment of depressive states:Conceptual foundations and neuronal substrates,drug discovery and therapeutic application.*Pharmacol Ther*,110:135-370.(2006).

Miller, M.N., Miller, B.E., Chinouth, R., Coyle, B.R., Brown, G.R.: Increased premenstrual dosing of nefazodone relieves premenstrual magnification of depression., *Depress Anxiety* 15(1): 48-51,(2002).

Milne, R.J., Goa, K.L.: Citalopram: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in depressive illness, *Drugs*, 41: 450-477, (1991).

Mischulon, D., Dougherty, D.D., Bottonari, K.A., Gresham, R.L., Sonawalla, R.L., Fischman, A.J., Fava, M.: An open pilot study of nefazodone in depression with anger attacks: relationship between clinical response and receptor binding., *Psychiatry Res*, 116(3): 151-161,(2002).

Miljkovic B.,Pokrajac M.,Rakic Ignjatovic A.,Timotijevic I.,Todorovic D.,Evaluation of Single-Point Sampling Strategies for the Estimation of Moclobemide Exposure in Depressive Patients.*J.Clin Pharmacol*.(2010).

Moller-Nielsen, I.:Tricyclic Antidepressants: General Pharmacology.In *Handbook of Experimental Pharmacology*, vol-55, Springer Verlag,Berlin,pp 399-414.(1980).

Montejo, A.L., Martín, T., Llorca, G.: El síndrome serotoninérgico y su relación con antidepresivos bloqueantes de recaptación de serotonina. *Farmacología del S.N.C.*, 6(4) 140/20-152/32,(1992).

Montejo, A.L., Llorca, G., Izquierdo, J.A., Rico-Villademoros, F.: Incidente of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients., Spanish Working Group for the study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction, *J Clin Psychiatry*, 62 Suppl 3: 10-21,(2001).

Montgomery, S.A.: New antidepressants and 5-HT uptake inhibitors, *Acta Psychiatr. Scand.*, 80(350): 107-116, (1989).

Montgomery, S.A.: New antidepressant and 5-HT uptake inhibitors., *Acta Psychiatr Scand*, 80(350): 107-116,(1989).

Montgomery, S.A.: Venlafaxine: a new dimension in antidepressant pharmacotherapy. *J. Clin. Psychiatry*, 54: 119-126,(1993).

Montgomery, S.A.: New Developments in the Treatment of Depression, *J. Clin. Psychiatry*, 60 (suppl.14): 10-15, (1999).

Morton, W.A. et al.: Venlafaxine: a structurally unique and novel antidepressant. *Ann. Pharmacother.*, 29: 387-395,(1995).

Mourilhe, P., Stokes, P.E.: Risks and benefits of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of depression., *Drug Saf*, 18: 57-82,(1998).

Murdoch, D. and McTavish, D.: Sertraline: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in depression and obsessive-compulsive disorders, *Drugs*, 44(4): 604-624,(1992).

Muth, E.A., Haskins, J.T., Moyer, J.A.: Antidepressant biochemical profile of novel bicyclic compound Wy-45, 030 an ethyl cyclohexanol derivative. *Biochem. Pharmacol.*, 35: 4493-4497, (1986).

Muth, E.A., Moyer, J.A., Haskins, J.T.: Biochemical, neurophysiological, and behavioural effects of Wy 45, 233 and other identified metabolites of the antidepressant venlafaxine. *Drug. Dev. Res.*, 23: 191-199, (1991).

Naranjo, C.A.: Citalopram decreases desirability, liking and consumption of alcohol in alcohol-dependent drinkers, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 51: 729-739, (1992).

Nardi, A.E.: Antidepressant in social anxiety disorder., *Arq Neuropsiquiatr*, 59(3-A): 637-642, (2001).

Nene KA. y Nene RL.(Editors): The dopamine receptor, Humana Press,(1996).

Nieuwenhuys R.: Chemoarchitecture of the Brain, Springer Verlag, Berlin, (1985).

