



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

“ESTUDIO DEL EFECTO ANTIDEPRESIVO DE IMPRAMINA EN
COMBINACIÓN CON RAPAMICINA (NEUROPROTECTOR)
EN EL MODELO DE DEPRESIÓN INDUCIDA POR EL
NADO FORZADO”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA:

HAIDE ROBLES MOLINA

DIRECTOR INTERNO:

Dr. en C. JUAN CARLOS SÁNCHEZ MEZA.

DIRECTOR EXTERNO:

M. en C. EVELYN ROBLES MOLINA



TOLUCA, EDO. DE MÉXICO

OCTUBRE, 2014.

ÍNDICE

CONTENIDO	Pág.
ÍNDICE DE TABLAS	V
ÍNDICE DE FIGURAS	VI
ÍNDICE DE GRÁFICAS	VII
ABREVIATURAS EMPLEADAS	VIII
RESUMEN	X
CAPÍTULO I MARCO TEÓRICO	
1. DEPRESIÓN	1
1.1 DEFINICIÓN	1
1.2 DESCRIPCIÓN CLÍNICA	1
1.3 CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS DEPRESIVOS.....	2
1.3.1 SEGÚN ETIOLOGÍA	3
1.3.2 SEGÚN LA ASOCIACIÓN DE PSIQUIATRÍA DE LOS EUA	4
1.4 SISTEMAS DE NEUROTRANSMISIÓN INVOLUCRADOS EN LA DEPRESIÓN.....	8
1.4.1 SEROTONINA.....	8
1.4.1.1 SÍNTESIS	8
1.4.1.2 LOCALIZACIÓN NEUROANATÓMICA	10
1.4.1.3 RECEPTORES DE SEROTONINA	12
1.4.2 CATECOLAMINAS	14
1.4.2.1 SÍNTESIS	14
1.4.2.2 LOCALIZACIÓN NEUROANATÓMICA	16
1.4.2.3 RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS	18
1.4.2.4 RECEPTORES ADRENÉRGICOS	18
1.5 HIPÓTESIS MONOAMINÉRGICAS DE LA DEPRESIÓN	19
1.5.1 SEROTONINÉRGICA	19
1.5.2 CATECOLAMINÉRGICA	20
1.6 HIPÓTESIS NEUROTRÓFICA DE LA DEPRESIÓN	21
1.7 mTOR	22
1.8 TRATAMIENTO DE 1 ^{ra} ELECCIÓN.....	24
1.8.1 ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS	24

1.8.1.1 IMIPRAMINA	25
1.8.1.2 MECANISMO DE ACCIÓN	26
1.8.1.3 FARMACOCINÉTICA	28
1.8.1.4 EFECTOS ADVERSOS	28
1.8.2 TRATAMIENTO ALTERNATIVO	30
1.8.2.1 RAPAMICINA	30
1.8.2.2 MECANISMO DE ACCIÓN	31
1.8.2.3 FARMACOCINÉTICA	33
1.8.2.4 EFECTOS ADVERSOS	34
1.9 MODELOS PRECLÍNICOS PARA EL ESTUDIO DE LA DEPRESIÓN	34
1.9.1 MODELO DE NADO FORZADO	36
1.9.2 MODELO DE COORDINACIÓN MOTORA	37
ANTECEDENTES	38
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	41
HIPÓTESIS	42
OBJETIVO GENERAL Y OBJETIVOS ESPECÍFICOS	43
CAPÍTULO II. DESARROLLO EXPERIMENTAL	
2.1 DESARROLLO EXPERIMENTAL	44
2.1.1 MODELO DE NADO FORZADO	35
2.1.2 MODELO DE COORDINACIÓN MOTORA	35
2.2 DETERMINACIÓN DE LAS CURVAS DOSIS-RESPUESTA	36
2.2.1 IMIPRAMINA	36
2.2.2 RAPAMICINA	36
2.2.3 COMBINACIÓN IMIPRAMINA-RAPAMICINA	37
2.2.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	38
CAPÍTULO III RESULTADOS	
3.1 IMIPRAMINA	51
3.1.1 ANÁLISIS DE EFECTO DE IMIPRAMINA EN EL MODELO DE DEPRESIÓN INDUCIDA POR EL NADO FORZADO	39
3.1.2 ANÁLISIS DE EFECTO DE IMIPRAMINA EN EL MODELO DE COORDINACIÓN MOTORA.....	39
3.2 RAPAMICINA	42

RESUMEN

Actualmente los trastornos depresivos se encuentran entre las enfermedades de mayor prevalencia en el mundo y originan problemas socioeconómicos y de salud pública considerables. La depresión es una enfermedad que se representa por una serie de síntomas psicológicos, neuroendocrinos y fisiológicos. El tratamiento farmacológico más frecuentemente utilizado con antidepresivos tricíclicos, debe tomarse regularmente durante varias semanas antes de observar su efecto terapéutico. Por otro lado, recientemente se ha descrito que la rapamicina ejerce un efecto neuroprotector en respuesta a estrés y/o depresión, al inhibir a la cinasa mTOR y modulando de manera positiva la neurogénesis. Es entonces que la combinación de un antidepresivo tricíclico con rapamicina podría mejorar la terapéutica usada obteniendo un efecto inmediato. Por tal motivo, el presente trabajo tiene como objetivo evaluar la interacción de Imipramina con Rapamicina, empleando el modelo de nado forzado, el cual consiste en generar una situación de desesperanza al sumergir al animal de prueba en un recipiente con agua donde al cabo de unos minutos de verse forzado a nadar realiza sólo aquellos que le permiten mantener la nariz fuera del agua y respirar. Así como observar la capacidad de movimiento del ratón en el modelo de coordinación motora, donde el animal es sometido a un espacio abierto por un período de 5 min.

Se administraron ratones machos de la cepa Balb/c de 25-30g con Imipramina (0.31-31mg/kg i.p) y Rapamicina (0.31-31mg/kg i.p) así como sus combinaciones y se evaluaron los cambios en la conducta de inmovilidad y movilidad. El tratamiento con el antidepresivo y rapamicina disminuyó el tiempo de inmovilidad de manera significativa ($p \leq 0.05$) de forma dosis dependiente a partir de 1.0 mg/kg para Imipramina y 0.31mg/kg para Rapamicina. No se observaron cambios significativos en la conducta de movilidad, sin embargo se observa que el animal reduce la capacidad de exploración lo que pudiera ser un efecto adverso de dicha combinación. En conclusión, la combinación de dichos fármacos generan un sinergismo de potenciación y aditivo con forme aumenta la dosis de Rapamicina, por lo que esta combinación puede ser usada como una alternativa para el tratamiento de depresión y sugiere un potencial blanco terapéutico, para el desarrollo de nuevos fármacos e investigación de nuevos mecanismos por los cuales se pueda generar dicho padecimiento.

CAPÍTULO I

MARCO TEÓRICO

“Mi lucha diaria contra este enemigo invisible y mi recopilación de información. El dolor es inevitable, pero el sufrimiento es opcional”

BUDA

I. DEPRESIÓN

I.1 DEFINICIÓN

La depresión es una enfermedad caracterizada por la alteración en las concentraciones de aminas biógenas, con manifestaciones afectivas, conductuales, cognitivas, vegetativas y motoras. Con serias repercusiones sobre la calidad de vida y el desempleo social-ocupacional del individuo.

Depresión viene del latín *Depressio: hundimiento*; el paciente se siente hundido, con un peso sobre su existencia y devenir vital que le impide cada vez más vivir con plenitud. (Alarcón et al., 2005)

I.2 DESCRIPCIÓN CLÍNICA

El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la Asociación de Psiquiatría de EUA (DSM-IV TR), considera que un paciente padece depresión si presenta un estado de ánimo tal, que le imposibilita disfrutar actividades de una manera placentera durante dos semanas, agregándose por lo menos cuatro de los síntomas que aparecen en la Tabla 1.1 y que representan un cambio del estado de ánimo (DSM-IV TR, 2004).

TABLA 1.1 SÍNTOMAS DE LA DEPRESIÓN

1. Humor deprimido, la mayor parte del día y casi todos los días.
2. Pérdida del placer o interés por las tareas habituales.
3. Pérdida o aumento de apetito.
4. Insomnio o hipersomnia.
5. Pérdida de energía o fatiga.
6. Agitación o enlentecimiento psicomotor.
7. Sentimientos de inutilidad, autoreproche o culpa excesivos o
8. Disminución de la capacidad de pensar o de concentración.
9. Ideas recurrentes de muerte o suicidio.

Fuente: DSM-IV TR, 2001.

Es importante conocer que los pacientes deprimidos se tornan más vulnerables a las enfermedades, al dolor y decrece su desempeño físico, individual y social.

I.3 CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS DEPRESIVOS

En la depresión los síntomas pueden variar de un paciente a otro, lo que hace difícil establecer su clasificación. La etiología de la depresión demuestra la intervención de múltiples factores, como los genéticos, biológicos y psicosociales, lo que hace de esta enfermedad una patología compleja. El conocimiento de su etiología permite en base a estos factores, establecer la siguiente clasificación: (Hall, 2003)

I.3.1 SEGÚN SU ETIOLOGÍA

A. PRIMARIAS. Son aquellas en las que no existen alteraciones patológicas comprobadas, cuya existencia determine la aparición del trastorno. De las cuales se conocen las siguientes:

A.1 ENDÓGENAS: En la cual no se reconoce una causa aparente en el medio ambiente.

A.1.1 Genético. Relación entre la depresión y la herencia. Predisposición genética.

A.1.2 Bioquímico. Déficit relativo o absoluto en las concentraciones de aminas biógenas.

A.1.3 Neuroendócrino. Alteración entre las interacciones del sistema nervioso y el sistema endocrino. Sugieren disfunción del hipotálamo (Hal, 2003).

A.2 REACTIVAS: Se presenta en respuesta a un factor del medio ambiente como la pérdida de un ser querido o el estrés.

B. SECUNDARIAS O SOMÁTICAS. Son aquellas que están asociadas a un padecimiento grave, tal como el SIDA ó por el consumo de algunos medicamentos que afecten el Sistema Nervioso (SN) tales como: metildopa y reserpina principalmente (López et al., 2002).

I.3.2 SEGÚN LA ASOCIACIÓN DE PSIQUIATRÍA DE LOS EUA

El DSM-IV de la Asociación de Psiquiatría de los EUA señala que de acuerdo al número, intensidad y duración de los síntomas depresivos pueden considerarse a) Episodios: Donde éstos permanecen por al menos dos meses y repercuten en las funciones ocupacionales y sociales; b) Trastorno depresivo: Donde los síntomas persisten por un tiempo mucho más prolongado.

A su vez describe la siguiente clasificación para los trastornos depresivos:

A. EPISODIOS AFECTIVOS

A.1 Episodio Depresivo Mayor. La característica esencial de un episodio depresivo mayor es un periodo de al menos dos semanas durante el cual existe un estado de ánimo deprimido o una pérdida de interés, en casi todas las actividades.

Para indicar la existencia de un episodio depresivo mayor, un síntoma debe ser de nueva presentación o haber empeorado claramente si se compara con el estado del sujeto antes del episodio.

B. TRASTORNOS DEPRESIVOS

B.1 Trastorno Depresivo Mayor. Con un curso clínico caracterizado por uno o más episodios depresivos mayores sin historia de episodios maníacos, mixtos o hipomaníacos, donde se presentan al menos cinco de los síntomas referidos en la Tabla 1.2 durante al menos dos semanas. Los cuales a su vez se clasifican en:

B.1.1 Único. Presencia de un único episodio depresivo mayor.

B.1.2 Recidivante. Presencia de dos o más episodios depresivos mayores con un intervalo de al menos dos semanas en los que no se cumplan los criterios para un episodio depresivo mayor.

B.2 Trastorno Distímico. Es un estado ánimo crónicamente depresivo que está presente la mayor parte del día de la mayoría de los días durante al menos dos años.

Varios estudios sugieren que los síntomas más frecuentemente encontrados en el trastorno distímico son los sentimientos de incompetencia; la pérdida generalizada del interés o de placer; el aislamiento social; los sentimientos de culpa o tristeza referente al pasado; los sentimientos subjetivos de irritabilidad o ira excesiva, y el descenso de la actividad, la eficiencia o la productividad.

B.3 Trastorno Depresivo No Especificado. La categoría del trastorno depresivo no especificado incluye los trastornos con síntomas depresivos que no cumplen los criterios para trastorno depresivo mayor y trastorno distímico. Dentro de esta clasificación se consideran:

B.3.1 Desorden Disfórico Premenstrual: Los síntomas se presentan con regularidad durante la última semana de la fase luteínica en la mayoría de los ciclos menstruales del último año. Estos síntomas tienen que ser de la suficiente gravedad como para interferir notablemente en las actividades habituales y estar completamente ausentes durante al menos una semana después de las menstruaciones.

B.3.2 Trastorno Depresivo Menor: Episodios de al menos dos semanas de síntomas depresivos con menos de los cinco síntomas exigidos para el trastorno depresivo mayor.

B.3.3 Trastorno Depresivo Breve Recidivante: Episodios depresivos con una duración de dos días a dos semanas, que se presentan al menos una vez al mes durante un año.

B.3.4 Trastorno Depresivo Pos-Psicótico En La Esquizofrenia: Un episodio depresivo mayor que se presenta durante la fase residual en la esquizofrenia.

B.3.5 Episodio Depresivo Mayor Superpuesto: Trastorno delirante, a un trastorno psicótico no especificado o a la fase activa de la esquizofrenia.

B.3.6 Indeterminado: Casos en los que el clínico ha llegado a la conclusión de que hay un trastorno depresivo pero es incapaz de determinar si es primario, debido a la enfermedad médica o inducido por sustancia. En la Tabla 1.2 se resumen las clasificaciones antes señaladas.

TABLA 1.2 CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS DEPRESIVOS

SEGÚN ETIOLOGÍA:

- A. PRIMARIAS
 - A.1 Endogénas
 - A.1.1 Genético
 - A.1.2 Bioquímico
 - A.1.3 Neuroendócrino
- B. SECUNDARIAS O SOMÁTICAS

SEGÚN LA ASOCIACIÓN DE PSIQUIATRÍA DE LOS E.U.A

- A. EPISODIOS AFECTIVOS
 - A.1 Episodio Depresivo Mayor
- B. TRASTORNOS DEPRESIVOS
 - B.1 Trastorno Depresivo Mayor
 - B.1.1 Único
 - B.1.2 Recidivante
 - B.2 TRASTORNO DISTÍMICO
 - B.3 TRASTORNO DEPRESIVO NO ESPECIFICADO
 - B.3.1 Desorden Disfórico Premenstrual
 - B.3.2 Trastorno Depresivo Menor
 - B.3.3 Trastorno Depresivo Breve Recidivante
 - B.3.4 Trastorno Depresivo Postpsicótico en la Esquizofrenia
 - B.3.5 Episodio Depresivo Mayor Superpuesto
 - B.3.6 Indeterminado

Fuente: Elaboración propia en base a Hall, 2003; López et al., 2002; DSM-IV TR, 2001.

