

Curso 1994/95
CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS

MARÍA AUXILIADORA EXPÓSITO ORTA

**Estudio farmacológico de una nueva serie
de análogos tiofénicos de la tianeptina**

Directores

**VICTORIANO DARIAS DEL CASTILLO
CANDELARIA DEL C. SÁNCHEZ MATEO**



SOPORTES AUDIOVISUALES E INFORMÁTICOS
Serie Tesis Doctorales

AGRADECIMIENTOS

A los Doctores D. Victoriano Darias del Castillo y Dña. Candelaria del Carmen Sánchez Mateo por su asesoramiento y apoyo constante.

Al equipo de investigadores dirigido por el Dr. Salvador Vega Noverola del Instituto de Química Medica de Madrid por la síntesis y cesión de los productos estudiados.

A la Consejería de Educación, Cultura y Deportes del Gobierno de Canarias por la concesión de una Beca de Postgrado para la realización de esta Tesis Doctoral.

A Laboratorios Servier, S.A. España por el interés mostrado por estos productos y la ayuda y respaldo concedido al Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia.

A mi familia por su constante estímulo y apoyo durante todos estos años.

A mis compañeros de laboratorio por su desinteresada colaboración, en especial al Dr. Domingo Martín Herrera por la atención prestada a cuantas consultas le hice.

A todas aquellas personas que han contribuido a la realización de este Trabajo.

A mi familia

INDICE

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	PARTE TEÓRICA	11
2.1.-	Definición y clasificación de los estados depresivos	12
2.2.-	Etiología de los estados depresivos	15
2.2.1.-	Factores genéticos	15
2.2.2.-	Teorías monoaminérgicas	17
2.3.-	Clasificación de fármacos antidepresivos	35
2.4.-	Características químicas	40
2.5.-	Acción farmacológica	47
2.6.-	Mecanismo de acción	52
2.7.-	Farmacocinética	53
2.8.-	Efectos adversos y tolerancia	69
2.9.-	Interacciones farmacológicas	78
2.10.-	Aplicaciones terapéuticas	83
2.11.-	Perfil farmacológico de la Tianeptina	90
III.	PARTE EXPERIMENTAL	98
3.1.-	Síntesis química	99
3.2.-	Métodos de estudio	112
3.2.1.-	Introducción	113
3.2.2.-	Condiciones de los ensayos y expresión	

de los resultados. Sustancias utilizadas	117
3.2.3.- Determinación de la toxicidad aguda:	
Fijación de la DL ₅₀	120
3.2.4.- Esquema de observación polidimensional	
de Irwin	121
3.2.5.- Estudio de los efectos sobre la actividad	
motora	122
3.2.6.- Efecto directo sobre la temperatura	
corporal. Determinación de la temperatura	
rectal	124
3.2.7.- Actividad miorrelajante:	126
3.2.7.1.- Test de la tracción	126
3.2.7.2.- Test de la chimenea	127
3.2.8.- Tests de curiosidad	128
3.2.8.1.- Test de la evasión	128
3.2.8.2.- Test de la "Planche à Trous"	129
3.2.9.- Test del "Plus-maze"	130
3.2.10.- Efecto sobre el sueño inducido por	
barbitúricos	132
3.2.10.1.- Dosis hipnótica	133
3.2.10.2.- Dosis infrahipnótica	134
3.2.11.- Actividad anticonvulsivante	134
3.2.11.1.- Antagonismo frente	
al Cardiazol	135

3.2.11.2.- Antagonismo frente	
a Estricnina	136
3.2.12.- Actividad anticolinérgica: Antagonismo	
frente a la Oxotremorina	137
3.2.13.- Antagonismo a dosis bajas	
de Apomorfina	140
3.2.14.- Actividad antidepresiva	142
3.2.14.1.- Antagonismo frente a la	
Tetrabenacina	143
3.2.14.2.- Antagonismo a dosis altas de	
Apomorfina	145
3.2.14.3.- Interacción con la Yohimbina	146
3.2.14.4.- Interacción con el 5-HTP	146
3.2.14.5.- Interacción con	
psicoestimulantes: D-anfetamina	148
3.2.14.6.- Modelo de depresión por	
desesperación comportamental:	
Test de Porsolt	150
3.2.15.- Actividad analgésica	151
3.2.15.1.- Efecto sobre las contracciones	
inducidas por Fenil-p-quinona:	
Test de Siegmund	152
3.2.15.2.- Test del Tail-flick	153
3.2.16.- Actividad antiinflamatoria: Efecto sobre	

el proceso inflamatorio inducido por Tetradecanoil-forbol-acetato (TPA)	154
3.3.- Resultados y discusión	160
3.3.1.- Tests generales de psicofarmacología	161
3.3.2.- Tests específicos de actividad antidepresiva	201
3.3.3.- Tests de actividad analgésica y antiinflamatoria	225
IV. CONCLUSIÓN	235
V. BIBLIOGRAFÍA	240

I. INTRODUCCIÓN

Es un hecho bien establecido que en el mundo desarrollado, los trastornos mentales, y entre ellos la depresión, son cada vez más frecuentes. Esta última se manifiesta como un estado de abatimiento moral y físico relacionado con el deterioro del humor. Las quejas iniciales de los pacientes deprimidos son a menudo físicas, asemejándose algunos síntomas a los de la ansiedad, como pueden ser dolor de cabeza, fatiga, insomnio, existiendo sin embargo síntomas somáticos diferenciales como anorexia, pérdida de peso, pérdida de interés, inactividad, disminución de la libido y en general un sentimiento de desaliento (Hollister, 1981).

La depresión en alguna de sus formas afecta a unos cien millones de personas en el mundo. Estimándose que una de cada cuatro personas presentará un trastorno mental a lo largo de su vida, y que aproximadamente un 22 % de la población general presenta episodios de depresión y ansiedad. En España, la morbilidad o incidencia viene a ser de un 3 a un 4 % de la población y se considera que el riesgo de padecer alguna depresión a lo largo de la vida es del 9 %.

No obstante, se reconoce que sólo la cuarta parte de los deprimidos reciben tratamiento, siendo la mayoría de ellos tratados exclusivamente por los médicos de cabecera y no, como sería deseable, por los psiquiatras, llegando a representar del 10 al 20 % de las consultas de un médico general. De hecho, la depresión, en la actualidad, está insuficientemente tratada, ya que en muchos casos no

se diagnostica adecuadamente como tal al no ser reconocida ni por el propio paciente (Kamerow, 1988; Klerman, 1989; Morand de Jouffrey, 1994).

A nivel clínico es importante valorar la gravedad de la depresión en toda su magnitud, y especialmente las tendencias suicidas de la persona enferma, ya que los atentados contra su propia vida y los accidentes son la causa más importante de la elevada mortalidad de los pacientes que padecen depresión: el 15 % de los deprimidos mueren por suicidio y más del 40 % de los suicidios realizados se deben a una depresión (Beskow, 1990). Además, según los últimos datos, se observa que las tendencias suicidas afectan más a los hombres (2 a 3 veces más que a las mujeres) y a las personas mayores (más del 40 % de los suicidas tienen más de 60 años)(Carretero, 1994; Joyce, 1994; Morand de Jouffrey, 1994).

Ha de considerarse además que fenómenos cada vez más frecuentes como la pobreza, marginación, alcoholismo, estrés, fracaso escolar, paro, entre otros factores, favorecen la aparición y el agravamiento de los trastornos mentales, y si bien todos los grupos de población son susceptibles de padecer trastornos depresivos alguna vez en la vida, se ha observado que existe mayor riesgo de padecerlos para las mujeres jóvenes y hombres de edad avanzada, clases socioeconómicas bajas, cuando existe enfermedad crónica y antecedentes familiares de trastornos afectivos (Klerman y Weissman,

1989; Beskow, 1990; Carretero, 1994; Joyce, 1994).

Antes de la década de los 50, la depresión era tratada con terapia electroconvulsiva y psicoterapia. Las ventajas presentadas por los fármacos antidepresivos cambian la práctica, y así actualmente la terapia farmacológica es la principal modalidad de tratamiento (Hollister, 1986), aunque no hay que descartar el tratamiento psicológico que ejerce efectos terapéuticos en pacientes con depresión moderada (Stravynski y Greenberg, 1992) .

A mediados de los años 50 se observó que la *Iproniacida* que estaba evaluándose como nuevo agente antituberculoso, parecía mejorar el humor en ciertos pacientes. Este hallazgo permitió descubrir que la *Iproniacida* era un potente inhibidor de la monoamino oxidasa (MAO) y que su acción sobre el enzima producía un aumento de los neurotransmisores en el SNC dando lugar a su efecto sobre el comportamiento. El siguiente avance importante en el tratamiento de la depresión ocurre en 1958 cuando la *Imipramina*, fármaco relacionado estructuralmente con las fenotiacinas y que estaba estudiándose como posible antipsicótico, resultó ser beneficioso en el tratamiento de los síntomas depresivos presentados por estos pacientes. Este descubrimiento permite el desarrollo posterior de un gran número de fármacos con una estructura química similar, a los que se ha denominado antidepresivos tricíclicos. Al final de la década de los 50, se disponía de dos tipos de fármacos con actividad antidepresiva, los

inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) y los antidepresivos tricíclicos (Fig. 1) (Benkert y Hippius, 1981; Klerman, 1984; Leonard, 1986; Ayd, 1991; Pletscher, 1991).

El uso de los IMAO disminuyó rápidamente debido a su hepatotoxicidad, y a que pueden producir crisis hipertensivas graves cuando interaccionan con compuestos que contienen tiramina (Tipton, 1989; Pinder, 1990).