Ninan, P.T., Rush, A.J., Crits-Christoph, P. Kornstein, S.G., Manber, R., Thase, M.E., Trivedi, M.H., Rothbaum, B.O., Zajecka, J., Borian, F.E., Keller, M.B.: Symptomatic and syndromal anxiety in chronic forms of major depression: effect of nefazodone, cognitive behavioural analysis system of psychotherapy, and their combination., *J Clin Psychiatry* 63(5): 434-441,(2002).

Nordin, C., Plasma Concentrations of nortriptyline and its 10-hydroxy metabolite in depressed patients-relationship to debrisoquine hydroxylation metabolic ratio, *Br.J.Clin.Pharmacol.*, 19: 832-835,(1985).

Nuñez, M.J., Rivas, M., Riveiro, P., Suarez, J., Balboa, J., Nunez, L.A., Rey-Mendez, M., Freire-Garabal, M.: Effects of nefazodone on voluntary ethanol consumption induced by insolation stress in young and aged rats., *Pharmacol Biochem behave*, 73(3): 689-696,(2002).

Orallo, F., Fontenla, J.A. y Cadavid, J.. Efectos de hidralazina sobre las contracciones inducidas por noradrenalina, dopamina y cloruro de calcio en el conducto deferente aislado de rata. *Rev.Farmacol.Clin.Exp.*;4:49-55,81987).

Ostrom, M., Eriksson, A. Thorson, J., Spigset, O.: Fatal overdose with citalopram, *Lancet*, 348: 339-340, (1996).

Owens M.J.,Morgan W.N.,Plott S.J., Nemeroff C.B.Neurotransmitter receptor and transporter binding profile of antidepressants and their metabolites.*J.Pharmacol Exp Ther*,283:1305-1322.(1997).

Owens, M.J., Ieni, J.R., Knight, D.L., Winders, K., Nameroff, Ch. R.: The serotonergic antidepressant nefazodone inhibits the serotonin transporter: “in vitro” and “ex vivo”. *Life Sciences*, 97(24): 373-380,(1995).

Pacher, P., Ungvari, Z., Nanasi, P.P., et al.: *Curr. Med. Chem.*, 6: 469-480,(1999).

Pachón, J.I.,Vicario, M.J.,Barcenilla, A., Velasco, A.:Effects of citalopram in different tissues from guinea-pig and rat, *Meth.Find.Exp.Clin.Pharmacol.*,21 (Suppl.A.):94.(1999).

Pallanti, S., Koran, L.M.: Citalopram and sexual side effects of selective serotonin reuptake inhibitors, *Am. J. Psychiatry*, 156: 796,(1999).

Pallanti, S., Baldini Rossi, N., Sood, E., Hollander, E.: Nefazodone treatment of pathological gambling: a prospective open-label controlled trial., *J Clin Psychiatry*, 63(11): 1034-1039,(2002).

Palomares,J.L.: Efecto de fármacos antidepresivos sobre receptores muscarínicos e vitamínicos H-1 y H-2 en preparaciones de órgano aislado de cobaya y de rata. Tesis Doctoral leída en la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid en abril de (1987).

Papp, L.A., Coplan, J.D., Mat3nez, J.M2, de Jes3s, M., Gorman, J.M.: Efficacy of open-label nefazodone treatment in patines with panic disorder., J Clin Psychopharmacol, 20(5): 544-546, (2002).

Park, B.K., Kitteringham, N.R., Adverse reactions and drug metabolism, Adverse Drug React.Bull. 122:456-459, (1987).

Patel, A.G.: Priapism associated with psychotropic drugs., Br J Hosp Med, 55: 315-319,(1996).

Pato, M.T.: Beyond depresi3n: citalopram for obsesive-compulsive disorder, Int. Clin. Psychopharmacol., 14 (suppl.2): S19-S26,(1999).

Personne, M., Persson, H., Sjoberg, G.: Citalopram toxicity, Lancet, 350: 518-519,(1997).

Perry ME. y Hales CN.: Factors affecting the permeability of isolated fat cell from the rat (⁴²K) potassium and (⁶³ Cl) chloride ions, Biochem. J.,117: 615-622.(1970).

Perry, P.J.: The relationship of free nortriptyline levels to antidepressant response. Drug Intell. Clin. Pharm., 18: 510, (1984).