I.4 SISTEMAS DE NEUROTRANSMISIÓN INVOLUCRADOS EN LA DEPRESIÓN

La etiología de la depresión está involucrada con la alteración en los niveles de neurotransmisores. La primera hipótesis bioquímica de los trastornos afectivos surgió en 1965, cuando Schildkraut sugirió la disminución en la disponibilidad de aminas biógenas en el cerebro. Existen dos sistemas de neurotransmisión involucrados en la depresión en base a dicha hipótesis, las cuales son:

1.4.1 Serotonina

1.4.2 Catecolaminas: Dopamina, Noradrenalina y Adrenalina.

1.4.1 SEROTONINA

1.4.1.1 SÍNTESIS

La serotonina (3-(2-aminoetil)-indol-5-ol), es una indolamina conocida como hidroxitriptamina. El paso inicial en la síntesis de serotonina es el transporte facilitado del aminoácido L-Triptófano de la sangre hasta el cerebro. Las neuronas serotoninérgicas contienen la enzima Triptófano-5-Hidroxilasa, que convierte el L-Triptófano en 5-Hidroxi-L-Triptófano (5-HTP). En seguida interviene una enzima llamada 5-Hidroxitriptófano descarboxilasa (AADC), que convierte 5-HTP en la 5-hidroxitriptamina (5-HT; Serotonina) (Fig 1.1). Esta enzima está presente no sólo en las neuronas serotoninérgicas sino también en las neuronas catecolaminérgicas.

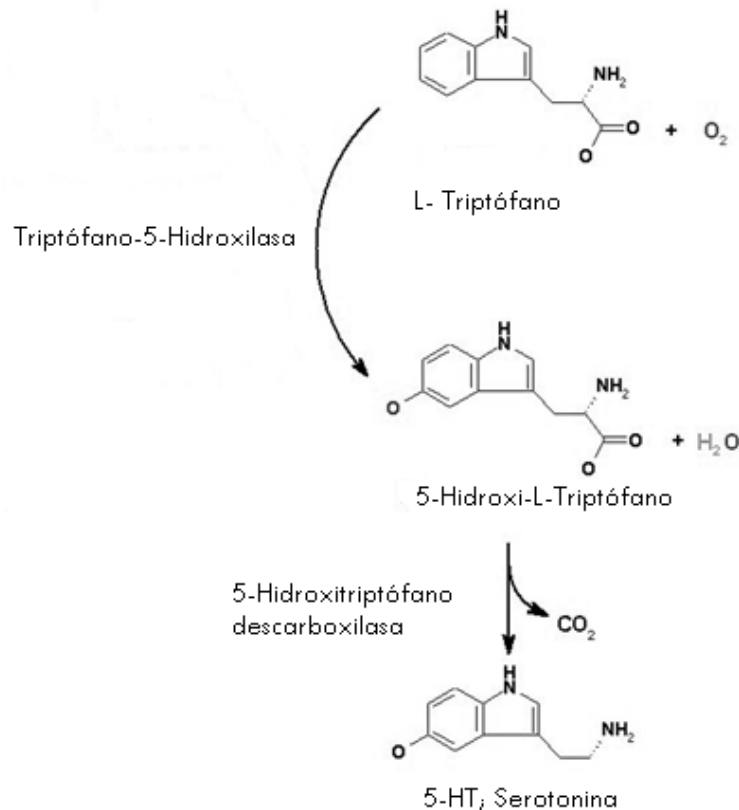


FIG 1.1 Síntesis de Serotonina y su relación con la depresión (Fuente: Elaboración propia en base a Avedaño, 1996)

I.4.1.2 LOCALIZACIÓN NEUROANATÓMICA

Los cuerpos celulares que contienen serotonina localizados en el núcleo de Raphe, fueron encontrados por Dahlstrom y Fuxe en 1965, usando la técnica de histofluorescencia de *Falck-Hillarp*. Nueve grupos a los que designaron B1 hasta B9. (Escholado, 1998).

En los núcleos caudales, denominados B₁-B₃, se agrupan las neuronas que dan lugar a las proyecciones descendentes. Estas vías participan en la regulación de las neuronas autónomas preganglionares en la médula espinal. Las procedentes del área B₃ (núcleo Rafe) están implicadas específicamente en el control de la nocicepción.

De los núcleos rostrales B₄-B₉ parten las vías ascendentes que inervan ganglios basales, la corteza, hipocampo, el tálamo y el hipotálamo (Fig. 1.2), el cual entre otras funciones, regula la temperatura corporal, presión arterial, ciclos sexuales, sueño y emociones; es en esta estructura, en donde se sugiere se origina el desorden depresivo (Baldessarini, 2003)

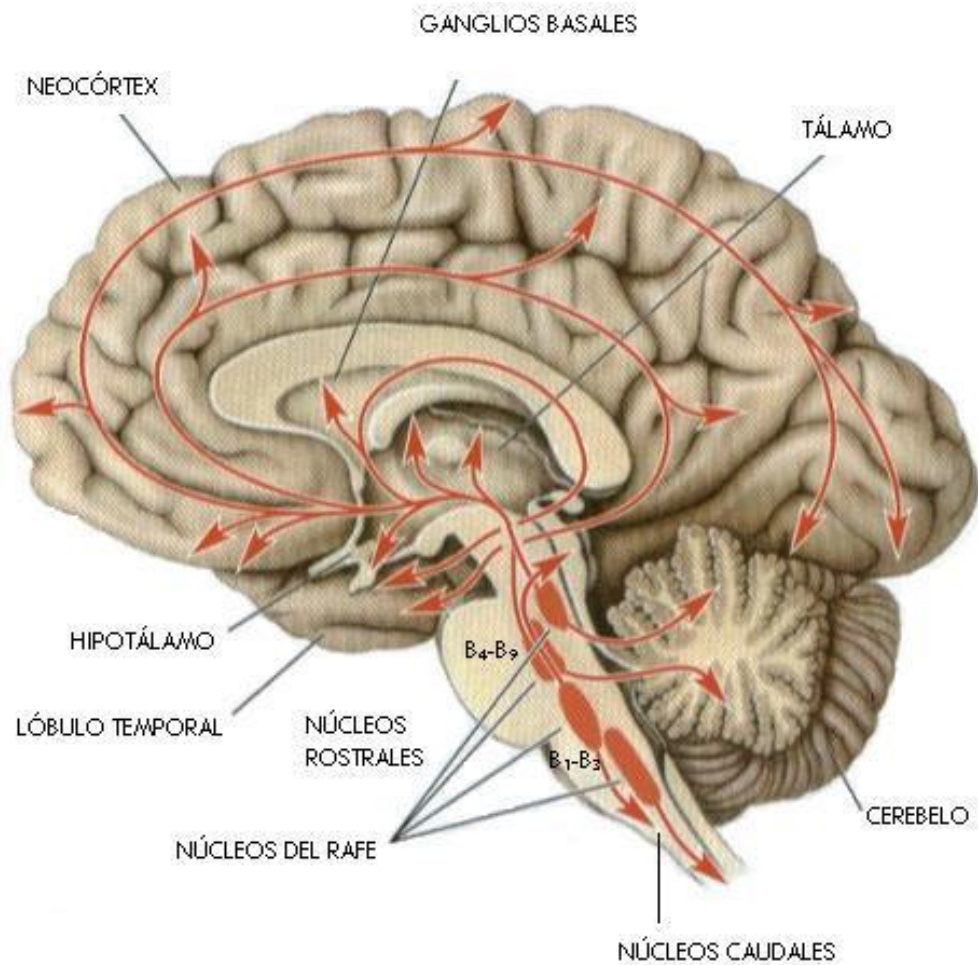


FIG 1.2 Sistema Serotoninérgico. El núcleo de Raphe está agrupado a lo largo de la línea media del cerebro, protegiendo ampliamente todos los niveles del SNC. Los núcleos rostrales B₄-B₉ sitio en donde se sugiere que se origina el desorden depresivo. (Fuente: Elaboración propia en base a Bradford, 1998)

1.4.1.3 RECEPTORES DE SEROTONINA

Los receptores de 5-HT forman un grupo heterogéneo, se han encontrado 7 subtipos de receptores (5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ y 5-HT₇) en los cuales se pueden diferenciar dos formas básicas, los acoplados a proteínas G y canales iónicos operados por ligando.

De este último tipo, sólo se ha reportado el receptor 5-HT₃. El resto pertenece a la familia de receptores acoplados a proteínas G, que poseen 7 dominios transmembranales y se subdividen en 6 subgrupos.

La subfamilia 5-HT₁ es la más grande con 5 subtipos (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F}), que al ser estimulados, inhiben la actividad de la enzima adenilatociclasa y por tanto, disminuyen la producción de AMPc, por lo que al disminuir el AMPc la mayor parte de sus funciones son inhibidos, debido a, la disminución de la fosforilación de las proteínas cinasas o canales dependientes de este segundo mensajero.

Los del tipo 5HT₁ han sido implicados en los procesos de relajación y contracción muscular (Abbas, 1991). El subtipo 5HT_{1A} particularmente, interviene en la regulación de funciones cerebrales como la conducta sexual, desarrollo de episodios depresivos, estados de agresión e hipotensión ortostática, entre otros (Faraj, 1994).

La familia 5-HT₂, está conformado por: 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, todos acoplados al sistema de transducción de la fosfolipasa C, enzima que participa en la síntesis de IP₃, el cual promueve la movilización de Ca⁺⁺ intracelularmente. La subfamilia de receptores 5-HT₅, posee dos subclases y hasta el momento se desconoce el sistema de transducción al que están acoplados.

Finalmente los receptores 5-HT₄, 5-HT₆ y 5-HT₇, con un miembro en cada subfamilia, poseen el efecto contrario a la subfamilia 5HT₁, que al ser activados estimulan a la adenilatociclasa y promueven la formación de AMPc (Baez et al., 1995).

1.4.2 CATECOLAMINAS

1.4.2.1 SÍNTESIS

Las catecolaminas (dopamina, noradrenalina y adrenalina) son neurotransmisores que poseen un núcleo catecol (un anillo de grupo benceno con dos grupos hidroxilos adyacentes) y una cadena con un grupo etilamino o uno de sus derivados. Se producen principalmente en las células cromafines de la médula adrenal y en las fibras postganglionares del Sistema Nervioso Simpático.

La Tirosina Hidroxilasa (TH) se encuentra en todas las células que sintetizan catecolaminas y es la enzima de cantidad limitada en sus rutas biosintéticas. La TH es una oxidasa de acción combinada que usa el oxígeno molecular, tirosina como sustratos y la biopterina como cofactor. Cataliza la adición de un grupo hidroxilo a la meta posición de la tirosina, formando de esta manera 3,4-hidroxi-L-fenilalanina (L-dopa).

La siguiente reacción está catalizada por la DOPA descarboxilasa, que pasa L-Dopa a dopamina. El paso de dopamina a noradrenalina lo cataliza la dopamina β -hidroxilasa, a partir de ascorbato y oxígeno. Por último, para que la noradrenalina pase a adrenalina se usa feniletanolamina N-metiltransferasa, que transfiere un grupo metilo de un donador (S-adenosilmetionina) hasta la adrenalina formante, la Fig. 1.3 refiere la síntesis de catecolaminas (Felman et al., 1996).

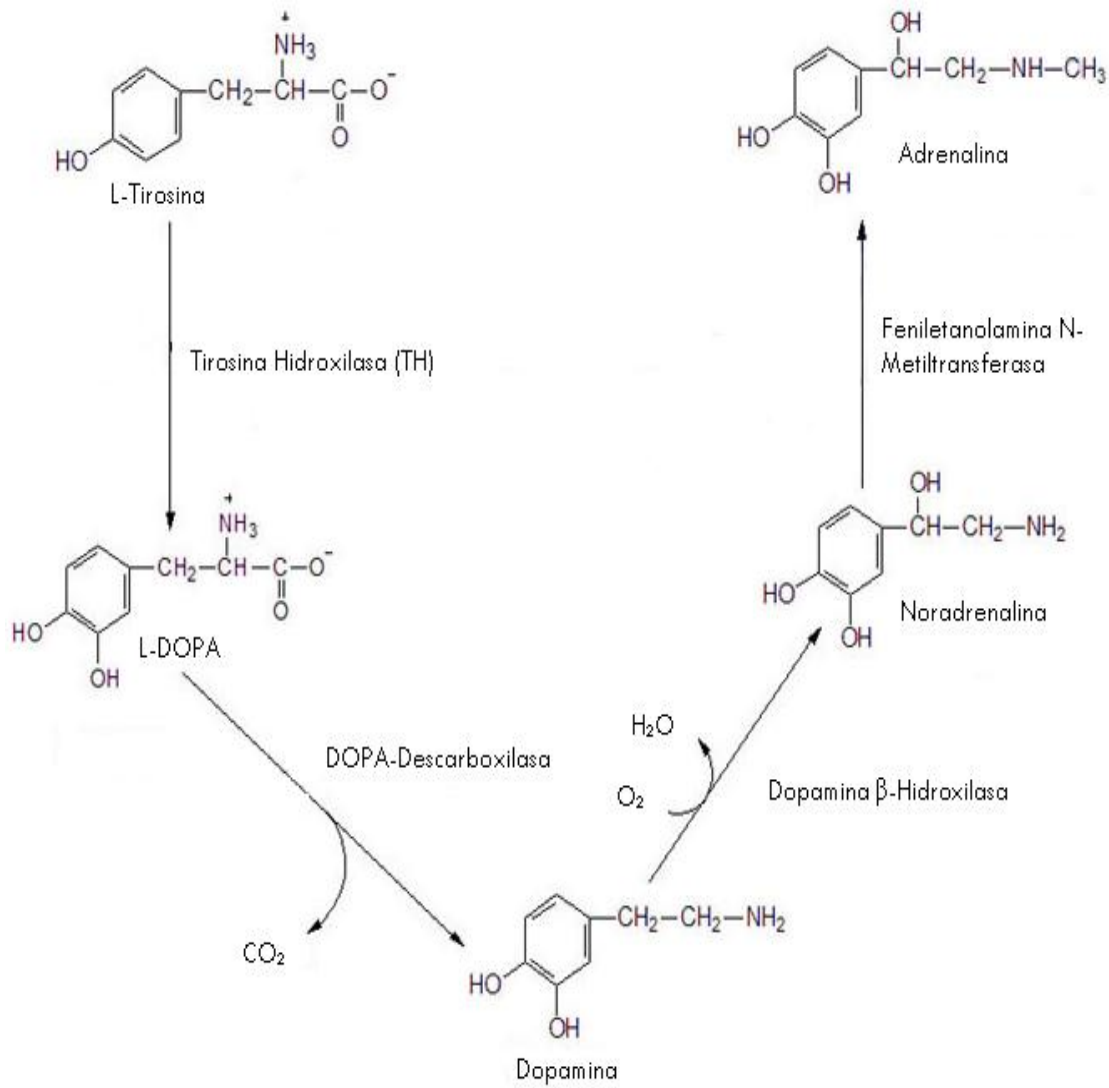


FIG 1.3 Síntesis de Catecolaminas (Fuente: Elaboración propia en base a King, 2009)

I.4.2.2 LOCALIZACIÓN NEUROANATOMÍA

Los grupos neuronales que contiene NA se localizan básicamente en el núcleo del locus coeruleus y sistema lateral tegmental del cerebro, donde el complejo de neuronas de la región del locus y su porción caudal, proyectan hacia regiones como el hipocampo, el septum, los núcleos hipotálamicos, el tálamo, la corteza, así como cerebelo y médula espinal (Fig. 1.4). El sistema lateral tegmental proyecta principalmente hacia el bulbo raquídeo, el complejo dorsal del nervio vago; así mismo, a través del haz ventral envía proyecciones al hipotálamo y a otras estructuras diencefálica (Felman et al., 1996; Velázquez et al., 1998).

