

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Biología Celular, Histología y Farmacología



TESIS DOCTORAL

**EFFECTO DE DIVERSOS FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS
SOBRE EL INCREMENTO DE CONSUMO DE OXÍGENO
(QO_2) INDUCIDO POR EL CLORHIDRATO DE
DOPAMINA EN CEREBRO DE RATA "IN VITRO"**

ROBERTO MARTÍN MARTÍNEZ

Director: Dr. D. ALFONSO VELASCO MARTÍN

Coodirector: Dr. D. LUIS MARTÍN ARIAS

VALLADOLID 2014

A MI FAMILIA

Deseo expresar mi agradecimiento:

Al profesor Alfonso Velasco Martín, director de esta Tesis Doctoral, sin cuya orientación, consejos y conocimientos no hubiera sido posible este estudio.

Al Dr. Luis Martín Arias por su inestimable e incondicional colaboración en todo momento.

A mi hermano, Eduardo, por su ayuda en la solución de los diferentes problemas surgidos a nivel informático.

A mis padres con gratitud por su apoyo en todo momento.

Y por último a mi esposa, Cristina, quien supo conseguir en mi la motivación para seguir adelante con este proyecto en los momentos más difíciles, por su paciencia y generosidad al renunciar a sus prioridades en muchas ocasiones para ayudarme con este trabajo.

SUMARIO

1. Introducción, Justificación e hipótesis de trabajo	7
2. Estado actual del Problema	11
2.1. Neurotransmisión Dopaminérgica	12
2.2. Farmacología sistemática de los Fármacos estudiados en el presente trabajo	18
3. Objetivos	35
4. Material y Métodos	37
4.1. Determinación del consumo de Oxígeno (QO ₂)	38
4.2. Determinación de la actividad ATPasa	40
4.3. Fármacos utilizados	42
4.4. Contraste estadístico de los resultados	42
4.5. Elaboración de la bibliografía	42
5. Resultados	43
5.1. Efecto de varios fármacos antidepresivos sobre el consumo de oxígeno (QO ₂) y la actividad ATPasa de cerebro de rata “in vitro”	44
5.2. Efecto del clorhidrato de dopamina sobre el consumo de oxígeno (QO ₂) de tejido cerebral de rata “in vitro”. Su modificación por fármacos antidepresivos y ouabaína.	45

5.3. Efecto de dibutiril AMPcíclico sobre el consumo de oxígeno (QO ₂) de tejido cerebral de rata “in vitro”	46
<u>6. Discusión de los resultados</u>	59
<u>7. Conclusiones</u>	65
<u>8. Resumen</u>	68
<u>9. Bibliografía</u>	71
<u>10. Índice alfabético de materias</u>	87

1. INTRODUCCIÓN, JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DE TRABAJO

1. INTRODUCCIÓN, JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DE TRABAJO

A partir de 1976 se inicia en nuestro laboratorio una variante de la investigación que desde 1970, se ocupa de estudiar el efecto de fármacos psicótropos sobre el metabolismo oxidativo de tejido cerebral de rata “in vitro”.

La nueva línea de trabajo se interesa por el efecto de los fármacos psicoanalépticos, habiéndose estudiado las siguientes sustancias: los inhibidores de monoamino-oxidasa mitocondrial (Iproniazida, Pargilina, Tranilcipromina) (González, 1976), el psicotónico anfetamina (González y col., 1977-1978; 1979-1980; Sánchez Mayol, 1981) ; los antidepresivos tricíclicos y heterocíclicos (Dibenzepina, Maprotilina, Mianserina, Viloxacina, Amoxapina, etc... (Velasco y col., 1977, González y col., 1978, Velasco, 1995).

Los fármacos con actividad estimulante del sistema nervioso central suelen incrementar el consumo de oxígeno del tejido cerebral de rata “in vitro”, aunque no se puede establecer una correlación significativa entre ambos tipos de efectos farmacológicos.

Por otra parte, muchos fármacos estimulantes del sistema nervioso central interfieren con el metabolismo de los neurotransmisores cerebrales y, en particular, con el de las catecolaminas, hasta el punto de haberse propuesto que estas modificaciones fisiológicas jugasen un papel en la acción psicotrópica (Schanberg y col. 1967; Zhao y col. 2009; Gether, 2006; Bonisch y Bruss, 2006; Delgado, 2004).

Los resultados obtenidos con los fármacos ya estudiados, los cuales reúnen ambas características, están a favor de la implicación de las catecolaminas cerebrales también en los efectos metabólicos y se ha descrito, además, la abolición del incremento del metabolismo oxidativo inducido por d-anfetamina cuando los cortes de corteza cerebral de rata se obtenían de animales reserpinizados 24 horas antes (González y col., 1978).

En trabajos previos (Sánchez-García y col., 1979; González y col., 1980, Escorial, 1981-82) se aportan datos sobre el papel que desempeñan las catecolaminas en las modificaciones del consumo de oxígeno cerebral “in vitro” inducidas por fármacos, estudiando para ello directamente el efecto de algunos agonistas alfa y beta adrenérgicos sobre el consumo de oxígeno del tejido cerebral. En el presente trabajo se estudia el efecto del clorhidrato de dopamina sobre el metabolismo oxidativo cerebral, intentando correlacionar los efectos metabólicos con mecanismos receptores y enzimáticos específicos. Por ello en el presente trabajos e emplearán algunas sustancias como dibutiril AMP cíclico, ouabaína (inhibidor de ATPasa de membrana sodio-potasio dependiente) y diversos fármacos psicotrópicos como antidepresivos heterocíclicos (Beaulieu y Gainetdinov, 2011; Meana, 2011).

El tejido nervioso se caracteriza por un metabolismo oxidativo basado en la glicolisis aerobia. Las modificaciones del consumo de oxígeno tisular son pues la expresión de cambios en la velocidad de las reacciones químicas del ciclo de Krebs y de la cadena respiratoria. A nivel celular estos procesos son controlados por los niveles intracelulares de adenosín difosfato (ADP) y nicotina adenín dinucleótido reducido (NADH₂). El incremento de ADP y del fosfato inorgánico (Pi) disponibles ocurre por aumento de la hidrólisis del adenosín trifosfato (ATP) en los procesos fisiológicos que consumen esta forma de energía (Quastel 1970, Velasco 1995).

Las modificaciones del metabolismo oxidativo inducidas por las catecolaminas y otros agonistas simpáticos van a depender de sus efectos a nivel de la membrana celular, como se ha demostrado, particularmente, en el tejido adiposo (Hims-Hagen 1972).

En el Sistema Nervioso Central la acción característica de las catecolaminas y otros agonistas simpáticos se relaciona con la permeabilidad de la membrana celular base de la transmisión de información. Diversos procederes que ocurren a este nivel, tales como actividad adenilciclase, “bomba” de sodio, transporte de glucosa, de aminoácidos o de neurotransmisores, son capaces de hidrolizar el ATP y modificar los niveles intracelulares de ADP y secundariamente, el consumo de oxígeno del tejido (Brady y col, 2011; Shelton, 2000; Brady y col., 2011; Gether, 2006)

El fármaco simpaticomimético (dopamina) objeto de estudio en esta Tesis Doctoral es capaz de modificar la actividad de enzimas de membrana como la adenilciclase y producir efectos metabólicos por vía del 3'-5' AMP cíclico; esta acción parece ser de tipo beta adrenérgico sobre todo a nivel de la corteza cerebral y predominantemente dopaminérgico a nivel del núcleo caudado y sistema límbico (Cuatrecasas, 1975). Recientemente en su Tesis Doctoral (2012) María Pellón ha analizado la interacción entre dopamina y antidepresivos en conducto deferente aislado de rata.

Se ha descrito asimismo, una acción inespecífica sobre la enzima ATPasa de membrana sodio-potasio dependiente relacionada con los procesos de transporte activo (Desaiah y Ho, 1964) y que, según la hipótesis de Whittam y Blond (1964), es una enzima que actúa como “modulador” de la respiración del tejido cerebral.

En el presente trabajo se ha empleado un amplio rango de concentraciones que incluye tanto a las que produce efectos de tipo específico como a otras, más elevadas, que ejercen importantes acciones inespecíficas en la membrana celular.

El consumo de oxígeno del tejido cerebral se determina en cortes y homogeneizados de cerebro de rata “in vitro” mediante la técnica manométrica directa de Warburg (Umbreit y col., 1972).

La utilización de homogeneizados tiene como finalidad determinar el papel que desempeña la membrana celular intacta.

Los cortes de cerebro de rata se incuban en solución de Krebs-Ringer fosfato pH 7,4 con glucosa 10 mM, Krebs-Ringer con potasio 100 mM con o sin calcio y Krebs-Ringer en el que se sustituye el cloruro de sodio por cloruro de colina.

El homogeneizado, al 10%, se incuba con piruvato, malato, ATP e iones magnesio en sacarosa 0,15 M.

El cerebro se ha obtenido de ratas Wistar machos de 150-200 gramos de peso corporal muertas por decapitación.

Los resultados se expresan mediante tablas y curvas dosis-respuesta, como valores medios \pm el error standard de la media; el contraste estadístico de los mismos se realiza mediante un t-test para datos no apareados.

El desarrollo de esta Tesis Doctoral es como sigue:

- Estado actual del problema revisando la neurotransmisión dopaminérgica y la farmacología sistemática de los fármacos antidepresivos estudiados en este trabajo.
- Objetivos
- Material y Métodos
- Resultados acompañados de su significación estadística
- Discusión e interpretación de los resultados
- Conclusiones enumeradas de forma breve y precisa
- Resumen
- Bibliografía

Valladolid a diez de junio de 2014

Firmado Roberto Martín Martínez

2. ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

2. ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

2.1. NEUROTRANSMISIÓN DOPAMINÉRGICA

RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: DISTRIBUCIÓN, CLASIFICACIÓN Y MECANISMOS DE TRANSDUCCIÓN

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 de la sustancia negra inervando de forma difusa el córtex límbico (lóbulo prefrontal, medial, cíngulo y áreas entorrinales), el sistema mesolímbico se origina en el tegmento ventral (áreas A8 y A 10) e inerva estructuras límbicos (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 vías en el núcleo motor dorsal del vago, núcleo del tracto solitario, retina y sustancia gris periacueductal. Se detecta su presencia por bioensayos, espectrofotofluorimetría, fluorescencia histoquímica, inmunocitoquímica, etc. y puede localizarse intracelularmente por microscopía electrónica y autorradiografía. La técnica de tomografía por emisión de positrones proporciona finalmente la posibilidad de analizar “in vivo” el estado de determinados neurotransmisores en el ser humano. En cuanto a los receptores y las técnicas de fijación de ligandos marcados han permitido detectar y cuantificar los lugares de reconocimiento; la técnica ha mejorado notablemente al desarrollar los métodos autorradiográficos “in vitro”, que permiten una mejor visualización y la cuantificación mediante aplicación de sistemas de computarización (Cooper y col., 1996; Nieuwenhuys, 1985; Velasco, 1997; Brady y col., 2011; Meana, 2011; Beaulieu y Gainetdinov, 2011).

BIOSÍNTESIS

La biosíntesis de la dopamina se realiza a partir del aminoácido tirosina, siendo común con la de la noradrenalina de la que es un precursor. La dopamina se incorpora a la vesícula sináptica donde es retenida. Este proceso de incorporación a la vesícula es bloqueado por la reserpina y la tetrabenacina, fármacos que también producen depleción del contenido de noradrenalina y serotonina en la terminación nerviosa (Meana, 2011; Iversen y col, 2009).

ALMACENAMIENTO

Al igual que la noradrenalina, la dopamina se almacena dentro de las vesículas sinápticas, donde está protegida de la deaminación 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 (Iversen y col, 2009; Meana, 2011).

LIBERACIÓN

La dopamina se libera por un proceso de exocitosis calcio dependiente. La amfetamina y la amantadina favorecen la liberación de dopamina. La liberación de dopamina es inhibida por el ácido gamma aminobutírico (GABA), encefalinas y endorfinas (Iversen y col, 2009; Meana, 2011).

RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS CLÁSICOS

Según Ketabian y Calne (1979) existirían dos tipos de receptores: Receptores D1 y D2. Los receptores D1 se relacionan con una adenilciclasa sensible a dopamina y su activación se acompaña de un incremento de 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 paratohormona. Los receptores D2 inhiben la adenilciclasa 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 al nivel de las células de la adenohipófisis. Su activación produce entre otros efectos inhibición de la secreción de prolactina (Sokoloff, 1995; Meana, 2011; Beaulieu y Gainetdinov, 2011).

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 bromocriptina como antagonista de los receptores D1.

Los neurolépticos clásicos o típicos (clorpromazina 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, 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. Se han hallado algunos fármacos que bloquean más selectivamente los receptores del tipo D2, como sulpirida, metoclopramida, molindona y probablemente tiaprida (Sokoloff, 1995).

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. Al 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 tardía producida por los neurolépticos 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.

NUEVOS RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS

A los tradicionales receptores dopaminérgicos D1 y D2 hay que añadir los recién caracterizados D3, D4 y D5, pero que se han aislado y categorizado por lo menos cinco genes que codifican subtipos de receptores de dopamina como de los tipos D1 ó D2, según sus secuencias de nucleótidos y el margen farmacológico de las proteínas expresadas. Los receptores de 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 (clorpromazina,

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 sólo en algunas áreas del sistema límbico, lo que podría ser beneficioso para los componentes emocionales y 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 (Nene y Nene, 1996; Velasco, 1997; Skoloff, 1995; Beaulieu y Gainetdinov, 2011).

INACTIVACIÓN DEL NEUROTRANSMISOR

Al igual que en el caso de la noradrenalina, existen dos mecanismos fundamentales de inactivación: a) 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 benzotropina bloquean la recaptación neuronal en la terminación nerviosa. b) inactivación enzimática que puede ser intra o extra neuronal. La enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT) inactiva a la dopamina por metilación en uno de los hidroxilos fenólicos en la vecindad del receptor. La monoaminoxidasa (MAO) se encuentra en la membrana externa de las mitocondrias, inactiva a la dopamina libre en el citoplasma formándose el ácido dihidroxifenilacético (DOPAC) que al ser atacado por la catecol-O-metiltransferasa origina el ácido homovanílico (HVA), metabolito final de la dopamina (Velasco, 1997; Meana, 2011).

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 (Goto y Grace, 2007); en el apartado de receptores dopaminérgicos se ha discutido ampliamente el mecanismo de acción 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 las 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 innervación 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 opioides 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 el 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 mesoetriatales.
4. La descripción de que la participación de otros sistemas de neurotransmisión (opioide, glutamatérgico, serotoninérgico, noradrenérgico y gabaérgico) en las propiedades gratificantes de las sustancias objeto de abuso y dependencia, presenta 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 la circunstancias) estimula. La dopamina, catecolaminas con efecto beta adrenérgicos 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 del bloqueo de receptores dopaminérgicos a este nivel estimula la ingestión de comida y origina aumento de peso. 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 dopaminérgicos (ortopramidas, domperidona, etc.) son antieméticos eficaces (Casas y Prat, 1994; Colado y Alguacil, 2009; Corominas y col., 2009; Lorenzo y col., 2009; Velasco, 1997 ; 2007).

2.2. FARMACOLOGÍA SISTEMÁTICA DE LOS FÁRMACOS ESTUDIADOS EN EL PRESENTE TRABAJO

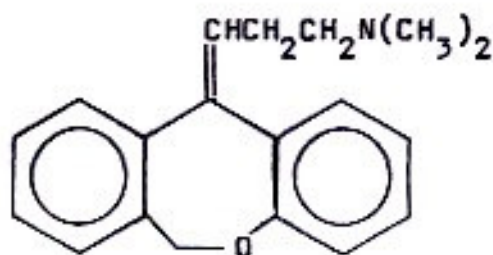
DOXEPINA

Derivado de la dibenzoxepina, relacionado estructuralmente con otros antidepresivos tricíclicos tales como amitriptilina e imipramina, que ejerce una actividad antidepresiva junto con un notable efecto sedante.

Presenta unas propiedades farmacológicas y usos clínicos similares a la amitriptilina con la que presenta notable isosterismo (Velasco, 2005).

Es bien tolerado, particularmente por los ancianos y los afectos de enfermedad cardiovascular.

El patrón de reacciones adversas que ocasiona es básicamente el mismo que el de otros antidepresivos tricíclicos, pero la incidencia de efectos sobre el sistema cardiovascular a las dosis terapéuticas habituales es menor.



DOXEPINA

Origen y química: El clorhidrato de doxepina es un fármaco de origen sintético. Químicamente es el clorhidrato de 3-dibenc (b,e) oxepin-11-ilideno) propildimetilamina. Sustancia sólida, cristalina, soluble en agua y etanol, inestable a la luz. Su fórmula empírica es C₁₉H₂₁NO₂HCl con un peso molecular de 315,8.

Farmacocinética: Su absorción oral es buena. Presenta un metabolismo hepático de primer paso tras su administración oral.

Se fija en elevada proporción a las proteínas plasmáticas e iónicas.

Se distribuye ampliamente por el organismo. Atraviesa la barrera hematoencefálica y placentaria.

Se metaboliza extensamente a nivel hepático siguiendo un proceso de desmetilación que origina dimetil-doxepin, metabolito activo. Tanto el fármaco original como sus metabolitos sufren posteriormente procesos de hidroxilación, N-oxidación y glucuronoconjugación, excretándose por vía renal (Velasco, 1989-2003).