Phillips, O.M., Wood, K.H. and Williams, D.C.: Kinetics of the interaction of sertraline with human platelet plasma membrane 5-hydroxytryptamine carriers, Europ. J. Pharmacol., 146: 299-306,(1988).

Preskorn, S.H.: Pharmacokinetics of antidepressants: why and how they are relevant to treatment, J. Clin. Psychiatry, 54 (Supl.9): 14-34,(1993).

Preskorn, S.H.: Recent pharmacologic advances in antidepressant therapy for the elderly, The American Journal of Medicine, 94 (Supl.5A): 2-12,(1993).

Preskorn, S.H.: Targeted Pharmacotherapy in depression management comparative pharmacokinetics of fluoxetine, paroxetine and sertraline, *International Clinical Psychopharmacology*, 9(Supl.3): 13-19,(1994).

Preskorn, S.H., Alderman, J., Chung, M.: Pharmacokinetics of desipramine coadministered with sertraline or fluoxetine, *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 14(2): 90-98, (1994).

Preskorn, S.H.: Antidepressant drug selection criteria and options. *J. Clin. Psychiatry*, 55(9Suppl.A): 6-22,(1994).

Pullar, I.A., Carney, S.L., Colvin, E.M., Lucaites, V.L., Nelson, D.L., Wedley, S.: LY367265, an inhibitor of the 5-hydroxytryptamine transporter and 5-hydroxytryptamine-2^a receptor antagonist: a comparison with the antidepressant, nefazodone., *Eur J Pharmacol*, 407(1-2): 39-46,(2000).

Rakofsky J.J., Holtzheimer P.E., Nemeroff C.B. Emerging targets for antidepressant therapies. *Curr Opin Chem Biol*, 13:291-302.(2009).

Raptopoulus, P., McClelland, G.E. and Jackson, D.: The clinical pharmacology of paroxetine in healthy subjects, *Acta Psychiatr. Scand.*, 80(360): 46-48,(1989).

Rasmussen, S.L., Overo, K.F., Tanghøj, P.: Cardiac Safety of Citalopram: Prospective Trials and Retrospective Analyses, *J. Clin. Psychopharmacol.*, 19: 407-415,(1999).

Reimherr, F.W., Byerley, W.F.; Ward, M.F. et al.: Sertraline, a selective inhibitor of serotonin uptake, for the treatment of outpatients with major depressive disorder, *Psychopharmacology Bulletin*, 24(1): 200-205,(1988).

Reimherr, F.W., Chovinard, G., Cohn, C.K. et al: Antidepressant efficacy of sertraline: a double-blind, placebo and amitriptyline-controlled multicenter comparison study outpatients with major depression, *J. Clin. Psychiatry*, 51(Supl.12B): 18-27,(1990).

Richardson, E.: Pharmacology of Antidepressants, *Mayo Clin.Proc.*,76:511-527.(2001).

Richels, K.: Nefazodone and imipramine in major depression: a placebo-controlled trial., *Br J Psychiatry*, 164: 802-805,(1994).

Richelson, E., Nelson. A.: Antagonism by Antidepressants of neurotransmitter receptors of the human brain “ in vitro”, *J.Pharmacol.exp.Ther.*,230:94-99.(1984).

Richelson E. And Nelson, A.: Antagonism by Antidepressants of neurotransmitter receptors of normal human brain “in vitro”. *J. Pharmacol. Exp.Ther.*,230: 94,(1984).

Rickels, K. and Schweizer, E.: Clinical overview of serotonin reuptake inhibitors, *J. Clin. Psychiatry*, 5(Supl.12B): 9-12,(1990).

Riley, A.J., Peet, M., Wilson, C. (Editors): *Sexual Pharmacology.*, Oxford Medical Publications, Clarendon Press, Oxford,(1993).

Riva, M., Brunello, N., Rovescalli, A.C.: Effect of Reboxetine, a new antidepressant drug, on the central noradrenergic system: behavioural and biochemical studies, *Journal of Drug Development*, 1: 243-253, (1989).

Robinson R.L., Swindle R.W., Ye W., Zhao Y. Treatment patterns Associated with Duloxetine and Venlafaxine Use for Major Depressive Disorder. *B.M.C. Psychiatry*,31;11(1):19.(2011).