Los antidepresivos tricíclicos se convirtieron por tanto en los fármacos más ampliamente usados en la clínica psiquiátrica. Sin embargo, éstos no están exentos de efectos secundarios y se observó que producían una variedad de efectos colaterales indeseables debido a su posibilidad de actuar sobre diferentes receptores: bloquean los receptores adrenérgicos, histamínicos y muscarínicos produciendo reacciones no deseadas como somnolencia, hipotensión ortostática y efectos anticolinérgicos entre otros.

La intensa búsqueda de nuevos fármacos antidepresivos que poseyeran menos efectos colaterales dió lugar a la aparición de los llamados antidepresivos de "segunda generación", como fueron el *Ipindol*, *Nomifensina*, *Bupropión*, *Maprotilina* y *Trazodona*, caracterizándose por ser un grupo químicamente heterogéneo y poseer diferentes modos de acción, pero resultaron ser equiefectivos como antidepresivos. Son compuestos con un principio de acción más rápido, con menos efectos anticolinérgicos, más seguros en caso de sobredosis y

con menor cardiotoxicidad (Blackwell, 1981b; Lemberger et al., 1985; Hollister, 1986).

A mediados de la década de los 70 van a desarrollarse nuevos compuestos aún más selectivos que actúan sobre el sistema serotoninérgico sin afectar a la neurotransmisión noradrenérgica. Aparecen fármacos no tricíclicos que dan lugar a un nuevo grupo de antidepresivos a los que se denomina "bloqueantes específicos de la recaptación de serotonina", encontrándonos en esta clase fármacos como la *Fluoxetina*, *Zimelidina* y *Fluvoxamina*. La mayor ventaja de estos compuestos es que presentan un perfil de efectos colaterales más favorable, y claramente diferente del mostrado por los antidepresivos tricíclicos clásicos: parecen tener escasos o nulos efectos anticolinérgicos, y carecer de cardiotoxicidad, siendo su principal efecto secundario las molestias gastrointestinales (Lemberger et al., 1985).

También en los últimos años se han desarrollado inhibidores selectivos y reversibles de la MAO tipo A (RIMA), como la *Moclobemida* y la *Broferamina*, que han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la depresión, presentando menos efectos adversos (hepatotoxicidad, crisis hipertensivas) que los IMAO clásicos, lo que ha supuesto un resurgimiento del uso de los inhibidores de la MAO en el tratamiento de la depresión (Riederer et al., 1988; Bieck et al., 1993).

Sin embargo y a pesar del gran esfuerzo investigador llevado a cabo, ninguno de los nuevos fármacos antidepresivos ha proporcionado

la solución ideal ya que no han mejorado ni la eficacia limitada ni el retraso en el inicio de la acción de los antidepresivos clásicos. Además, al estar basados en conceptos tradicionales del modo de acción es poco probable que ofrezcan mejoras sustanciales en la relación beneficio/riesgo. Así, algunos de ellos han sido retirados del mercado por producir severas reacciones adversas, como la *Zimelidina* y la *Nomifensina* que producen reacciones neurológicas y hematológicas severas, respectivamente (Pinder, 1990; Pinder y Wieringa, 1993).

El antidepresivo ideal deberá ofrecer una eficacia más amplia, es decir, beneficiar a una mayor proporción de pacientes, establecer su acción de forma más rápida, disminuir sus efectos colaterales y aumentar su seguridad en caso de sobredosis. Esta tercera generación de compuestos surgirá probablemente de una proposición mecanística diferente de las actuales (Pinder, 1990; Pinder y Wieringa, 1993).

En esta amplia búsqueda de nuevos fármacos antidepresivos aparece un nuevo compuesto, la *Tianeptina* (Fig. 1), un antidepresivo de estructura tricíclica con un particular modo de acción, ya que a diferencia de los antidepresivos tricíclicos clásicos, aumenta la recaptación de serotonina. Los estudios comportamentales experimentales han demostrado que es activo en la mayoría de los test utilizados para detectar actividad antidepresiva, y en los ensayos clínicos se ha mostrado tan efectivo como la *Imipramina*, *Amitriptilina*, *Viloxacina* y *Nomifensina* en el tratamiento de la depresión no psicótica

(Kato y Weitsch, 1988).

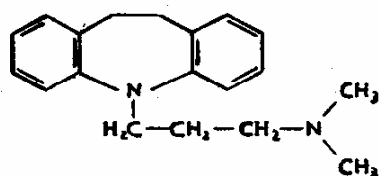
Estas especiales características de la *Tianeptina* y su sorprendente mecanismo de acción, opuesto al de la mayoría de los antidepresivos clásicos, nos ha movido a preparar otros nuevos agentes antidepresivos tomando como base las variadas posibilidades de modificación molecular a que se presta su estructura de dibenzo [1,2] tiazepina-S-S-dióxido, al objeto de aumentar su eficacia y disminuir sus efectos secundarios. Entre las diferentes posibilidades se ha elegido la sustitución isóstera de un anillo de benceno por otro de tiofeno que anteriormente ha dado lugar a compuestos farmacológicamente activos. Por otro lado, se han introducido modificaciones que atañen al cambio selectivo de los sustituyentes del sistema tianeptínico por otros que están presentes en diferentes estructuras moleculares de comprobada actividad psicótropa y a la inclusión en dicho sistema de otro anillo heterocíclico como el pirazol (Díaz Martín, 1991).

Se ha observado que la saturación de uno o ambos anillos aromáticos de la estructura de los antidepresivos tricíclicos no tiene un efecto significativo sobre la captación de la serotonina, pero reduce la captación de noradrenalina. Esto justifica la sustitución de un anillo de benceno por otro de tiofeno o pirazol, de menor aromaticidad, lo que podría dar lugar a una mayor selectividad de los nuevos sistemas heterocíclicos obtenidos sobre la captación de serotonina.

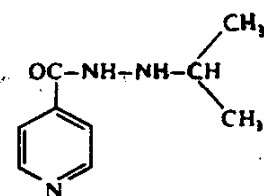
Además, las cadenas laterales introducidas son propias de

antidepresivos clásicos y el agrupamiento aminoetoxiimino se encuentra tanto en antidepresivos tricíclicos como en el inhibidor de la recaptación de serotonina *Fluoxamina*.

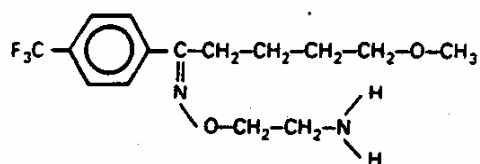
Todo esto justifica la síntesis y estudio de nuevos compuestos tricíclicos cuyo denominador común es la sustitución de uno de los anillos bencénicos del sistema dibenzo[2,1]tiazepina por otro heterociclo, tiofeno o pirazol (Díaz Martín, 1991).



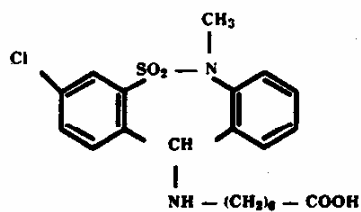
Imipramina



Iproniacida



Fluvoxamina



Tianeptina

Figura 1. Estructura química de algunos fármacos antidepresivos

II. PARTE TEÓRICA

2.1.- DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LOS ESTADOS DEPRESIVOS

Las depresiones pueden definirse como trastornos psíquicos, habitualmente recurrentes, que cursan con una alteración del humor básico con tendencia a la tristeza, a menudo acompañada de ansiedad, a las que pueden añadirse además, otros síntomas psíquicos del tipo de inhibición, sensación de vacío, desinterés general, disminución de la comunicación y del contacto social, alteraciones del apetito (más frecuente la anorexia), del sueño (insomnio tardío), agitación o enlentecimiento psicomotor, sentimientos de culpa y de incapacidad, ideas de muerte e incluso intentos de suicidio... así como síntomas somáticos diversos (Ballús, 1992; Carretero, 1994).

La clasificación de los estados depresivos es en la actualidad confusa debido a la existencia de importantes lagunas en el conocimiento de la etiopatogenia de los trastornos mentales. Para clasificarla se han utilizado términos como *primaria* y *secundaria* o *endógena* y *reactiva*, según el cuadro depresivo aparezca sin ningún motivo externo, o asociado a una causa concreta. Asimismo, también se ha denominado como *agitada* o *retardada* atendiendo a los efectos motores. Mientras que en base a los síntomas comportamentales se ha clasificado como *neurótica* o *psicótica*; y según el grado de severidad que presente se clasifica en *depresión mayor* y *menor*. Otra forma de agrupar

los diferentes tipos de depresión podría ser: *depresión reactiva*, que suele ser la más frecuente, consecuencia de situaciones adversas de la vida; *depresión endógena* en la que si bien la causa no es conocida, sí tiene una base bioquímica y frecuentemente ocurre en una determinada época de la vida; y la *depresiones asociadas a los desordenes maniaco-depresivos*. Asimismo, más recientemente se introduce el término de depresión *unipolar* y *bipolar*, según se manifieste sólo como cuadro depresivo o cuando se alternen estados depresivos con episodios de manía. La manía representa casi exactamente el extremo opuesto de la depresión y se caracteriza por actitudes exultantes, entusiasmo no relacionado con las circunstancias y confianza excesiva en sí mismo (Hollister, 1981).