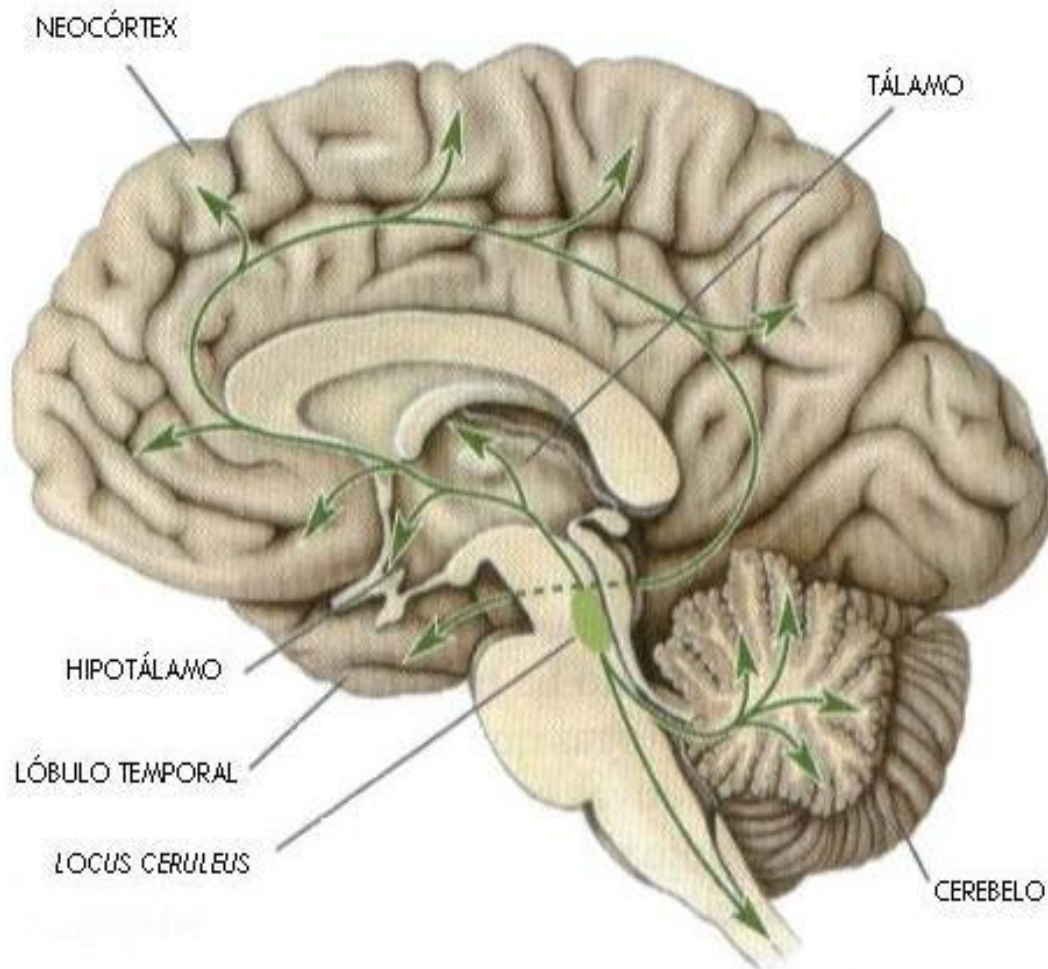


FIG 1.4 Sistema Catecolaminérgico (Fuente: Elaboración propia con base en Bradford, 1998)

1.4.2.3 RECEPTORES DE DOPAMINA

Se han determinado dos familias de receptores dopaminérgicos, los del tipo D_1 (D_1 y D_5) y los del tipo D_2 (D_{2s} , D_{2L} , D_3 y D_4). Se trata de receptores metabotrópicos con 7 dominios transmembranales acoplados a proteínas G; los de la familia D_1 al activarse, estimulan la formación de AMPc, en tanto que la activación de los D_2 produce el efecto contrario (Baldessarini, 2003).

1.4.2.4 RECEPTORES ADRENÉRGICOS

Los adrenoreceptores poseen 7 dominios transmembranales, están acoplados a proteínas G y participan tanto en la neurotransmisión como en las acciones humorales de las catecolaminas. De manera general, se clasifican en α y β , y a su vez, se pueden distinguir varios subtipos. Los receptores α se agrupan en dos familias, los α_1 , que a su vez se subdividen en: α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} y los α_2 , los cuales están compuestos por: α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} y α_{2D} . Los α_{1A} se localizan post-sinápticamente mientras que los α_2 se localizan tanto en la pre-sinapsis (autoreceptores) como en la post-sinapsis. Por otro lado, los receptores β se conforman por: β_1 , β_2 , y β_3 y se localizan en la post-sinapsis.

Los α_1 al activarse, estimulan la formación del IP_3 , produciendo la movilización del Ca^{++} intracelular, y los α_2 al ser estimulados disminuyen la formación de AMP_c , en tanto que los β , incrementan la formación de AMP_c , por lo que, existe la fosforilación de las proteínas cinasas dependientes de este segundo mensajero (Felman et al., 1996).

1.5 HIPÓTESIS MONOAMINÉRGICAS DE LA DEPRESIÓN

A lo largo de las últimas décadas, algunos autores se han enfocado a investigar las causas neurofisiológicas que subyacen a la depresión. Diversos informes afirman, de manera consistente, que el sistema noradrenérgico y serotoninérgico se encuentran alterados en este trastorno. Ambos procesos parecen tener un papel importante tanto en la fisiología como en el mecanismo de acción de la mayoría de los tratamientos antidepresivos (Garlow et al., 1999). La primera hipótesis contrastable relacionada con el origen biológico de la depresión, partió de la observación de varios pacientes que tomaban reserpina, un medicamento antihipertensivo y que desarrollaba cuadros depresivos graves.

Se planteó entonces que la depresión podría ser el resultado de la disminución en la disponibilidad de aminas biógenas en el cerebro y que el incremento de éstos neurotransmisores en el espacio sináptico podrían aliviarla (Arango et al., 2004).

1.5.1 HIPÓTESIS SEROTONINÉRGICA

Existen numerosas evidencias que apoyan la idea de la disfunción del sistema serotoninérgico a diferentes niveles del SNC y que está relacionada con el desorden depresivo. Se ha informado que pacientes con depresión mayor y post-parto tienen niveles bajos de L-triptofano (Maes et al., 1990). Así mismo, la reducción en la disponibilidad de L-triptofano plasmático puede inducir síntomas de depresivos en aquellos sujetos que han sido tratados con inhibidores de la recaptura de serotonina (ISRS) (Garlow et al., 1990).

Otras evidencias de las alteraciones serotoninérgicas, a nivel pre-sináptico, se derivan de las pruebas en donde se determina la respuesta neuroendocrina a la estimulación central de 5-HT, tomando como parámetro la liberación de prolactina (hormona adenohipofisiaria), u otras hormonas (del crecimiento y luteinizante) y cortisol, en las cuales la serotonina tiene efectos facilitadores sobre su secreción. En estas pruebas, la liberación de prolactina en respuesta a la estimulación con triptofano y con fenfluramina es menor en pacientes deprimidos que en individuos sanos (Shapira et al., 1993).

Así mismo, se han descrito alteraciones en los niveles de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), principal metabolito de la 5-HT. En este sentido algunos informan niveles bajos de 5-HIAA en individuos que intentaron o cometieron suicidio a través de medios violentos (Gibbons et al., 1986; Van Praag, 1982). En conjunto estos hallazgos, sugieren que en la depresión, los niveles de serotonina se encuentran disminuidos y esto podría ser una de las causas que subyacen al padecimiento.

1.5.2 HIPÓTESIS CATECOLAMINÉRGICA

Esta hipótesis señala que “El estado depresivo puede estar asociado a una deficiencia en la actividad noradrenérgica en sitios cerebrales importantes, en tanto que la manía se asocia con un exceso del neurotransmisor (Schildkraut, 1965). Numerosas evidencias apoyan esta teoría. Se ha descrito, que pacientes deprimidos tienen niveles más bajos del metabolito de NA, el 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG) en comparación con individuos sanos (Maas et al., 1972; Schildkraut, 1973).

Además, se ha observado que algunos individuos que presentan el desorden bipolar tipo I manifiestan síntomas de depresión con fármacos que disminuyen los niveles de catecolaminas (Garlow et al., 1999). Incluso se ha referido que individuos sanos presentaron síntomas

depresivos cuando se les administró serpasil (reserpina), fármaco empleado anteriormente para el tratamiento de hipertensión arterial, el cual depleta los almacenes de catecolaminas (Miller et al., 1996).

1.6 HIPÓTESIS NEUROTRÓFICA DE LA DEPRESIÓN

En la actualidad, se considera una segunda hipótesis para explicar la causa de la depresión denominada, hipótesis neurotrófica. Normalmente las células se deshacen de las proteínas y toxinas no deseadas o plegadas incorrectamente por medio de un proceso llamado autofagia, por el cual las células inician la descomposición y eventual reciclado de las macromoléculas resultantes, este proceso permite a la célula obtener energía, ácidos grasos y aminoácidos permitiendo su supervivencia en condiciones adversas. Por tal motivo, un mecanismo de autofagia deficiente está implicado en fenómenos de muerte celular y es causante de distintas enfermedades neurodegenerativas (Czéh et al., 2007).

En consecuencia a la depresión, tienen a lugar cambios estructurales y funcionales en las células nerviosas como lo son la reducción y/o aumento en volumen, tamaño neuronal y densidad. Esto debido a un mecanismo de autofagia deficiente y por tanto una reducción en la supervivencia neuronal y en la formación de nuevas células nerviosas, en el cual podrían estar implicadas proteínas que estén regulando de manera positiva la autofagia entre las cuales se menciona mTOR.

Recientes estudios preclínicos han demostrado que el estrés crónico inhibe la proliferación celular no sólo en el hipocampo sino también en la corteza prefrontal y que algunos fármacos tales como la rapamicina pueden contrarrestar este efecto inhibitorio. (Czéh et al., 2007)

1.7 mTOR

Llamada por sus siglas en inglés (Mammalian target of rapamycin) mTOR es una proteína con actividad de cinasa que regula el crecimiento celular, proliferación, supervivencia y autofagia. Existen dos complejos de mTOR diferenciados por las proteínas con las cuales se asocian: mTORC1 el cual está conformado por una subunidad catalítica mTOR, raptor y mLST8 (conocida como G β L), éste es sensible a rapamicina y regula el crecimiento celular por medio de sus efectores S6K1 y 4E-BP1. Además mTORC1 es activado en respuesta a nutrientes, estrés, hipoxia y entre otras estando directamente relacionado con la depresión, debido a una posible activación de mTOR1 e inhibición de la autofagia. El modelo de señalización de mTOR, se describe en la Fig. 1.5

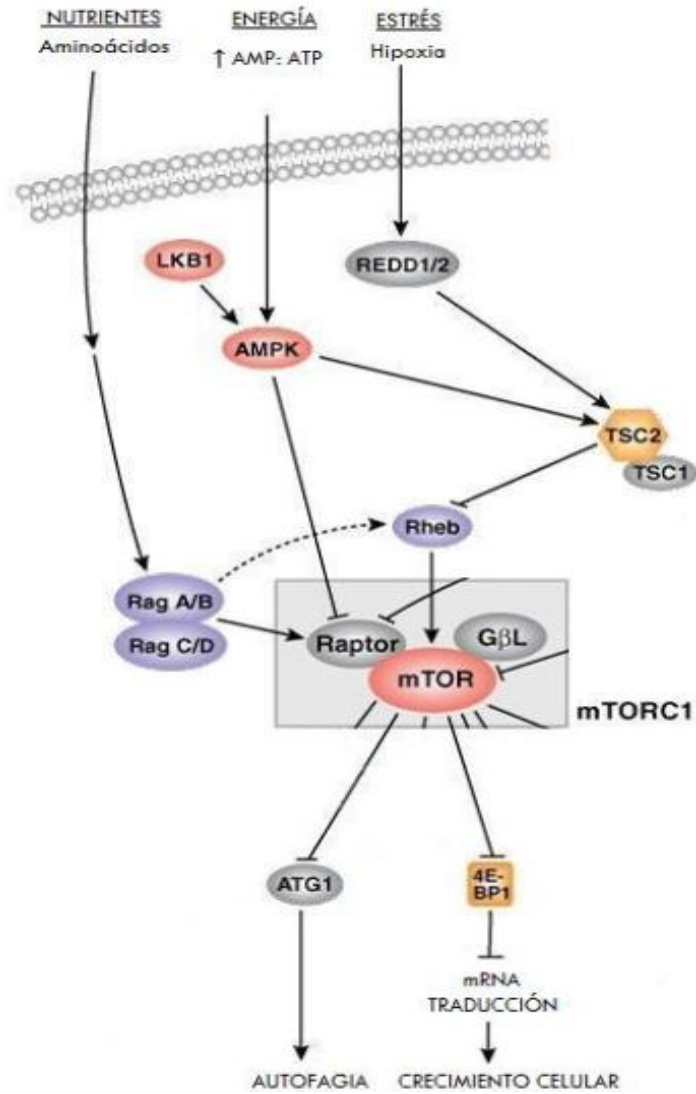


FIGURA 1.5 Modelo de señalización de mTOR (Fuente: Modificada en base a Cell Signaling Technology, 2009)

1.8 TRATAMIENTO 1^{ra} ELECCIÓN

Una vez que el diagnóstico sea establecido, se vuelve de suma importancia iniciar el tratamiento de manera temprana y adecuada. Con este fin, un alto número de modalidades terapéuticas han sido propuestas, incluyendo el uso de intervenciones farmacológicas, educativas, psicológicas, físicas, filosóficas y espirituales.

Las terapias antidepresivas se pueden clasificar de manera general en intervenciones no biológicas y en intervenciones biológicas como; la psicofarmacología (Alarcón, 2005). En los últimos años, el uso de medicamentos antidepresivos se ha convertido en una de las principales estrategias para el tratamiento de la depresión y de otros trastornos psiquiátricos. Los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y los antidepresivos tricíclicos (ADT) fueron los medicamentos de elección durante varias décadas, y su efectividad abrió las puertas para la comprensión de los posibles mecanismos fisiopatológicos de la depresión. (Arango et al., 2004)

1.8.1 ANTIDEPRESIVOS TRÍCICLICOS

Los antidepresivos tricíclicos (ADT) son un grupo de medicamentos que reciben su nombre de su estructura química, que incluye una cadena de tres anillos. Los ADT son uno de los más importantes grupos de fármacos usados en el tratamiento médico de los trastornos del estado de ánimo, junto con los IMAO, el litio, y los inhibidores selectivos de la recaptación de las monoaminas. El primer fármaco que apareció de este grupo para el tratamiento de la depresión fue la Imipramina.