Roth, L., Bertschy, G.: Nefazodone may inhibit the metabolism of carbamazepin: three case reports., *Eur Psychiatry*, 26(5): 320-321,(2001).

Rotzinger, S., Baker, G.B.: Human CYP3A4 and the metabolism of nefazodone and hidroxinefazodone by human liver microsomes and heterologously expressed enzymes., *Eur Neuropsychopharmacol*, 12(2): 91-100,(2002).

Roufogalis, B.D.: Comparative studies of membrane actions of depressant drugs: The role of lipophilicity in inhibiting brain sodium and potassium stimulated ATPase, *J. Neurochem.*, 24: 51-61.(1975).

Rudorfer, M.V., Potter, W.Z.: Antidepressants: A comparative review of clinical pharmacology and therapeutic uses of the "newer" versus "older" drugs, *Drugs*, 1989, 37: 713-738. *J. Neurochem.*, 21: 51-56.(1975).

Rudorfer, M.V. and Potter, W.Z.: Antidepressants: A comparative review of clinical pharmacology and therapeutic use of the "Newer" versus "Older" drugs, *Drugs*: 37: 713-738,(1989).

Rudorfer M.V., Potter W.Z. Metabolism of tricyclic antidepressants. *Cell Mol Neurobiol*, 19: 373-409.(1999).

Saarma, J.: Trazodone: A Review of Literature, *Modern Problems of Pharmacopsychiatry*, 9: 95-109, (1974).

Saiz-Ruiz, J., Ibáñez, A., Diaz-Marsa, M., Arias, F., Carrasco, J.L., Huertas, D., Martín-Carrasco, M., Moreno, I., Rico-Villademoros, F.: Nefazodone in the treatment of elderly patients with depressive disorders: a prospective, observational study., *CNS Drugs*, 16(9): 635-643,(2002).

Sánchez-Lacay, J.A., Lewis-Fernández, R., Goetz, D., Blanco, C., Salman, E., Davies, S., Liebowitz, M.: Open trial of nefazodone among Hispanic with major depression: efficacy, tolerability, and adherence issues., *Depress Anxiety*, 13(3): 118-124,(2001).

Saper, J.R., Lake, A.E., Tepper, S.J.: Nefazodone for chronic daily headache prophylaxis: an open-label study., *Headache*, 41(5): 465-474,(2001).

Saracibar, G., Casado, A., Rodríguez, V.M., Portillo, M.P., Macarulla, M.T., Abecia, L.C., Echevarria, E. and Casis, L.: Nefazodone alters NPY Immunostaining in Rat Arcuate-paraventricular Projection without Changes in Food intake and Body Weight Nutricional., *Neuroscience* 5: 353-358,(2002).

Sayal, K.S., Duncan-McConnell, D.A., McConnell, H.W., Taylor, D.M.: Psychotropic interactions with warfarin., *Acta Psychiatr Scand*, 102(4): 250-255,(2000).

Scates A.C.,Doraiswamy P.M.Reboxetine:a selective norepinephrine reuptake inhibitor for the treatment of depression.*Ann Pharmacother.*;34(11):1302-12.(2000).

Schrader, G.D., Roberts-Thompson, I.C.: Adverse effect of nefazodone: hepatitis., (letter), *Med J Aust*, 170: 452,(1999).

Schwartz A.; Lindenmayer GE. y Allen JC.: The sodium-potassium adenosine triphosphatase: pharmacological, physiological and biochemical aspects, *Pharmacol. Rev.*, 27: 1-134.(1975).

Schweizer, E., Weise, C., Clary, C., et al.: Placebo-controlled trial of velafaxine for the treatment of major depression, *J. Clin. Psychopharmacol.*, 11: 233-236,(1991).

Schweizer, E., Feighner, J., Mandos, L.A. and Rickels, K.: Comparison of Venlafaxine and Imipramine in the Acute Treatment of Major Depression in Outpatients. *J. Clin. Psychiatry*, 55: 104-108,(1994).

Seeman, P.:The membrane actions of anesthetics and tranquilizers, *Pharmacol.Rev.*,24:583-605.(1971).