Tiene una vida media plasmática estimada entre 8-25 horas, siendo más prolongada la del dimetil-doxepin. No se elimina de la circulación mediante hemodiálisis.

Acciones farmacológicas: Antidepresivo. Bloquea débilmente la recaptación de noradrenalina a nivel de la terminación adrenérgica. No afecta en cambio la de serotonina (Zaho y col., 2009).

Acción anticolinérgica periférica que es la responsable de la mayor parte de los efectos indeseables (Palomares, 1987; Pascual, 2004; Rakofsky y col, 2009; Tremblay y Blier, 2006).

No ejerce notables efectos sobre el sistema cardiovascular, siendo rara la presentación de hipotensión postural a las dosis terapéuticas habituales. El efecto antidepresivo se manifiesta transcurrido un período de latencia de 1-2 semanas.

Indicaciones: Tratamiento de la depresión endógena en pacientes con mucha ansiedad, agitación y/o molestias somáticas, como alteraciones del sueño.

En los pacientes depresivos de edad avanzada o con enfermedades cardiovasculares.

En las depresiones asociadas a la administración de antihipertensivos bloqueadores neuronales adrenérgicos.

Reacciones adversas: Generalmente es bien tolerado, siendo la incidencia de efectos adversos menor que con la amitriptilina o la imipramina (Dueñas y Velasco, 1999; Dueñas, 2012; Velasco, 2014).

Las manifestaciones más frecuentes son visión borrosa, sequedad de boca, constipación, retención urinaria, somnolencia y ganancia de peso. Rara vez, taquicardia e hipotensión ortostática. Presenta escasos efectos depresores sobre la conducción intracardiaca, salvo en caso de sobredosificación.

Precaución y contraindicaciones: Contraindicado en pacientes alérgicos al fármaco u otras dibenzoxepinas, en pacientes con glaucoma, retención urinaria, íleo paralítico, epilepsia y en el período inicial de recuperación de un infarto de miocardio a veces existe riesgo de suicidio (Simon y col., 2006).

Dada la falta de experiencia clínica, no se recomienda su uso en niños menores de 12 años ni durante el embarazo.

Se aconseja advertir al paciente de los efectos sedantes que disminuyen su rendimiento psicomotor.

Si aparecen síntomas psicóticos o maníacos, debe reducirse la dosis o administrar fármacos específicos (Arias y col., 2010).

Emplear con precaución en pacientes con alteración de la función hepática. Debe interrumpirse la administración de IMAO al menos 2 semanas antes de iniciar el tratamiento con doxepina.

Es aconsejable supervisar al paciente al inicio del tratamiento por el riesgo de suicidio.

Interacciones: A dosis elevadas (200 mg/día o más) bloquea los efectos antihipertensivos de la guanetidina, la betanidina y la debrisoquina.

Potencia las acciones del alcohol y de otros sedantes y los efectos anticolinérgicos de las fenotiacinas, ciertos antihistamínicos (difenhidramina) y antiparkinsonianos anticolinérgicos.

Dosificación y administración: La dosis oral habitual es de 75 a 150 mg/día, divididos en tres tomas en pacientes ambulatorios, pudiendo alcanzar los 300 mg/día en pacientes hospitalizados.

Regímenes de dosificación única, tomados al acostarse, son también beneficiosos dada su prolongada vida media.

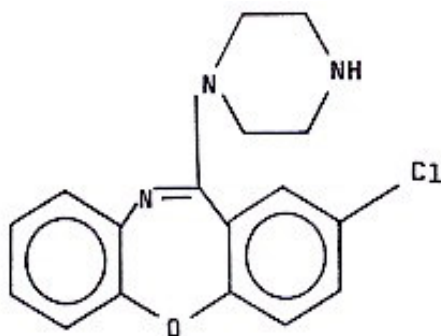
Intoxicación: Se manifiesta por la aparición de convulsiones, arritmias, hipotensión, depresión respiratoria y coma.

El tratamiento consiste en lavado gástrico y administración de carbón activado.

Medidas de soporte de la función respiratoria y cardiocirculatoria. Puede ensayarse la administración de 1-3 mg de fisostigmina por vía intravenosa.

AMOXAPINA

La amoxapina es un fármaco antidepresivo tricíclico derivado de la dibenzooxazepina, metabolito activo del neuroléptico loxapina, es menos anticolinérgico que fármacos antidepresivos más clásicos y su período 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 y Álvarez , 1988; Velasco y col, 1985).



AMOXAPINA

Origen y química: La amoxapina es un antidepresivo tricíclico dibenzooxazepínico, metabolito N-demetilado del neuroléptico 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 en 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.

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 hícticas 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 (Christianson y col, 2010; Gupta y col, 2010).

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 (Velasco, 1989; Gupta y col, 2010).

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 isosterismo; 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 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 período de latencia que los antidepresivos tricíclicos clásicos, pero esto no se ha confirmado plenamente (Barbosa y Velasco, 2008; Pellón, 2012; Bloehs y col, 2010; Palomares, 1987; Rakofsky y col, 2009; Tremblay y Blier, 2006; Zhao y col, 2009).

La amoxapina bloquea los efectos de la tetrabenacina, 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.

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, exantema, sedación, disminución del umbral convulsivo, hipotensión, etc., por el momento no se ha descrito teratogenia (Arias y col, 2010; Dueñas y Velasco, 1999; Dueñas, 2012; Velasco, 2014).

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.

2. Estado actual del problema

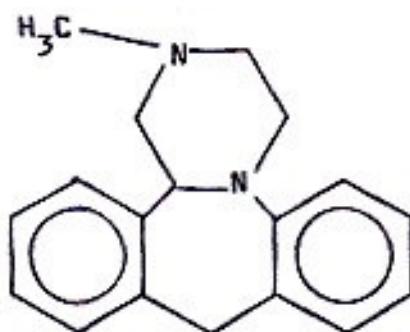
Interacciones: La amoxapina presenta las mismas interacciones que los antidepresivos tricíclicos clásicos (Imipramina, amitriptilina), potenciación con inhibidores de monoaminoxidasa y catecolaminas, antagonismo con algunos antihipertensivos (betanidina – guanetidina – debrisoquina), efectos aditivos 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 diarios, 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.

MIANSERINA

Agente antidepresivo tetracíclico que, a diferencia de los tricíclicos o la maprotilina, no inhibe la recaptación neuronal de noradrenalina o serotonina. Bloquea los receptores adrenérgicos alfa-2-presinápticos.

Es útil en el tratamiento de la depresión. Su eficacia parece similar a la de imipramina o amitriptilina. Produce con gran frecuencia sedación al comienzo del tratamiento, pero la aparición de cardiotoxicidad, hipotensión postural o efectos anticolinérgicos es mucho menos frecuente que con el uso de antidepresivos tricíclicos. (Velasco y Álvarez, 1988; Velasco, 1995)).



MIANSERINA

Origen y Química: La mianserina es un fármaco de origen sintético. Químicamente es el clorhidrato de 1,2,3,4,10,14b hexahidro-2-metildienzo (c,f) piracino (1,2a) acepina. Se presenta en forma de polvo blanco, cristalino, inodoro, soluble en agua, etanol, inestable a la luz. Su fórmula empírica es $C_{18}H_{20}N_2$, HCl con un peso molecular de 300,8.

Farmacocinética: Se absorbe correctamente por vía oral. Su biodisponibilidad es de un 30-70%. Sufre un metabolismo de primer paso hepático.

Se una a proteínas plasmáticas en un 90%. Se distribuye ampliamente por el organismo y penetra con facilidad en el SNC. Se metaboliza, en gran medida, a nivel hepático. La mayor parte de la dosis (65-75%) se excreta por vía renal en forma de metabolitos. Una menor proporción (8-28%) aparece en las heces. Su vida media de eliminación es de 6-39h (Velasco, 1989).

Acciones farmacológicas: Bloquea los receptores adrenérgicos alfa-2 presinápticos, aumentando la liberación de noradrenalina a las sinapsis adrenérgicos (Pellón, 2012; Zhao y col, 2009).

A diferencia de otros antidepresivos, prácticamente carece de actividad inhibitoria de la recaptación de noradrenalina y serotonina (Tremblay y Blier, 2006).

Es un antagonista de los receptores de serotonina postsinápticos (Janssen y col, 2011).

Posee una potente acción antihistamínica. Su actividad anticolinérgica es mínima en comparación con otros antidepresivos. Produce considerable sedación (Treceño y col, 2008).

En los pacientes deprimidos mejora el patrón de sueño y las manifestaciones de la depresión.

Indicaciones: Es útil en el tratamiento de la depresión. Su eficacia parece similar a la de amitriptilina o imipramina.

Se ha sugerido que posee un efecto ansiolítico pero es necesaria la realización de un mayor número de trabajos para que esta sugerencia pueda ser aceptada.

Reacciones adversas: La más frecuente es la sedación que puede afectar hasta un 50% de los pacientes. Es usualmente transitoria y disminuye durante las primeras semanas de tratamiento. Su incidencia es mayor que con amitriptilina o imipramina (Dueñas y Velasco, 1999; Dueñas, 2012; Velasco, 2014; Kara y col., 2010).

Puede producir aumento en las concentraciones sanguíneas de glucosa y ganancia de peso.

Puede desencadenar ataques de manía en pacientes susceptibles con enfermedad maniaco-depresiva.

Los efectos anticolinérgicos son mucho menos frecuentes que con los antidepresivos tricíclicos. A diferencia de éstos, no parece causar cardiotoxicidad ni hipotensión postural.

Se han descrito durante su uso la aparición de náuseas, vómitos, constipación, aumento de la salivación, temblor, mareos, debilidad, vértigo y cefaleas.

Precaución y contraindicaciones: Disminuye la coordinación psicomotora al comienzo del tratamiento por lo que los pacientes no deberían conducir o manejar maquinaria peligrosa durante esos días.

Debe administrarse con precaución a pacientes epilépticos pues ha desencadenado convulsiones. Aunque se ha usado sin problemas en algunos pacientes con enfermedades cardiovasculares, debería emplearse con precaución en ellos (Arias y col, 2010).

A veces los antidepresivos facilitan el suicidio (Simon y col, 2006)

Los pacientes con insuficiencia hepática o renal deberían ser monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento. Deben controlarse las concentraciones sanguíneas de glucosa en los pacientes diabéticos.

Interacciones: Su efecto sedante es aumentado por alcohol y posiblemente otros depresores del SNC. A diferencia de los antidepresivos tricíclicos, no disminuye el efecto antihipertensivo de los bloqueadores de la neurona adrenérgica betanidina y guanetidina.

Dosificación y administración: Vía oral. Adultos inicialmente 30 mg/día incrementándolos, según sea necesario hasta 60 mg/día (rango 40-80 mg/día). En algunos pacientes hospitalizados se han usado 120-200 mg/día.

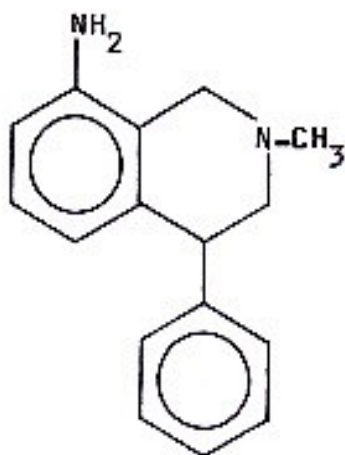
La dosis total puede ingerirse dividida en varias tomas durante el día o en una sola toma antes de acostarse.

Intoxicación: Con gran frecuencia se produce sedación, más raramente aparecen: taquicardia o bradicardia, hipo o hipertensión, vómitos, mareos, ataxia y coma. La muerte es rara si no se asocia a otros depresores del SNC. A diferencia de los antidepresivos tricíclicos, no parece provocar arritmias cardíacas graves, depresión respiratoria o convulsiones.

El tratamiento es sintomático. La hemodiálisis no es útil para favorecer la eliminación (Dueñas, 2012).

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. (Velasco y Álvarez, 1988; Velasco 2003).



NOMIFENSINA

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-metilfenilisoquinolina. Se presenta en forma de polvo amarillento, inodoro, soluble en metanol y dimetilformamida. Su fórmula empírica es $C_{16}H_{18}N_2$, $C_4H_4O_4$ con un peso molecular de 354,4.

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'-hidroxienomifensina y 3'-hidroxi-4'-metoxinomiefensina 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 (Velasco, 1989).

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 (Palomares, 1987; Rakofsky y col, 2009).

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 (Dueñas y Velasco, 1999; Dueñas, 2012; Velasco, 2003, 2014).

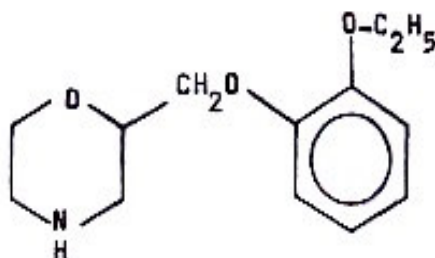
Precauciones, contraindicaciones e interacciones: El maleato de nomifensina debe manejarse con precaución en sujetos con cardiopatía isquémica, sujetos esquizofrénicos. No asociar con inhibidores de monoamino-oxidasa ni agentes simpaticomiméticos, disminuye el efecto de hipotensor de la guanetidina y sus análogos (Velasco y Álvarez, 1988).

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, pero está retirado del mercado por su toxicidad (Velasco, 2003 y 2014)

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 (Velasco y Álvarez, 1988; Velasco, 2003 y 2014).

VILOXACINA

Derivado de la oxacina, estructuralmente diferente de los antidepresivos tricíclicos (imipramina y análogos) y tetracíclicos (maprotilina). Mejora el estado de ánimo de los pacientes depresivos a través de mecanismos no bien conocidos. A diferencia de los antidepresivos tricíclicos tiene una corta vida media de eliminación plasmática. Se emplea para el tratamiento de pacientes con depresión. La aparición de náuseas y vómitos es el efecto indeseable más frecuente, su incidencia es mayor que con el empleo de antidepresivos tricíclicos. En cambio, produce sedación y efectos indeseables de tipo anticolinérgico con menos frecuencia que la imipramina. (Velasco y Álvarez, 1988; Velasco 2003 y 2014).



VILOXACINA

Origen y Química: El clorhidrato de viloxacina es un fármaco de origen sintético. Químicamente es el clorhidrato de 2-(2-etoxifenoximetil) morfolina. Se presenta en forma de polvo blanco, cristalino, hidrosoluble, inestable a la luz. Su fórmula empírica es $C_{13}H_{19}NO_3$, HCl con un peso molecular de 273,8. Presenta gran analogía estructural con reboxetina y venlafaxina (Pellón, 2012)

Farmacocinética: Se absorbe rápida y completamente tras administración por vía oral. El pico de niveles plasmáticos aparece 1-4 horas tras su administración.

Se metaboliza extensamente a través de reacciones de hidroxilación y conjugación con ácido glucurónico. Se excreta a través de la orina, fundamentalmente en forma de metabolitos (Velasco, 1989).

Su vida media de eliminación plasmática es de 2-5 horas.

Acciones farmacológicas: Mejora el estado de ánimo de los pacientes con depresión.

Inhibe la recaptación neuronal de noradrenalina, pero prácticamente no afecta la de serotonina y dopamina. No actúa como inhibidor de la monoaminoxidasa (MAO) (Rakofsky y col, 2009).

A diferencia de la imipramina y otros antidepresivos tricíclicos su actividad anticolinérgica y antihistamínica es mínima.

Su acción sedante es muy pequeña, e incluso puede provocar algunas manifestaciones de estimulación del SNC. Disminuye la duración total del sueño, reduce la proporción de sueño REM y aumenta la frecuencia de transiciones desde otras etapas del sueño a la fase 1 o al despertar.

Indicaciones: Se emplea en el tratamiento de pacientes con depresión. Su eficacia parece semejante a la de imipramina.

Reacciones adversas: Los efectos indeseables más frecuentes son náuseas y vómitos. Su incidencia parece dosis-dependiente y representa la causa más frecuente de suspensión del tratamiento (Dueñas y Velasco, 1999; Dueñas, 2012; Velasco, 2003 y 2014).

También es frecuente la presentación de cefaleas.

La incidencia de efectos anticolinérgicos (sequedad de boca, constipación, dificultades urinarias, taquicardia, alteraciones en la acomodación) es menor que tras el empleo de imipramina. Puede causar alteraciones del sueño (insomnio, pesadillas), agitación irritabilidad, ansiedad, temblor y convulsiones.

Se han descrito la aparición de sedación, confusión, ataxia, mareos y parestesias. En pacientes maníaco-depresivos puede desencadenar un estado maníaco o hipomaníaco (Arias y col, 2010).

Ocasionalmente produce sudoración excesiva, prurito y erupciones cutáneas. Otros efectos indeseables son palpitaciones, hipo o hipertensión arterial e ictericia con aumento de los niveles de transaminasas (Carvajal y col, 2002; Lucena y col, 2003).

En algunos pacientes, la suspensión brusca del tratamiento puede asociarse a un agravamiento de su estado depresivo.

Precauciones y contraindicaciones: No debe administrarse junto con inhibidores de la MAO, ni antes de 14 días de la suspensión de la administración de éstos.

Debe emplearse con precaución en pacientes con epilepsia, insuficiencia hepática o renal. Como todos los antidepresivos puede facilitar el suicidio (Simon y col, 2006).

Aunque parece menos cardiopélica que los antidepresivos tricíclicos, debería emplearse con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares y no debería administrarse en el período de recuperación de un infarto de miocardio.