Actualmente la depresión es diagnosticada según la revisión de 1987 del *Manual Estadístico y Diagnóstico de los Trastornos Mentales* (Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-III-R), bajo las categorías de *trastorno depresivo*, el cual incluye depresión mayor o unipolar (episodio único o recurrente), distimia y trastorno depresivo no específico, y *trastorno bipolar*, que incluye los subtipos trastorno bipolar depresivo, maniaco o mixto, ciclotimia y trastorno bipolar no específico (Cuadro 1) (Potter et al., 1991; Angst y Ernst, 1993; Angst, 1994).

Con todo, sigue existiendo bastante confusión terminológica y categorías diagnósticas como "depresión neurótica" o "depresión

atípica", que son susceptibles de interpretarse de forma muy distinta (Farmer y McGuffin, 1989; Klerman, 1989; Asnis et al., 1995).

Cuadro 1. Clasificación de los trastornos del estado de ánimo según el DSM-III-R

<p><u>Trastornos mentales orgánicos con estado de ánimo deprimido</u></p> <p>Por demencia tipo Alzheimer</p> <p>Por uso de sustancias psicoactivas</p> <p>Otros trastornos somáticos</p> <p><u>Trastornos Bipolares</u></p> <p>Trastorno bipolar</p> <p>Mixto</p> <p>Maníaco</p> <p>Depresivo</p> <p>Ciclotimia</p> <p>Trastorno bipolar no especificado</p> <p><u>Trastornos depresivos</u></p> <p>Depresión mayor</p> <p>Episodio único</p> <p>Recurrente</p> <p>Distimia</p> <p>Trastorno depresivo no especificado</p>

2.2.- ETIOLOGÍA DE LOS ESTADOS DEPRESIVOS

2.2.1.- Factores genéticos

Diferentes estudios han indicado la existencia de algún factor genético que predispone a la depresión. Esto implicaría la existencia de marcadores genéticos que podrían ser usados para predecir la respuesta al tratamiento. Algunos estudios sugieren que si un paciente responde bien a un determinado tipo de tratamiento, es muy probable que otros miembros de la misma familia también respondan (Tipton, 1989).

Si hay una anomalía genética asociada con la vulnerabilidad a los desórdenes afectivos como la depresión o la manía, es posible que tal predisposición genética esté reflejada en una síntesis de enzimas anormales implicados en la formación o metabolismo de los neurotransmisores que han sido relacionados con la etiología de la enfermedad (Leonard, 1986).

En este sentido, se han realizado numerosos estudios intentando determinar una transmisión genética a través de las diferencias presentadas por estas enzimas en pacientes deprimidos y sus familiares, sin embargo los resultados obtenidos no parecen ser uniformes. Así, de los tres enzimas estudiados, la MAO (Monoaminoxidasa) plaquetaria y plasmática, la COMT (Catecol-O-metiltransferasa) eritrocitaria y la DBH (Dopamina-β-hidroxilasa), sólo

se ha encontrado que la actividad COMT eritrocitaria pudiera ser un posible marcador genético para los trastornos afectivos en las poblaciones estudiadas (Gershon, 1982).

En diversos estudios familiares realizados por diferentes grupos investigadores, se encontró que los familiares de pacientes que manifestaban síntomas de manía y depresión (bipolares) mostraban más enfermedades afectivas que los de los pacientes con otro tipo de depresión (unipolares). De esta forma, entre los hermanos de pacientes con depresión bipolar, se estimó en 20.7 % el riesgo de morbilidad de la enfermedad bipolar, mientras que el riesgo de morbilidad de la enfermedad unipolar en el mismo grupo fue sólo del 0.4 %. Entre los hermanos de depresivos unipolares, el riesgo de morbilidad de la depresión bipolar fue del 0.5 %, mientras que de la enfermedad unipolar fue del 12.6 %. Por tanto, ambos tipos parecen presentar un factor hereditario, si bien existe una pequeña herencia cruzada entre ellos (Rang y Dale, 1992).

De igual forma los estudios realizados con gemelos sugieren la existencia de un factor hereditario en la depresión, siendo los desórdenes bipolares los que se transmiten genéticamente con más frecuencia, disminuyendo la influencia genética cuando son considerados los desórdenes unipolares (Mackinnon y Mitchell, 1994).

Además pudo observarse que alrededor del 59 % de los pacientes

bipolares, cuyo primer episodio fue calificado de manía, eran mujeres. La preponderancia de las mujeres en este trastorno, sugirió una transmisión dominante relacionada con el cromosoma X. Posteriores investigaciones han demostrado que también existe transmisión padre-hijo, por lo que puede postularse un síndrome clínico que puede ser transmitido en algunas familias por medio de la unión al cromosoma X y en otras familias sin esta unión (Winokur, 1982; Mackinnon y Mitchell, 1994).

2.2.2.- Teorías monoaminérgicas

La existencia de un trastorno bioquímico causante de la depresión se empezó a sospechar cuando estuvo clara la naturaleza hereditaria de la depresión.

La principal teoría bioquímica que se ha formulado es la hipótesis de las monoaminas, la cual sugiere que los estados depresivos son el resultado de una deficiencia funcional en la transmisión monoaminérgica (noradrenalina y/o serotonina) en el sistema nervioso central (Figuras 2 y 3).

Esta hipótesis aminérgica surge como resultado de una serie de observaciones. Por un lado, la observación de que los pacientes tratados con *Reserpina*, que produce el vaciamiento de los gránulos de almacenamiento de serotonina, noradrenalina y dopamina,

desarrollaban síntomas de depresión. Por otra parte, las acciones de las principales clases de fármacos conocidos para aliviar la depresión en el hombre se explicaban en términos de sus acciones sobre el transporte o inactivación de la noradrenalina o serotonina en el cerebro.

El descubrimiento de que algunos de los metabolitos de la noradrenalina y/o serotonina estaban disminuídos en el fluído cerebro espinal y en la orina de pacientes severamente deprimidos y que el principal metabolito de la noradrenalina estaba aumentado en la orina de los maníacos, ayudó a consolidar la hipótesis aminérgica de la depresión. Según esto, la depresión podría atribuirse a una deficiencia de noradrenalina y/o serotonina en el cerebro, mientras que la manía se debía a una hiperactividad noradrenérgica central (Van Praag, 1983; Leonard, 1986; López-Ibor, 1988; Meltzer, 1989).

No obstante, aunque hay cambios en los niveles de monoaminas y en la velocidad de renovación de éstas que van asociados a la acción antidepressiva, no se puede afirmar que éste constituya el mecanismo por el que se produce el efecto terapéutico. De hecho, existen varias deficiencias en la hipótesis aminérgica. Así, por un lado, se observa un retardo temporal entre los efectos bioquímicos y farmacológicos de los antidepressivos, que se producen en minutos, y su efecto terapéutico, que tarda aproximadamente dos semanas en aparecer. Esto sugiere que los cambios adaptativos secundarios en el cerebro, en lugar del efecto

farmacológico primario, pueden ser importantes en la producción del progreso clínico. Por otro lado, existen algunos fármacos que bloquean la captación de noradrenalina y no tienen eficacia antidepressiva (anfetamina y cocaína). Además, existen algunos fármacos con eficacia clínica que no son ni IMAO ni bloquean la recaptación de aminas como es el caso del *Iprindol* y la *Mianserina* (Smith y Hollengsworth, 1989; Gurpegui et al., 1990).

Estas insuficiencias de la hipótesis monoaminérgica desplazaron el interés desde los fenómenos de la recaptación, liberación y metabolismo de aminas, hacia los mecanismos de activación y respuesta, centrando la investigación sobre los receptores (Stahl, 1984; Meana y García-Sevilla, 1990).

El fenómeno de desensibilización del receptor β adrenérgico tras el tratamiento crónico con antidepressivos permitió justificar el retraso en la aparición de los efectos terapéuticos e hizo sospechar un incremento de los receptores β adrenérgicos cerebrales en la depresión endógena (Meana y García-Sevilla, 1990).

Los cambios observados tras el tratamiento crónico con antidepressivos han llevado hacia la hipótesis de que en las enfermedades afectivas están implicados cambios en la sensibilidad de importantes receptores cerebrales. Según esto, la depresión estaría asociada a una supersensibilidad de algún o algunos tipos de

receptores, mientras que la manía se explicaría a través de una desensibilización de los mismos (Richelson, 1984; Stahl, 1984).

Vamos a desarrollar a continuación estos estudios con más detalle.

a.- Estudios bioquímicos

Muchos grupos investigadores han medido las concentraciones en el fluido cerebroespinal (FCE) del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), principal metabolito de la serotonina (5-HT), como un indicativo del recambio de 5-HT cerebral. Aunque la mayoría de los estudios muestran que la concentración de 5-HIAA en el FCE de pacientes deprimidos es menor que la de sujetos sanos utilizados como control, otros no han podido demostrar esta disminución (Åsberg y Måtensson, 1993; Charney et al., 1994).

No obstante, numerosos estudios han encontrado una distribución bimodal de las concentraciones de 5-HIAA en el FCE de pacientes deprimidos, sugiriendo la existencia de un subgrupo bioquímico de pacientes caracterizado por una concentración de 5-HIAA más baja, los cuales presentaban una forma más severa de depresión, y tenían una mayor incidencia de tentativas de suicidio siendo además de una naturaleza más violenta, que los que tenían unos niveles de 5-HIAA más cercanos a la normalidad (Asberg et al., 1976;

Leonard, 1989a; Siever et al., 1991; Grahame-Smith, 1992). Si este es el caso, es razonable que los pacientes que pertenezcan a este subgrupo reaccionen diferente al tratamiento con fármacos que afectan las neuronas serotoninérgicas.