Seeman P.: Atypical Neuroleptics: Role of multiple receptors, endogenous dopamine and receptor linkage, *Acta Psychiatr. Scand.*, 82 (Suppl. 358): 14-20.(1990).

Seeman P. y van Tol HHM.: The Dopamine receptors pharmacology. Trends Pharmacol. Sci., 15: 264-270.(1994).

Shriqui ChL. y Nasrallah HA. (Editores): Aspectos actuales en el tratamiento de la Esquizofrenia, EDIMSA, Madrid, (1969).

Shrivastava, R.K., Cohn, C., Crowder, J. et al.: Long-term Safety and Clinical Acceptability of Velafaxine and Imipramine in Outpatients With Major Depression. J. Clin. Psychopharmacol., 14: 322-329,(1994).

Siegel CJ.; Alberts RW.; Agranoff BW. y Katzman, R. (Editors): Basic Neurochemistry, 3rd Edition, Little Brown Co. Boston, (1981).

Silva, M., Hetem, L.A., Guimaraes, F.S., Graeff, F.G.: Opposite effects of nefazodone in two human models of anxiety., Psychopharmacology (berl), 156(4): 454-460,(2001).

Silvestrini, B., Cioli, V. Burberi, S., Catanese, B.: Pharmacological Properties of AF 1161: A new Psychotropic Drug, Int. J. Neuropharmacol., 7: 587-599,(1968).

Silvestrini, B., Lisciani, R.: Pharmacology of Trazodone, Curr. Therap. Res., 15: 749-754,(1973).

Simon G.E.,Savarino J.,Operskalski B.,Wang P.S.Suicide risk during antidepressant treatment. Am J.Psychiatry,163:41-47. (2006).

Shelton R.C.Cellular mechanisms in the vulnerability to depression and response to antidepressants.Psychiatr Clin North Am,23:713-729. (2000).

Shelton R.C.,Lester N.SSRIs and newer antidepressants, In,APA Textbook of Mood Disorders.APA Press,Washington,D.C.,(2006).

Sokoloff P. y Schwartz JC.: Novel dopamine receptors half a decade later, Trends Pharmacol. Sci., 16: 270-275. (1995).

Soria, B., Ceña, V. (Editors): Ion Channel Pharmacology, Oxford University Press, Oxford, New York, (1998).

Soria, B., Ceña, V. (Editors): Ion Channel Pharmacology, Oxford University Press New York, (1998).

Sreenivas, R.D., Geetha, S., Srinivasu, M.K., OM, R.G.: LC determination and purity evaluation of nefazodone HCL in bulk drug and pharmaceutical formulation., J Pharm Biomed Anal, 26(4): 629-636, (2001).

Stewart, D.E.: Hepatic adverse reactions associated with nefazodone., Can J Psychiatry, 47(4): 375-377, (2002).

Strange PG.: Dopamine D_4 receptors: curiouser and curiouser, Trends Pharmacol. Sci., 15: 317-319. (1994).

Strange PG.: Dopamine receptors: studies on structure and function, Adv. Drug Res., 28: 313-351. (1996).

Strohle, A., Ehrental, H.D.: Nefazodone may increase anxiety in panic disorder., J Clin Psychopharmacol 22(1): 95-96, (2002).

Sulser, F., Mobley, P.I.: Biochemical effects of Antidepressants in animals. In Handbook of Experimental pharmacology, vol.55, Springer Verlag, Berlin, pp 471-490. (1980).

Sussman, N., Ginsberg, D.L., Bikoff, J.: Effects of nefazodone on body weight: a pooled analysis of selective serotonin reuptake inhibitor- and imipramine-controlled trials., J Clin Psychiatry, 62(4): 256-260, (2001).

Szabadi, E., Bradshaw, C.M., Boston, P.F., Langley, R.W.: The Human Pharmacology of reboxetine, *Human Psychopharmacology*, 13. S3-S12, (1998).

Tallarida, R.J., Murray, R.B.: *Manual of Pharmacological calculations with computer programs*, 2nd Edition, Springer Verlag, New York, (1987).