1.8.1.1 IMIPRAMINA

La imipramina (ADT) es un inhibidor no selectivo de la recaptación de las monoaminas (Fig 1.6) y es uno de los 40 derivados del iminodibencilo sintetizados en la década de los 40's por Haflinger y Schidler para posibles fármacos con efectos: antihistamínicos, sedantes, analgésicos y antiparkinsonianos. En 1958, Kuhn encontró de manera fortuita que la imipramina era ineficaz como tratamiento para pacientes psicóticos, pero que tenía un efecto notable en pacientes deprimidos (Baldessarini, 2003).

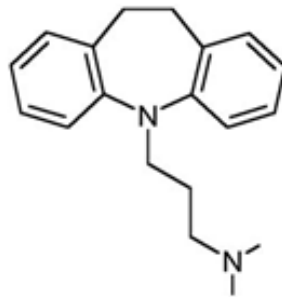


FIG 1.6 Estructura molecular de Imipramina (Fuente: Moncrieff, 2000)

1.8.1.2. MECANISMO DE ACCIÓN

Ejercen su acción importante sobre el metabolismo de los neurotransmisores monoaminados y sus receptores, en particular aumentan la disponibilidad de 5-HT y NA en la sinapsis adrenérgicas y serotoninérgicas respectivamente, como resultado de una acción inhibitoria del mecanismo de recaptura, principal proceso de inactivación fisiológica de estos neurotransmisores a nivel de la membrana de la terminal simpática. La Fig 1.7 describe el mecanismo de acción por el cual actúa imipramina.

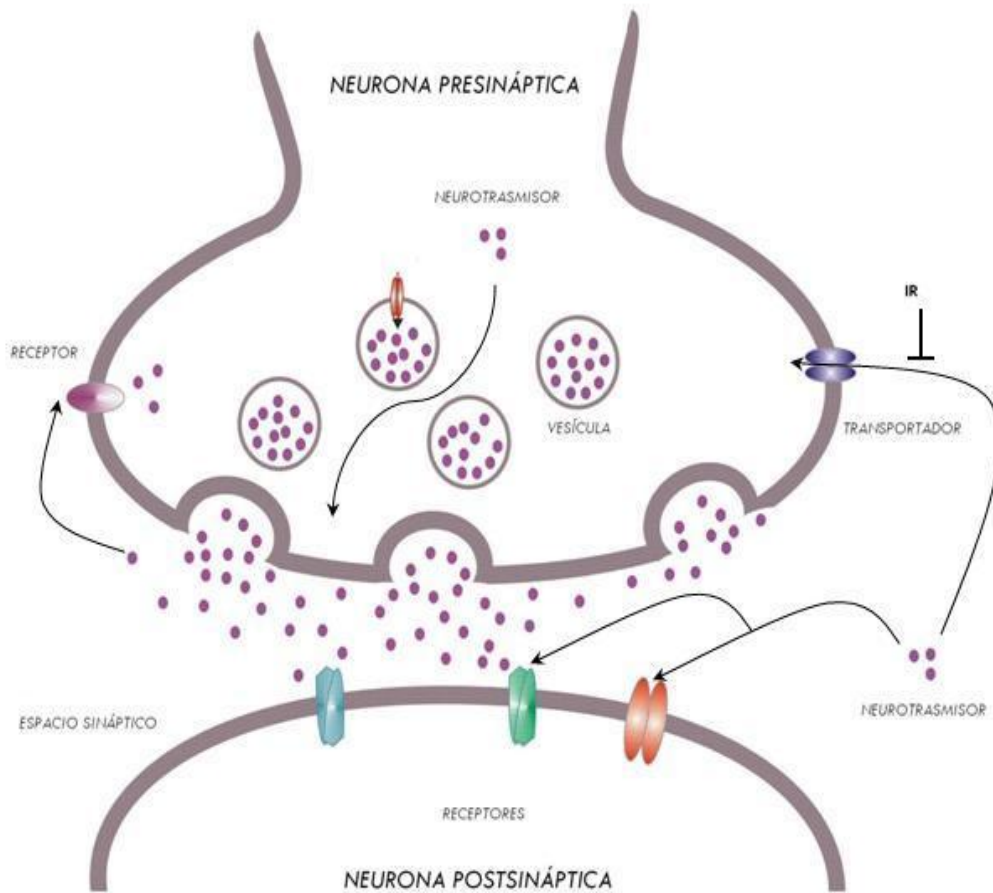


FIG 1.7 Mecanismo de acción de Imipramina. Inhibe la recaptura del neurotransmisor a nivel de la membrana de la terminal simpática. (Fuente: Modificado de Torres et al., 2003. (IR: Inhibidor de la recaptura)

1.8.1.3 FARMACOCINÉTICA

La mayor parte de los ADT sufren el efecto de primer paso. Además, presentan una alta unión a proteínas (73 a 90%) y liposolubilidad relativamente elevada, por lo que, los volúmenes de distribución tienden a ser muy grandes; los ADT se metabolizan por dos vías principales: la transformación del núcleo tricíclico y la alteración de la cadena lateral alifática (Potter, 2002).

La biodisponibilidad de Imipramina es del 30-75%. La velocidad de absorción es rápida ($T_{max}=1-2$ h). Sufre extensa desmetilación como consecuencia del efecto de metabolismo de primer paso, dando lugar a un metabolito con mayor actividad que la imipramina, la desipramina. El grado de unión a proteínas plasmáticas es del 60-96% (imipramina), 73-92% (desipramina).

Tanto la imipramina como la desipramina sufren amplio metabolismo hepático. La imipramina se elimina mayoritariamente por orina en forma de metabolitos inactivos y un 18% en forma inalterada.

1.8.1.4 EFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos de imipramina son en la mayor parte de los casos, una prolongación de la acción farmacológica y afectan principalmente al sistema nervioso central y autónomo. Las reacciones adversas más características son:

- ¥ Sedación y efectos anticolinérgicos como: sequedad de boca, estreñimiento, retención urinaria, visión borrosa (10-25%).
- ¥ Somnolencia; hipotensión ortostática y taquicardia especialmente en ancianos, arritmia cardíaca, depresión miocárdica, erupciones exantemáticas, leucopenia, agranulocitosis, ictericia colestática y aumento de peso (1-9%).
- ¥ Confusión especialmente en ancianos, reducción de la concentración, alucinaciones, pesadillas, manía, parestesia, cefalea, neuropatía periférica, ataxia, temblor, convulsiones, tinnitus, estomatitis, náuseas, vómitos, alteraciones del gusto, fotodermatitis, disartria, conjuntivitis, anisocoria, mialgia, galactorrea, impotencia sexual, pérdidas menstruales ($\leq 1\%$).

El tratamiento debe ser suspendido inmediatamente en el caso de que el paciente experimente algún episodio de convulsiones, fiebre con sudoración, hipertensión o hipotensión, dificultad en la respiración, pérdida de control vesical o rigidez muscular grave.

1.8.2 TRATAMIENTO ALTERNATIVO

1.8.2.1 RAPAMICINA

La rapamicina es un antibiótico natural sintetizado por *Streptomyces hygroscopicus*. Esta bacteria fue descubierta hace 30 años en la isla de Pascua Rapa Nui, Chile de ahí el nombre de rapamicina. En el año 1972 se aisló la rapamicina en los laboratorios de investigación de la Ayerst, Montreal.

Rapamicina es una lactona macrocíclica, insoluble en agua y altamente lipofílica con un anillo macrólido de 31 miembros como se muestra en la siguiente figura:

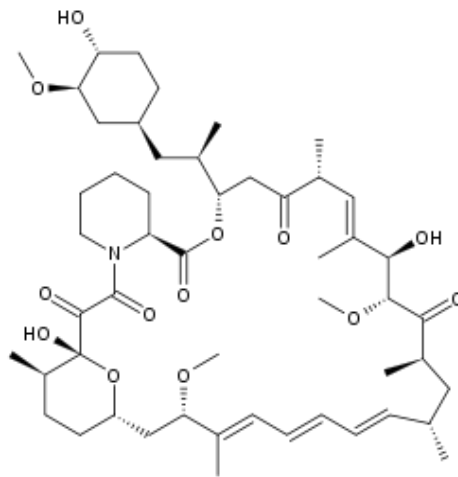


FIG 1.8 Estructura molecular de Rapamicina (Fuente: Cárdenas et al.,

1.8.2.2 MECANISMO DE ACCIÓN

La rapamicina a través de su grupo metoxi, interactúa con la proteína de unión a la inmunofilina FK506 (*FKBP12*). El complejo Rapamicina-FKBP12 se fija específicamente a la proteína mTOR1 inhibiendo las rutas de señalización efectoras dependientes de dicha proteína. Ante factores como el estrés mTOR1 se activa e inhibe la autofagia, por lo tanto rapamicina activa dicho proceso al inhibir a mTOR1 (Fig. 1.9).

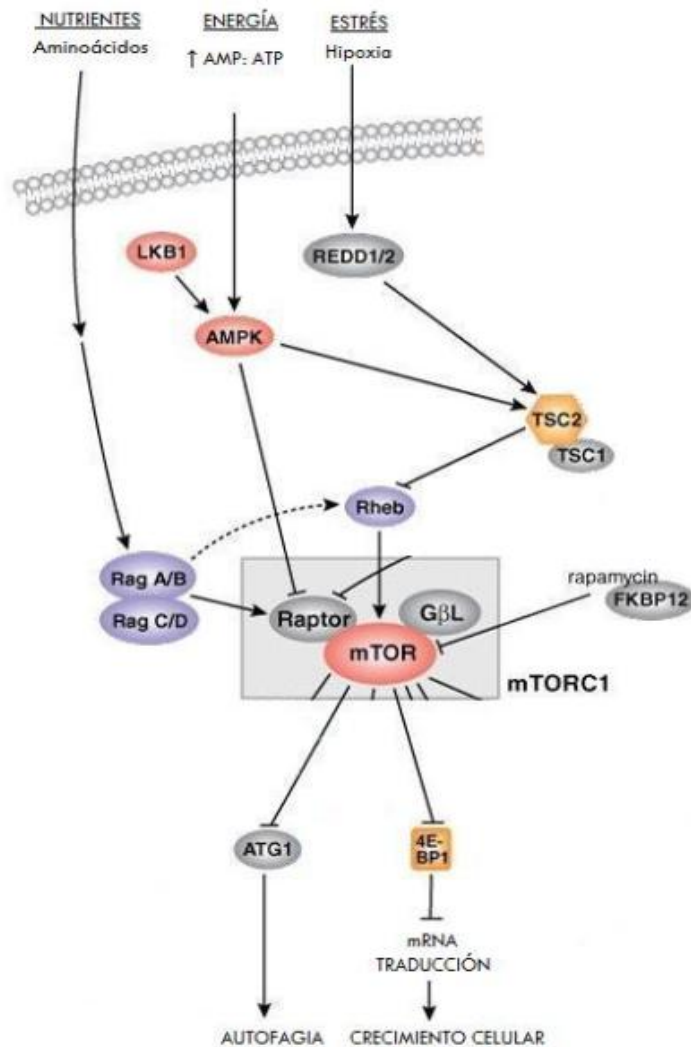


FIG 1.9 Mecanismo de acción de Rapamicina. El complejo Rapamicina-FKBP12 activa la autofagia al inhibir a mTOR1 (Fuente: Cell Signaling Technology, 2009).

1.8.2.3 FARMACOCINÉTICA

Tras su administración oral rapamicina se absorbe de manera rápida. La concentración plasmática máxima (Cmax) se alcanza a la hora de la administración de una dosis única (MacDonald et al., 2000; Zimmerman et al., 1997).

La biodisponibilidad de rapamicina es aproximadamente del 14%. La baja magnitud de este valor es debida a un importante metabolismo por parte de la isoenzima CYP 3A4, tanto intestinal como hepática (efecto de primer paso) y por su eliminación contra gradiente por la glicoproteína P intestinal (Lampen et al., 1998; Sattler et al., 1992).

Rapamicina se distribuye ampliamente en los elementos formes de la sangre, la fracción libre en plasma es de alrededor del 8%. En el ser humano se une principalmente con la albúmina sérica (97%), la α 1-glicoproteína ácida y lipoproteínas (MacDonald et al.,2000; Zimmerman et al., 1997)

Sufre un extenso metabolismo oxidativo a nivel hepático, mediante reacciones de desmetilación e hidroxilación. Origina un gran número de metabolitos y en apariencia estos conservan parcialmente la actividad de la molécula original (Leung et al., 1996). Su excreción es mayoritariamente fecal (91.1%) siendo la eliminación por vías urinarias baja (2.2%).

1.8.2.4 EFECTOS ADVERSOS

Se ha descrito la incidencia de infecciones, linfoma y otros tipos de tumores cutáneos secundarios al tratamiento crónico con rapamicina (Wyeth-Ayerst, 2000). También se han comunicado casos de neumonitis intersticial que se resolvieron tras la suspensión del fármaco (Singer et al., 2000).

Entre las reacciones adversas más frecuentemente descritas se encuentran dolor abdominal, diarrea, anemia, trombocitopenia, hipertensión arterial, hipercolesterolemia e hipertriglicerinemias, artralgias, cefalea, faringitis y rinitis. Menos frecuentes son insomnio, temblor, taquicardia, estomatitis, exantema, acné y pielonefritis (Wyeth-Ayerst., 2000).

1.9 MODELOS ANIMALES PARA EL ESTUDIO DE LA DEPRESIÓN

Los estudios farmacológicos de los componentes neurofisiológicos que subyacen a la depresión se realizan en animales, por lo que, la creación de modelos animales para el estudio de desórdenes psiquiátricos son de gran utilidad.

Un modelo se define como una preparación experimental desarrollada con el propósito de estudiar una condición en diferentes especies (Geyer y Markou, 1995).

Los modelos de animales en psicofarmacología se basan en cambios conductuales inducidos a través de manipulaciones del medio ambiente interno y externo, asumiendo que estas son análogas a aquellas que inducen la patología en el humano (Porsolt et al., 1992).

En estas pruebas de depresión, los roedores o primates son sometidos a eventos estresantes, químicos o quirúrgicos, con el propósito de generar respuestas bioquímicas o conductuales semejantes a las observadas en individuos deprimidos. De acuerdo a Porsolt y Lenégre en 1992, los experimentos para el estudio de los desórdenes psiquiátricos deben ser útiles para detectar el potencial terapéutico de fármacos específicos que se usan en el tratamiento de estos desórdenes, para investigar el mecanismo de acción de los fármacos psicoactivos y para identificar los sustratos neurobiológicos de los desórdenes psiquiátricos.

Existen diversos modelos para el estudio de depresión los cuales se clasifican:

- A. Modelos basados en la aplicación de estrés.
 1. Modelo de desesperanza aprendida
 2. Modelo de desesperanza conductual
 - ¥ Modelo del nado forzado
 - ¥ Suspensión de la cola
 3. Estrés crónico
- B. Modelos basados en la separación social o aislamiento. (Separación de parejas).
- C. Modelos basados en la inhibición de conductas impulsivas (Lesión del bulbo olfatorio).
- D. Modelos Genéticos (Líneas sensitivas de ratas flinders).
- E. Modelos Farmacológicos (Reserpina).