Algunos estudios han utilizado el *Probenecid* para estudiar el recambio de 5-HIAA en el FCE, ya que éste bloquea el transporte del metabolito fuera del FCE y por tanto se acumula. Siguiendo esta técnica, se ha concluido que la acumulación de 5-HIAA en el FCE después de la administración de *Probenecid* es menor en pacientes deprimidos que en sujetos normales (Bowers, 1972; Goodwin y Post, 1973; Van Praag et al., 1973; Leonard, 1986, 1989a). Esto puede interpretarse como que la síntesis cerebral de serotonina está reducida en pacientes deprimidos (Coppens y Swade, 1988; Grahame-Smith, 1992).

De forma similar, existe una gran variedad de estudios clínicos sobre la concentración en el FCE y la orina del MHPG (3-metoxi 4-hidroxifenilglicol), metabolito principal de la noradrenalina. Los primeros estudios describen que algunos pacientes deprimidos tenían niveles de excreción urinaria de MHPG por debajo de los niveles normales, relacionándose este hecho principalmente con la depresión endógena (Mass et al., 1973; Leonard, 1986, 1989a). Sin embargo, hay que tener en cuenta que factores como la cantidad de ejercicio, la dieta,

la fluctuación circadiana en la actividad noradrenérgica central también contribuyen a los cambios en el MHPG urinario y ello no está relacionado con los síntomas de la depresión (Leonard, 1986). Por lo que se ha puesto en duda la relevancia de los estudios urinarios de MHPG para el entendimiento de la etiología de la depresión.

Por tanto, aunque los estudios en el FCE y de los metabolitos urinarios pueden ser indicativos de un desarreglo en la transmisión aminérgica central, por sí solos no ofrecen una verificación de la hipótesis aminérgica de la depresión.

Otra forma de probar la participación de aminas biógenas en la etiología de la depresión viene dada por el análisis *post mortem* del material cerebral de suicidas (pacientes depresivos o maníacos).

Entre los diferentes estudios realizados, unos muestran una disminución en la concentración cerebral de 5-HT y de su principal metabolito 5-HIAA en el tejido cerebral *post mortem* de suicidas, mientras que otros estudios no han podido confirmar este hallazgo (Grahame-Smith, 1990).

Sin embargo, hay que tener en cuenta que existen dificultades en la interpretación de los datos obtenidos de dichos estudios. Entre estos problemas tenemos: el efecto de los cambios *post mortem* en la proporción del metabolismo de los neurotransmisores; la presencia de fármacos que afectan el metabolismo de las aminas implicadas (alcohol,

antidepresivos...); la dificultad para encontrar controles adecuados y que el diagnóstico de la víctima del suicidio sea preciso (si bien se considera que la depresión es la principal causa de suicidio)(Leonard, 1986, 1989).

b.- Estudio sobre receptores

Los numerosos problemas de interpretación de los estudios *post mortem* de los valores de las aminas y de sus metabolitos han fomentado el trabajo sobre los receptores. Así, se han estudiado los diferentes receptores que pueden estar implicados en la etiología de la depresión, tanto noradrenérgicos como serotoninérgicos.

Algunos estudios demostraron que la densidad de los receptores α_2 de las membranas de las plaquetas de pacientes deprimidos estaba disminuida. Sin embargo, otros han demostrado un aumento de la densidad de los receptores α_2 en la membrana plaquetaria de pacientes deprimidos no tratados y que tras un tratamiento efectivo con antidepresivos tricíclicos los valores retornaban a la normalidad (García-Sevilla et al., 1981, 1990; Stahl, 1984; Leonard, 1986). Así la hipótesis de un incremento de receptores α_2 en la depresión endógena ha sido confirmada en cerebro humano *post mortem*, utilizando *Clonidina* como marcador del receptor, lo que proporciona un soporte adicional para la hipótesis que sugiere que la depresión endógena está relacionada con una supersensibilidad de los α_2 adrenoreceptores (Meana y García-

Sevilla, 1987, 1990).

La variación en los resultados obtenidos en los diferentes estudios puede explicarse por la población heterogénea de pacientes usados, las diferencias en las técnicas empleadas para cuantificar la densidad de los adrenoceptores, los posibles efectos de la fluctuación circadiana sobre los cambios en la sensibilidad del receptor, y por la variación en el estado nutricional de los pacientes durante las diferentes fases del estudio (se ha observado que las concentraciones plasmáticas de NA en pacientes malnutridos con anorexia nerviosa son más bajas que los controles, asociándose esta disminución con un aumento en la densidad de adrenoceptores α_2 plaquetarios) (Leonard, 1994).

Por otro lado, los estudios realizados sobre los receptores β adrenérgicos en tejidos periféricos, tales como linfocitos y leucocitos, procedentes de pacientes con depresión han presentado resultados contradictorios. Unos autores encuentran un descenso en el número de adrenoceptores β y en las respuestas del AMPc a la *Isoprenalina* en pacientes deprimidos (Stahl, 1984; Siever, 1987), mientras que otros autores encuentran que la densidad de los β receptores en la membrana de los linfocitos está ligeramente aumentada en pacientes deprimidos no tratados (Leonard, 1986).

Tras la administración crónica de antidepresivos, se observó una disminución de la acumulación de AMPc inducida por catecolaminas,

efecto mediado por receptores β adrenérgicos (Vetulani y Sulser, 1975; Meana y García-Sevilla, 1990).

La cuantificación posterior de receptores permitió demostrar que la atenuación con los antidepresivos de la respuesta a la noradrenalina podía deberse a un descenso en la densidad de los β receptores (Banerjee et al., 1977; Sarai et al., 1978; Van Praag, 1983). Esto hizo pensar en la posibilidad de un incremento de los receptores β cerebrales en la depresión y valoraciones posteriores en cerebros humanos *post mortem* de suicidas han confirmado este aspecto (Mann et al., 1986; Meana y García-Sevilla, 1990).

Además de la disminución en la densidad de los receptores β adrenérgicos, el tratamiento antidepresivo crónico produce una disminución de la densidad y la función de los receptores serotoninérgicos 5-HT₂ (Sugrue, 1983; Garattini y Samanin, 1988). Así, se estudió el número y afinidad de los receptores serotoninérgicos en los cerebros de suicidas, encontrándose un aumento en los receptores 5-HT₂ en el cortex frontal, pero no de los receptores 5-HT₁ (Stanley y Mann, 1983; López-Ibor, 1988; Leonard, 1989a). Otros estudios, sin embargo, no han podido demostrar ningún cambio significativo en el número de receptores 5-HT₂ en el cerebro de suicidas depresivos (Grahame-Smith, 1992).

Se sabe, además, que existen en el cerebro y las plaquetas

lugares de unión específicos de reconocimiento para antidepresivos marcados isotópicamente, sobre todo para la *Imipramina*. Estos "receptores" para la *Imipramina* están directamente acoplados al sistema de transporte de serotonina en la terminación presináptica, y existe una correlación directa entre la potencia de los antidepresivos clásicos para desplazar la fijación específica de ^3H -*Imipramina* y su potencia para bloquear la recaptación de serotonina (Del Río, 1992). Algunos investigadores han demostrado un descenso en los lugares de unión a la *Imipramina* en plaquetas de pacientes deprimidos, pudiendo predecir este descenso una respuesta favorable a fármacos antidepresivos que potencian la transmisión serotoninérgica: la disminución de la densidad de los "receptores" imipramínico puede ser considerada, por tanto, un marcador biológico potencial en ciertos tipos de depresión (Innis et al., 1987; Maj et al., 1987; Ellis et al., 1992). No obstante, otros investigadores no han encontrado cambios o incluso han visto un incremento de la densidad de los lugares de unión a la *Imipramina* (Leonard, 1994). A estas discrepancias observadas es probable que contribuyan tanto las diferentes variables clínicas y experimentales que existen en los distintos estudios efectuados, como el método utilizado para el aislamiento y preparación de las membranas plaquetarias o el tiempo transcurrido antes de la toma de sangre en los pacientes que han estado sometidos a terapia antidepresiva: es necesario al menos un

período de cuatro semanas para asegurar que los cambios en la fijación de *Imipramina* en las plaquetas no están afectados por los antidepresivos administrados a los pacientes (Mellerup et al., 1990). Además se ha encontrado que la presencia o ausencia de iones sodio afecta la capacidad del fármaco para desplazar la fijación específica de ^3H -*Imipramina*, sugiriéndose que los receptores que tendrían importancia para el estudio del transporte de serotonina en los pacientes depresivos serían los receptores de *Imipramina* dependientes de sodio o bien utilizar un ligando más específico para el transporte de serotonina (como la ^3H -*Paroxetina*)(Hrdina, 1989).

c.- Estudios neuroendocrinos

Está bien establecido que la enfermedad depresiva está asociada con anormalidades en la función endocrina (Cowen, 1989). Es sabido que las neuronas hipotalámicas que controlan la función hipofisaria reciben aferencias noradrenérgicas y serotoninérgicas, las cuales controlan la descarga de estas células y de esta forma regulan la secreción de las hormonas hipofisarias como la hormona adrenocoticotropa (ACTH), la prolactina o la hormona del crecimiento (Cowen, 1993).

Estudios clínicos han demostrado que en pacientes deprimidos se produce una hipersecreción de cortisol, la cual no es suprimida por la

administración de una dosis única de *Dexametasona* (esteroide sintético). Esta observación ha permitido el desarrollo del test de supresión de *Dexametasona* (DST), usado ampliamente como test bioquímico para confirmar el diagnóstico de depresión: está considerado indicador de la depresión endógena grave, normalmente con resultados clínicos pobres (Lu et al., 1988; Stokes et al., 1991). Si bien la mayoría de las investigaciones asocian esta hipercortisolemia con un aumento en la actividad noradrenérgica en el hipotálamo, no se puede descartar la posibilidad de que el defecto primario esté en una hiperactividad del eje adrenal-pituitario-hipotalámico (la hipersecreción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) puede ocasionar la hipercortisolemia encontrada en la depresión). La respuesta a estas consideraciones queda aún por resolver (Brown et al., 1994; Michelson y Gold, 1994; Heuser et al., 1994).