Interacciones: Su administración a pacientes tratados con fenitoína aumenta los niveles plasmáticos de antiepiléptico. Una reducción de la dosis de fenitoína puede ser necesaria.

Dosis y vías de administración: Vía oral: inicialmente 50 mg. tres veces al día, aumentando la dosis gradualmente hasta 100 mg. tres veces al día.

Se han empleado dosis de 400 mg/ día, pero la incidencia de náuseas y vómitos aumenta.

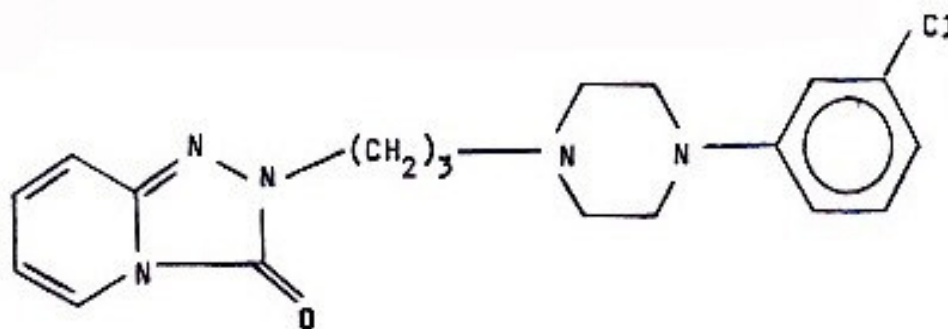
La última dosis del día debería administrarse antes de las 18 h. para reducir en lo posible las alteraciones del sueño.

Intoxicación: Los síntomas de intoxicación incluyen sedación disminución o pérdida de reflejos, miosis, hipotensión e incluso coma en casos graves.

Se ha descrito la aparición de taquicardias pero, a diferencia de lo que acontece con los antidepresivos tricíclicos, no aparecen arritmias cardíacas graves. El tratamiento debe ser sintomático (Dueñas y Velasco, 1999; Dueñas, 2012).

TRAZODONA

Agente antidepresivo cuya estructura química (derivado de la triazolopiridina) difiere de la de los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos. Inhibe la recaptación neuronal de serotonina, pero prácticamente no modifica la de noradrenalina. Su eficacia parece semejante a la de imipramina y amitriptilina en el tratamiento de la depresión endógena. El efecto indeseable más frecuente es la sedación. Produce alteraciones cardiovasculares y efectos anticolinérgicos menos frecuentemente que los antidepresivos tricíclicos. (Velasco y Álvarez, 1988; Velasco y col, 1999).



TRAZODONA

Origen y Química: El clorhidrato de trazodona es un fármaco de origen sintético, químicamente es el clorhidrato de 2-(3-(4-m-clorofenilpiperacina-1-il)-1,2,4-triazolo (4,3-a) piridin-3 (2H) ona, sustancia sólida cristalina, hidrosoluble, inestable a la luz, con una fórmula empírica de $C_{19}H_{22}ClN_5OHCl$ y un peso molecular de 408,3.

Farmacocinética: Cuando se administra por vía oral se absorbe con rapidez, siendo su biodisponibilidad prácticamente completa.

El pico de niveles plasmáticos aparece en 1,5 h en pacientes en ayunas y en 2,5 h tras comida. Se une en un 85-95 % a las proteínas plasmáticas. Es metabolizado extensamente por enzimas microsomales hepáticas, formándose m-clorofenilpiperacina (metabolito activo) y otros metabolitos.

Aproximadamente un 65-75% del fármaco se excreta por la orina (fundamentalmente como metabolitos), y un 25-35 % por las heces. La vida media de eliminación del fármaco original y los metabolitos es de 5-13 h.

No se conoce con certeza si existe relación entre los niveles plasmáticos y sus efectos terapéuticos (Velasco, 1989).

Acciones farmacológicas: Ejerce un efecto antidepresivo en pacientes con depresión endógena.

Inhibe la recaptación neuronal de serotonina.

Su administración prolongada disminuye el número de receptores alfa-2-adrenérgicos. Se comporta como bloqueador de los receptores de serotonina y de los alfa-1-adrenérgicos, pero prácticamente no afecta los receptores muscarínicos. No se comporta como inhibidor de la monoaminoxidasa, ni posee estimulantes del SNC semejantes a las de la amfetamina (Velasco y col, 1999).

Indicaciones: Estudios controlados han demostrado su utilidad en el tratamiento de la depresión endógena. Su eficacia parece semejante a la de imipramina y amitriptilina.

El comienzo de su acción antidepresiva puede ser evidente en 3-7 días, pero es óptimo en 2-4 semanas.

Reacciones adversas: El efecto indeseable más frecuente (incidencia 15-20%) es la sedación.

También son frecuentes la aparición de mareos, cefaleas, fatiga, nerviosismo y náuseas y vómitos. Produce alteraciones cardiovasculares (taquicardia, palpitaciones, hipotensión) y efectos de tipo anticolinérgico (sequedad de boca, constipación, retención urinaria) menos frecuentemente que los antidepresivos tricíclicos. Puede inducir diversos tipos de arritmias en pacientes con enfermedades cardíacas previas. La aparición de agitación, reacciones extrapiramidales y convulsiones es infrecuente. Ocasionalmente se han descrito descensos en el número de células blancas y neutrófilos. Raramente, provoca priapismo (Bobes y col., 1999; Patel, 1996).

Precauciones y contraindicaciones: Contraindicado durante la fase de recuperación inicial del infarto de miocardio, y en pacientes alérgicos al fármaco o que sufran priapismo durante su administración.

Debe emplearse con precaución en pacientes con epilepsia, insuficiencia hepática o insuficiencia renal (Carvajal y col, 2002; Lucena y col, 2003).

Aunque no produce la cardiotoxicidad típica de los antidepresivos tricíclicos, debería emplearse con precaución en pacientes con alteraciones cardiovasculares.

Algunos autores recomiendan ingerirlo tras una comida ligera para disminuir la incidencia de mareos y sensación de aturdimiento.

Puede alterar la coordinación psicomotora precisa para la conducción de automóviles y el manejo de maquinaria peligrosa (Arias y col., 2010).

2. Estado actual del problema

Produce un aumento en la incidencia de malformaciones fetales en ratas y conejos. No existen datos en seres humanos a este respecto. Debería emplearse con precaución o no hacerlo en mujeres lactantes, pues tanto el producto original como sus metabolitos aparecen en pequeñas concentraciones en la leche.

Interacciones: Puede incrementar la sedación debida a alcohol y otros depresores del SNC.

Puede aumentar los niveles séricos de digoxina y fenitoína.

Dosificación y administración: Vía oral. Adultos (hospitalizados): inicialmente 150 mg/día en dosis divididas, aumentando a razón de 50 mg/día cada 3-4 días hasta 300 mg si es necesario. Algunos pacientes severamente deprimidos pueden requerir 400-600 mg/ día. Adultos (ambulatorios): inicialmente 75 mg/día en dosis divididas, aumentando progresivamente hasta 150 mg/día en dosis divididas.

Si transcurridas 3 semanas los efectos beneficiosos son escasos, la dosis puede incrementarse (a razón de 50 mg/día cada semana) hasta que aparezca mejoría clínica, efectos indeseables intolerables o se alcance un máximo de 400 mg/día. Ancianos y adolescentes, inicialmente 25-50 mg/día incrementados hasta 100-150 mg/ día en dosis divididas, según respuesta y tolerancia.

Para disminuir la sedación diurna o en pacientes con insomnio prominente, la mayor parte de la dosis diaria total puede administrarse antes de acostarse.

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

Siguiendo las líneas de nuestro Departamento el presente estudio pretende completar el perfil farmacodinámico de algunos fármacos antidepresivos (nomifensina, mianserina, viloxacina, trazodona, doxepina y amoxapina) estudiando su efecto sobre el consumo de oxígeno de cortes de cerebro de rata “in vitro”, consumo de oxígeno relacionado con la ATPasa de membrana sodio/potasio-dependiente y la actividad ATPasa de homogeneizados de corteza cerebral de rata “in vitro”.

En segundo lugar se va a estudiar el efecto de dopamina sobre el consumo de oxígeno de homogeneizados y cortes de cerebro de rata “in vitro” tratando de establecer cuando sea posible la Dosis Eficaz₅₀ de dopamina incrementando el consumo de oxígeno de cortes de cerebro de rata “in vitro” de forma dosis-dependiente.

Finalmente se va a estudiar la interacción entre los fármacos antidepresivos y la dopamina sobre el incremento de consumo de oxígeno inducido por este neurotransmisor en cortes de cerebro de rata “in vitro” incubados en solución de Krebs-Ringer fosfato pH 7,4 con glucosa 10 mM tratando de encontrar el mecanismo de esta interacción.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. DETERMINACIÓN DEL CONSUMO DE OXÍGENO (QO₂)

Para esta determinación se ha recurrido a la técnica manométrica (Umbreit y col., 1972), utilizando un aparato de Warburg Braun modelo circular a 37° C con oscilación constante de 100/minuto, realizando las lecturas por el método directo, cada 15 minutos durante una hora. En el pocillo central de cada frasquito de Warburg se añadieron 0.2 ml de hidróxido sódico al 40 por ciento para absorber el dióxido de carbono desprendido y para aumentar la superficie de absorción se introdujo un papel de filtro plegado. La cantidad de líquido en el frasquito fue de 2.5 ml que junto con el volumen de hidróxido sódico añadido hace un volumen total de 2.7ml. (Figura 4.1).

Cada manómetro corresponde a los dos frasquitos de un número de cada una de las series (cada uno de los frasquitos fue calibrado con el manómetro correspondiente), las constantes se relacionan a continuación.

Número	Serie A	Serie B
1	1.7484	1.8588
2	1.0556	1.0889
3	1.8718	1.8440
4	1.0449	1.8469
5	1.8018	1.6477
6	1.7710	1.7394
7	1.7652	1.7644
8	1.7580	1.6909
9	1.8194	0.9876
10	1.7103	1.8193
11	1.8151	1.1215
12	1.3622	1.8897
13	1.8638	1.6959
14	1.1202	1.1028

Por esta constante resultante de la calibración, se multiplicó cada una de las lecturas, una vez restadas de la lectura inicial y realizada la corrección del manómetro utilizado como termobarómetro, de lo que resulta el consumo de oxígeno expresado en microlitros/100mg de tejido fresco.

En todas las experiencias se pusieron 14 manómetros con los frasquitos correspondientes y el tejido a estudiar, un manómetro solo con el medio de incubación para recoger las variaciones de presión y temperatura que modifican la columna barométrica (termobarómetro).

Tras un periodo de calentamiento de 10 minutos para que el contenido del frasquito tome la temperatura del baño, se pone a 150 la columna de la rama del manómetro que comunica con el frasquito, realizándose las lecturas posteriores cada 15 minutos.

Aparato de Warburg

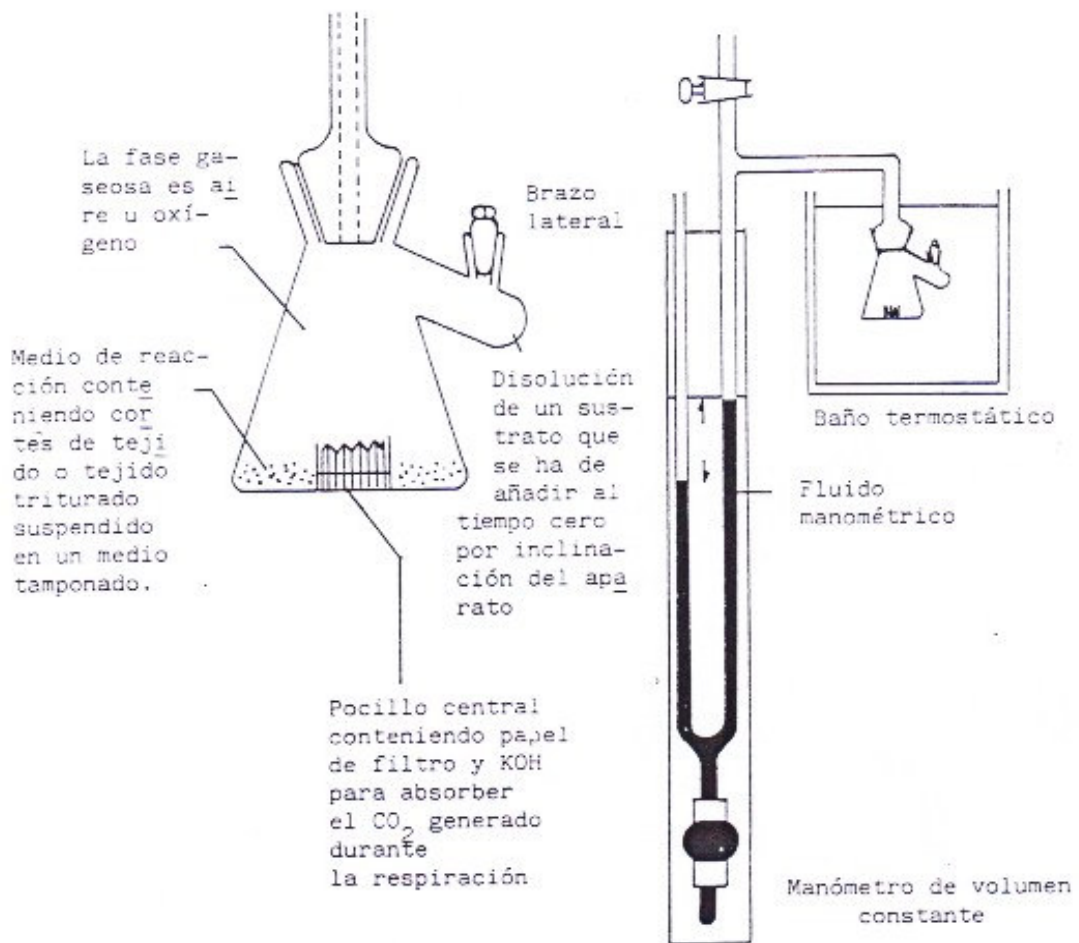


Figura 4.1

Se ha utilizado el líquido manométrico de Brodie; la fase gaseosa ha sido aire y oxígeno.

4.1.1. Homogeneizado de cerebro de rata

Se han utilizado cerebros procedentes de ratas machos, de 150-200 gramos de peso, muertas por decapitación; se han homogeneizado con un aparato de Potter-Elvehjen a 2-4°C, utilizando como medio de suspensión sacarosa 0.25 M tamponada con buffer de fosfatos 0.1 M pH 7.4 (Velasco y col., 1991, 1992)

Se ha determinado el consumo de oxígeno de homogeneizados añadiendo diversos sustratos (piruvato y malato) y cofactores (iones magnesio y ATP). Cuando se emplearon homogeneizados con sustratos y adición de cofactores, las concentraciones finales de los distintos reactivos en los frasquitos del Warburg fueron las siguientes:

Sacarosa	0.1500 M
Buffer de fosfatos pH 7.4	0.0120 M
Malato sódico	0.0020 M
Piruvato sódico	0.0020 M
Cloruro de magnesio	0.0048 M
ATP sódico	0.0012 M

Las concentraciones de fármaco estudiadas, se exponen en el capítulo de resultados y se expresa el consumo en microlitros/100mg de tejido fresco.

4.1.2. Cortes de cerebro de rata

Los cortes se han obtenido utilizando la técnica de McIlwain & Buddle (1955), eliminando los núcleos basales y la sustancia blanca.

El peso de los cortes osciló entre 80-120 mg.

Se ha empleado como medio de incubación la solución de Krebs-Ringer fosfato pH 7.4 con glucosa 10 mM.

Los fármacos y sus concentraciones finales aparecen en el capítulo de resultados.

4.2. DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD ATPasa

4.2.1. Determinación del consumo de oxígeno correspondiente actividad ATPasa (Na⁺, K⁺) dependiente en cortes de cerebro de rata “in vitro”.

El consumo de oxígeno se determina por el método manométrico directo (ya descrito) en cortes de cerebro de rata incubados en:

- A) Krebs-Ringer fosfato conteniendo: NaCl, 131.8 mM; KCl, 105.4 mM; MgSO₄, 1.3mM; Buffer de fosfato sódico pH 7.4, 20 mM y glucosa 12.8 mM concentraciones finales.

- B) Krebs-Ringer fosfato sin sodio con las mismas concentraciones finales, sustituyendo el cloruro de sodio por cloruro de colina y el buffer de fosfato sódico por buffer de fosfato potásico.

El consumo de oxígeno se expresa en microlitros/100 mg/60 minutos en ambos medios y se calcula la diferencia entre ellos, medio A con sodio y potasio y medio B sin sodio que representa el consumo de oxígeno correspondiente a la actividad ATPasa (Na, K) de membrana (Gubitz y col., 1977).

4.2.2. Determinación de la actividad ATPasa (Na, K) dependiente en homogeneizado de corteza cerebral de rata “in vitro” (Phillis y Wu, 1979, 1981).

El homogeneizado de corteza cerebral se realiza en un aparato de Potter-Elvehjen a 0 - 4° C con 50 volúmenes de agua destilada, tamponada a pH =7.5 dando 10 golpes en 10 minutos a mil revoluciones por minuto.