1.9.1 MODELO DEL NADO FORZADO

El modelo de nado forzado, es una prueba de análisis conductual, el cual consta de dos sesiones realizadas con un intervalo de 24 horas. En la primera sesión o pre-prueba se coloca al roedor (rata o ratón) en un recipiente cilíndrico (20 cm de altura x 20 de diámetro) con agua a una altura de 17cm a una temperatura de $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$, por un periodo de 15 minutos. Después de 24 horas, se lleva a cabo la segunda sesión de la prueba, pero en este caso la duración es de seis minutos y en ella, se evalúa el efecto de los antidepresivos sobre la prueba conductual (Borsini y Meli, 1988; Porsolt et al., 1977; 1978).

El animal en la prueba de nado forzado es sometido a un espacio restringido en el que no puede tocar el fondo del estanque y tampoco puede escapar, al cabo de unos minutos de verse forzado a nadar, gradualmente reduce sus movimientos hasta que realiza sólo aquellos que le permiten mantener la nariz fuera del agua y respirar. A esta reducción de movimientos o ausencia de ellos, se le denomina conducta de inmovilidad y se considera un estado de desesperanza, el cual, se propone sea análogo al estado de desesperanza o abandono que muestra un individuo deprimido (Porsolt, 1979).

1.9.2 MODELO DE COORDINACIÓN MOTORA

El modelo de coordinación motora, es una prueba que nos sirve para analizar la capacidad de movimiento del animal y para comprobar que el efecto observado en el modelo de depresión inducida por el nado forzado es un efecto depresivo y no motor. Consta de una sesión donde se coloca al roedor (rata o ratón) en una caja (80 cm ancho x 80 cm de largo x 30 cm de altura) de plástico o madera que contiene 12 divisiones del mismo tamaño por un periodo de 5 minutos. En ella se evalúa el efecto de fármacos estimulantes del SNC ó por el contrario fármacos que disminuyen el movimiento motor.

El animal en la prueba de coordinación motora es sometido a un espacio abierto, la reducción de movimientos motores, se propone como un análogo del estado sedativo de algunos fármacos y por el contrario, el aumento de estos como un análogo del un estado estimulante. Por tanto el modelo de coordinación motora, puede orientar sobre qué tipo de efecto terapéutico ejercen algunos fármacos.

ANTECEDENTES

“Mediante el cerebro pensamos, vemos y distinguimos lo feo de lo bello, lo malo de lo bueno, lo agradable de lo desagradable...también nos hace delirantes o locos y nos infunde miedo o pavor, sea de noche o de día”

Existen un gran número de estudios, tanto actuales como pasados, que ofrecen información fundamental sobre las probables causas de la depresión. Durante varias décadas se han generado numerosas investigaciones enfocadas a evaluar las causas que subyacen dicha alteración, considerando todos los factores que podrían estar asociados a esta patología así como la interacción entre estos, con la finalidad de comprender su etiología y mejorar la terapia actualmente empleada.

El uso de medicamentos antidepresivos se ha convertido en una de las principales estrategias para el tratamiento de la depresión y su efectividad abrió las puertas para la comprensión de posibles mecanismos fisiopatológicos (Arango, 2004). Existen diversas investigaciones que confirman que los antidepresivos tricíclicos modifican la disponibilidad de aminas biógenas en el cerebro, principalmente de serotonina y noradrenalina, disminuyendo la conducta de inmovilidad, es decir, obteniendo un efecto antidepresivo al disminuir el estado de desesperanza y/o depresión empleando modelos animales como la prueba de nado forzado, descrita por Porsolt en 1979.

Experimentos de laboratorio soportan que mediante un mecanismo de desaminación y disminución de la síntesis de serotonina y noradrenalina, aumenta la conducta de inmovilidad en el modelo de nado forzado. Por tanto, estas evidencias apoyan que el origen de la depresión es debida a un déficit de estos neurotransmisores. Hoy cierta evidencia sugiere que la depresión es causada fundamentalmente, pero no exclusivamente, por lo ya descrito.

Por lo cual, como consecuencia del limitado poder explicativo de una alteración en la disponibilidad de neurotransmisores en el espacio sináptico, en los últimos años se han originado investigaciones que sustentan que la depresión podría estar modulando de

manera negativa el proceso de neurogénesis en la zona del cerebro llamada hipocampo, al activar a la cinasa mTOR1 y por tanto inhibiendo la autofagia en la célula neuronal.

Recientes hipótesis respecto al origen de la depresión sostienen también, que fármacos con la capacidad de incrementar la neuroprotección, la plasticidad celular y la resistencia a sustancias tóxicas para la célula, aumentan o mejoran el proceso de autofagia y pueden asociarse a nuevos blancos terapéuticos.

Por otro parte los factores genéticos y ambientales tienen un importante papel en el origen de la depresión, se han descrito diferencias dramáticas en la conducta de inmovilidad en el modelo de nado forzado y en respuesta al tratamiento en animales con características genéticas diferentes (Weiss y West, 1998). Además de otros factores que también tiene un gran importancia en la etiología de la depresión como el sexo, por lo que se han descrito diferencias de género en la incidencia de los desórdenes afectivos (Halbreich y Kahn, 2001) en donde existe la participación de las hormonas gonadales.

En el presente trabajo se analizó un antibiótico natural (Rapamicina) con posibles efectos antidepresivos debidos a la capacidad de inhibir a la cinasa mTOR1 y un antidepresivo tricíclico (Imipramina), por medio del modelo de nado forzado y el modelo de coordinación motora en ratones machos de la cepa Balb/c.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

*“Todo lo que una persona puede imaginar,
otras podrán hacerlo realidad”*

JULIO VERNE

Se sabe que el tratamiento farmacológico con antidepresivos tricíclicos inhibe la recaptura de Serotonina y Noradrenalina. La mayoría de estos deben tomarse regularmente de 6 a 9 meses antes de obtener su efecto terapéutico, por lo cual muchas veces el paciente abandona el tratamiento al no observar un efecto inmediato. Las posibilidades de que un antidepresivo tenga éxito para una persona en particular, son aproximadamente del 65% y solo se determina después de llevado a cabo el tratamiento establecido.

Por otro lado, recientemente se ha descrito que rapamicina ejerce un efecto neuroprotector en respuesta a estrés y/o depresión. Rapamicina favorece que la célula controle los niveles de agregados proteicos y sustancias tóxicas, al inhibir a la cinasa mTOR1.

Por tal motivo, es de interés evaluar la interacción entre Imipramina y rapamicina sobre el modelo de depresión inducida por el nado forzado, con la finalidad de determinar si es posible mejorar la terapia usada en la depresión, obteniendo resultados inmediatos y sin generar efectos adversos. Esto sugiere un potencial blanco terapéutico para el tratamiento de la depresión.

HIPÓTESIS

*“Investigar es ver lo que todo el mundo ha visto y
pensar lo que nadie más ha pensado”*

WERNER HEISENBERG

HIPÓTESIS

Rapamicina aumenta el efecto antidepresivo de imipramina en el modelo depresión inducida por el nado forzado sin modificar la respuesta motora.

OBJETIVOS

“La ciencia humana consiste más en destruir errores que en descubrir verdades”

SÓCRATES

5.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar el efecto de la interacción de rapamicina con imipramina en el modelo de depresión inducida por el nado forzado.

5.2 OBJETIVOS PARTICULARES

1. Determinar las acciones farmacológicas de la imipramina en el modelo de depresión inducida por el nado forzado y en el modelo de coordinación motora.
2. Evaluar las acciones farmacológicas de rapamicina en el modelo de depresión inducida por el nado forzado y en el modelo de coordinación motora.
3. Evaluar el efecto de la combinación de rapamicina con imipramina en el modelo de depresión inducida por el nado forzado y en el modelo de coordinación motora.

CAPÍTULO II

DESARROLLO EXPERIMENTAL

“La inteligencia consiste no sólo en el conocimiento, sino también en la destreza de aplicar los conocimientos en la práctica”

ARISTÓTELES

2.1 MATERIAL

- ¥ Ratones de la cepa Balb/c de 25-30 grs. de peso
- ¥ Espátula
- ¥ Mortero
- ¥ Pipetas de 5 y 10 mL
- ¥ Balanza analítica
- ¥ Balanza granataria con canastilla
- ¥ Jeringas de insulina de 100 UL
- ¥ Frasco de vidrio de 12.5 cm. de diámetro por 20 cm. de altura
- ¥ Frascos de vidrio de 5-15 mL
- ¥ Caja de 80 cm ancho x 80 cm de largo x 30 cm de altura de plástico.
- ¥ Termómetro
- ¥ Crónometro
- ¥ Cámara de video

2.2 REACTIVOS

- ¥ Solución Salina 0.9%
- ¥ Imipramina
- ¥ Rapamicina

2.3 DESARROLLO EXPERIMENTAL

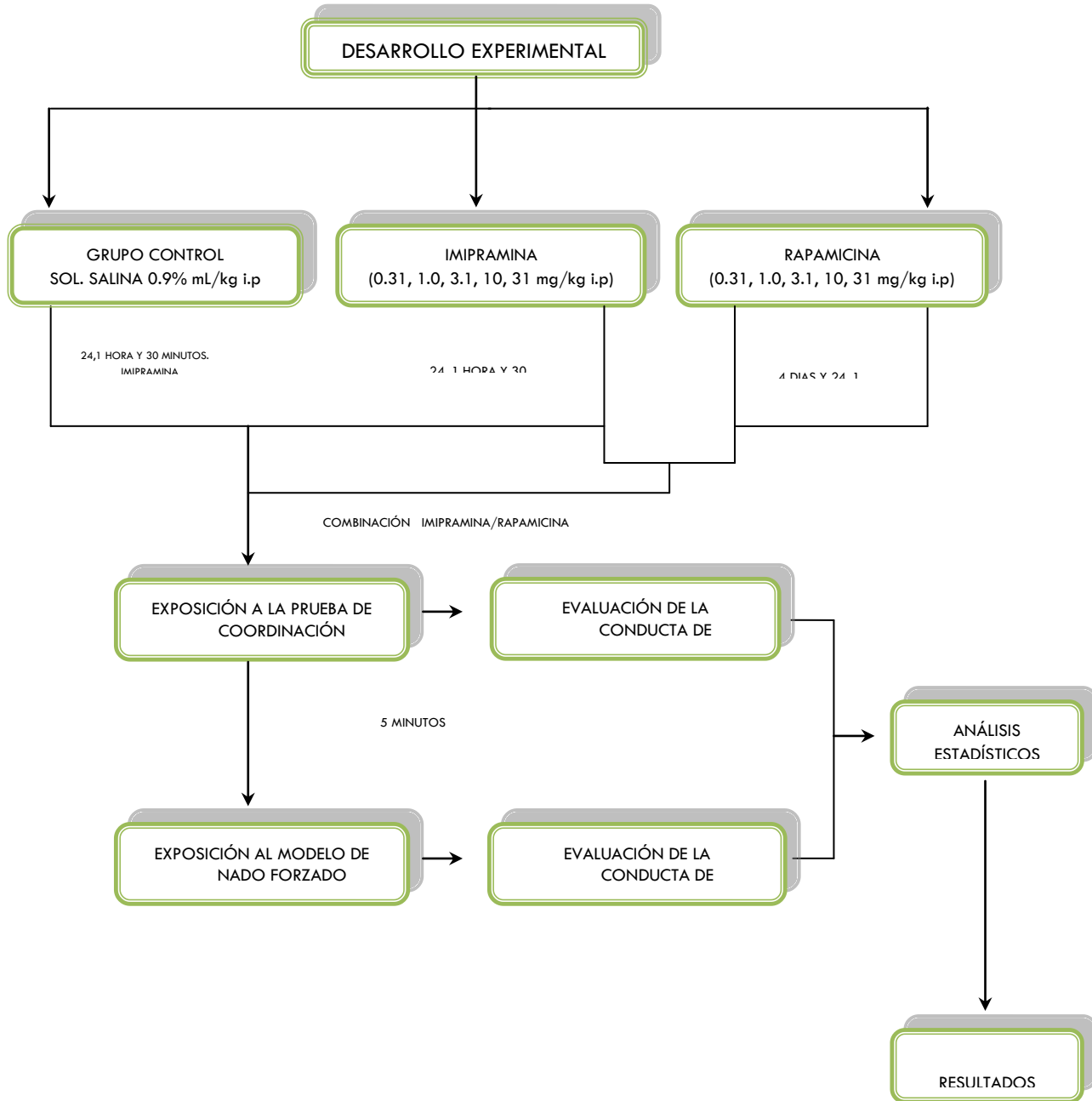


FIGURA 2.10 Desarrollo experimental. Administración de imipramina y rapamicina a diferentes dosis y su combinación.

2.3.1 MODELO DE COORDINACIÓN MOTORA

Se emplearon ratones de la cepa Balb/c con un peso aproximado de 25-30 grs, los cuales fueron distribuidos aleatoriamente en grupos de 6 ratones, mismos que fueron administrados y sometidos a la prueba de coordinación motora por un lapso de 5 min, tiempo en el que fueron filmados para después ser analizados y determinar la conducta de movilidad. Esta conducta es medida por el número de veces que pasa el ratón de un cuadrante a otro.

2.3.2 MODELO DE NADO FORZADO

Se sometieron de la cepa Balb/c con un peso aproximado de 25-30 grs, al modelo de nado forzado, en donde cada ratón fue sumergido en un frasco de 12.5cm por 20cm de altura con agua potable a una altura de 17cm y una temperatura 22 ± 2 ° por un lapso de 5 min, tiempo en el cual fueron filmados para después ser analizados y determinar la conducta de inmovilidad. Esta conducta es la reducción de movimientos o ausencia de ellos, que se presenta de manera intermitente y la suma de estos es el tiempo de inmovilidad total.

Durante la prueba el animal no debe tocar el fondo del recipiente y el agua debe ser cambiada en cada inmersión.

2.4 DETERMINACIÓN DE LA CURVA DOSIS-RESPUESTA

2.4.1 IMIPRAMINA

Se administraron 6 grupos de 6 ratones a diferentes dosis de imipramina (0.31 -31 mg/kg i.p) como se muestra en la Tabla 2.3. Se realizaron 2 curvas dosis-respuesta utilizando las mismas dosis para el modelo de coordinación motora y el modelo de nado forzado. Las dosis empleadas para el estudio, fueron obtenidas a partir de lo reportado en la bibliografía (Zomkowski et al., 2005), se validó el modelo y con base a este, se tomaron administraciones por arriba y abajo de la dosis efectiva. El grupo testigo para cada modelo fue administrado con el vehículo de los fármacos (solución salina 0.9% a 2 mL/kg).

La administración fue a 24,1hrs y 30 min previa la prueba.

GRUPO. IMIPRAMINA	
SUBGRUPO	DOSIS(mg/kg) i. p
1	SOLN. SALINA 0.9%
2	0.31
3	1.0
4	3.1
5	10
6	31.0

TABLA 2.3 Dosis administradas de Imipramina.

2.4.2 RAPAMICINA

Se administraron 6 grupos de 6 ratones a diferentes dosis de rapamicina (0.31 -31 mg/kg) como se muestra en la Tabla 2.4. Se realizaron 2 curvas dosis-respuesta utilizando las mismas dosis para el modelo de coordinación motora y el modelo de nado forzado.