Además de los cambios en la secreción de cortisol en pacientes deprimidos, también se han observado anormalidades con respecto a la hormona del crecimiento (GH), encontrándose que la respuesta de la GH a la *Clonidina* está atenuada en pacientes deprimidos, probablemente por un defecto en la respuesta mediada por los adrenorreceptores α_2 postsinápticos (Cowen, 1989; Leonard, 1989a).

Por otro lado, se ha observado una elevación de los niveles de prolactina tras la administración de inhibidores de la recaptación de la

serotonina, antidepresivos tricíclicos e IMAOs, probablemente debido a aumento de la sensibilidad de los receptores 5-HT postsinápticos (Potter et al., 1988; Maes et al., 1989; Grahame-Smith, 1992; Levy y Van de Kar, 1992).

Si bien algunos autores han encontrado una correlación entre la recuperación de la depresión y el aumento en los niveles de prolactina y la hormona del crecimiento, otros no (Leatherman et al., 1993). De hecho, algunos investigadores sugieren que los pacientes depresivos presentan diferentes tipos de respuestas neuroendocrinas anormales, dependiendo de si sufren o no pérdida de peso severa durante la enfermedad depresiva (Curzon, 1988; Deakin et al., 1990). Es difícil, por tanto, establecer si estos cambios reflejan un daño específico de la neurotransmisión monoaminérgica o una anomalía neuroendocrina más general, aunque las investigaciones realizadas hasta la fecha sugieren como más probable la primera de las suposiciones (Deakin et al., 1990; Grahame-Smith, 1992).

En resumen, existen bastantes pruebas para sugerir que las monoaminas son de algún modo importantes en la depresión y que básicamente la teoría de las monoaminas es correcta. Sin embargo, hay algunas inconsistencias, como es el hecho de que los fármacos antidepresivos poseen un efecto terapéutico retardado, que coincide en

el tiempo con una inhibición aparente en lugar de la facilitación de la transmisión monoaminérgica, o el que algunos antidepresivos de eficacia clínica parecen carecer de acciones que pudieran activar la transmisión monoamínica.

Muchos autores reconociendo estas lagunas, han propuesto mecanismos más complicados que un simple déficit de transmisiones, y han recurrido a la dopamina, la acetilcolina y los péptidos en sistemas cuidadosamente equilibrados en intentos de buscar una explicación satisfactoria para todos los hechos (Benkert et al., 1992; Pinder y Wieringa, 1993; Davis y Boulton, 1994).

Con respecto a la posible implicación de la dopamina (DA), si bien la mayoría de los trabajos se centran en los sistemas noradrenérgicos y serotoninérgicos, se ha postulado, para ciertos subtipos de depresión, una reducción funcional de la actividad dopaminérgica. Así, se han observado en diversos estudios niveles bajos de ácido homovanílico (HVA) en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con depresión inhibida, correlacionándose estos niveles bajos de HVA con el grado de retraso psicomotor. Además, se han encontrado efectos antidepresivos para agonistas dopaminérgicos directos e indirectos, tales como *L-Dopa*, *Metilamfetamina* y *Bromocriptina*, así como para antidepresivos que bloquean la recaptación de la DA, como el *Bupropión* y la *Nomifensina* (Rudorfer et al., 1984; Montgomery, 1989; Benkert et al., 1992).

Por otro lado, el tratamiento prolongado con antidepresivos tricíclicos produce hipersensibilización de los receptores DA postsinápticos en el sistema mesolímbico (pero no en el cuerpo estriado) y reduce la sensibilidad de los receptores DA presinápticos o somatodendríticos (Sugrue, 1983; Leonard, 1986; Gurpegui et al., 1990). No obstante, no está claro si estos cambios son atribuibles al efecto directo de los antidepresivos sobre el receptor dopamínico, o bien son debidos a un efecto indirecto como consecuencia de su facilitación de la actividad noradrenérgica y/o serotoninérgica central. De hecho numerosos trabajos han encontrado interacciones anatómicas y funcionales entre los sistemas serotoninérgico y dopaminérgico, sugiriéndose que la serotonina ejerce una acción inhibitoria sobre la función dopaminérgica. Así, se observó que antagonistas serotoninérgicos (como la *Ciprohetadina*) aumentan las acciones mediadas por la DA, mientras que fármacos SSRI (como *Paroxetina*) disminuyen dichas acciones (Goodman et al., 1990; Brown et al., 1994). Por tanto, será necesario conocer mejor las interacciones entre los trastornos funcionales de los sistemas noradrenérgico, serotoninérgico y dopaminérgico para entender los diferentes tipos de desórdenes depresivos que existen.

También han sido implicados en la patofisiología de la depresión los ritmos circadianos, debido a algunas características clínicas

observadas en esta enfermedad, como el despertar más temprano por la mañana, la variación del humor diurna, los modelos estacionales de reaparición, y la ciclicidad global del desorden visto en algunas depresiones (Rosenthal et al., 1984; Wehr, 1989). Recientemente, con la introducción de los desordenes afectivos estacionales en la DSM-III-R y con el desarrollo de nuevas formas de tratamiento como la fototerapia, ha habido un creciente interés en los trastornos de los biorritmos en la depresión (Joseph-Vanderpool y Rosenthal, 1988; Rosenthal, 1988; Stumpf y Privette, 1989). Deberán tenerse en cuenta estas perturbaciones en los ritmos circadianos en investigaciones futuras si se quiere dibujar un cuadro más completo de la patogénesis de la depresión (Brown et al., 1994).

No obstante, la manipulación farmacológica de la transmisión monoamínica es la aproximación con más éxito que existe en la actualidad.

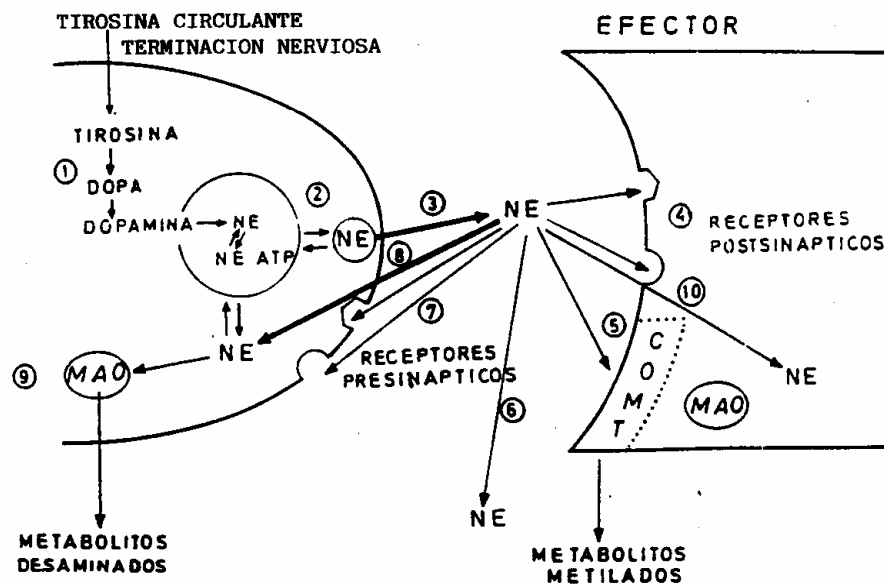


Figura 2. Neurotransmisión Noradrenérgica: 1) Biosíntesis del neurotransmisor, proceso bloqueado por la alfa metil-p-tirosina, 2) Almacenamiento, proceso interferido por reserpina y benzoquinolizinas, 3) Liberación, proceso favorecido por amfetamina y tiramina e inhibido por guanetidina, 4) Interacción con los receptores postsinápticos α y β , 5) Inactivación por catecol-O-metil transferasa, 6) Difusión a la circulación general, 7) Interacción con los receptores postsinápticos, 8) Incorporación neuronal, proceso inhibido por cocaína, amfetamina, antidepresivos tricíclicos, fenotiacinas, 9) Inactivación intraneuronal por monoaminoxidasa (MAO), proceso bloqueado por los inhibidores de monoaminoxidasa (MAOI), 10) Incorporación extraneuronal, proceso bloqueado por los corticoides.