En cada uno de los tubos de incubación se dispone 50 microlitros de homogeneizado (1 mg de tejido). Se preparan dos series de tubos: serie A para determinar la actividad ATPasa total y serie B para determinar la actividad ATPasa no sensible a ouabaína. En los tubos de la serie A, el medio de incubación contiene (concentraciones finales): Tris HCl, 75 mM; NaCl, 10 mM; KCl, 5 mM; MgCl, 5mM. En la serie B el medio de incubación contienen (concentraciones finales): Tris HCl, 150 mM; MgCl, 5mM; ouabaína 1 mM. El volumen final de ambas series es de 1 ml. Los fármacos se añaden a las concentraciones adecuadas en el medio de incubación que se indica en el capítulo de resultados.

La incubación se realiza a 37° C con agitación constante; existe un periodo de preincubación de 10 minutos, al cabo de los cuales se añade el sustrato (ATP sódico) a una concentración final de 4 mM. La reacción se detiene al cabo de 10 minutos por adición de 1 ml de ácido tricloroacético al 12 por ciento helado en un baño de hielo.

En experimentos previos se comprobó la linealidad de la reacción en los primeros quince minutos de incubación.

La actividad ATPasa en los tubos se estima a partir de la concentración de fosfato inorgánico en el sobrenadante que se mide por el método colorimétrico de Fiske y Subbarow (1925), expresándose en micromol/hora/mg de proteína.

La estimación de la actividad ATPasa (Na, K) dependiente se obtiene de la diferencia entre actividad ATPasa total y la actividad ATPasa no sensible a ouabaína.

4.3. FÁRMACOS UTILIZADOS

Los fármacos empleados han sido: malato sódico (Merck), piruvato sódico (Merck), ATP sódico (Sigma), ouabaína octahidrato (Sigma), clorhidrato de dopamina (Sigma), nomifensina (Hoechst), trazodona (Angelini), doxepina (Pfizer), mianserina (Organon), viloxacina (ICI), amoxapina (Am Cyanamid), clorhidrato de colina (Merck).

4.4. CONTRASTE ESTADÍSTICO DE LOS RESULTADOS

Se ha realizado un análisis de significación de promedios (Snedecor, 1964, Delaunoy, 1974).

El cálculo de la Dosis eficaz $_{50}$ Molar con su correspondiente intervalo de confianza al 95% se ha calculado de acuerdo con el proceder de Litchfield y Wilcoxon (1949) y Tallarida y Murray (1987).

4.5. ELABORACIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA.

Las referencias bibliográficas que aparecen en el texto se citan mediante el sistema nombre-año, también llamado sistema de Harvard (Day, 1990; Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, 1991). El apartado de Bibliografía recoge una relación de referencias completas ordenadas alfabéticamente.

Para completar y actualizar las referencias se ha realizado una búsqueda bibliográfica automatizada en la base de datos MEDLINE CD-ROM 1979 – 2014 con los descriptores Dopamine, oxygen uptake and ATPase activity y los nombres en inglés de los seis antidepresivos estudiados.

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

Se exponen a continuación los resultados de los experimentos por medio de tablas y gráficas. En cada una de las tablas se indica la concentración de fármaco empleado; a su derecha el número de experimentos realizados y los valores medios \pm E.S.M. (error estándar de la media) correspondientes a los 15 – 30 – 45 y 60 minutos; se expresa la significación estadística de los valores experimentales (obtenidos con el tratamiento de los diversos fármacos) en relación con los controles. En el encabezamiento de la tabla se indica el fármaco empleado, el tipo de preparación y el medio de incubación.

5.1. EFECTO DE VARIOS ANTIDEPRESIVOS SOBRE EL CONSUMO DE OXÍGENO (QO₂) Y ACTIVIDAD ATP-asa DE CEREBRO DE RATA “IN VITRO”

En la tabla 5.I se presenta el efecto sobre el consumo de oxígeno de los fármacos antidepresivos estudiados sobre cortes de cerebro de rata “in vitro” incubados en solución de Krebs-Ringer fosfato pH 7,4 con glucosa 10 mM a los sesenta minutos de incubación. El clorhidrato de viloxacina a la concentración de 10^{-6} M incrementa significativamente el consumo de oxígeno. El clorhidrato de trazodona a la concentración de 10^{-7} M incrementa significativamente el consumo de oxígeno de cortes de cerebro de rata. El clorhidrato de doxepina a las concentraciones de 10^{-3} M y 10^{-4} M disminuye muy significativamente el consumo de cortes de cerebro de rata “in vitro”.

En la tabla 5.II se presenta el efecto de los fármacos antidepresivos estudiados sobre el consumo de oxígeno (QO₂) ligado a la actividad ATPasa de membrana sodio-potasio dependiente estimado de acuerdo con el proceder de Gubitz y col (1977). Únicamente la amoxapina no modifica el consumo de oxígeno ligado a la actividad ATPasa de membrana sodio-potasio dependiente. El resto de los antidepresivos estudiados disminuye significativamente el consumo de oxígeno ligado a la actividad ATPasa de membrana sodio-potasio dependiente.

En la tabla 5.III se presenta el efecto de los fármacos antidepresivos estudiados sobre la actividad ATPasa de homogeneizados de corteza cerebral de rata “in vitro” mediante el proceder de Wu y Phillis (1981). Puede observarse que amoxapina a las concentraciones ensayadas inhibe significativamente la actividad ATPasa de membrana sodio-potasio dependiente y que el clorhidrato de trazodona a la concentración de 10^{-4} M inhibe significativamente la actividad ATPasa de membrana sodio-potasio dependiente. Ninguno de los fármacos antidepresivos ensayados modifica significativamente la actividad ATPasa no sensible a ouabaína.

5.2. EFECTO DEL CLORHIDRATO DE DOPAMINA SOBRE EL CONSUMO DE OXÍGENO (QO₂) DE TEJIDO CEREBRAL DE RATA “IN VITRO”. SU MODIFICACIÓN POR FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS Y OUABAÍNA.

El clorhidrato de dopamina a las concentraciones ensayadas no modifica significativamente el consumo de oxígeno de homogeneizado de cerebro de rata “in vitro” incubado en sacarosa tamponada a pH 7,4 con sustrato y cofactores. (Tabla 5.IV)

En cortes de cerebro de rata incubados en solución de Krebs-Ringer fosfato pH 7,4 con glucosa 10 mM y potasio 5 mM, el clorhidrato de dopamina a la concentración de 10^{-6} M incrementa significativamente el consumo de oxígeno en un 35% a los 15 minutos, 31% a los 30 minutos, en un 26% a los 45 minutos y un 21% a los 60 minutos; a la concentración de 10^{-7} el incremento de consumo de oxígeno inducido por el clorhidrato de dopamina es de un 35% a los 15 minutos, de un 29% a los 30 minutos, de un 26% a los 45 minutos y de un 24% a los 60 minutos, no observándose modificaciones significativas a las demás concentraciones empleadas como puede observarse en la Tabla 5.V.

En la Tabla 5.VI se presenta una curva dosis-efecto que relaciona el incremento de consumo de oxígeno inducido por el clorhidrato de dopamina los 30 minutos de incubación. Estos resultados se expresan gráficamente en la figura 5.1, siendo la dosis eficaz $_{50}$ M (DE_{50}) de $1,99 \times 10^{-8}$ M.

El incremento significativo de consumo de oxígeno inducido por dopamina en cortes de cerebro de rata incubado en solución de Krebs-Ringer fosfato pH 7,4 con glucosa 10 mM y potasio 5 mM, no aparece en presencia de los antidepresivos ensayados a la concentración de 10^{-6} M a la que no modifican el consumo de oxígeno de cortes de cerebro de rata incubados en solución de Krebs-Ringer fosfato pH 7,4 con glucosa 10 mM y potasio 5 mM (Tabla 5.I).

Cuando se incrementa la concentración de potasio en el medio de incubación a 105 mM desaparece el incremento de consumo de oxígeno inducido por el clorhidrato de dopamina. (Tabla 5.VIII).

El clorhidrato de dopamina no produce modificaciones significativas de cortes de cerebro de rata “in vitro”, cuando el medio de incubación carece de calcio y contiene un exceso de potasio (Tabla 5.VIII) o cuando se sustituye el cloruro de sodio por cloruro de colina (Tabla 5.IX).

El incremento significativo inducido por el clorhidrato de dopamina del consumo de oxígeno de cortes de cerebro de rata “in vitro” no aparece en presencia de ouabaína a la concentración de 10^{-4} M (Tabla 5.X).

5.3. EFECTO DEL DIBUTIRL AMP CÍCLICO SOBRE EL CONSUMO DE OXÍGENO DE TEJIDO CEREBRAL DE RATA “IN VITRO”

El dibutiril AMP cíclico a las concentraciones de 10^{-3} , 10^{-4} y 10^{-5} M no modifica el consumo de oxígeno de cortes de cerebro de rata incubados en solución de Krebs-Ringer fosfato pH 7,4 con glucosa 10 mM y potasio 5 mM. (Tabla 5. XI).

TABLA 5.I
 Efecto de Diversos Fármacos Antidepresivos sobre el Consumo de Oxígeno de Cortes de Cerebro de Rata “in vitro”
 (El medio de incubación es solución de Krebs-Ringer fosfato pH 7,4 con glucosa 10mM)

Fármaco	Concentración (M)	N	Consumo de oxígeno en $\mu\text{l}/100\text{mg}$ de tejido fresco/hora
Nomifensina	Control	12	139,6 \pm 6,1
	10 ⁻⁴	11	126,8 \pm 7,6
	10 ⁻⁵	11	136,7 \pm 4,0
	10 ⁻⁶	11	148,2 \pm 7,1
Mianserina	Control	10	157,4 \pm 6,8
	10 ⁻³	10	161,4 \pm 6,4
	10 ⁻⁴	10	153,7 \pm 7,6
	10 ⁻⁵	10	163,4 \pm 10,0
	10 ⁻⁶	10	157,2 \pm 9,5
Viloxacina	Control	10	134,5 \pm 5,1
	10 ⁻⁴	9	138,5 \pm 5,8
	10 ⁻⁵	11	146,0 \pm 5,1
	10 ⁻⁶	11	164,3 \pm 6,7 (a)
	10 ⁻⁷	10	137,6 \pm 6,8
Trazodona	Control	9	148,9 \pm 11,4
	10 ⁻³	9	130,6 \pm 7,3
	10 ⁻⁴	9	151,8 \pm 5,8
	10 ⁻⁵	9	176,5 \pm 12,1
	10 ⁻⁶	9	161,4 \pm 8,4
Doxepina	Control	11	151,7 \pm 13,1
	10 ⁻³	11	117,2 \pm 5,6 (b)
	10 ⁻⁴	11	120,3 \pm 5,1 (b)
	10 ⁻⁵	11	134,3 \pm 6,3
	10 ⁻⁶	11	136,4 \pm 12,5
Amoxapina	Control	10	150,0 \pm 7,9
	10 ⁻³	10	64,6 \pm 8,5 (a)
	10 ⁻⁴	10	133,9 \pm 9,0
	10 ⁻⁵	10	171,4 \pm 14,3
	10 ⁻⁶	10	164,8 \pm 6,6
	10 ⁻⁷	10	174,4 \pm 14,2

Valores medios \pm ESM. N = numero de experimentos
 (a) P < 0,01 ; (b) < 0,05

Tabla 5.II.

Efecto de varios fármacos antidepresivos sobre el consumo de Oxígeno ligado a la actividad ATP-asa de membrana $\text{Na}^+ \text{K}^+$ dependiente (Gubitz y col., 1977)

Fármaco	Concentración (M)	Consumo de Oxígeno relacionado con la $\text{Na}^+ \text{K}^+$ ATPasa expresado en $\mu\text{l}/100\text{mg}$ de tejido fresco/hora
Mianserina	Control	105,1±7,2
	10^{-4}	32,5±3,9 (b)
	10^{-5}	77,9±3,8 (b)
	10^{-6}	74,9±3,0 (b)
Viloxacina	Control	57,3±4,6
	10^{-4}	30,3±4,4 (b)
	10^{-5}	71,1±3,7 (a)
	10^{-6}	58,4±4,0
Doxepina	Control	65,2±3,8
	10^{-4}	33,9±2,8 (b)
	10^{-5}	46,0±6,0
	10^{-6}	55,8±2,6
Nomifensina	Control	75,2±4,9
	10^{-4}	40,4±3,2 (b)
	10^{-5}	58,5±3,5 (a)
	10^{-6}	58,3±4,7 (a)
Amoxapina	Control	36,7±6,2
	10^{-4}	48,1±6,4
	10^{-5}	41,9±6,7
	10^{-6}	28,9±6,4
Trazodona	Control	71,0±5,5
	10^{-4}	51,1±5,4
	10^{-5}	34,2±7,0 (b)
	10^{-6}	58,4±5,3

Cada valor es la media \pm ESM de al menos 9 experimentos

(a) $P < 0,05$

(b) $P < 0,01$

Tabla 5.III.

Efecto de varios fármacos antidepresivos sobre la actividad ATP-asa de Homogeneizados de Corteza cerebral de rata “in vitro” (Wu y Phillis, 1981)

Fármaco	Concentración (M)	Actividad ATPasa expresada en P μ mol/hora/mg proteína	
		Na ⁺ , K ⁺ ATP asa	ATPasa no sensible a ouabaína
Mianserina	Control	3,0 \pm 0,2	3,8 \pm 0,7
	10 ⁻⁴	3,5 \pm 0,4	2,6 \pm 0,5
	10 ⁻⁵	3,4 \pm 0,3	2,1 \pm 0,4
	10 ⁻⁶	3,2 \pm 0,1	2,7 \pm 0,7
Viloxacina	Control	5,1 \pm 0,7	4,9 \pm 0,5
	10 ⁻⁴	4,1 \pm 0,6	5,7 \pm 0,7
	10 ⁻⁵	4,2 \pm 0,5	4,8 \pm 0,7
	10 ⁻⁶	4,8 \pm 0,5	5,1 \pm 0,7
Doxepina	Control	3,1 \pm 0,5	3,4 \pm 0,3
	10 ⁻⁴	2,9 \pm 0,3	3,3 \pm 0,3
	10 ⁻⁵	2,6 \pm 0,3	3,2 \pm 0,2
	10 ⁻⁶	2,4 \pm 0,3	2,4 \pm 0,2
Nomifensina	Control	3,0 \pm 0,3	3,0 \pm 0,3
	10 ⁻⁴	3,1 \pm 0,3	3,0 \pm 0,2
	10 ⁻⁵	3,9 \pm 0,6	3,4 \pm 0,3
	10 ⁻⁶	3,3 \pm 0,6	3,0 \pm 0,3
Amoxapina	Control	3,5 \pm 0,4	3,4 \pm 0,5
	10 ⁻⁴	2,3 \pm 0,3 (a)	4,7 \pm 1,0
	10 ⁻⁵	1,9 \pm 0,4 (b)	2,8 \pm 0,5
	10 ⁻⁶	1,6 \pm 0,2 (b)	5,2 \pm 0,8
Trazodona	Control	3,7 \pm 1,0	3,7 \pm 0,3
	10 ⁻⁴	2,2 \pm 0,2 (b)	5,4 \pm 1,5
	10 ⁻⁵	2,6 \pm 0,2	3,1 \pm 1,1
	10 ⁻⁶	3,1 \pm 0,4	3,3 \pm 0,9

Cada valor es la media \pm ESM de al menos 9 experimentos

(a) P < 0,05

(b) P < 0,01

Tabla 5.IV

Efecto de la Dopamina sobre el consumo de Oxígeno (QO₂) de homogeneizados de cerebro de rata “in vitro”

(El medio de incubación contiene sacarosa 0,25M con sustratos y cofactores)

Concentración de fármaco (M)	Nº	QO ₂ en µl/100mg de tejido fresco (°)			
		15 min	30 min	45 min	60 min
Control	10	148,70±14,60	205,10±22,55	245,72±27,52	273,52±29,90
10 ⁻⁵	9	139,82±17,80 (a)	189,86±26,20	231,25±32,32	264,77±29,90
10 ⁻⁶	9	157,65±17,65	215,85±27,32	256,70±33,65	285,25±34,92
10 ⁻⁷	9	137,07±11,12	192,90±21,32	237,87±26,67	271,60±29,80
10 ⁻⁸	8	136,57±13,22	195,62±24,35	236,15±30,50	265,22±32,35

(°) Valores medios ± ESM

(a) P > 0,05 en todos los casos

Tabla 5.V.

Efecto de la Dopamina sobre el consumo de Oxígeno (QO₂) de cortes de cerebro de rata
“in vitro”

(El medio de incubación es solución de Krebs-Ringer fosfato a pH = 7,4)

Concentración de fármaco (M)	N°	QO ₂ en µl/100mg de tejido fresco (°)			
		15 min	30 min	45 min	60 min
Control	13	62,93±4,19	101,03±6,96	139,44±7,94	178,98±9,96
10 ⁻⁵	10	60,15±3,12	96,80±7,30	142,98±5,70	182,75±7,08
10 ⁻⁶	11	84,77±7,08 (p<0,02)	132,16±9,64 (p<0,02)	174,78±10,62 (p<0,02)	215,88±11,73 (p<0,05)
10 ⁻⁷	11	85,27±8,56 (p<0,05)	130,58±7,33 (p<0,01)	175,21±8,07 (p<0,01)	221,73±8,59 (p<0,01)
10 ⁻⁸	11	68,82±5,27	115,10±7,08	157,96±9,57	198,92±11,55

(°) Valores medios ± ESM

P > 0,05 en todos los casos no señalados

Tabla 5.VI.