Las dosis empleadas para el estudio, fueron obtenidas a partir de lo reportado en la bibliografía (Cleary et al., 2008), se validó el modelo y en base a esta, se tomaron administraciones por arriba y abajo de la dosis efectiva. El grupo testigo para cada modelo fue administrado con el vehículo de los fármacos (solución salina 0.9% a 2 mL/kg).

La administración fue durante cuatro días antes de la prueba 24 y 1 hora previa a la prueba.

GRUPO. RAPAMICINA	
SUBGRUPO	DOSIS(mg/kg) i. p
1	SOLN. SALINA 0.9%
2	0.31
3	1.0
4	3.1
5	10
6	31.0

TABLA 2.4. Dosis administradas de Rapamicina

2.4.3 COMBINACIONES DE FÁRMACOS

Se administraron 6 grupos de 6 ratones cada uno, los cuales fueron administrados de acuerdo a las Tablas 2.3 y 2.4. Los criterios que se usaron para la elección de estas dosis fueron basados en los resultados de las curvas dosis-respuesta de imipramina y rapamicina respectivamente en donde:

- a) Se eligieron las dosis que no tuvieran diferencias significativas con el testigo, de acuerdo a la prueba estadística Anova, en el modelo de coordinación motora.
- b) Se eligieron las que no tuvieran diferencias significativas con el testigo, de acuerdo a la prueba estadística Anova, en el modelo de nado forzado.

La selección de dosis basada en los criterios anteriores se realizó con el objetivo de observar la interacción farmacológica entre imipramina y rapamicina sin saturar, es decir, sin llegar a la meseta de la respuesta farmacológica.

GRUPO COMBINACIONES		
SUBGRUPO	IMIPRAMINA (mg/kg) i. p	RAPAMICINA (mg/kg) i. p
1	SOLN. SALINA 0.9%	
2	0.31	0.31
3	0.31	1.0
4	1.0	0.31
5	1.0	1.0

TABLA 2.4. Dosis administradas de Imipramina-Rapamicina

2.4.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos fueron analizados por medio del análisis estadístico Anova seguido de una prueba de Dunnet con el fin de comparar cada grupo contra el testigo. Se consideraron $p < 0.05$ significativos.

CAPÍTULO III

RESULTADOS

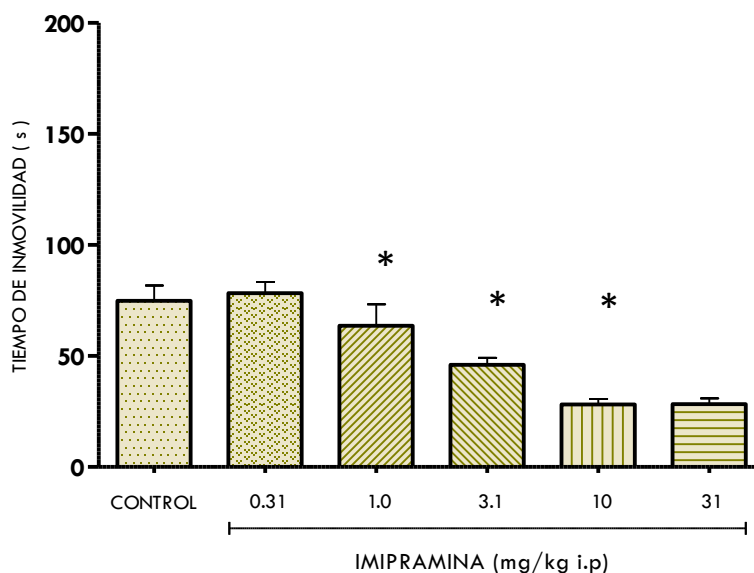
*“Todo gran avance en la ciencia es el resultado de
una nueva audacia de la imaginación”*

JOHN DEWEY

3.1 IMIPRAMINA

3.1.1 ANÁLISIS DEL EFECTO DE IMIPRAMINA EN EL MODELO DE DEPRESIÓN INDUCIDA POR EL NADO FORZADO

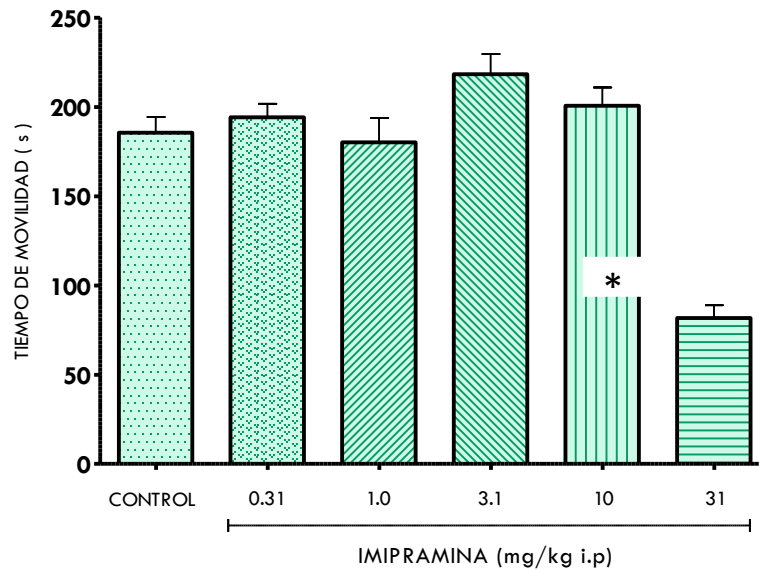
La administración de imipramina en el modelo de nado forzado modificó la conducta de inmovilidad a las dosis de 3.1, 10 y 31mg/Kg comparada con el grupo testigo. En la Gráfica 3.1 se muestra las medidas de los tiempos de inmovilidad para seis ratones.



GRÁFICA 3.1 Efecto de la administración de diferentes dosis de Imipramina en el modelo de nado forzado sobre el tiempo de inmovilidad. ($X \pm ES$; * $P < 0.05$)

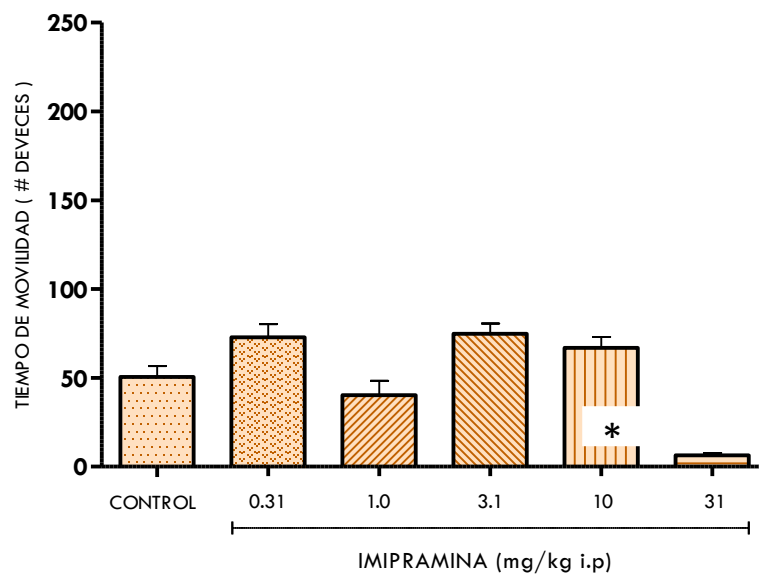
3.1.2 ANÁLISIS DEL EFECTO DE IMIPRAMINA EN EL MODELO DE COORDINACIÓN MOTORA

La administración de imipramina en el modelo de coordinación motora modificó la conducta de movilidad a la dosis 31 mg/Kg comparada con el grupo testigo. En la Gráfica 3.2 se muestran las medidas de los tiempos de movilidad para seis ratones.



GRÁFICA 3.2 Efecto de la administración de diferentes dosis de Imipramina en el modelo de coordinación motora sobre el tiempo de movilidad. ($\bar{X} \pm ES$; * $P < 0.05$)

Por otra parte, la administración de diferentes dosis de imipramina en el modelo de coordinación motora efecto medido en número de veces en que el ratón pasa de un cuadrante a otro, modificó la conducta de exploración del ratón a las dosis 0.31 y 31 mg/Kg comparada con el grupo testigo, efecto medido en tiempo. En la Gráfica 3.3 se muestran las medidas en número de veces en que el ratón pasa de un cuadrante a otro para seis ratones



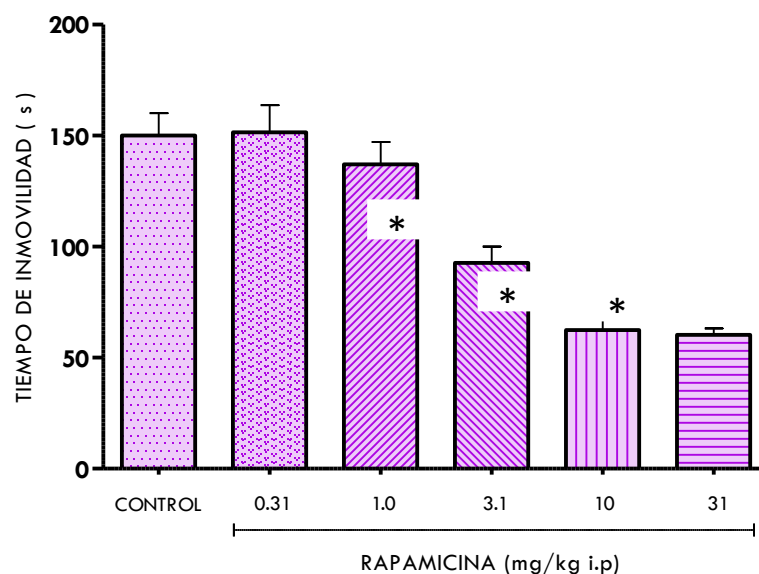
GRÁFICA 3.3 Efecto de la administración de diferentes dosis de imipramina en el modelo de coordinación motora sobre el número de veces en que el ratón pasa de un cuadrante a otro. ($\bar{X} \pm FS$; * $P < 0.05$)

Al comparar los resultados obtenidos en el modelo de coordinación motora, midiendo el tiempo de movilidad y número de veces en que el ratón pasa de un cuadrante a otro, se observa un efecto más congruente en la medición del tiempo de movilidad al haber solo un cambio significativo a la dosis 31 mg/Kg.

3.2 RAPAMICINA

3.2.1 ANÁLISIS DEL EFECTO DE RAPAMICINA EN EL MODELO DE DEPRESIÓN INDUCIDA POR EL NADO FORZADO

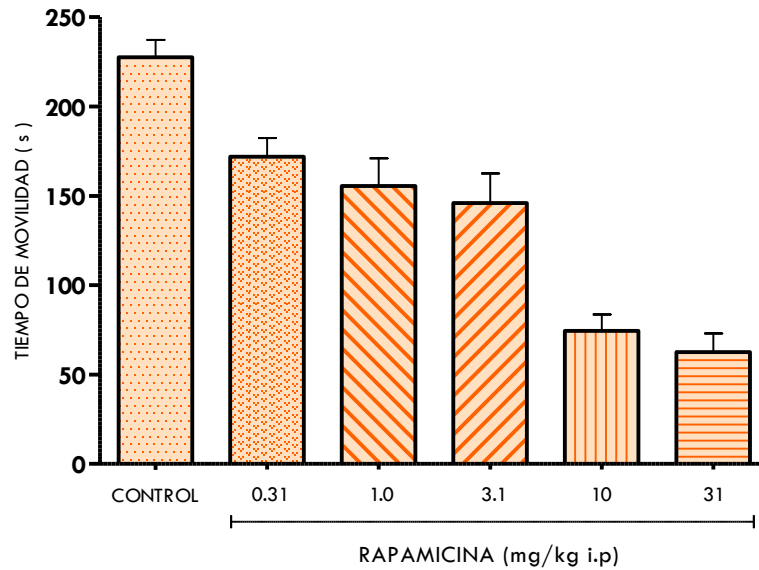
La administración de rapamicina en el modelo de nado forzado modificó la conducta de inmovilidad a las dosis de 3.1mg/Kg, 10 mg/Kg y 31mg/Kg comparada con el grupo testigo. En la Gráfica 7.4 se muestra las medidas de los tiempos de inmovilidad para seis ratones.



GRÁFICA 3.4 Efecto de la administración de diferentes dosis de rapamicina en el modelo de nado forzado sobre el tiempo de inmovilidad. ($\bar{X} \pm ES$; * $P < 0.05$)

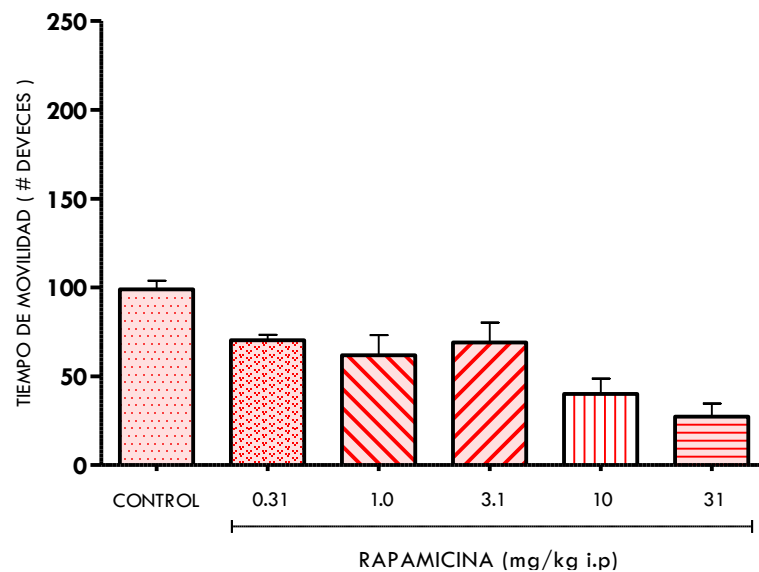
3.2.2 ANÁLISIS DEL EFECTO DE RAPAMICINA EN EL MODELO DE COORDINACIÓN MOTORA

La administración de rapamicina en el modelo de coordinación motora modificó la conducta de movilidad a partir de la dosis 0.31-31 mg/Kg comparada con el grupo testigo. En la Gráfica 3.5 se muestran las medidas de los tiempos de movilidad para seis ratones.



GRÁFICA 3.5 Efecto de la administración de diferentes dosis de rapamicina en el modelo de coordinación motora sobre el tiempo de movilidad. ($\bar{X} \pm ES$; * $P < 0.05$)

Por otra parte, la administración de diferentes dosis de rapamicina en el modelo de coordinación motora, efecto medido en número de veces en que el ratón pasa de un cuadrante a otro, modificó la conducta de exploración del ratón a las dosis 1.0, 10 y 31 mg/Kg comparada con el grupo testigo. En la Gráfica 3.6 se muestran las medidas en número de veces en que el ratón pasa de un cuadrante a otro para seis ratones.