Tan, J.Y., Levin, G.M.: Citalopram in the treatment of Depression and other potential uses in Psychiatry, *Pharmacotherapy*, 19: 675-689, (1999).

Taylor, D.P., Carter, R.B., Eison, A.S., Mulins L., Smith, H.L., Torrente, J.R., Wright, R.N., Yocca, F.D.: Pharmacology and Neurochemistry of Nefazodone, A Novel Antidepressant Drug., *J Clin Psychiatry*, 56(Suppl.6): 3-11, (1995).

Thase, M.E., Rush, A.J., Manber, R., Kornstein, S.G., Klein, D.N., Markowitz, J.C., Ninan, P.T., Friedman, E.S., Dunner, D.L., Schatzberg, A.F., Borian, F.E., Trivedi, M.H., Keller, M.B.: Differential effects of nefazodone and cognitive behavioural analysis system of psychotherapy on insomnia associated with chronic forms of major depression., *J Clin Psychiatry*, 63(6); 493-500, (2002).

Thomas, D.R., Nelson, D.R. and Johnson, A.M.: Biochemical effects of the antidepressant paroxetine, a specific 5-hydroxytryptamine uptake inhibitor, *Psychopharmacology*, 93: 193-200, (1987).

Thomas, K.V., Holimon, T.D.: Citalopram versus other selective serotonin-reuptake inhibitor, *Am. J. Health-Syst. Pharm.*, 56: 2242-2244, (1999).

Thompson, C.: Bridging the gap between psychiatric practice and primary care, *International Clinical Psychopharmacology*, 7(Supl.2) 31-36, (1992).

Thompson, M., Samuels, S.: Rhabdomyolysis with simvastatin and nefazodone., *Am J Psychiatry*, 159(9): 1607, (2002).

Toofanny, N. and Maddens, M.E.: Reversible penile priapism associated with nefazodone., J Am Geriatr Soc, 50(9): 1610-1611,(2002).

Treceño, C., Morán, M^a A., Velasco, A.: Efecto del clorhidrato de mianserina sobre preparaciones de órgano aislado de cobaya y de rata “in Vitro” Revista Española de Investigaciones quirúrgicas 11: 101-103,(2008).

Tremblay, P., Blier: Catecolaminergic strategies for the treatment of major depresión Curr Drug Targets, 7: 149-158, (2006).

Tremaine, R., Welch, W.H. and Ronfeld, R.A.: Metabolism and disposition of the 5-Hydroxytryptamine uptake blocker, Sertraline, in the rat and dog, Drug Metabolism and Disposition, 17: 542-550, (1989).

Trivedi, M.H.,Rush, A.J., Pan, J.Y., Carmody, T.J.: Which depressed patients respond to nefazodone and when?., J Clin Psychiatry, 62(3): 158-163,(2001).

Troy, S., Schultz, R.W., Parker, V.D., et al.: The effect of renal disease on the disposition of venlafaxine. Clin. Pharmacol. Ther., 56: 14-21, (1994).

Troy, S.: The pharmacokinetics of venlafaxine when given in a twice-daily regimen. J. Clin. Pharmacol., 35: 405-409, (1995).

Turner, R.R., Martindale, J.J., Hatzianreou, E. et al. : Farmacoeconomic study of maintenance treatment with sertraline, Clin. Neuropharm., 15: 31-33, (1992).

Ungvari G.S., Amineptine treatment of persistent catatonic symptoms in schizophrenia: a controlled study; Neuropsychopharmacol Hung;12(4):463-7.(2010).

Van Battum, P.L., Van de Vrie, W., Metselaar, H.J., Verstappen, V.M., Zondervan, P.E., de Man.: Acute liver failure ascribed to nefazodone : importante of “postmarketing surveillance” for recently introduced drugs., Ned Tijdschr Geneesk 144(41): 1964-1967,(2000).

Van Laar, M.W., Volkerts, E.R., Verbaten, M.N., Trooster, S., Van Megen, H.J., Kenemans, J.L.: Differential effects of amitriptyline, nefazodone and paroxetine on performance and brain indices of visual selective attention and working memory., *Psychopharmacology (Berl)*, 162(4): 351-363,(2002).