Efecto de la Dopamina sobre el consumo de Oxígeno (QO₂) de cortes de cerebro de rata
“in vitro” (Curva dosis-efecto)

(El medio de incubación es solución de Krebs-Ringer fosfato a pH = 7,4 con glucosa 10
mM y potasio 5 mM)

Concentración de fármaco (M)	N°	QO ₂ en µl/100mg de tejido fresco (°)			
		15 min	30 min	45 min	60 min
Control	11	25,3±2,3	62,4±5,4	92,0±8,1	125,8±8,9
2 x 10 ⁻⁸	11	30,1±2,2	74,2±4,7	109,5±7,1	149,8±9,8
5 x 10 ⁻⁸	10	29,9±3,1	75,7±2,6	113,4±4,3	157,8±4,1
10 ⁻⁷	11	39,5±1,8	88,3±1,6	126,9±2,1	173,4±4,2
2 x 10 ⁻⁷	10	43,3±3,4	95,8±3,4	133,2±4,9	180,6±7,0
5 x 10 ⁻⁷	10	39,1±3,7	96,7±3,8	130,1±5,5	181,1±6,4

(°) Valores medios ± ESM

Tabla 5.VII.

Efecto de la Dopamina sobre el consumo de Oxígeno (QO₂) de cortes de cerebro de rata
“in vitro”

(El medio de incubación es solución de Krebs-Ringer fosfato a pH = 7,4 con glucosa 10
mM y potasio 105 mM)

Concentración de fármaco (M)	Nº	QO ₂ en µl/100mg de tejido fresco (°)			
		15 min	30 min	45 min	60 min
Control	11	58,2±5,2	119,0±5,3	177,5±8,5	222,6±8,9
5 x 10 ⁻⁸	10	62,6±4,2	128,0±6,4	187,7±12,3	239,4±9,8
10 ⁻⁷	10	56,4±5,6	132,5±8,4	190,9±7,6	244,1±15,1
2 x 10 ⁻⁷	10	64,9±7,9	139,1±9,5	190,2±7,8	250,8±12,1
5 x 10 ⁻⁷	8	50,1±3,7	139,6±5,2	185,3±8,8	257,0±6,4

(°) Valores medios ± ESM

P > 0,05 en todos los casos

Tabla 5.VIII.

Efecto de la Dopamina sobre el consumo de Oxígeno (QO₂) de cortes de cerebro de rata
“in vitro”

(El medio de incubación es solución de Krebs-Ringer fosfato a pH = 7,4 con glucosa 10
mM y potasio 105 mM y carente de calcio)

Concentración de fármaco (M)	Nº	QO ₂ en µl/100mg de tejido fresco (°)			
		15 min	30 min	45 min	60 min
Control	10	58,7±6,4	12,4±10,3	179,1±12,1	238,5±15,0
10 ⁻⁵	10	59,5±4,7	124,2±8,2	185,4±11,6	244,5±15,4
10 ⁻⁶	10	63,1±5,7	115,4±5,9	172,3±7,7	230,7±9,4
10 ⁻⁷	10	57,9±5,3	112,5±8,2	169,1±12,2	225,6±15,7

(°) Valores medios ± ESM

P > 0,05 en todos los casos

Tabla 5.IX.

Efecto de la Dopamina sobre el consumo de Oxígeno (QO₂) de cortes de cerebro de rata
“in vitro”

(El medio de incubación es solución de Krebs-Ringer fosfato a pH =7,4 con glucosa en
la que se ha sustituido el cloruro sódico por cloruro de colina)

Concentración de fármaco (M)	Nº	QO ₂ en µl/100mg de tejido fresco (°)			
		15 min	30 min	45 min	60 min
Control	10	35,0±6,0	66,0±8,2	98,4±8,9	135,4±8,7
10 ⁻⁵	10	28,0±3,3 (a)	60,0±4,7	98,8±6,3	123,9±7,3
10 ⁻⁶	10	29,1±3,2	64,5±2,9	91,32±3,2	125,8±3,7
10 ⁻⁷	10	29,4±2,0	63,0±4,1	91,9±6,8	129,4±7,8

(°) Valores medios ± ESM

(a) P > 0,05 en todos los casos

Tabla 5.X.

Efecto de la Dopamina sobre el consumo de Oxígeno (QO₂) de homogeneizados de cerebro de rata “in vitro” en presencia de ouabaína

(El medio de incubación es solución de Krebs-Ringer fosfato a ph =7,4 con ouabaína 10⁻⁴ M)

Concentración de fármaco (M)	Nº	QO ₂ en µl/100mg de tejido fresco (°)			
		15 min	30 min	45 min	60 min
Control	9	56,88±3,13	97,74±5,44	134,00±7,62	166,69±9,24
10 ⁻⁵	9	59,61±2,81 (a)	101,32±4,78	139,87±6,48	170,20±7,19
10 ⁻⁶	9	52,79±1,73	90,62±3,25	125,49±4,75	155,05±6,49
10 ⁻⁷	9	52,87±3,23	90,82±5,17	121,99±7,85	159,55±9,64

(°) Valores medios ± ESM

(a) P > 0,05 en todos los casos

Tabla 5.XI.

Efecto del dibutilil 3' - 5' AMP cíclico sobre el consumo de oxígeno de cortes de cerebro de rata "in vitro"

(El medio de incubación es solución de Krebs-Ringer fosfato a ph =7,4 con glucosa 10 mM)

Concentración de fármaco (M)	Nº	QO ₂ en µl/100mg de tejido fresco (°)			
		15 min	30 min	45 min	60 min
Control	10	45,0±2,7	85,3±4,3	125,1±6,0	169,9±6,9
10 ⁻⁵	10	49,8±1,6 (a)	94,1±3,5	134,0±4,5	181,1±5,8
10 ⁻⁶	10	43,6±2,6	84,7±6,3	122,2±8,3	164,2±10,4
10 ⁻⁷	10	42,3±2,7	80,7±5,3	122,3±7,3	161,2±9,3

(°) Valores medios ± ESM

(a) P > 0,05 en todos los casos

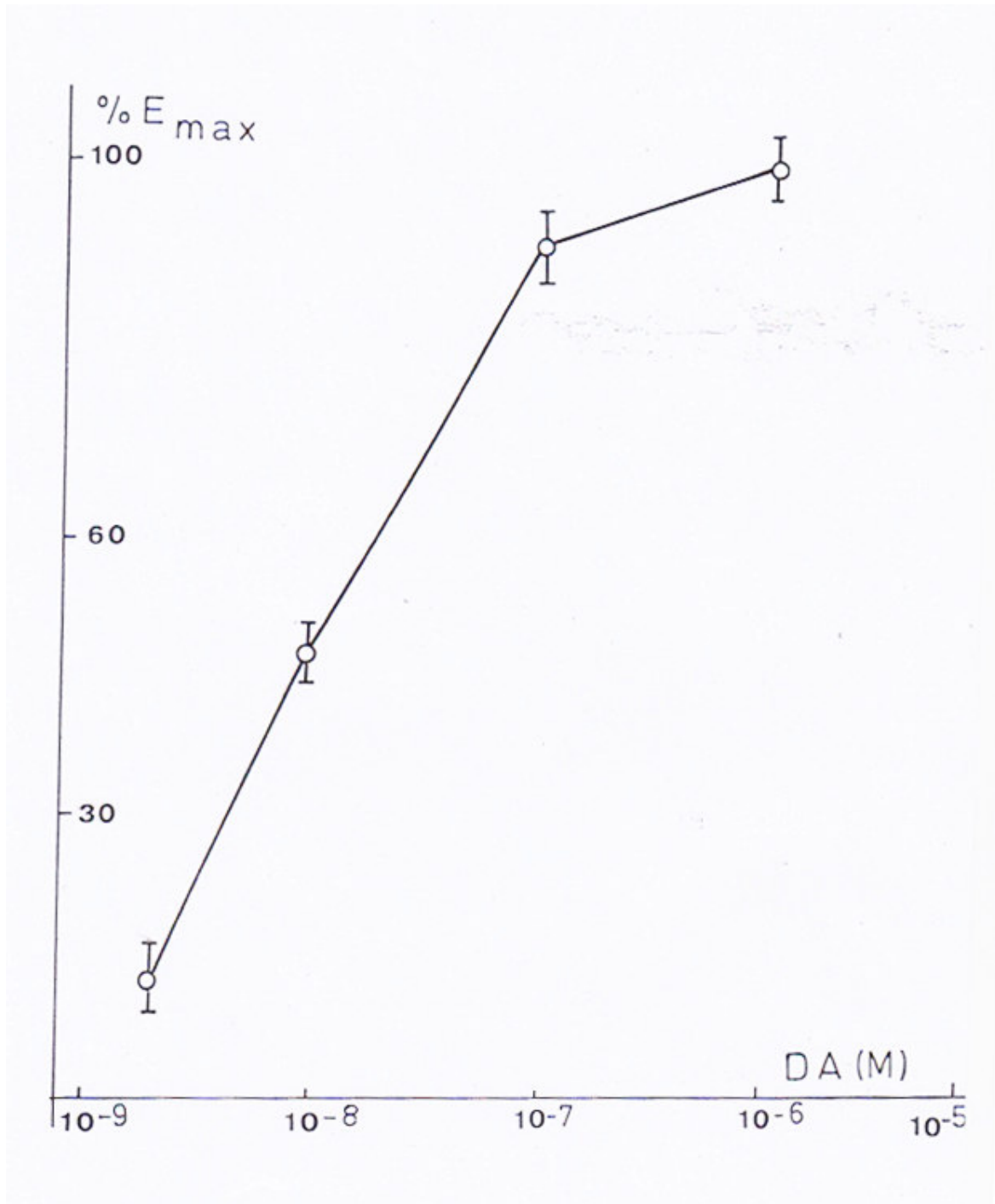


Figura 5.1.

Curva dosis-efecto que relaciona la concentración molar de dopamina con el porcentaje de incremento de consumo de oxígeno a los 30 minutos de incubación de cortes de cerebro de rata "in vitro" incubados en solución de Krebs-Ringer fosfato pH 7,4 con glucosa 10 mM.

La dosis eficaz₅₀ (DE_{50}) es de $1,99 \times 10^{-6}$ M.

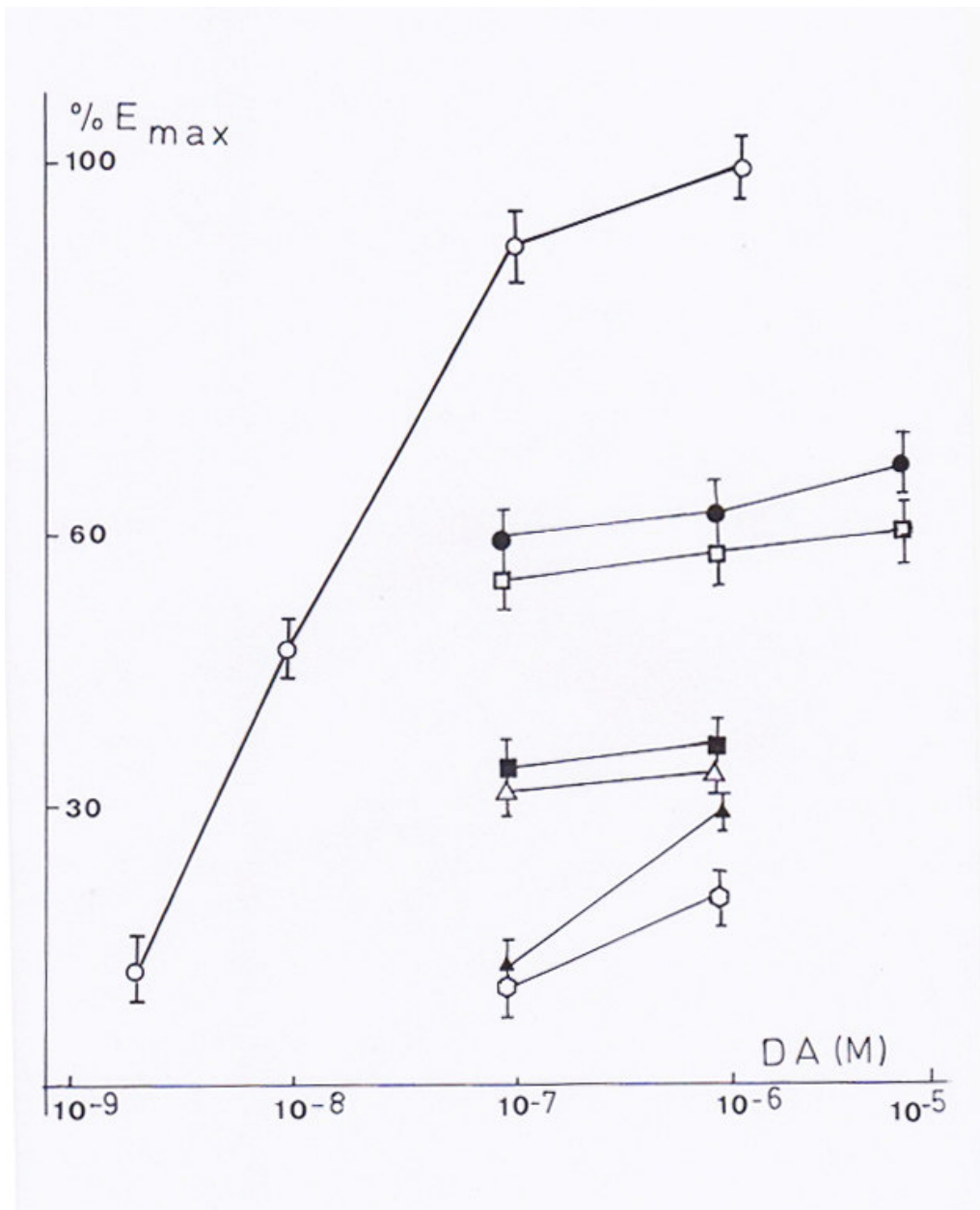


Figura 5.2.

Curva dosis-efecto que relaciona la concentración molar de dopamina (DA) con el porcentaje de incremento de consumo de oxígeno de cortes de cerebro de rata “in vitro” en ausencia y en presencia de distintos fármacos antidepresivos.

- Control
- Nomifensina 10⁻⁶ M
- Trazodona 10⁻⁶ M
- Viloxacina 10⁻⁶ M
- Doxepina 10⁻⁶ M
- △ Mianserina 10⁻⁶ M
- ▲ Amoxapina 10⁻⁶ M

Valores medios ± ESM de al menos cinco valores para cada punto de la curva. El medio de incubación es solución de Krebs-Ringer fosfato con glucosa 10 mM y potasio 5 mM.

6. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

6. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Los resultados obtenidos en cortes de tejido cerebral incubados en Krebs-Ringer fosfato con glucosa 10mM y utilizando aire como fase gaseosa, proporcionan unos valores de consumo de oxígeno homogéneos y concordantes con los descritos en la literatura en situaciones experimentales similares (Skolnik y col., 1966; Velasco y González, 1978). Los consumos de oxígeno son superiores a los descritos utilizando oxígeno como fase gaseosa en el mismo medio de incubación. (Velasco y col., 1972; Arévalo y col. 1970; Velasco, 1995).

En cortes de cerebro de rata la adición de un exceso de potasio al medio de incubación incrementa el consumo de oxígeno; este efecto es específico y no se debe a la hipertonia de la solución, confirmando los resultados de Ashford y Dixon (1935), Dickens y Greville (1935), Bassi y Bernelli-Zazera (1960), Hertz y Schou (1962), Velasco y González (1978). La ausencia de calcio en el medio de incubación conduce a resultados similares que concuerdan con los hallazgos de Buchel (1953). Estos incrementos obtenidos por cambios en la composición iónica del medio de incubación se atribuyeron inicialmente a un desacoplamiento de la fosforilación oxidativa (Rossiter, 1957); Ghosh y Quastel, 1954); posteriormente debido a los trabajos de Hertz y Schou (1962) el incremento de consumo de oxígeno producido por el exceso de potasio o el déficit de calcio se supuso debido a un incremento de la actividad de la enzima ATPasa de membrana sodio potasio-dependiente, siendo este efecto abolido por ouabaína conocido inhibidor de dicha enzima (Nakazawa y Qastel, 1968; Gubitz y col., 1977). El ión calcio es un conocido inhibidor de la actividad ATPasa de membrana sodio-potasio dependiente (Hertz y Schou, 1962; Whittam y Blond, 1964; Tobin y col., 1973). Gubitz y col., (1977); Whittam y Blond (1963) han estimado que aproximadamente el 40% de la respiración cerebral está asociada con la actividad ATPasa de membrana sodio-potasio dependiente y que esta actividad puede estimarse muy exactamente determinando la diferencia entre la respiración de cortes de cerebro incubados en un medio carente de calcio con alto contenido en potasio y un medio carente de sodio con un contenido en potasio normal (Gubitz y col., 1977; Akerá y col., 1979; Quastel 1975). En esta situación experimental el efecto de los fármacos inhibidores de la actividad ATPasa de membrana sodio-potasio dependiente es muy evidente. La figura 6.1 tomada de Spires y Weiner, (1980) resume esquemáticamente el acoplamiento entre el metabolismo oxidativo y el transporte iónico de membrana. El aumento de la concentración intracelular de adenosindifosfato (ADP) y de nicotinadenindinucleótido reducido (NADH_2) incrementa el consumo de oxígeno cerebral.