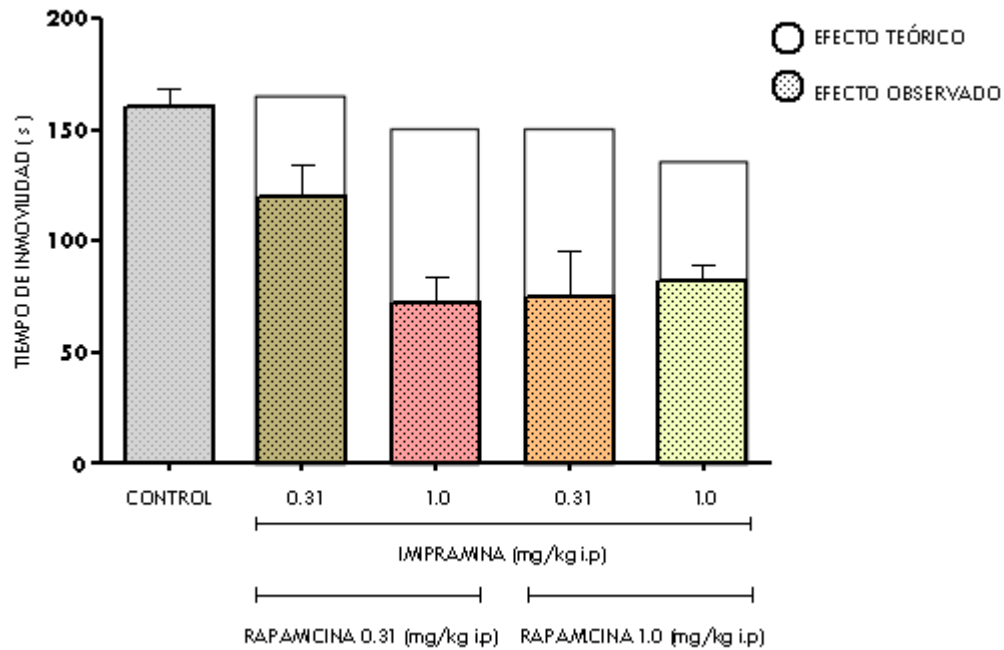
GRÁFICA 3.6 Efecto de la administración de diferentes dosis de rapamicina en el modelo de coordinación motora sobre el número de veces en que el ratón pasa de un cuadrante a otro. ($\bar{X} \pm ES$; * $P < 0.05$)

Al comparar los resultados obtenidos en el modelo de coordinación motora, midiendo el tiempo y número de veces en que el ratón pasa de un cuadrante a otro, se observa efecto en todas las dosis administradas de rapamicina en tiempo de movilidad, mientras que el efecto en número de veces es incongruente, comparado con el testigo.

3.2 COMBINACIÓN IMIPRAMINA – RAPAMICINA

3.3.1 ANÁLISIS DE EFECTO EN LA COMBINACIÓN DE IMIPRAMINA CON RAPAMICINA EN EL MODELO DE DEPRESIÓN INDUCIDA POR EL NADO FORZADO

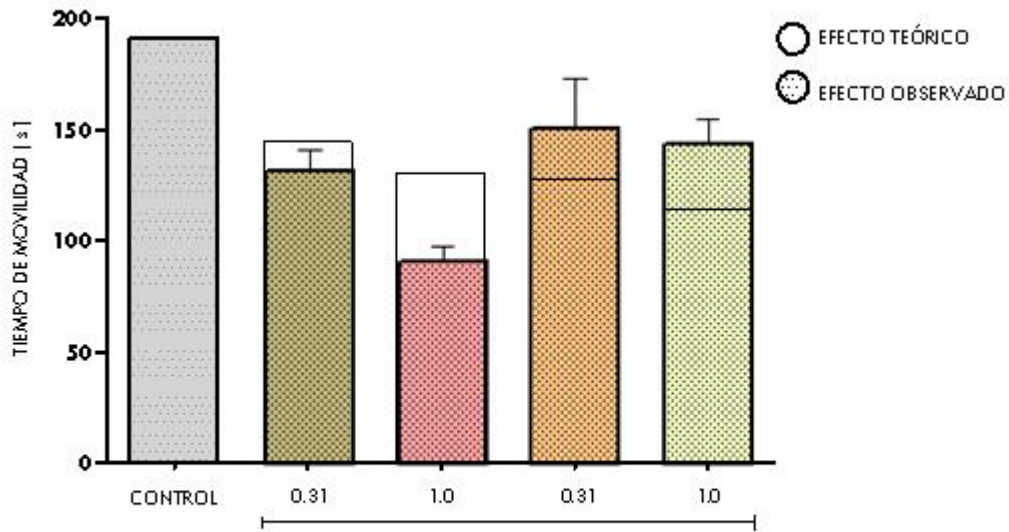
La combinación de imipramina y rapamicina, a dosis a las cuales individualmente no modificaban la conducta de inmovilidad, redujo de manera significativa el tiempo de inmovilidad casi al doble, este efecto fue dosis-dependiente tanto para Imipramina como para Rapamicina, observando un efecto significativo a partir de la combinación de 1.0 mg/kg Imipramina +0.31mg/kg Rapamicina al ser comparados con el grupo testigo, como se muestra en la siguiente gráfica:



GRÁFICA 3.7 Efecto de la combinación de Imipramina y Rapamicina en el modelo de nado forzado, sobre el tiempo de inmovilidad. (Los valores muestran las medias \pm error estándar) ($\bar{X} \pm ES$; * $P < 0.05$)

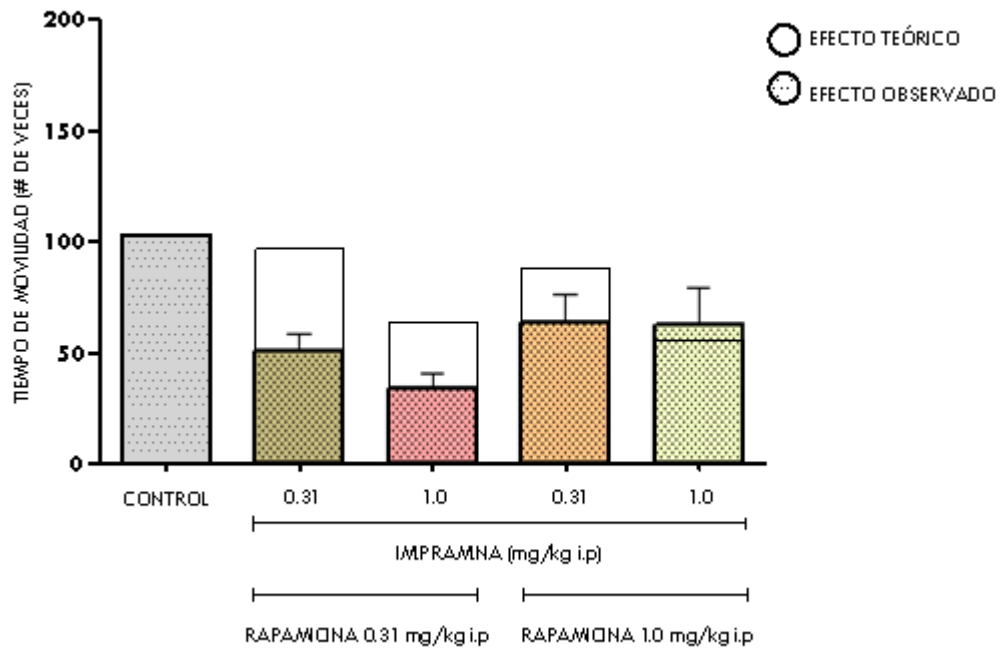
3.3.2 ANÁLISIS DE EFECTO DE LA COMBINACIÓN DE IMIPRAMINA CON RAPAMICINA EN EL MODELO DE COORDINACIÓN MOTORA

En base a los resultados obtenidos del modelo de nado forzado de Imipramina y Rapamicina, a dosis a las cuales individualmente no modificaban la conducta de inmovilidad, se observó que en el modelo de coordinación motora, redujo de manera significativa el tiempo de movilidad a las dosis 0.31mg/kg Imipramina + 0.31mg/kg Rapamicina; 1.0 mg/kg Imipramina + 0.31 mg/kg Rapamicina y 1.0 mg/kg Imipramina + 1.0 mg/kg Rapamicina, sin embargo no existe diferencia significativa entre el efecto observado y el efecto teórico, como se muestra en la siguiente gráfica



GRÁFICA 3.8 Efecto de la combinación de Imipramina y Rapamicina en el modelo de coordinación motora, sobre el tiempo de movilidad. (Los valores muestran las medias \pm error estándar) ($\bar{x} \pm ES$; * $P < 0.05$)

La combinación de Imipramina y Rapamicina en el modelo de coordinación motora, redujo de manera significativa el número de veces en que el ratón pasa de un cuadrante a otro, a todas las dosis. Sin embargo, en comparación con el efecto teórico el efecto observado redujo de manera significativa a la dosis 0.31mg/kg Imipramina +0.31 mg/kg Rapamicina y 1.0mg/kg Imipramina + 0.31mg/kg Rapamicina como se observa en la siguiente gráfica:



GRÁFICA 3.9 Efecto de la combinación de Imipramina y Rapamicina en el modelo de coordinación motora, sobre el número de veces en que el ratón pasa de un cuadrante a otro. (Los valores muestran las medias \pm error estándar) ($\bar{x} \pm ES$; * $P < 0.05$)

CAPÍTULO IV

DISCUSIÓN

“Lo único que puede producir cambios es una acción comprometida con un objetivo. Yo soy responsable por algo que ocurrirá en ausencia de mi compromiso”

JAMES SELMAN

Los resultados obtenidos comprueban que la administración subcrónica de Imipramina y Rapamicina reduce significativamente la conducta de inmovilidad, lo cual se traduce como una disminución del estado de desesperanza y/o depresión del animal, a dosis a las cuales individualmente no tenían efecto terapéutico significativo.

El mecanismo antidepresivo ya conocido por el cual actúa Imipramina, es la inhibición de la recaptura de las aminas biógenas: serotonina y noradrenalina. Esta inhibición provoca que exista un aumento de estos dos neurotransmisores, lo cual conlleva a una mayor estimulación en el caso de noradrenalina de receptores postsinápticos tipo α_1 (Kobinger, 1984) y en el caso de serotonina 5-HT₁, 5-HT₂ y 5-HT₃, así como presinápticos adrenérgicos α_2 y serotoninérgicos 5-HT 1B y 1D (Nutt, 2002).

Por otro lado, dentro de las características principales de los agentes antidepresivos existe un desfase importante PK/PD; es decir existe un desajuste entre el efecto y la concentración plasmática máxima, esto es debido a que se ha sugerido que para observar la respuesta es necesario alcanzar concentraciones suficientes en el espacio sináptico para inhibir al cotransportador (para noradrenalina de $K_i = 4$ nM y para serotonina $K_i = 61$ nM) (Zhu et al., 1998; Okugawa et al., 1999, y Torres et al., 2003). Por tal motivo las dosis que se seleccionaron para imipramina se administraron en forma subcrónica 24, 1h y 30min antes de someter al animal a la prueba, con el fin de alcanzar las concentraciones inhibitorias adecuadas en el espacio sináptico para producir el efecto terapéutico deseado.

La administración de rapamicina produjo una disminución de la conducta depresiva, lo cual podría explicarse mediante el mecanismo por el cual Rapamicina tiene la capacidad de inhibir al complejo mTOR1. mTOR1 es activado en respuesta a factores como el estrés y/o depresión y posiblemente en dicha alteración, rapamicina este provocando una activación de la autofagia, lo cual conlleva a una supervivencia neuronal y modulación positiva de la neurogénesis.

La administración de rapamicina en estudios anteriores demostró que no existe un cambio significativo en el tiempo de inmovilidad a una sola dosis y que la administración subcrónica es necesaria, para la eliminación de agregados proteicos o tóxicas y para que cualquier efecto en el comportamiento sea aparente.(Cleary et al, 2008)

Por tanto, las dosis que se seleccionaron para rapamicina se administraron en forma subcrónica 4 días, 24 y 1 h antes de someter al animal a la prueba, con el fin de aumentar o mejorar el proceso de autofagia en la célula neuronal.

Rapamicina presentó efectos significativos a partir de la dosis 3.1mg/Kg i.p de igual forma que para Imipramina, de manera que existe igual potencia por ambos fármacos. Sin embargo la eficacia es mayor en Imipramina, presentando efectos inferiores a los 50 segundos de inmovilidad, los cuales son superiores en Rapamicina.

La diferencia en eficacia de rapamicina, se debe en parte a que existen más mecanismos involucrados en su respuesta (receptores, inhibición directa de mTOR1, respuesta del sistema inmune) mientras que en el caso de imipramina sólo existe el mecanismo de inhibitorio del cotransportador (Utrillas, 2000).

La combinación de Imipramina y Rapamicina redujo casi al doble el tiempo de inmovilidad a dosis a las cuales individualmente no la modificaban de manera dosis dependiente, a partir de la dosis 1.0 mg/kg Imipramina + 0.31mg/kg de Rapamicina. Estos resultados, sugieren que la combinación de fármacos que actúan a través de diferentes mecanismos pueden producir respuestas farmacológicas a dosis no observadas individualmente.

Los resultados a las combinaciones 1.0 mg/kg Imipramina + 0.31mg/kg Rapamicina y 0.31mg/kg Imipramina + 1.0mg/kg Rapamicina demuestran que inducen respuestas de tipo potenciación en el efecto y esto es debido a que la respuesta observada es mayor a las que se observaría al sumar los efectos individuales de cada fármaco. Sin embargo, los resultados de la combinación de 1.0 mg/Kg Imipramina + 1.0 mg/kg Rapamicina demuestran que inducen respuestas posiblemente de tipo

aditivo en el efecto y esto es debido a que la respuesta observada es igual a las que se observaría al sumar los efectos individuales de cada fármaco, esto conforme aumenta la dosis de Rapamicina.

Este efecto sinérgico puede ser explicado debido a que rapamicina favorece la capacidad de la célula de eliminar agregados proteicos y toxinas, por tanto favorece la supervivencia neuronal y la neurogénesis, evitando así la muerte neuronal y favoreciendo la interacción de los neurotransmisores, que al ser inhibida su recaptura por Imipramina produce un aumento en el tiempo de permanencia del neurotransmisor para su interacción con sus receptores neuronales, produciendo un efecto mayor.

Por otra parte, se empleo el modelo de coordinación motora para corroborar que rapamicina no tuviera efecto en la capacidad de movimiento del animal como un estimulante. Se midió en número de veces que el animal pasa de un cuadrante a otro y en tiempo de movilidad, debido a que el modelo resulta cuestionable al observar que aunque el animal no pasa de un cuadrante a otro, este sigue en movimiento dentro de un solo cuadrante. Por lo que se considera que el medir en número de veces el animal aumenta o disminuye la capacidad de exploración.

Imipramina no presentó cambios significativos en tiempo de movilidad hasta la dosis 10 mg/kg respecto al grupo control, de igual manera en número de veces que el animal pasa de un cuadrante a otro, sin embargo se considera que la capacidad de exploración del animal se reduce, esto debido a una posible actividad en los ganglios basales, encargados de modificar el movimiento de manera continua evitando así el interés por explorar.

Rapamicina sin embargo, presento cambios en la capacidad de movimiento del animal a partir de la dosis 1.0 mg/kg en tiempo de movilidad y en número de veces que el animal pasa de un cuadrante a otro respecto al grupo control. La modificación de la capacidad de movimiento puede ser debida a una posible actividad de Rapamicina en el lóbulo frontal y de exploración del ratón, a actividad en los ganglios basales, las cuales pueden ser descritas como efectos adversos de Rapamicina, al disminuir la capacidad de movimiento y exploración del animal.