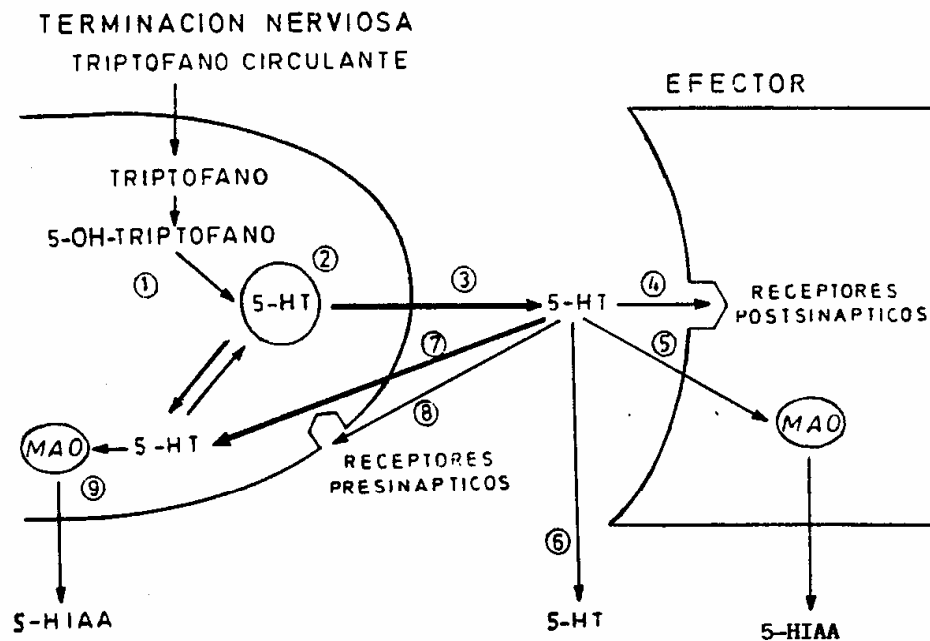


Figura 3. Neurotransmisión serotoninérgica: 1) Biosíntesis de serotonina, proceso inhibido por p-clorofenilalanina, 2) Almacenamiento, proceso inhibido por la reserpina y benzoquinolizinas, 3) Liberación, 4) Interacción con los receptores, proceso interferido por ciproheptadina, metisergida y pizotifeno, 5) Incorporación extraneuronal, 6) Difusión a la circulación general, 7) Incorporación a la terminación nerviosa proceso interferido por diversos fármacos antidepresivos, 8) Interacción con receptores presinápticos, 9) Degradación intraneuronal por monoamino-oxidasa (MAO), proceso inhibido por los IMAO.

2.3.- CLASIFICACIÓN DE FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS

Desde el punto de vista clínico, podemos definir como fármaco antidepresivo a aquel que muestra una eficacia significativamente superior al placebo en el tratamiento de la depresión con melancolía.

Un fármaco antidepresivo debe caracterizarse con respecto al placebo por lograr un:

- Tratamiento eficaz de la melancolía.
- Porcentaje significativamente superior de remisiones del cuadro.
- Persistencia del efecto terapéutico durante un período mínimo para diferenciarlos de los fármacos estimulante (Salvador, 1990).

En función del mecanismo de acción podemos clasificar a los fármacos antidepresivos en:

a.- Inhibidores de la recaptación de aminas biógenas:

- Antidepresivos tricíclicos (*Imipramina, Amitriptilina*)
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (*Fluoxetina*)

b.- Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO):

- IMAO no selectivos (*Fenelcina, Tranicilpromina*)
- IMAO selectivos (*Clorgilina, Deprenilo*)

c.- Antidepresivos atípicos: Mecanismo de acción diferente

(*Mianserina, Iprindol*).

Dada la aparición de fármacos inhibidores de la recaptación de

aminas cuyas estructuras químicas son cada vez más heterogéneas y alejadas de la estructura tricíclica inicial de la *Imipramina*, dentro de este grupo de fármacos se hace una división entre antidepresivos de primera y de segunda generación.

a.- Antidepresivos tricíclicos de primera generación:

- Derivados Dibenzoacepina: *Imipramina, Clomipramina, Desipramina*
- Derivados Dibenzocicloheptano: *Amitriptilina, Nortriptilina*
- Derivados Dibenzoxepina: *Doxepina*
- Derivados Dibenzodiacepina: *Dibencepina*

b.- Antidepresivos de segunda generación:

- Antidepresivos tricíclicos: *Lofepramina, Amineptina, Amoxapina*
- Antidepresivos tetracíclicos: *Maprotilina, Pirlindol*
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina:
Fluoxetina, Fluvoxamina, Zimelidina, Paroxetina
- Otros: *Viloxacina*.

En lo que se refiere a los fármacos antidepresivos inhibidores de la monoaminoxidasa, estos pueden ser no selectivos, o presentar una cierta selectividad de acción sobre uno de los isoenzimas de la MAO.

Los IMAOs no selectivos presentan una acción irreversible al destruir el enzima, requiriéndose entre 7 y 14 días una vez ha cesado el fármaco, para resintetizarse. Según su estructura química pueden clasificarse en dos grupos:

- IMAOs hidracínicos: *Fenelcina, Iproniacida*

- IMAOs no hidracínicos: *Tranilcipromina*.

Como está bien demostrado, existen dos formas de MAO. La MAO A con preferencia de sustrato por la NA y la 5-HT, y es el blanco de los IMAO antidepresivos, y la MAO B que presenta preferencia de sustrato por la feniletilamina, actuando ambas enzimas sobre la dopamina. A partir de estos conocimientos se ha intentado desarrollar fármacos que inhibieran de manera relativamente específica ambas formas de enzima y así, los IMAOs selectivos pueden clasificarse según el isoenzima sobre el que actúan en:

- IMAO tipo A: *Clorgilina*

- IMAO tipo B: *Deprenilo* (que si bien no se utiliza como antidepresivo es de utilidad en el tratamiento del parkinsonismo).

Se ha observado que sólo la *Clorgilina* es efectiva como antidepresivo. Esta aparente selectividad de acción y el hecho de que las monoaminas que parecen ser importantes en la depresión (NA y 5-HT) son desaminadas por la MAO tipo A, ha conducido al desarrollo de inhibidores selectivos y reversibles de la MAO-A como potenciales antidepresivos, los llamados RIMA (Reversible Inhibitor Monoaminoxidase A), y entre los cuales tenemos a la *Moclobemida* y la *Brofaromina* (Pinder y Wieringa, 1993).

Los inhibidores selectivos de la MAO-B han recibido comparativamente menor atención en la terapéutica de la depresión, como consecuencia de la aparente inactividad del *Deprenilo* como antidepresivo. No obstante, como la MAO-B predomina en el cerebro humano y la reversibilidad no es un requisito necesario ya que el bloqueo de la MAO-B no afecta la degradación de la tiramina por la MAO-A, podría argumentarse que los inhibidores selectivos de la MAO-B presentarían ventajas en el tratamiento de la depresión. De hecho, el *Deprenilo* (también denominado *Selegilina*) ha mostrado su eficacia antidepresiva a dosis altas, lo que parece ser consecuencia de una pérdida de selectividad de la inhibición sobre la MAO-B a estas dosis elevadas, empezando a jugar un papel la inhibición de la MAO-A y de la recaptación de la dopamina (Laux, 1993; Magyar, 1993). No obstante, a pesar de estos argumentos a favor de la utilización de los inhibidores selectivos MAO-B en el tratamiento de la depresión, la mayoría de los estudios están dirigidos hacia su potencial protección neuronal en enfermedades degenerativas centrales, particularmente la enfermedad de Parkinson y Alzheimer (Gerlach et al., 1993; Kanazawa, 1994).

La aparición de fármacos con un mecanismo de acción diferente a los tradicionales, inhibición de la recaptación de aminas o inhibición de la MAO, origina un grupo de fármacos heterogéneo con diferentes mecanismos de acción antidepresiva, los llamados "antidepresivos

atípicos". Dentro de este grupo podemos incluir a la *Mianserina*, *Iprindol*, *Trazodona* y *Tianeptina*.

Debemos comentar que en los casos de trastornos maniacodepresivos, el fármaco específico para el tratamiento de la manía es el *Litio*, aunque por sí solo es insuficiente para controlar un episodio dado de desorden bipolar, siendo necesario utilizar conjuntamente el *Litio* y los neurolépticos o benzodiazepinas en el tratamiento de la manía u otro antidepresivo en la depresión bipolar. Además se puede utilizar en el tratamiento de la depresión unipolar como terapia de aumento o potenciación en pacientes que no han respondido al tratamiento con antidepresivos solos (Nierenberg y White, 1990; Price y Heninger, 1994).

Por otro lado, debe hacerse mención de la terapia electroconvulsiva (TEC) que parece ser más eficaz en la clínica (aunque desagradable para el paciente) que los fármacos antidepresivos en el tratamiento de la depresión suicida grave. La desventaja principal de la TEC, además del coste, es que a menudo provoca confusión y pérdida de memoria durante días o semanas (Roth, 1993; Sackeim, 1994).

2.4.- CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS

La estructura química de los antidepresivos tricíclicos clásicos se caracteriza por un núcleo de tres ciclos condensados, formado por dos anillos bencénicos unidos por un anillo central de siete miembros, y una cadena lateral corta con un grupo amino terminal, anclada en la posición 5 del anillo central del núcleo (Fig. 4).

La conformación del anillo central desempeña un importante papel en la selectividad de acción a nivel de bloqueo de la recaptación presináptica, ya que el esqueleto primario formado por los tres anillos, es el que determina la acción principal de estos compuestos, en tanto que la cadena lateral actúa como modulador (Salvador, 1990).

La actividad farmacológica y la eficacia clínica de varios compuestos muestran pequeñas diferencias si los compuestos tienen un anillo central sin heteroátomo, pudiendo éste ser saturado, como en el caso de la *Amitriptilina*, o insaturado como la *Protriptilina*. o bien posea uno (*Doxepina*, *Imipramina*, *Desipramina*) o dos heteroátomos sustituidos (*Amoxapina*).

Con respecto a la cadena lateral, está establecido que para que exista actividad antidepresiva ésta debe ser corta, dos o tres átomos de carbono y con un grupo amino terminal, que puede ser secundario

como en el caso de la *Desipramina*, o terciario como la *Imipramina*, o formar parte de un heterociclo como la *Amoxepina*. La cadena lateral puede ir anclada al heteroátomo del anillo central o unida a un átomo de carbono por un enlace sencillo o por un doble enlace.

Las sustituciones en los anillos bencénicos del núcleo tricíclico dan lugar a una reducción o incluso pérdida de actividad, pero sin embargo, no ha podido establecerse una relación estructura-actividad para estos cambios (Labrid et al., 1988).