Velasco, A.: Farmacocinética de los Antidepresivos heterocíclicos, *Psicopatología*, 9(2): 55-59.(1989).

Velasco, A., García, J.L., Dueñas, A.: Effect of several neuroleptics antidepressants and Monoamine reuptake Blockers on ATPase activity and related Oxygen Uptake in rat brain "in Vitro" *Meth Find Exp. Clin. Pharmacol.*, 11: 737-741,(1989).

Velasco, A.: Farmacología sistemática de la amineptina, *Páginas de Farmacología*, 3: 75-76,(1990).

Velasco, A.: Amoxapina, *Páginas de Farmacología* 4: 57-58,(1990).

Velasco, A., Hernández, P., Carvajal, A., Álvarez, F. J., Hervás, J.: Efecto de pirlindol en diversas preparaciones de órgano aislado de cobaya y rata, *Psiquis*, 15: 185-189(1994).

Velasco, A., Pérez-Accino, C. M^a., Vasallo, M^a A.: Efecto del clorhidrato de lofepramina en diversas preparaciones de órgano aislado de cobaya y de rata *Rev. Esp. Neurol.*, 9: 183-186, (1994).

Velasco, A.:Fernández del Busto, E.,Fernández de la Gándora, F.,Lérida, M.T., Cortiñas, J.R.: Efecto de mesilato de adinazolam sobre diversas preparaciones de órgano aislado de cobaya y de rata "in vitro",*Psiquis*,16:421-426. (1995).

Velasco, A.:Fernández del Busto, E., Fernández de la Gádora,F.,Lérida, M.T.,Fernández, L.:Efecto de moclobemida sobre diversas preparaciones de órgano aislado de cobaya y de rata "in vitro",*Psiquis*,17:464-469.(1996).

Velasco A, Hervás J., Carvajal A., Alamo C., Alvarez F.J.: Effects of several antidepressants drugs on isolated rat vas deferens "in vitro", *Meth Find Exp Clin Pharmacol*,18:507-11.(1996).

Velasco, A.,Hervás, J.,Carvajal, A., Alvarez, F.J., Alamo, C.: Effect of several antidepressants drugs on isolated rat vas deferens "in vitro", *Meth. Find. Exp.Clin.Pharmacol.*,18:507-511.(1996).

Velasco, A.,Carvajal, A.,Alvarez, F.J.,Hernández, P., Hervás, J.:Effect of amineptine on different preparations of isolated guinea-pig and rat organ, *Med. Sci. Res.*,24:445-446.(1996).

Velasco, A., Hervás, J.,Alamo, C., Carvajal, A.: Effects of fluoxetine hydrochloride and fluvoxamine maleate on different preparations of isolated guinea-pig and rat organ tissues, *Gen.Pharmac.*,28:509-512. (1997).

Velasco,A.,Maroto,M.,Saez, G.C., Dueñas, A.: Effects of paroxetine and sertraline on different tissues from guinea-pig and rat,*Med.Sci. Res.*,25:93-96.(1997).

Velasco, A., Hervas, J., Carvajal, A., Alvarez, F.J., Alamo, C.: Effect several Antidepressant Drug son isolated Rat Vas Deferens "in Vitro"., *Meth Find Exp Clin Pharmacol*, 18(8): 507-511,(1996).

Velasco A.: Mecanismo de acción de los neurolépticos. Ponencia presentada al Congreso Internacional de Psicosis, Palencia, Abril (1997).

Velasco, A.: Farmacología sistemática de los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación neuronal de serotonina, en *Diagnóstico y tratamiento de los trastornos de ansiedad en atención primaria*, págs, 3-10, División Pharesde/Grupo Faes, Madrid, (1999).

Velasco a., Arruza A.,Maroto M. Et al.:Effect of venlafaxine hydrochloride in different preparations of isolated guinea-pig and rat organ tissues.*J.Auton Pharmacol*;18:109-13.(1999).

Velasco, A., Arruza, A., Maroto, M., Carvajal, A., Fernández del Busto, F., García del Pozo, J.: Effects of venlafaxine hydrochloride on different "in vitro" isolated organ preparations of guinea-pig and rat organ, *J. Auton. Pharmacol.*, 18:109-113. (1999).