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES

“Nuestra recompensa se encuentra en el esfuerzo y no en el resultado. Un esfuerzo total es una victoria completa”

MAHATMA GANDHI

1. La imipramina modificó el tiempo de inmovilidad en el modelo de nado forzado al ser administrado de manera subcrónica, de tal manera que el sistema noradrenérgico y serotoninérgico se encuentran implicado en trastornos depresivos.
2. Rapamicina disminuyó el tiempo de inmovilidad o desesperanza en el modelo de nado forzado comparado con el grupo control, de manera dosis dependiente; por lo cual puede ser usado para el tratamiento de la depresión.
3. La combinación de Imipramina-Rapamicina redujo el tiempo de inmovilidad y a partir de la dosis 1.0-0.31mg/kg respectivamente el efecto se mantiene constante. El efecto observado fue mayor al efecto esperado, de tal modo que existe una potencia de la respuesta farmacológica, por lo que esta combinación, podría ser alternativa en el tratamiento de los trastornos depresivos.

De acuerdo a los resultados del modelo de Coordinación Motora rapamicina, no actúa como un estimulante central al no aumentar el movimiento motor, sin embargo modifica la conducta de movilidad y la capacidad de exploración.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Baez M., Kursar J., Helton L., Wainscott D., Nelson D. (1995): Molecular biology of serotonin receptors. *Obses. Res.* 3:441S-447S.
- Baldessarini R.J. (2003): Fármacos y tratamiento para trastornos psiquiátricos, depresión y trastornos de ansiedad. En Goodman and Gilman. *Bases Farmacológicas de la terapéutica.* Mc Graw Hill. 1:455-459. 11° ed. México
- Bartfai T., Lu X., Badie-Mahdavi H., Barr AM., Mazarati A., Hua X., Yaksh T., Haberhauer G., Conde S., Trembleau L., Somogyi L., Kröck L., Rebek J. (2004): Galmic, a nonpeptide galanin receptor agonist, affects behaviors in seizure, pain and forced-swim tests. *PNAS* 101(28): 10470-10475.
- Berman R., Belanoff J., Charney D., Schatzberg A. (1999): Principles of the pharmacotherapy of depression. En: Charney D, Nestler E, Bunney B (eds). *Neurobiology of mental illness.* Oxford University Press. pp. 419-431.
- Borsini F., Meli A. (1998): Is the forced swimming test a suitable model for revealing antidepressant activity? *Psychopharma.* 94: 147-160.
- Bourin M., Mocaër E., Porsolt R. (2004): Antidepressant-like activity of S20098 (agomelatine) in the forced swimming test in rodents: involvement of melatonin and serotonin receptors. *J. Psychiatry Neurosci.* 29(2): 126-133.
- Boushey H.A. (2002): Fármacos utilizados en el asma. En: Katzung Bertram G. *Farmacología Básica y Clínica.* 8° ed. Manual Moderno. México. pp. 386-388.

Charney DS., Heninger GR., Sternberg DE. (1984): Serotonin function and mechanism of action of antidepressant treatment. Effects of amitriptyline and desipramine. Arch Gen Psychiatry. 41(4):359-65.

Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas. (1999). 12ª ed. Salvat, México.

Felman R., Meyer J., Quenzer L. (1996): Principles of Neuropsychopharmacology. Sinauer. Oxford University Oxford University Press pp. 909.

Flórez, J. (1997): Farmacología humana. 3ª ed. Masson, S.A., Madrid. pp. 235-238

Fredholm BB. (1980): Theophylline actions on adenosine receptors. Eur J. Respir Suppl. 109:29-36.

Garlow S., Musselman D., Nemeroff C. (1999): The neurochemistry of mood disorders: clinical studies. En: Charney D., Nestler E., Bunney B., (eds). Neurobiology of mental illness. Oxford University Oxford University Press. pp. 348-364.

Geyer M., Markou A. (1995): Animal model of psychiatric disorders. En Psychopharmacology: The fourth generation of progress. Floyd B., Kupfer D., (eds). Raven Press, N. Y. pp. 787-797.

Gibbons R., Davis J. (1986): Consistent evidence for biological subtype of depression characterized by low CSF monoamine levels. Act Psychiatr Scand 74: 8-12.

Goldman H.H. (1989): Psiquiatría General. Manual moderno. México. pp. 349-366.

Goodman y Gilman (2003): Bases Farmacológicas de la terapéutica. Mc Graw Hill. 1:455-459. 11ª ed. México

Halbreich U., Kahn L. (2001): Role of estrogen in the etiology and treatment of mood disorders. *CNS Drugs* 15: 797-817.

Heinze G. (2002): La depresión un fenómeno visual. *Med Int Mex.* 16(6):308-326.

Igual M.M. (1993): El mundo de la serotonina y sus receptores. Aspectos fisiopatológicos clínicos y terapéuticos. *Med clin.* 101: 4: 144-151.

Katzung Bertram G. (2002): *Farmacología Básica y Clínica.* 8° ed. Manual Moderno. Mexico. pp. 561-574.

Kobinger W. (1984): New concepts on alpha-adrenoceptors in pharmacology. *J Pharmacol.* 15 Suppl. 1:5-22.

Krakowski AJ. (1963): Treatment of severe depression with desipramine, a metabolite of imipramina. *Am J Psychiatry.* 120:494-6.

Lawrence M., Tierney Jr., Stephen J., McPhee., and Maxine A., Papadakis. (2006): *Diagnóstico clínico y Tratamiento.* 42° ed. Mc Graw Hill. pp. 230.

López J., Valdés M. (2002): *DSM-IV-TR. Manual Diagnostico y Estadístico de los Transtornos Mentales.* ed. Masson. México. pp. 387-475

Maas J, Fawcett J, Derkirmenjian H. (1972): Catecholamine metabolism, depressive illness and drug response. *Arch Gen Psychiart.* 26: 252-262.

Maes M., Jacobs M-P., Suy E., Minner B., Leclercq C., Christiaens F., Rau J. (1990): Suppressant effects of desamethasone on availability of plasma L-tryptophan and tyrosine in healthy controls and depressed patients. *Act Psychiatr* 81: 19- 23.

Meana, J.J., Barturen, F. (1995): Psicoestimulantes: cocaína, anfetaminas y xantinas. Instituto Deusto de Drogodependencias. *Neuros* 72: 129-139.

Miller H., Delgado P., Salomón R., Berman R., Cristal J., Heninger G., Charney D. (1996): Clinical and biochemical effects of catecholamine depletion on antidepressant- induced remission of depression. *Arch Gen Psychiatr*. 53: 117-128

NIMH (Nacional Institute of Mental Health, 2003): Los trastornos de salud mental: Estadísticas relacionadas con los trastornos de salud mental. Disponible en: <http://www.mcghhealth.org/Greystone/sadult/mentalhealth/facts.html>

Nehling A., Daval JL, Debry G. (1992): Caffeine and the central nervous system: mechanisms of action, biochemical, metabolic and effects psychostimulant. *Brain Res rev*. 17(2): 139-147

Nutt DJ. (2002): The neuropharmacology of serotonin and noradrenaline in depression. *Int Clin Psychopharmacol*. 17 Suppl 1:S1-12

Okugawa, G., Nishisawa, S.; Mzengeza, S.; Diksic, M. (1999): Long-term treatment with antidepressants increases glucocorticoid receptor binding and gene expression in cultured rat hippocampal neurones. *J. Neuroendocrinol*. 11: 887-895.

Porsolt R., Le Pichon M., Jalfre M. (1977): Depression: new model sensitive to antidepressant treatments. *Nature* 266: 730- 732.

- Porsolt R., Anton G., Blavet N., Jalfre M. (1978): Behavioral despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. *Eur J of Pharmacol* 47: 379- 391.
- Porsolt R., Bertin A., Blavet N., Deniel M., Jalfre M. (1979): Immobility induced by forced swimming in rats: effects of agents which modify central catecholamine and serotonin activity. *Eur J. Pharmacol.* 57: 201-210.
- Porsolt R., Lenégre A. (1992): Behavioral models of depression. En: Elliot J, Heal D, Maudsley C (eds). *Experimental approaches to anxiety and depression*. N. Y. pp. 73-85.
- Potter W.Z., Manji H.K., Rudorfer M.V. (1998): Tricyclics and tetracyclics. En: *The American psychiatric press of psychopharmacology*. 2^o ed. Washington. pp. 199-218.
- Potter W.Z., Hollister L.E. (2002): Antidepresivos. En Katzung Bertram G. *Farmacología Básica y Clínica*. 8^o ed. Manual Moderno. México. pp. 561-574.
- San L. (1993) Dependencia de anfetaminas. En: Casas, M. Gutierrez, M; San, L. *Adicción a psicofármacos*. Citran. Barcelona. pp. 261- 281.
- Sanchez-García P., García AG., Martínez-Sierra R., Velasco-Martin A. (1977): Inhibition of norepinephrine uptake by phenoxybenzamine and desmethylimipramine in the isolated guinea-pig atrium. *J Pharmacol Exp Ther.* 201(1):192-8.
- Schildkraut J. (1965): The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of Supporting evidence. *Am J Psychiat* 122: 509- 522.
- Schildkraut J. (1973): Norepinephrine metabolites as biochemical criteria for classifying depressive disorders and predicting response to treatment. Preliminary findings. *Am J Psychiat* 130: 6955- 6999.

Shapira B., Cohen J., Newman M., Lerer B. (1993): Prolactin response to fenfluramine and placebo challenge following maintenance pharmacotherapy withdrawal in remitted depressed patients. *Biol. Psychiat.* 33: 531-535.

Stahl S. (1998): Basic psychopharmacology of antidepressants. Part 1: antidepressants have seven distinct mechanisms of action. *J Clin Psychiat* 59: 5-14.

Sonsalla, P.K. (1995): The role of N-methyl-D-Aspartate receptor in dopaminergic neuropathology produced by the amphetamines. *Drug Alcohol Depend.* 37: 101-105

Torres E., Gainetdinov R., Caron M. (2003): Plasma membrane monoamine transporters: structure, regulation and function. *Neuroscience* 4: 13-22.

Utrilla P., (2000): Aspectos farmacológicos de anfetamina. *Ars pharma.* 41(1); 67-7.

Van Praag H. (1982): Depression, suicide and metabolites of serotonin in the rat brain. *J Affect Disord* 4:21- 29.

Velázquez P. Lorenzo, Moreno A., Leza J.C., Lizasoain I., Moro M.A. (1998): *Farmacología Básica y Clínica.* 17ed. Panamericana ed. Mexico. pp. 205-2013

Vélez AH., Rojas W., Borrero J., Restrepo J. (1991): *Fundamentos de Medicina.* 3° ed. Masson ed. Mexico. pp. 131-140.

Weiss J. M., Simson P.G., Hoffman L.J., Ambrose L., Cooper S., Webster A. (1986): Infusion of adrenergic receptor agonists and antagonists into the locus coeruleus and ventricular system of the brain. *Neuropharma.* 25(4): 367-384.

Weiss J. M., West K.H.C. (1998): Selective breeding of rats for high and low motor activity in a swim test: toward a new animal model of depression. *Pharma. Biochem. Behavior.* 16(1): 49-66.

West K.H.C., Weiss J.M. (1998): Effects of antidepressant drugs on rats bred for low activity in the Swim Test. *Activity in a Swim Test: Toward a New animal model of depression. Pharma. Biochem. Behavior.* 16(1): 67-79.

Zhu, M.Y., Toru, M.; Kurumaji, A.; Ishimaru, M. (1998): Down-regulation of the human norepinephrine transporter in intact 293-hNET cells exposed to desipramine. *J. Neurochem.* 70: 1547-1555.

Zomkowski A., Santos A., Rodriguez A. (2005): Evidence for the involvement of the opioid system in the agmatine antidepressant-like effect in the forced swimming test. *Neurosc.* 381: 279- 283.

GLOSARIO

AGITACIÓN:

Malestar con inquietud y actividad aumentada, con cierto grado de ansiedad, temor y tensión.

ALUCINACIÓN:

Percepción sin objeto; error sensorial en el cual el sujeto percibe, sin que exista, un objeto o estímulo real.

ANALGESIA:

Abolición de la sensibilidad del dolor, sin pérdida de los restantes modos de la sensibilidad.

ANSIEDAD:

Término utilizado habitualmente para designar el temor de un sujeto ante un peligro real o imaginario.

CICLOTÍMICA (O):

Psicosis con fases periódicas de agitación y depresión; forma ligera de locura circular.

CONVULSIÓN:

Contracción violenta o involuntaria de la musculatura estriada del cuerpo. Pueden tónicas o clónicas, según sea continúa o discontinua; de origen cerebral o espinal, y secundaria a un mecanismo epiléptico.

CORTISOL:

Hormona adrenocortical, 17-hidroxycorticosterona o hidrocortisona. Glucocorticoide fisiológico producido en la corteza suprarrenal.

DELIRIO:

Estado caracterizado por obnubilación de la conciencia, ideas incoherentes, ilusiones y alucinaciones. Existe una distorsión importante de la relación del individuo y el mundo exterior por la presencia de ideas o creencias delirantes.

DESORDEN BIPOLAR:

Son aquellos desórdenes que presentan cambios del estado de ánimo extremos, es decir, de depresión a euforia o alegría.

DESORDEN UNIPOLAR:

Son aquellos que presentan sólo un fenómeno depresivo, es decir sentimientos de tristeza.

DISTIMIA:

Exageración morbosa del estado afectivo en sentido de la exaltación o depresión.

EPISODIO:

Modificación profunda del humor en el sentido de la tristeza y del sufrimiento moral, correlacionada aun desinvertimiento de toda actividad, durante un periodo de tiempo corto, menor a 2 meses.

ESQUIZOFRENIA:

Término ideado por Bleuler para definir psicosis de carácter evolutivo, previamente descrita por Kraepelin como demencia precoz. Se distinguen las formas clínicas simples paranoide, catatónica y hebefrenica. La enfermedad se caracteriza por disociación psíquica, despersonalización, alteraciones del curso del pensamiento, autismo, alteraciones psicomotrices, trastornos de afectividad y delirio.

ESTRÉS:

Conjunto de reacciones (biológicas, psicológicas) que se desencadenan en el organismo cuando éste se enfrenta en forma brusca con un agente nocivos, cualquiera que sea su naturaleza.

EUFORIA:

Sensación de bienestar, de satisfacción, natural o provocada por la administración de fármacos.

FÁTIGA:

Estado o sensación de las partes del cuerpo después de la exagerada actividad mótor.

HIPOTENSIÓN:

Tensión o presión baja o reducida de la presión sanguínea.

INSOMNIO:

Falta de sueño, desvelo anormal o dificultad para conciliar el sueño.

MANÍA:

Síndrome psicótico caracterizado por excitación psicomotriz, euforia patológica, hiperactividad e ideas de grandeza y omnipotencia. Puede aparecer como trastorno aislado o como fase de la psicosis maníaco depresiva.

MINUSVALIA:

Sensación de invalidez parcial o incapacidad.

PROLÁCTINA:

Hormona de la porción anterior de la hipófisis, que estimula la secreción láctea, galactina, mamotropina, hormona lactogénica.

TAQUICARDIA:

Aceleración de los latidos del corazón.