Las dibenzoacepinas se caracterizan por poseer un átomo de nitrógeno en posición 5 del núcleo tricíclico (*Imipramina*), a este grupo también pertenece la *Clomipramina* que además presenta un átomo de cloro en posición 3 unido al anillo de benceno.

Los derivados dibenzocicloheptanos no poseen heteroátomo en el anillo central y la cadena lateral se une al mismo por un doble enlace, como es el caso de la *Amitriptilina* y la *Nortriptilina*.

Pueden existir además otras modificaciones como es el caso de la *Doxepina* dotada de un átomo de oxígeno en la posición 11 del anillo, sustituyendo al carbono; o el de la *Dosulepina*, una Dibenzotiepina que presenta un átomo de azufre en la posición 11 del núcleo tricíclico. Las dibenzodiacepinas se caracterizan por su parte por poseer una cadena lateral en la posición 11 y un radical metilo en posición 5.

Los antidepresivos tricíclicos con un sustituyente secundario en

la cadena lateral como la *Desipramina* o la *Nortriptilina*, parecen estar dotados de una cierta selectividad para inhibir la recaptación de noradrenalina; asimismo, las moléculas no planas como la *Maprotilina*, muestran esta misma selectividad de acción. Por el contrario, las que poseen una estructura terciaria o cuaternaria en la cadena lateral, un halógeno en posición 3 del núcleo tricíclico, y una cadena lateral de tres átomos de carbono, presentan cierta selectividad para la recaptación de serotonina (Leonard, 1986).

Por lo que se refiere a la estructura del *Pirlindol*, se observa que la misma presenta un sistema heterocíclico que condensa un grupo indólico con una piperacina. La *Mianserina*, por su parte, presenta una estructura tetracíclica metildibenzopirazinoacepina y carece del radical acetilcolino, responsable de los efectos anticolinérgicos de los tricíclicos.

Compuestos estructuralmente diferentes de los antidepresivos tricíclicos, como la *Nomifensina* y la *Viloxacina* (Fig. 4), muestran una gran selectividad en la inhibición de la recaptación de noradrenalina y dopamina o noradrenalina respectivamente, y el metabolito de la *Nomifensina*, *4-hidroxi nomifensina*, muestra alguna especificidad para inhibir la recaptación de serotonina.

Los nuevos fármacos no tricíclicos como la *Zimelidina*, *Citalopram*, *Fluoxetina* y *Trazodona* son altamente específicos en la inhibición de la recaptación de serotonina, y existen algunas evidencias que sugieren

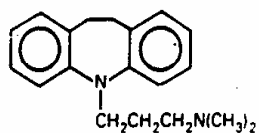
que los metabolitos del *Citalopram* contribuyen a su actividad biológica, y que la *m-clorofenilpiperacina*, metabolito de la *Trazodona* (derivado fenilpiperacina) también es biológicamente activo (Leonard, 1986).

Las estructuras químicas de estos compuestos son muy variadas (Fig. 5), así la *Sertralina* es un 1-amino-tetrahidronaftaleno; la *Paroxetina* es un derivado fenilpiperidina; La *Fluvoxamina* es un 2-aminoetil oxima arilcetona; el *Citalopram* posee en su estructura la cadena lateral dimetilaminopropil y la *Fluoxetina* una cadena lateral propilaminica, las cuales podemos encontrar en muchos antidepresivos tricíclicos (Hollister y Claghorn, 1993).

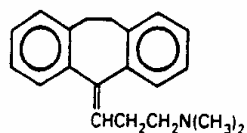
Las diferencias farmacológicas entre estos fármacos no son muy grandes y están relacionadas, sobre todo, con sus efectos colaterales, que se discutirán más adelante.

Por lo que se refiere a los IMAO eficaces en la clínica (Fig. 5), éstos poseen una estructura del tipo de la feniletilamina con un grupo químicamente reactivo unido, el cual permite al inhibidor unirse de forma covalente a la enzima, lo que produce una inhibición no competitiva y de larga duración. En muchos IMAO (p. ej., la *Iproniacida* y la *Fenelcina*), este grupo reactivo es un grupo hidracínico. También puede ser una propargilamina (como en la *Pargilina* o el *Deprenilo*) o una ciclopropilamina (como en la *Tranilcipromina*). Con respecto a la *Moclobemida*, un inhibidor reversible de la MAO tipo A (RIMA)

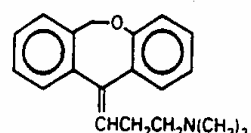
recientemente introducido en clínica, es un derivado benzamídico, es decir, una estructura química diferente a la que presentan los IMAO clásicos.



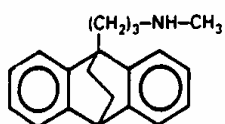
Imipramina



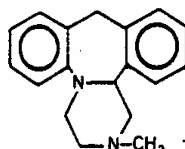
Amitriptilina



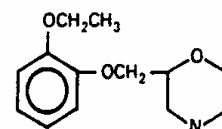
Doxepina



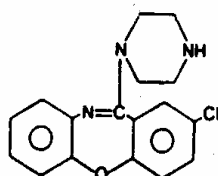
Maprotilina



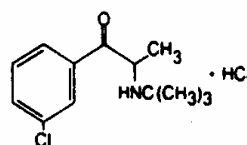
Mianserina



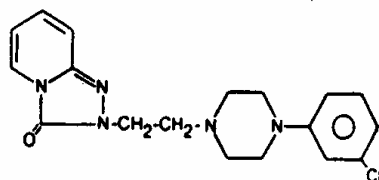
Viloxacina



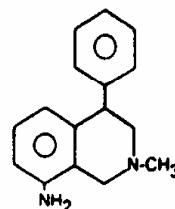
Amoxapina



Bupropion

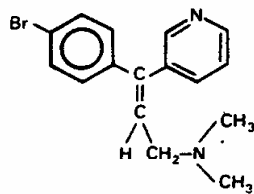
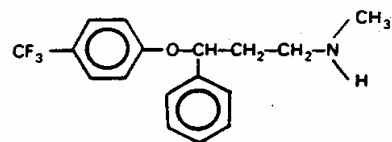
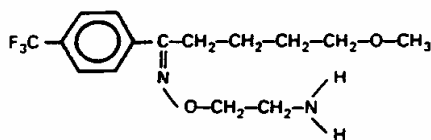
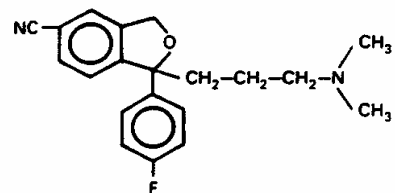
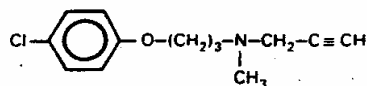
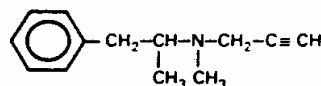
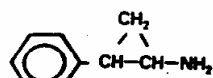
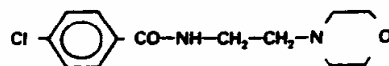


Trazodona



Nomifensina

Figura 4. Estructura química de algunos fármacos antidepresivos

**Zimelidina****Fluoxetina****Fluvoxamina****Citalopram****Clorgilina****Deprenilo****Tranilcipromina****Moclobemida****Figura 5. Estructura química de algunos fármacos antidepresivos**

2.5.- ACCIÓN FARMACOLÓGICA

La principal acción farmacológica de los fármacos antidepresivos es, como su nombre indica, la antidepresiva y en este sentido, no parece existir diferencias en la eficacia antidepresiva de los distintos fármacos aunque a nivel clínico algunos enfermos responden mejor al tratamiento con unos que con otros.

Esta acción antidepresiva se aprecia en las cuatro primeras semanas de tratamiento y así, se observa que mejoran el sueño, luego el apetito, la actividad psicomotora y las posibles molestias somáticas, para posteriormente, mejorar el humor depresivo, el abatimiento y la desesperanza (Flórez et al., 1987).

Los antidepresivos tricíclicos tienen como ya se ha comentado, capacidad para actuar sobre diferentes receptores (Cuadro 2) por lo que lógicamente muestran además otras acciones. Por su capacidad para bloquear el receptor muscarínico tienen una importante acción anticolinérgica tanto a nivel central como periférico, que da lugar a molestos efectos secundarios (visión borrosa, sequedad de boca...). También producen somnolencia debido a su acción sobre receptores histamínicos o por bloqueo de receptores α_1 adrenérgicos centrales. El bloqueo de los receptores α_1 da lugar en algunos casos a hipotensión ortostática, que puede ser un grave problema en pacientes geriátricos (Hollister, 1986; Ad Sitsen y Montgomery, 1994).

En general, los nuevos antidepresivos que bloquean selectivamente la recaptación de serotonina muestran menos efectos secundarios al tener menor afinidad por los distintos receptores mencionados (Cuadro 3) (Schmidt et al., 1988; Fuller et al., 1991).

Existen evidencias de la participación de la serotonina en la regulación de la ingesta de alimentos, y se ha observado que tanto la *Fluoxetina* como otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina producen una reducción de la ingesta de alimento en animales de experimentación, así como una reducción del peso en personas obesas no deprimidas (Lemberger et al., 1985; Benfield et al., 1986; Linnoila, 1988).