Velasco A.: Psicofarmacología III: Antidepresivos y Antimaníacos, en *Farmacología Fundamental*, coordinada por A. (1999).

Velasco y col., páginas 283-297, McGraw-Hill/Interamericana, Madrid, (2003).

Velasco A., Alamo C. Pachón J., Barcenilla A., Redondo P., Imaz E., Efectos del citalopram, reboxetina y nefazodona sobre diversas preparaciones de órgano aislado de cobaya y de rata "in vitro". *Revista Española de investigaciones quirúrgicas* 11:113-116, (2008).

Vetulani, J., Nalepa, I.: Antidepressants: past, present and future, *Eur. J. Pharmacol.*, 405:351-363. (2000).

Wade, A.G., Lepola, U., Koponen, H.J.; et al.: The effect of citalopram in panic disorder, *Br. J. Psychiatry*, 549-553, (1997).

Walsh, A.E.S., Franzcp, C.H.B., Cowen, Ph. J.: Attenuation of the Prolactine-Stimulating and Hyperthermic Effects of Nefazodone After Subacute Treatment., *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 14: 268-273, (1994).

Wang, C.P., Howell, S.R., Scatina, J. and Sisenwine, S.F.: The Disposition of Venlafaxine Enantiomers in Dogs, Rats, and Human Receiving Venlafaxine. *Chirality*, 4: 84-90, (1992).

Warrington, S.J.: Clinical Implications of the Pharmacology of Sertraline, *International Clinical Psychopharmacology*, 6(Supl.2): 11-21, (1991).

Warrington, S.J: Clinical Implications of the Pharmacology of serotonin reuptake inhibitors, *International Clinical Psychopharmacology*, 7 (Supl.2): 13-19,(1992).

Weatherall M.:Drugs and excitable cell membranes.En *Recent Advances in Pharmacology*, Robson J.M. and Stacey, R.S.(Editors),pages 1-27, Churchill.London, (1968).

Weatherall, M.: Drugs and excitable cell membranes.In Robson, J.M. and Stacey, R.S.(Editors),*Recent Advances in Pharmacology*, 4th Edition, J&A Churchill LTD, London,pp 1-27.(1968).

Whittam R. y Blond DH.: Respiratory control by an adenosine triphosphatase involved in active transport in brain cortex, *Biochem. J.*, 92: 174-180.(1964).

Wikander, I., Sundblad, Ch., Andersch, B., et al.: Citalopram in Premenstrual Dysphoria: Is Intermittent Treatment During Luteal Phases More Effective Than Continuous Medication Throught the Menstrual Cycle?, *J. Clin. Psychopharmacol.*, 18: 390-398,(1998).

Wikell, C., Apelqvist, G., Carlsson, B., et al.: Pharmacokinetic and pharmacodynamic responses to chronic administration of the selective serotonin reuptake citalopram in rats, *Clin. Neuropharmacol.*, 22: 327-336,(1999).

Yamatsu, K., Kaneko, T., Yamanishi, A., Kitahara, A., Ohtake, S.: A Possible Mechanism of Central Action of Trazodone in Rats. *Modern Problems of Pharmacopsychiatry*, 9: 11-17,(1974).

Yapp, P., Ilet, K.F., Kristensen, J.H., Hackett, L.P., Paech, M.J., Rampono, J.: Drowsiness and poor feeding in a breast-fed infant: association with nefazodone and its metabolites., *Ann Pharmacother*, 34(11): 1269-1272,(2000).

Zhao Z.,Baros A,M.,Zhang H.T.,et al.Norepinephrine transporter regulation mediates the long-term behavioral effects of the antidepressant desipramine.*Neuropsychopharmacology*,33:3190-3200.(2008).

Zaho Z.,Zhang H.T.,Bootzin E.,et al.Association of changes in norepinephrine and serotonin transporter expression with the long-term behavioral effects of antidepressant drugs.Neuropsychopharmacology,34:1467-1481.(2009).

Zajecka, J., McEnany, G.W. and Lusk, K.M.: Antidepressant dosing and switching guidelines: focus on nefazodone., J Clin Psychiatry, 63(1): 42-47,(2002).