Las alteraciones del medio de incubación anteriormente descritas no modifican el consumo de oxígeno de cortes de hígado de rata (Hertz y Schou, 1963); Velasco y González, 1978) no presentándose en este órgano el fenómeno de estimulación catiónica. (Velasco, 1995) que sin embargo tiene lugar en riñón, corazón y músculo esquelético (Velasco, 1995).

Cuando se ha trabajado con homogeneizados el medio de incubación ha sido sacarosa a la que se añadía sustrato y cofactores, obteniéndose unos valores de consumo de oxígeno similares a los presentados en publicaciones anteriores. (Sánchez García y col., 1981; González y col., 1980).

El incremento inducido por dopamina en la respiración cerebral es comparable al producido por potasio a la concentración 105 mM. y la ausencia de efecto en homogeneizado de cerebro de rata sugiere una acción exclusiva sobre células intactas igual que ocurre con la respiración celular estimulada por iones potasio, de todas formas el efecto de la dopamina sobre el consumo de oxígeno cerebral parece ser estrictamente dosis-dependiente (González y col., 1980; Velasco, 1995).

En nuestras condiciones experimentales, la ouabaína no modifica significativamente el consumo de oxígeno de cortes de cerebro de rata incubados en Krebs-Ringer fosfato con glucosa 10 mM., pero es capaz de inhibir el incremento de de respiración celular inducido por la adición de potasio 105 mM., resultados concordantes con los descritos por Whittam (1962) y Nakazawa y Quastel (1968). Este incremento de respiración celular inducido por la adición de un exceso de potasio se debe a la activación de la ATPasa de membrana sodio-potasio dependiente (Hertz y Schou, 1962) enzima específicamente inhibida por ouabaína (de Pover y Godfraind, 1979). Se ha descrito que las catecolaminas incrementan la actividad ATPasa de membrana sodio-potasio dependiente en microsomas de corteza cerebral de buey (Hexum, 1977) en sinaptosomas de cerebro de ratón (Desaiah y Ho, 1977) lo que no es ilógico concluir que el incremento de consumo de oxígeno inducido por dopamina en cortes de cerebro de rata se debe a la activación de la enzima ATPasa de membrana sodio-potasio dependiente, como hemos demostrado para el clorhidrato de d-anfetamina (Sánchez y Mayol, 1981); por otro lado, el clorhidrato de dopamina no modifica significativamente en el consumo de oxígeno de cortes de cerebro de rata cuando el medio de incubación contienen un exceso de potasio.

Algunos fármacos bloqueantes de receptores como fenoxibenzamina, oxprenolol y haloperidol son capaces de anular los efectos metabólicos de anfetamina y dopamina (González y col., 1980), estos resultados pueden explicarse por mecanismos inespecíficos; pues los betabloqueantes (Harris y Stahl, 1978) fenoxibenzamina (Hexum, 1978) y algunos neurolépticos (de Pover y Godfraind, 1979), son inhibidores de la actividad ATPasa de membrana sodio-potasio dependiente. En nuestro trabajo se comprueba que los antidepresivos empleados a concentraciones a las que no modifican el consumo de oxígeno de cortes de cerebro de rata “in vitro” (10^{-6} y 10^{-7} M) antagonizan el incremento de consumo de oxígeno inducido por dopamina en cortes de cerebro de rata “in vitro”. Este efecto no parece ser específico ya que todos los fármacos ensayados son estabilizadores inespecíficos de membrana (Seeman y col., 1974; Velasco y col.,

1989; Sugrue, 1983; Weatherall, 1968) por bloquear canales de sodio voltaje dependientes (Soria y Ceña, 1998, Tamargo 1995; y Velasco 2003).

Velasco y col. (1989) demostraron que los neurolépticos, antidepresivos heterocíclicos y algunos bloqueantes de recaptación de monoaminas como la fenoxibenzamina y la cocaína inhibían el consumo de oxígeno de cortes de cerebro de rata “in vitro” asociado a la actividad ATPasa estimado de acuerdo con el proceder de Gubitza y col. (1977). Este efecto era debido a su acción estabilizadora inespecífica de membrana, ya que se trata de sustancias hidrofóbicas con gran afinidad por las estructuras de las membranas que pueden inactivar enzimas localizados en las mismas o competir con los lugares de fijación del calcio de forma similar a como actúan los anestésicos locales (Roufogalis, 1976; Seeman, 1972; Palatini, 1977). Los neurolépticos y los antidepresivos tricíclicos presentan entre sí un notable isosterismo (Velasco y Álvarez, 1988; Velasco y González, 1992; Velasco 1995).

Los fármacos antidepresivos tienen numerosos efectos farmacológicos en el Sistema Nervioso Central y en el Sistema Nervioso Periférico (Álvarez y col., 1988; Brunelli y Racagni, 1998; Hollister y Clahorn, 1992; Langer y Korobath, 1980; Leonard y Richelson, 2000; DeRubeis y col., 2008; Rakofsky y col., 2009; Shelton, 2007; Shelton y Lester, 2006; Zhao y col., 2009; Chappel, 2011; Geisser, 2011; McCleane, 2008) , bloquean la recaptación neuronal de monoaminas con mayor o menor selectividad , se comportan como antagonistas de receptores de algunos neurotransmisores, tienen notable efecto analgésico en especial en el dolor neuropático y como se ha comentado en párrafos anteriores se comportan como estabilizadores inespecíficos de membrana por bloquear canales iónicos de sodio dependientes de voltaje. (Velasco, 2003, 2014; Soria y Ceña, 1998; Tamargo, 1995; Bay y Yirmiya, 2010; Bonisch y Bruss, 2006; Belmaker y Agam, 2008; Delgado, 2004; Gether, 2006; Dueñas, 2012)

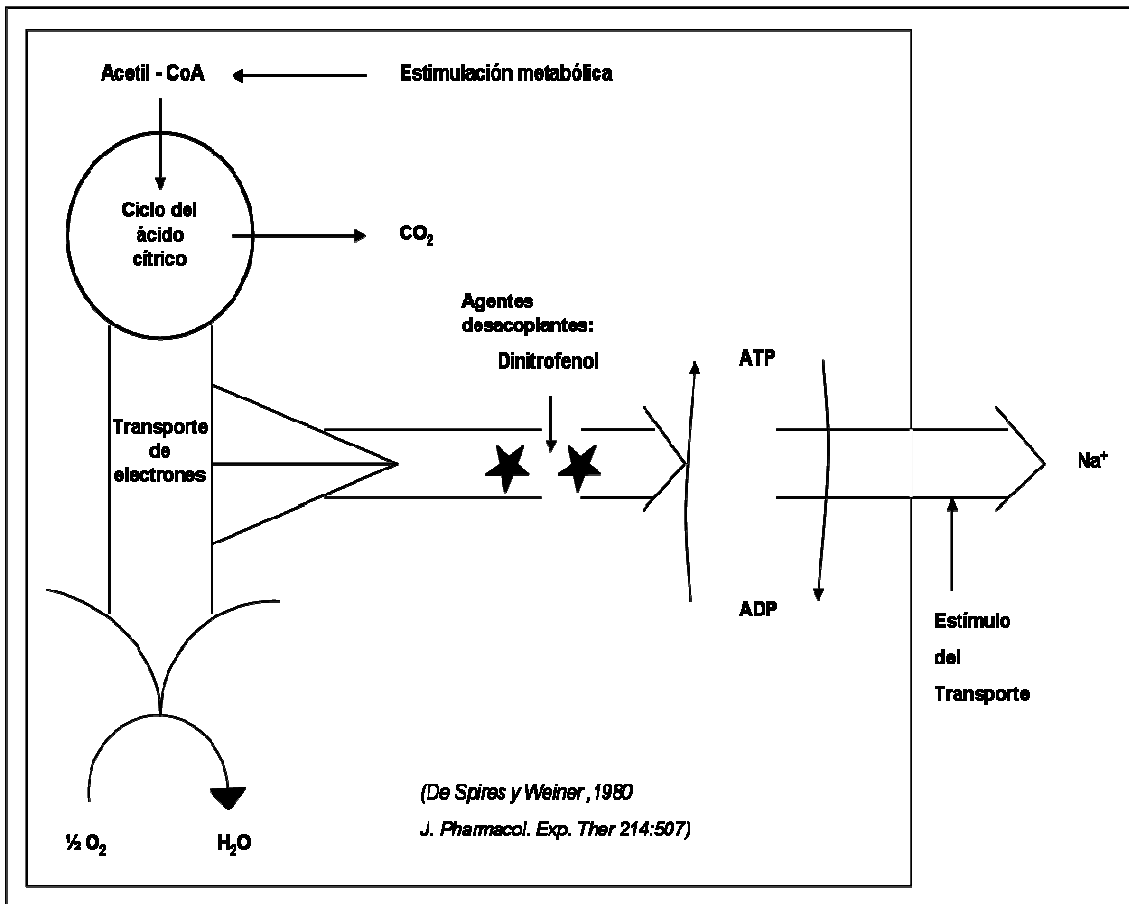


Figura 6.1.

Algunos fármacos como las hormonas tiroideas a dosis bajas incrementan el consumo de oxígeno sin producir desacoplamiento de la fosforilización oxidativa, al incrementar la actividad ATP-asa sodio potasio dependiente de membrana, aumenta la concentración intracelular de ADP que incrementa el consumo de oxígeno. Los fármacos inhibidores de ATP-asa Na^+-K^+ dependiente inhiben el consumo de oxígeno dependiente de esta enzima que en el caso del cerebro puede llegar a ser el 40% del consumo de oxígeno cerebral.

7. CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

1. El clorhidrato de dopamina a las concentraciones de 10^{-6} y 10^{-7} M incrementa significativamente el consumo de oxígeno de cortes de cerebro de rata “in vitro” incubados en solución de Krebs-Ringer fosfato pH 7,4 con glucosa 10mM., el incremento máximo se produce al cabo de los 30 minutos de incubación. Para que se produzca este incremento en el consumo de oxígeno es necesaria la integridad de la membrana citoplasmática, ya que el clorhidrato de dopamina no modifica el consumo de oxígeno de homogeneizado de cerebro de rata “in vitro” incubado en sacarosa tamponada a pH 7.4 con sustrato y cofactores.
2. El incremento de consumo de oxígeno inducido por el clorhidrato de dopamina en cortes de cerebro de rata “in vitro” no aparece cuando el medio de incubación contiene: nomifensina, mianserina, viloxacina, trazodona, doxepina y amoxapina a concentraciones a las que no modifican el consumo de oxígeno de cortes de cerebro de rata “in vitro”
3. El clorhidrato de dopamina no modifica significativamente el consumo de oxígeno de cortes de cerebro de rata “in vitro” cuando el medio de incubación contiene potasio 105 mM. y carece de calcio o cuando se sustituye el cloruro de sodio por cloruro de colina.
4. El dibutiril AMP cíclico no modifica significativamente el consumo de oxígeno de cortes de cerebro de rata “in vitro” incubados en solución de Krebs-Ringer fosfato pH 7,4 con glucosa 10mM., sugiriendo que el incremento de consumo de oxígeno inducido por el clorhidrato de dopamina no se debe a un incremento de la concentración intracelular de 3'- 5'AMP cíclico mecanismo de transducción de receptores dopaminérgicos D_1 y D_5 .
5. La ouabaína a la concentración 10^{-4} M. antagoniza el incremento de consumo de oxígeno inducido por el clorhidrato de dopamina en cortes de cerebro de rata “in vitro”, sugiriendo que el incremento de consumo de oxígeno inducido por el clorhidrato de dopamina se deba a la activación de la enzima ATPasa de membrana sodio potasio dependiente, responsable de hasta el 40 por ciento de la respiración cerebral.
6. Se observa un cierto paralelismo entre el incremento de consumo de oxígeno inducido por el ión potasio y el incremento de consumo de oxígeno inducido por el clorhidrato de dopamina, ya que ambos son abolidos por la ouabaína y por bastantes de los fármacos psicotrópicos estudiados.

7. Los fármacos psicotrópicos estudiados (nomifensina, mianserina, viloxacina, trazodona, doxepina, y amoxapina) no modifican el consumo de oxígeno de cortes de cerebro de rata "in vitro" a las concentraciones a las que inhiben el incremento inducido por el clorhidrato de dopamina en cortes de cerebro de rata "in vitro". Todos ellos son conocidos estabilizadores de membrana, por lo que este antagonismo con dopamina no debe relacionarse con ningún receptor específico.

8. RESUMEN

8. RESUMEN

Se analiza el efecto del clorhidrato de dopamina sobre el consumo de oxígeno de cerebro de rata “in vitro” y su modificación por potasio (activador de la ATPasa de membrana sodio potasio dependiente), ouabaína (inhibidor de la ATPasa de membrana sodio potasio dependiente) y por diversos fármacos psicotrópicos (nomifensina, mianserina, viloxacina, trazodona, doxepina y amoxapina).

El consumo de oxígeno (QO_2) se determina en homogeneizados y cortes de cerebro de rata mediante técnica manométrica directa.

En homogeneizado el medio de incubación es sacarosa tamponada a pH 7,4 con sustrato y cofactores. En cortes se han empleado la solución de Krebs-Ringer fosfato tamponada a pH 7,4 con glucosa 10 mM, Krebs con exceso de potasio carente de calcio y Krebs-Ringer en el que se ha sustituido el cloruro de sodio por cloruro de colina.

El contraste estadístico se ha realizado mediante un t-test para datos no apareados.

Entre los resultados obtenidos destacan los siguientes:

El clorhidrato de dopamina a las concentraciones de 10^{-6} y 10^{-7} M. incrementa significativamente el consumo de oxígeno de cortes de cerebro de rata “in vitro” incubados en solución Krebs-Ringer fosfato pH 7,4 con glucosa 10 mM. Para que se produzca este incremento en el consumo de oxígeno es necesaria la integridad de la membrana citoplasmática, ya que el clorhidrato de dopamina no incrementa el consumo de oxígeno en preparaciones de homogeneizado de cerebro de rata.

El incremento de consumo de oxígeno inducido por el clorhidrato de dopamina en cortes de cerebro de rata “in vitro” no aparece cuando el medio de incubación contiene: ouabaína, exceso de potasio o nomifensina, mianserina, viloxacina, trazodona, doxepina y amoxapina o cuando se sustituye el cloruro de sodio por cloruro de colina.

El dibutilil AMP cíclico no modifica significativamente el consumo de oxígeno de cortes de cerebro de rata “in vitro” incubados en solución de Krebs-Ringer con glucosa 10 mM. y tamponado con fosfato a pH 7,4, sugiriendo que el incremento de consumo de oxígeno inducido por dopamina no se debe a un incremento de la concentración intracelular de 3' - 5' AMP Cíclico.

Los resultados obtenidos se interpretan en el sentido de que la dopamina incrementa la actividad ATPasa de membrana de sodio potasio dependiente aumentando el consumo de oxígeno ligado a dicha actividad. Por ello, la ouabaína y los fármacos psicotrópicos estudiados que se comportan como

estabilizadores inespecíficos de membrana antagonizan el incremento de consumo de oxígeno inducido por la dopamina en cortes de cerebro de rata “in vitro”.

9. BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFÍA

- ABREU, B. E., LIDDLE, G. W. , BURKS, A. L. , SUTHERLAND, V., ELLIOT H. W. , SIMON, A. and MARGOLIS, L. : Influence of amphetamine sulfate on cerebral metabolism and blood flow in man. *J. Amer. Pharm. Ass.*, 38 : 186 (1949)
- AKERA, T. , GUBITZ, R. H. , BRODY, T. M., TOBIN, T. : Effects of monovalent cations on (Na⁺-K⁺) ATPase in rat brain slices, *Europ. J. Pharmacol.*, 55: 281 (1979)
- ALLEN, D. O. , HILLMAN C. C. and ASHMORE, J. : Studies on a biphasic lipolytic response to catecholamines in isolated fat cells. *Biochem. Pharmacol.*, 18: 2233 (1969)
- ÁLVAREZ, F. J. , VELASCO, A. , PALOMARES J. L. : Blockade of muscarinic, histamine H1 and H2 receptors by antidepressants. *Pharmacology*, 37: 225 (1988)
- ARÉVALO, L. M., VELASCO, A. , RODRÍGUEZ, L. P. y ARMIJO, M. : Efectos de l-glutamina, piridoxal y GABA sobre glicólisis y respiración cerebral. *Arch. Ins. Farm. Exp. (Medicina)*, 22 : 47 (1970)
- ARIAS, L. H., LOBATO C. T., ORTEGA, S., VELASCO, A., CARVAJAL, A.: Trends in the consumption of antidepressants in Castilla y León (Spain). Associated between suicide rates and antidepressant drug consumption. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, 19(9) : 895 (2010)
- ASFORD, C. A. and DIXON, K. C. : Influence of excessive potassium on the brain respiration, *Biochem. J.* , 29 : 157 (1935)
- AXELROD, J. : Pre and Postsynaptic Regulation of catecholamine neurotransmitters, in "Neurotransmitters", advances in Pharmacology and Therapeutics. Proceedings of the 7th International Congress of Pharmacology, Paris (1978) vol. 2 pp 249 Pergamon Press, Oxford (1979)
- BAB, J. , YIRMIYA, R. : Depression selective Serotonin reuptake inhibitors and osteoporosis. *Curr. Osteoporosis Rep.*, 8: 185 (2010)
- BARBOSA C. , VELASCO, A. : Efecto de amoxapina en preparaciones de órgano aislado de cabaña y de rata "in vitro". *Revista Española de Investigaciones Quirúrgicas*, 11(3): 110 (2008)
- BASSI, M. and BERNELLI-ZAZZERA, A. : Effects of Potassium ions in brain Respiration and aminoacids incorporation into Brain Proteins "in vitro". *Experientia*, 16 : 430 (1960)

- BEAULIEU, J. M. , GAINETDINOV, R. R. : The Physiology signaling and Pharmacology of Dopamine receptors. *Pharmacol. Rev.*, 63: 182 (2011)
- BELMAKER, R. , AGAM, G. ; Major depressive disorders. *N. Engl. J. Med.*, 358: 55 (2008)
- BERNTAM, L. , CARLSSON, C. , HAGERDAL, M. and SIESJO, B. K. : Circulatory and metabolic effects on the brain induced amphetamine sulphate. *Acta physiol. scand.* , 102 : 310 (1969)
- BLOEHS, R. , DENNIS, A. , ERDAL, H. , et al. : Multiple mechanisms of hERG liability K⁺ current inhibition disruption and protein trafficking and apoptosis induced by amoxapine, *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 38(5): 385 (2010)
- BOBES, J. , DEXEUS, S. , GIBERT, S. : *Psicofármacos y función sexual*, Diaz de Santos S.A. Madrid 1999
- BOGDANSKI, D. F. and BRODIE, B. B. : The effects of inorganic ions on the storage and uptake of H³ norepinephrine by rat heart slices. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 165 : 181 (1969)
- BONISCH, H. , BRUSS, M. : The norepinephrine transporter in physiology and disease. *Handb. Exp. Pharmacol.*, 175: 485 (2006)
- BRADY, S. T. , SIEGEL, G. J. , ALBERTS, R. W. , PRICE, D. J. (Editors): *Basic Neurochemistry Principles of molecular cellular and medicinal neurobiology*. 8th Edition Amsterdam. Elsevier Academic Press. 2011
- BRUNELLI, N. , RACAGNI, G.: Rationale for Development of noradrenaline reuptake inhibitors. *Human Neuropharmacology* 13: 513 (1998)
- BUHEL, L. : Influence of calcium on brain respiration. *Anesth. Analg.* 10 : 1 (1953)
- BUCORT, R. , BUENDIA, J. and DERAEDT, R. : Prostaglandins en *Actualités Pharmacologiques*, 31: 47 (1979)
- CARLSSON, C. , HAGERDAL, M. and SIESJO, B. K. : Influence of amphetamine sulphate on cerebral Blood flow and Metabolism. *Acta Physiol. Scand.* , 94: 128 (1975)
- CARVAJAL, A., GARCÍA DEL POZO, J. , SÁNCHEZ, A. , RUEDA, A. , VELASCO, A., LUCENA, M^a J. : Hepatotoxicity associated with the new antidepressants. *J Clin. Psychiatry* 63: 135 (2002)

- CASAS, M. , PRAT, G. : Relevancia del sistema dopaminérgico en la génesis y mantenimiento de las conductas adictivas en Avances en Psicofarmacología, editado por M Gutiérrez, J. Ezcurra y P. Pichot pags. 135-137 Citrán, Barcelona (1994)
- CHAPPELL, A. S. : A double-blind randomized placebo-controlled study of the efficacy and safety of duloxetine for the treatment of chronic pain due to osteoarthritis of the knee, Pain. Pract. 11: 33 (2011)
- CHRISTIANSON, C. D. , HUIE, K. , NEEDHAM, S. R. , et al: Validation of HPLC-MS/MS methods of analysis of loxapine, amoxapine 7-OH loxapine, 8-OH loxapine, and loxapine N-oxide in human plasma Bioanalysis 2(12): 1989 (2010)
- COLADO, M. J. , ALGUACIL, L. F. : Drogas de abuso en Velázquez Farmacología Básica y Clínica, 18ª Edición. P. Lorenzo y col., (Editores) pags 335-353. Editorial Panamericana, Madrid (2009)
- Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas. Requisitos de uniformidad para manuscritos presentados a revistas biomédicas. Med. Clin. (Barc) 97: 181 (1991)
- CONN, E. E. y STUMPF, P. K. : Bioquímica fundamental. El. Limusa, Méjico (1976)
- COOPER, J.R. , BLOOM, F. E., ROTH, R. : The Biochemical Basis of Neuropharmacology 7th edition Oxford University Press N.Y. Oxford (1996)
- COROMINAS, M., RONCERO, C., CASAS, M.: El sistema dopaminérgico en las Adicciones. Mente y Cerebro 35: 78 (2009)
- CUATRECASAS, P. : Hormone receptors; their function in cell membranas and some problems related to methodology. Adv. Cycl. Nucl. Res. , 5: 79 ; (1975)
- DAY, R. A. : Como escribir y publicar trabajos científicos. Organización Mundial de la Salud, Publilcación Científica nº 526 Washington D. C. (1990)
- DELANOIS, A. L. (Editor) : Biostatistics in Pharmacology, Pergamon Press, Oxford, (1973)
- DELGADO, P. L. : How antidepressants help depression: Mechanism of action and clinical response, J. Clin. Psychiatry, 65 25 (2004)

- DeRUBEIS, R. J. , SIEGLE G. J. , HOLLON, S. D. : Cognitive Therapy versus medication for depresión: treatment outcomes and neural mechanisms, *Nat. Rev. Neurosci.* 9: 788 (2008)
- DESAIAH, D. and HO, I. K. : Kinetics of catacholamina sensitive Na⁺ - K⁺ ATP-ase activity in mouse brain synaptosomes. *Biochem. Pharmac.*, 26: 2929 (1977)
- DICKENS, C. and GREVILLE, G.D. : Effect of potassium ions on Oxygen uptake y rat tissue “in vitro”. *Biochem. J.* : 29 : 1168 (1935)
- DUEÑAS, A., VELASCO, A. : Antidepresivos tricíclicos, heterocíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación neuronal de serotonina, en “Intoxicaciones agudas en medicina de urgencia y cuidados críticos” Dueñas (Coordinador) pags 159-163. Masson Barcelona (1999)
- DUEÑAS, A. : Toxicidad de antidepresivos, en Urgencias por intoxicación en el adulto y en el niño. págs 63-68. Editorial Adalia Madrid (2012)
- DUNCAN, C. J. : Properties of the Ca⁺⁺ - ATP ase activity of mammalian synaptica membrane preparations. *J. Neurochem.* 27 : 1277 (1976)
- ELLINWOOD, E. W. and KILBEY, M. M. : Cocaine and other stimulants. Plenum Press, New York (1977)
- ESCORIAL, C. : Efecto de algunos agonistas alfa y dopaminérgicos sobre la actividad oxidativa de cerebro de rata “in vitro”. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid. 1981 Resumen publicados en *Arch. Fac. Med. Madrid*, 40 : 8 (1981)
- ESTLER, C. J. : Effect of amphetamine type psychostimulants on brain Metabolism. in “Advances in Psychopharmacology and Chemotherapy, 13 : 305 Academic Press, New York (1975)
- FELDBERG, W. and SHERWOCK, S. L. : Injections of Drugs into lateral ventricles of the cat. *J. Physiol., (Lond)*, 123 : 148 (1954)
- FISHER, R. A. , y YATES, F. : Tablas Estadísticas para investigadores. Editorial Aguilar, 3ª Edición, Madrid (1953)
- FISKE, C. H. and SUBBAROW, J. : Determination of inorganic phosphorus. *J. Biol. Chem.* , 66 : 375 (1925)
- FISKE, C. H. and SUBBAROW, J. : Estimation of Phosphorus. *J. Biol. Chem.*, 81 : 629 (1929)

- GEISSER, M.E. : A pooled analysis of two randomized double blind placebo controlled trials of milnacipran monotherapy in the treatment of fibromyalgia, *Pain Pract.*, 11: 120 (2011)
- GETHER, U. : Neurotransmitter transporters. Molecular function of important drug targets, *Trends Pharmacol. Sci.* 27: 375 (2006)
- GLYNN, I. M. : The action of cardiac glycosides on ion movements. *Pharmacol. Rev.* , 16 : 381 (1964)
- GINGRICH, J. A. and CARON, M. G. : Recent advances in the molecular biology of Dopamine receptors. *Annu. Rev. Neurosci.* , 16 : 231 (1993)
- GONZÁLEZ, J. L. : Efecto de los inhibidores de monoamino-oxidasa sobre consumo de oxígeno, glucosa y fosforilización oxidativa de tejido cerebral de rata “in vitro”. *Arch. Fac. Med. Madrid*, 30 : 251 (1976)
- GONZÁLEZ, J. L. , SAIZ, J. y VELASCO, A. : Effect of Maprotiline hydrochloride on oxygen and glucose uptake and on oxidative phosphorylation of rat brain “in vitro”. *il Farmaco Ed. pr.* , 33 : 183 (1978)
- GONZÁLEZ, J. L. , SAIZ, J. y VELASCO, A. : Efecto del sulfato de d-1-anfetamina sobre consumo de oxígeno, glucosa y fosforilización de cerebro de rata “in vitro”. *Arch de Farmacol. y Toxicol.*, 3 : 177 (1977)
- GONZÁLEZ, J. L. , SAIZ, J. y VELASCO, A. : Interaction reserpine-amphetamine on the oxygen uptake of rat brain “in vitro”: its modification by cationic stimulation. *Proc. 7th int. Congr. Pharmac. Abstr.* 1568, Pergamon Press London (1978)
- GONZÁLEZ, J. L. , SÁNCHEZ, A. , SAIZ, I. y VELASCO, A. : Efecto de anfetamina y tiramina sobre el metabolismo oxidativo de cerebro de rata “in vitro”. *Arch. de Farmacol. y Toxicol.* , 5 : 284 (1979)
- GONZÁLEZ, J. L. , SÁNCHEZ, A. , SAIZ, I. y VELASCO, A. : Effect of Amphetamine and dopamine on oxygen uptake of rat brain slices “in vitro”. *il Farmaco Ed. sci.* , 35 : 868 (1980)
- GOTO, Y. , GRACE, A. A. : The dopamine system and the pathophysiology of schizophrenia; a basic science perspective. *Int Rev. Neurobiol.*, 78: 41 (2007)
- GOSH, J. J. and QASTEL, J. H. : Narcotics and Brain respiration. *Nature (Lond)* , 174 : 28 (1954)

- GUBITZ, R. H. , AKERA, T. and BRODY, T. M. : Control of brain slices respiration by ($\text{Na}^+ + \text{K}^+$) activated adenosine triphosphatase and the effects of enzyme inhibitors. *Biochimica et Biophysica acta*, 459 : 263 (1977) 7
- 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 : 3774 (2010)
- HARRIS, W. S. , SCHOENFELD, C. D. , BROOKS, R. H. and WEISSLER, A. M. : Receptor mechanism for the metabolic and circulatory action for epinephrine in man. *J. clin. Invest.* , 44 : 1058 (1965)
- HARRIS, N. E. , STAHL, W. I. : Interaction of adrenergic compounds with brain membrane constituents. *Biochem. Pharmac.* , 27 : 2017-2019 (1978)
- HERTZ, L. and SCHOU, M. : Univalent Cations and the respiration of brain cortex slices. *Biochem. J.* , 85 : 93 (1962)
- HEUSLER, G. : Clonidine induced inhibition of sympathetic nervous activity: no indication for a central presynaptic or an indirect sympathetic mode of action. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* , 286 : 97 (1974)
- HEXUM, T. D. : The effect of catecholamines on transport (Na, K) adenosine triphosphatase. *Biochem. Pharmac.* , 26 : 1221 (1977)
- HEXUM, T. D. : Studies on the reaction catalyzed by transport (Na, K) adenosine triphosphatase II. *Biochem. Pharmac.* , 27 : 2109 (1978)
- HIMS-HAGEN, J. : Sympathetic regulation of Metabolism. *Pharmacol. Rev.* 19 : 376 (1967)
- HIMS-HAGEN, J. : Effects of catecholamines on Metabolism, en "Catecholamines". *Handbook of Experimental Pharmacology.* 33 : 363 (1972)
- HINKLE, P. C. : and McCARTY, R. E. : ¿Cómo fabrican ATP las células?. *Investigación y Ciencia.* 20 : 58 (1978)
- HOLLISTER, L.E. : Current and antidepressant drug: their clinical use. *Drugs*, 22 : 129 (1981)
- HOLLISTER, L.E. , CLAHORN, J.L. : New antidepressants. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 32 : 165 (1993)

- IVERSEN, L. L. , HORN, A. S. and MILLER, R. J. : Structure-activity relationships for agonist, and antagonist drugs, at pre and postsynaptic dopamine receptor sites in rat brain, en pre and postsynaptic receptors. Edited by Usdin, E. and Bumme Jr. , w.e. pag 207, Marcel Dekker Inc. New York (1975)
- IVERSEN, L. L. , IVERSEN, L. D. , BLOOM, F. E. , ROTH, R. H. : Catecholamines, en Iversen L. L. y col. Introduction to Neuropsychopharmacology, pag. 150 – 213, Oxford University Press, New York (2009)
- JANSSEN, P. , TACK, J. , VAN OUDENHOVE, L. et al. : Effect of mianserin on gastric sensorimotor function and gastric emptying: a randomized placebo-controlled double blind crossover study in healthy volunteers. Neurogastroenterol. Motil, 30 : 67 (2011)
- KARA, B. , KOSEOGLU, Z. , SATAR S. : Bradycardia and hypotension in mianserin intoxication. Hum. Exp Toxicol., 29 (10) : 887 (2010)
- KEBABIAN, J. W. y CALNE, D. B. : Multiple receptors for dopamine. Nature. 227 : 93 (1979)
- KUO, J. F. and GREENGARD, P. : Cyclic nucleotide dependent protein kinases IV: Widespread occurrence of adenosine 3'- 5' monophosphate dependent protein kinase on various tissues and phyla of the animal kingdom. Proc. nat. Acad. Sci. , (Wash) , 64 : 1349 (1969)
- KUSCHINSKY, K. : Psychic dependence of opioids mediated by dopaminergic mechanisms in the stratum, Trends Pharmacol. Sci., 1 : 287 (1981)
- LAMOTTE, M. : Estadística Biológica. Toray Masson, Barcelona (1965)
- LANGER, G., KAROBATH, M. : Biochemical effects of antidepressants in man, in Handbook of Experimental Pharmacology. 55 pag 491 (1980)
- LEHNINGER, A. L. : Biochemistry. Worth Publishers, Inc. New York (1979)
- LEHNINGER, A. L. : Bioenergética. Fondo Educativo Interamericano, S. A. Bogotá, (1975)
- LEONARD, B. E. , RICHELSON, E. : Synaptic effects of Antidepressants in schizophrenia and mood disorders. The new therapies in Clinical Practice (Buckley, P. F. and Wadington, J. E. Editors) Butterworth-Heinemann Boston, pags. 67-84 (200)

- LEVITZI, A. : The mode of coupling of adenylate cyclase to hormones receptors and its modulation by GTP. *Biochem. Pharmac.* , 27 : 2083 (1978)
- LEWIS, J. J. : *Sci. Progr. (London)* , 51 : 551 (1963)
- LITCHFIELD, J. T. , WILCOXON, F. A. : A simplified method of evaluating dose-effect experiments, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 96: 99 (1949)
- LORENZO, P. , LADERO, J. M^a. , LEZA, J. C. , LIZASOAIN, J. : *Drogodependencias: Farmacología, Patología. Psicología y Legislación.* Editorial Médica Panamericana. Madrid (2009)
- LUCENA, M^a. J. , CARVAJAL, A. , ANDRADE, R. F. , VELASCO, A. : Antidepressants-induced hepatotoxicity, *Expert Opinion on drug safety* 2(3): 249 (2003)
- MAN, P. J. G. and QASTEL, J. H. : *Biochem. J.* , 34 : 414 (1940)
- McCLEANE, G.: Antidepressants as analgesics, *CNS Drugs*, 22 : 139 (2008)
- McCULLOCH, J. and HARPER, M. : Cerebral circulatory and metabolic changes following amphetamine administration. *Brain Research*, 121 : 196 (1977)
- McILWAIN, H. and BACHELARD, H. S. : *Biochemistry and the central nervous system.* Churchill-Livingstone, London (1972)
- McILWAIN, H. and BUDDLE, A. H. : Techniques in tissue metabolism: A mechanical Chopper. *Biochem. J.* , 53 : 412 (1953)
- MEANA, J. J. : *Sistemas dopaminérgico y noradrenérgico en Neurofarmacología contemporánea*, dirigida por J. J. Zarranz, págs 1-25, Elsevier España, Barcelona (2011)
- NAHORSKI, S. R. and ROGERS, K. S. : “In vivo” effects of amphetamine on metabolites and metabolic rats in brain. *J. Neurochem.* 21 : 679 (1973)
- NAHORSKI, R. R. and ROGERS, K. J. : The role of catecholamines in the action of amphetamine and l-DOPA on cerebral energy metabolism. *Neuropharmacology*, 14 : 283 (1975)
- NAKAZAWA, S. and QUASTEL, J. H. : Effects of inorganic salts and ouabain on some metabolic responses of rat cerebral cortex slices to cationic and electrical stimulations. *Can. J. Biochem.* , 46 : 355 (1968)

- NENE, K. A. , NENE, R. L. (Editors): The dopamine receptor Human Press, New York (1996)
- NIEUWENHUYS, R. : Chemoarchitecture of the Brain, Springer Verlag, Berlin (1985)
- O'DOWD, B. F. : Structures of dopamine receptors. J. Neurochem. , 60 : 804 (1993)
- PALATINI, P. : Mechanism of inhibition of sodium and potassium dependent adenosine triphosphatase by tricyclic antipsychotics. Mol. Pharmacol. , 13 : 216 (1977)
- PALOMARES, J. L. : Efecto de fármacos antidepresivos sobre receptores muscarínicos e histamínicos H-1 y H-A en preparaciones de órgano aislado de cobaya y de rata. Tesis Doctoral leída en la Universidad de Valladolid en Abril de 1987.
- PASCUAL, M. , VELASCO, A. y FERNÁNDEZ del BUSTO, E. : Interacción doxepina-neurotransmisores en preparaciones de órgano aislado de cobaya y de rata "in vitro", Revista Española de Investigaciones Quirúrgicas, 7: 120 (2004)
- PATEL, A. G. : Priapism associated with psychotropic drugs. Br. J. Hosp. Med., 55 : 315 (1996)
- PELLÓN, M^a. : Análisis de la interacción dopamina-antidepresivos en conducto deferente de rata "in vitro" Tesis Doctoral leída en la Facultad de Medicina de Valladolid en Julio de 2012
- PERRY, M. E. and HALES, C. N. : Factors affecting the permeability of isolated fat-cells from the rat to (42 K) potassium and (63 Cl) Chloride ions. Biochem. J. , 117 : 615 (1970)
- PLOTKINE, M. , BOULOU, R. , GUENIAU, G. , HUIDOBRO, H. y ROSSIGNOL, P.: Acción de diversos agonistas dopaminérgicos sobre el pO₂ cerebral del cortex cerebral. Arch de Farmacol. y Toxicol. , 4 : 69 (1978)
- POST, R. L. : Regulatory Functions of Biological Membranes. (ed. J. Jarnefelt) Elsevier, Amsterdam pp 163 (1968)
- dePOVER, A. et GODFRAIND, T. : Propriétés Biochimiques et pharmacologiques de la (Na⁺ + K⁺) ATP ase, en Mises au point de vue pharmacologique 2^e serie. Masson et Cie. Paris (1979)

- QUASTEL, J. H. : Metabolic effects of some psychopharmacological agent in brain “in vitro”. en Principles of Psychopharmacology. ed. by Clark W. G. and del Giudice, J. Academic Press, New York (1970)
- QUASTEL, J. H. : Effects of Drugs on energy metabolism of the brain an cerebral transport. en Handbook of Psychopharmacology, 5 : 1 (1975)
- RAKOFSKY, J. J. , HOLTZHEIMER, P. E. , NEMEROFF, C. B. : Emerging targets of antidepressant Therapies Curr. Opin. Chem. Biol., 13 : 291 (2009)
- RANGARAJ, N. and KALANT, H. : Effects of ethanol withdrawal, stress and amphetamine on rat brain ($\text{Na}^+ + \text{K}^+$) ATP ase. Biochem. Pharmac. , 27 : (1978)
- ROBINSON, G. A. , BUTCHER , R. W. , YE, I. , MORGAN, E. W. : The effects of epinephrine on adenosine 3'- 5' phosphate levels on isolated perfused rat heart. Molec. Pharmacol. 1 : 168 (1965)
- ROBINSON, G. A. , BUTCHER, R. W. and SUTHERLAND, E. W. : Adenylcyclase as an adrenergic receptor. Ann. N. Y. Acad. Sci. , 139 : 703 (1967)
- ROMO, E. , VELASCO-MARTIN, A. , HERREROS, B. y VÁZQUEZ de PRADA, J. : Efecto de un derivado metilhidrazínico sobre la respiración celular. R. esp. Fisiol. , 25 : 61 (1969)
- ROMO, E. , VELASCO-MARTIN, A. , HERREROS, B. y VÁZQUEZ de PRADA, J. : Efecto del tromexano sobre la respiración celular y consumo de glucosa. R. esp. Fisiol. , 25 : 175 (1969)
- ROSSITER, R. : Metabolism of the nervous system. Edited by Ritchter pag 355, Pergamon Press (1957)
- ROUFOGALLIS, B.D. and BELLEAU, B. : Life Sci., 8 : 811 (1969) y
ROUFOGALLIS, B.D. : Comparative studies on membrane actions of depressant drugs: The role of lipophilicity in inhibition of brain sodium and potassium stimulated ATP ase. J. Neurochem. , 24 : 51 (1975)
- RUTLEDGEL, Ch. O. : Effect of Metabolic inhibitors and Ouabain on Amphetamin and potassium-induced release of Biogenic amines from isolated brain tissue. Biochem. Pharmacol. , 27 : 511 (1978)
- SÁNCHEZ GARCÍA, A. , SAIZ, J. , GONZÁLEZ, J. L. y VELASCO, A. : Efecto de algunos fármacos simpaticomiméticos de acción directa sobre metabolismo oxidativo de cerebro de rata “in vitro”. Arch. de Farmacol. y Toxicol. , 5 : 287 (1979)

- SÁNCHEZ GARCÍA, A. , SAIZ, J. , GONZÁLEZ, J. L. y VELASCO, A. : Efecto De agonistas alfa y beta adrenérgicos sobre el consumo de oxígeno de cerebro de rata “in vitro”. Arch de Farmacol. y Toxicol. , 7 : 253 (1981).
- SÁNCHEZ MAYOL, M^a. J. : Efecto de anfetamina sobre el Metabolismo oxidativo e cerebro e hígado de rata “in vitro”. Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia, Madrid (1981)
- SAWAS, A. H. , GILBERT, J. C. : The effects of dopamine agonists and antagonists on Na⁺ - K⁺ ATP ase and Mg⁺⁺ Activities of synaptosomes, Biochem. Pharmac. , 31 1531 -1533 (1982)
- SCANBERG, S. M. , ACHILKRAUT, I. I. and KOPIN, O. J. : The effects of psychoactive drugs on norepinephrine metabolism in brain. Biochem. Pharmacol. , 16 : 393 (1967)
- SCATTON, B. , ZIVKOVIC, B. and DEDEK, J. : Antidopaminergic properties of yohimbine. J. Pharmacol. , 215 : 494 (1980)
- SCHAMBERG, S. M. SCHILKRAUT, I. I. , and KOPIN, I. J. : The effects of psychoactive drugs on norepinephrine H³ metabolism in brain. Biochem. Pharmacol. , 16 : 393 (1967)
- SCHWARTZ, D. : Statistique Biologique. Flammarion, Paris (1961)
- SEABROOK, G. et al. : Dopamine receptors. Br J. Pharmacol. 111 : 391 (1994)
- SEEMAN, P. : The membrane action of anesthetic and tranquilizers Pharmacol. Rev. , 24 : 583 (1972)
- SEEMAN, P. , SATIMAR, A. , LEE, T. and CHAUWONG, M. : The membrane actions of tranquilizers in tardive dyskinesia. En Phenothiazines and structurally related-drugs. Edited by J. S. Forrest C. S. Carrand, E. Usdin Raven Press New York (1974)
- SHELTON, R. C. : Cellular mechanisms in the vulnerability to depression and response to antidepressants, Psychiatr. Clin. North. Am., 23 : 713 (2000)
- SHELTON, R. C. , LESTER, N. : SSRIs and newer antidepressants in APA Textbook of Mood Disorders, APA Press. Washington D. C. (2006)
- SHENKIN, H. A. : Effects of various drugs upon cerebral circulation and metabolism in man. J. appl. Physiol. 8 : 465 (1951)

- SIBLEY, D. R. , MONSANA, F. J. : Molecular biology of dopamine receptors
Trend. Pharmacol. Sci. 13 : 61 (1992)
- SIMON, G. E. , Savarino, J. , OPERSKALSKY, B. , WANG, P. S. : Suicide risk
during antidepressant treatment, Am. J. Psychiatry, 163 : 41 (2006)
- SKOLNIK, K. : TAKACS, L. and SZENDE, E. : “in vitro” oxygen consumption
of slices from kidney, brain cortex and liver in hypoxia. Nature (Lond.) , 209
: 2020 (1966)
- SNEDECOR, G. W. : Métodos Estadísticos. C.E.C.S.A. México D. F. (1964)
- SOKOLOFF, P. , SCHWARTZ, J. C. : Novel dopamine receptors half a decade
later, Trends Pharmacol. Sci., 16 : 270 (1995)
- SORIA, B. , CEÑA, V. (Editors) : Ion Channel Pharmacology, Oxford
University Press, Oxford, New York, (1998)
- SPIRES, D. D. and WEINER, M. W. : Use of an uncoupling agent to distinguish
between direct stimulation of metabolism and direct stimulation of
transport: investigation of antidiuretic hormone and aldosterone. J.
Pharmacol. Exp Ther. , 214 : 507 (1980)
- STARKE, K. and ALTMAN, K. P. : Inhibition of adrenergic neurotransmission
by clonidine: an action on prejunctional alfa receptors. Neuropharmacology,
12 : 339 (1973)
- STRANGE, P. : New insights into dopamine receptors in the central nervous
system. Neurochem. Int. , 22 : 223 (1993)
- SUGRUE, M. F. : Do antidepressants possess a common mechanism of action?
Biochem. Pharmacol., 23 : 1811-1817 (1983)
- SUTHERLAND, E. W. and RALL, T. W. : The relation of adenosine 3'- 5'
phosphate an phosphorylase to the actions of catecholamines and other
hormones. Pharmacol. Rev. , 12 : 265 (1960)
- TALLARIDA, R. J. , MURRAY, R. B. : Manual of Pharmacological calculations
with computer programs, 2nd Edition Springer Verlag New York (1989)
- TAMARGO, J. L. : Canales de sodio sensibles a voltaje, in Farmacología de los
canales iónicos, Monografía Dr. Antonio Esteve, Edited by García, A. G.
pages 53 – 61, Barcelona (1995)
- TAMARIT, J. y SANZ, G. : El método estadístico en Biología. Espasa Calpe,
S.A. Madrid (1942)

- TOBIN, T y AKERA, T. : Interaction of ouabain and cassaine with Na⁺ - K⁺ ATP ase and its relationships to inotropic actions, in Drug action at the Molecular level. Edited by Roberts, G. C. K. p. 213-233 MacMillan Press Ltd London (1977)
- TRECEÑO, C. , MORÁN, A. , VELASCO, A.: Efecto de clorhidrato de mianserina sobre preparaciones de órgano aislado de cobay y de rata “in vitro”, Revista Española de Investigaciones Quirúrgicas, 11(3) : 101 (2008)
- TREMBLAY, P., BLIER, C.: Catecolaminergic strategies for the treatment of major depresión, Curr Drug Targets, 7 : 149 (2006)
- TYLOR, P. M. : Oxygen consumption in new born rat. J. Physiol. (Lond.) 154 : 153 (1972)
- UMBREIT, W. W. , BURRIS, R. M. and STAUFFER, J. F. : Manometric an Biochemical Techniques. Burgess Publishing Co. 5th Edition Minneapolis (1972)
- USDIN, E. and BUNNEY, Jr. W. E. : Pre and Postsynaptic Receptors. Marcel Dekker, Inc. N. Y. (1975)
- VELASCO, A.: Farmacocinética de antidepresivos heterocíclicos, Psicopatología 9(2) : 55 (1989)
- VELASCO, A. : Receptores dopaminérgicos en el Sistema Nervioso Central: Distribución, clasificación y mecanismos de transducción, Farmacología del SNC 11(3) : 84 (1997)
- VELASCO, A. : Psicofarmacología III: Antidepresivos y antimaniacos en Farmacología Fundamental coordinada por A. Velasco y col. págs 283-297 Mc Graw-Hill / Interamericana. Madrid (2003)
- VELASCO, A. : Canales iónicos dependientes de voltaje, en Farmacología Fundamental dirigida por A. Velasco y col. págs 427-437, Mc Graw-Hill/Interamericana. Madrid (2003)
- VELASCO, A. : Bases Neuroquímicas de la Farmacodependencia. Anales de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid, 44 : 209 (2007)
- VELASCO, A. : Toxicidad de Antidepresivos tricíclicos, en compendio de Toxicología. págs 101-102, Editorial Lex Artix, Valladolid (2014) ISBN 9789788494096

- VELASCO, A. : Toxicidad de antidepresivos heterocíclicos atípicos en Compendio de Toxicología. págs 99-101. Editorial Lex Artis, Valladolid (2014) ISBN 989788494096
- VELASCO, A. y ÁLVAREZ, F. J. : Compendio de Psiconeurofarmacología. Ediciones Díaz de Santos. Madrid (1988)
- VELASCO, A. , ARÉVALO, J. M. y ARMIJO, M. : Effects of Maclocualone on the oxygen and glucose uptake by rat brain tissue “in vitro”. *Experientia*, 28 : 934 (1972)
- VELASCO, A. , ARÉVALO, J. M. , SAN MARTIN, J. y ARMIJO, M. : Efecto de algunos psicofármacos sobre el consumo de oxígeno y glucosa de cerebro de rata “in vitro” . *R. esp. Fisiol.* , 29 : 672 (1977)
- VELASCO, A. , BARBOSA, C. , del RÍO M^a. J. : Effects of trazodone hydrochloride on different “in vitro” isolated organ preparations of guinea-pig and rat, *Med. Sci. Res.* , 27 : 545 (1999)
- VELASCO, A. , GARCÍA, J. L. , DUEÑAS, A. : Effects Of several neuroleptics, Antidepressants and Monoamine Uptake Blockers on ATPase activity and Related Oxygen uptake in rat Brain “in vitro”. *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 11 : 737 (1989)
- VELASCO, A. y GONZÁLEZ, J. L. : Efecto De la composición del medio de incubación sobre el metabolismo celular de rata “in vitro”, *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina*, 95 : 641 (1978)
- VELASCO, A. y GONZÁLEZ, J. L. : Compendio de Psicofarmacología en Psiquiatría. Castilla C director Tomo II 2^a Edición. págs. 435 -508. Alianza Editorial. Madrid (1992)
- VELASCO, A. HOLGADO, E. R. , GARCÍA, J. L. y DUEÑAS, A. : Effect of loxapine and amoxapine on oxidative metabolism of rat brain “in vitro”. *Arch. Farmcalo. Toxicol.* , 11 : 117 (1985)
- WHITTAM, R. and BLOND, D. H. : Respiratory Control by an adenosine triphosphatase involved in active transport in brain cortex. *Biochem. J.* , 92 : 174 (1964)
- WEATHERALL, M. : Drugs and excitable cell membranes, in Robson, J. M. & Stacey, R. S. (Editors) *Recent Advances in Pharmacology*, 4th Edition pages 1 – 27, J & A. Churchill LTD, London, (1968)
- WILDBRANDT, W. : Active transport. In *Physiological and Pharmacological Biochemistry*, vol, 12 : 1-13 Butterworth and Co. Ltd. London (1975)

WU, P. H. and PHILLIS, J. W. : Methergoline antagonism of 5 hydroxytryptamine-induced activation of rat cerebral cortical (Na⁺ - K⁺) ATP ase. J. Pharm. Pharmacol. , 31 : 780 (1979)

WU, P. H. and PHILLIS, J. W. : The effect of noradrenaline on Na-K transport in rat cerebral cortical slices. Europ. J. Pharmacol. , 69 : 529 (1981)

ZHAO, 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, Neuropharmacology, 34 : 1467 (2009)

10. ÍNDICE ALFABÉTICO DE MATERIAS

10. ÍNDICE ALFABÉTICO DE MATERIAS.

Amoxapina 21, 42
ATPasa actividad 40, 41
ATPasa Na⁺ - K⁺ 40, 41
ATPasa no sensible a ouabaína 40, 41
Autoestimulación intracraneal 16
Bibliografía 71, 72
Canales de sodio bloqueo de 62, 63
Catecol-O-metil transferasa (COMT) 15
Conclusiones 65, 66
Consumo de Oxígeno (QCO₂) determinación 38
Contraste estadístico 42
Cortes de cerebro de rata 40
DE₅₀ 42, 58
Dibutiril AMP cíclico 45
Discusión 61, 62
Dopamina 12
Dopamina adicción 16
Dopamina almacenamiento 13
Dopamina biosíntesis 12
Dopamina curva dosis-efecto 52, 58, 59
Dopamina y esquizofrenia 14, 15
Dopamina funciones de 15
Dopamina inactivación 15
Dopamina liberación 13
Dopamina recaptación de 15
Dopamina receptores de 13, 14
Dopamina vías en Sistema Nervioso Central 12
Dopamina y vomito 17
Dosis Eficaz₅₀ (DE₅₀) 42, 58
Doxepina 18, 42
Estabilización de membrana 62, 63
Estadística 42
Estimulación catiónica 61
Fósforo estimación de 41
Harvard sistema 42
Hipótesis de trabajo 7, 8
Homogeneizado 40
Introducción 7, 8
Justificación 7, 8
Krebs-Ringer fosfato solución de 40, 41
Malato sódico 40, 42
MAO 15
Material y métodos 37, 38
Medline-CD-ROM 42

Mianserina 24, 42
Objetivos 35, 36
Ouabaína 41, 42, 62
Parkinson enfermedad de 15
Piruvato sódico 40, 42
Potasio 62
QO₂ 38
Resumen 68, 69
Significación de promedios 42
Spires y Weiner 61, 64, 81
Trazodona 30, 42
Viloxacina 29, 42
Warburg aparato de 39
Whittam y Blond 9, 61, 82