Por otro lado, los antidepresivos tricíclicos presentan actividad analgésica, sobre todo en el dolor crónico. Parece que actúan a través de la potenciación de los sistemas serotoninérgicos que intervienen en los sistemas eferentes de control del dolor desde el núcleo del rafe (Flórez et al., 1987). También los inhibidores de la recaptación de serotonina presentan actividad analgésica potenciando el efecto analgésico de la morfina y otros fármacos opiáceos. De hecho, diversos estudios sugieren que pueden usarse para el tratamiento del dolor crónico (Lemberger et al., 1985).

Por su parte, los denominados antidepresivos "atípicos" pueden ser de mayor interés en la práctica que los antidepresivos tricíclicos con

respecto a los efectos colaterales y la toxicidad aguda, pero no se ha demostrado que sean más rápidos en su acción ni más eficaces.

Cuadro 2. Afinidad de algunos fármacos antidepresivos por diversos receptores cerebrales

Fármaco	ACh	NA	NA	NA	5-HT	5-HT	5-HT	DA	H
	MUSC	α_1	α_2	α_2	5-HT ₁	5-HT ₂	5-HT ₂	D ₂	H ₁
Amitriptilina	+++	+++	++	++	±	++	++	±	+++
Nortriptilina	++	++	+	+	±			±	+
Imipramina	++	++	+	+	0			0	++
Desipramina	+	+	+	+	0			0	0
Clomipramina	++	+++	+	+	0			+	+
Doxepina	++	+++	+	+	±	++	++		+++
Mianserina	+	+++	+++	+++	±	+++	+++	0	+++
Maprotilina	+	+	+	+	0			+	++
Iprindol	0	0	+	+	0				0
Amoxapina	±	++	0	0				++	
Trazodona	0	++	0	0		++	++	0	0
Fluoxetina	0	0	0	0					0
Paroxetina	++	0	0	0	0	0	0	+	0

Cuadro 3. Actividad inhibitoria *in vitro* de la recaptación de monoaminas y potencia anticolinérgica de diversos antidepresivos

Fármaco	Recaptación 5-HT	Recaptación NA	Potencia anticolinérgica
Imipramina	++	++	++
Trimipramina	0	+	++
Clomipramina	+++	++	++
Amitriptilina	++	++	+++
Doxepina	+	+	++
Desipramina	+	+++	+
Nortriptilina	+	++	+
Protriptilina	+	+++	+++
Viloxacina	0	+	0
Iprindol	0	±	0
Mianserina	±	++	0
Maprotilina	0	++	+
Amoxapina		++	+
Bupropion	0	±	0
Trazodona	+	0	0
Fluoxetina	+++	+	0
Fluvoxamina	++	0	0
Paroxetina	+++	+	0
Citalopram	+++	0	0

2.6.- MECANISMO DE ACCIÓN

Estudios experimentales demuestran que la mayoría de los fármacos antidepresivos incrementan la disponibilidad de aminas biógenas en la biofase sináptica. Los antidepresivos tricíclicos lo logran al impedir la recaptación del neurotransmisor, ya sea de forma específica o no, mientras que los inhibidores de la MAO lo consiguen al bloquear el mecanismo de degradación de las aminas más importantes, lo que permite una mayor acumulación presináptica del neurotransmisor (Van Praag, 1983; Hollister, 1986; Leonard, 1986).

Sin embargo, no se puede afirmar que constituya el único mecanismo por el que se produce el efecto terapéutico de los fármacos antidepresivos, por dos factores ya discutidos:

- la discrepancia temporal entre las acciones farmacodinámicas y las terapéuticas.
- el descubrimiento de muchos fármacos antidepresivos "atípicos" que no parecen facilitar la transmisión monoaminérgica (caso de la *Mianserina* que incrementa la liberación de noradrenalina mediante bloqueo de los adrenocéptores α_2 presinápticos en las terminaciones nerviosas noradrenérgicas; de esta forma, reduce el control por retroinhibición de la liberación de noradrenalina) (Artigas, 1990).

A pesar del gran trabajo experimental realizado, no existe una teoría simple para explicar la acción antidepresiva de estos agentes. En

su lugar, parece útil buscar los efectos farmacológicos que tienen en común diversos fármacos, concentrándose en especial en los cambios lentos que pueden mostrar un curso cronológico similar al efecto terapéutico.

Parece que la mayoría de los antidepresivos clínicamente efectivos inducen una disminución de la sensibilidad de los receptores β -adrenérgicos postsinápticos. Diversos estudios han demostrado que el tratamiento prolongado con antidepresivos tricíclicos reduce la sensibilidad del sistema adenilciclasa ligado a los receptores noradrenérgicos β (la noradrenalina produce acumulación de AMPc, respuesta que disminuye con el tratamiento antidepresivo)(Sulser et al., 1978, 1983; Leonard, 1986; Charney et al., 1994). Esta propiedad la presentan también los IMAO, los antidepresivos atípicos y la terapia electroconvulsiva, pero no la *Fluoxetina* ni otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (Sugrue, 1983; Gurpegui et al., 1990).

El tratamiento agudo no produce efecto desensibilizador, por lo que éste no es consecuencia de un efecto directo del fármaco sobre el receptor β ; además cuando el tratamiento continua se aprecia una correlación entre este mecanismo bioquímico y la respuesta clínica. Esta reducción de la actividad de los receptores β tras el tratamiento prolongado con antidepresivos tricíclicos se ha confirmado también por estudios neurofisiológicos y conductuales (Heninger y Charney, 1987;

Gurpegui et al., 1990).

Con respecto a los efectos electrofisiológicos, se ha observado que la administración de un antidepresivo con eficacia clínica ocasiona una reducción inmediata de la frecuencia de descargas de las neuronas que contienen noradrenalina y serotonina, al mismo tiempo que reduce proporcionalmente el recambio de estas aminas. Se piensa que estos cambios son consecuencia del bloqueo de la captación de las monoaminas, con el consiguiente aumento de su acción sobre los autorreceptores presinápticos. Al continuar el tratamiento, las descargas neuronales y el recambio de monoaminas retornan a valores previos al tratamiento o incluso los superan, a pesar de que la captación sigue estando bloqueada. Estos cambios adaptativos entrañarían en parte una desensibilización de los receptores adrenérgicos α_2 presinápticos y de los autorreceptores 5-HT, lo que ocasiona un aumento de la liberación del neurotransmisor al espacio sináptico (Baldessarini, 1986; Blier et al., 1987, 1988; Chaput et al., 1988).

Se ha observado que la administración crónica de la mayoría de los antidepresivos produce un descenso en la densidad de los receptores α_2 en el cerebro de rata, así como desensibilización de estos receptores, lo que parece contribuir a la desensibilización del receptor β (Smith et al., 1981; Sugrue, 1983; Leonard, 1986; Pilc, 1987; Garattini y Samanin, 1988; Charney et al., 1994).

En cambio, diferentes estudios electrofisiológicos y de fijación de radioligandos han demostrado una hipersensibilidad de los receptores α_1 centrales tras el tratamiento con fármacos antidepresivos (Smith y Hollingsworth, 1989). Asimismo, un estudio post-mortem del material cerebral de pacientes con depresión, que habían recibido tratamiento antidepresivo, demostró un incremento en la densidad de los receptores α_1 (Crow et al., 1984; Meana y García-Sevilla, 1990).

Además, se sabe que la disregulación de los receptores β adrenérgicos cerebrales postsinápticos precisa de la integridad del sistema serotoninérgico, ya que se ha comprobado experimentalmente que la destrucción de las neuronas 5-HT previene la desensibilización de los receptores β cerebrales (Sulser et al., 1983; Hollister, 1986 ; Meana y García-Sevilla, 1990; Brown et al., 1994). La terapia electroconvulsiva, no obstante, puede disminuir la unión a receptores β -adrenérgicos incluso después de lesionar las neuronas serotoninérgicas, sugiriendo que la influencia de los axones serotoninérgicos sobre los receptores β -adrenérgicos podría ser más compleja, y se extendería más allá que un simple efecto de "down-regulation" por la medicación antidepresiva (Gleiter y Nutt, 1989; Mann y Kapur, 1994). Además, aunque el *Litio* parece que aumenta la eficacia de los antidepresivos mediante sus acciones serotoninérgicas, sus efectos sobre otros sistemas (incluyendo el noradrenérgico), mediante alteración de los

mecanismos de transporte iónico celular o interacción con los mensajeros secundarios, podrían ser de importancia para entender completamente su mecanismo de acción (Price et al., 1989, 1990). Parece, por tanto, que existen interacciones complejas entre los sistemas serotoninérgico y noradrenérgico y que los efectos que ejercen los antidepresivos sobre el sistema noradrenérgico están mediados en parte por su acción sobre el sistema serotoninérgico (Brown et al., 1994).

Por su parte, también los procesos serotoninérgicos se ven afectados por los efectos crónicos de los antidepresivos. En las neuronas serotoninérgicas presinápticas se produce una disminución de la actividad metabólica que se ve reflejada en una menor concentración de 5-HIAA, observada tanto en animales de experimentación como en el LCR de pacientes sometidos a tratamiento antidepresivo. Esto es consecuencia de una mayor disponibilidad sináptica de serotonina que, actuando sobre los autorreceptores, induciría una disminución de la síntesis. Este efecto lo presentan tanto los antidepresivos tricíclicos como los IMAOs y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina lo que parece indicar que los procesos adaptativos de las neuronas serotoninérgicas son importantes a la hora de tener en cuenta cuales son las acciones farmacológicas relacionadas con los efectos terapéuticos de los fármacos de mayor uso (Potter et al., 1988; Artigas,

1990; Bonate, 1991; Siever et al., 1991; Briley y Moret, 1993).

Es importante considerar que existen distintos tipos de receptores 5-HT (5-HT₁, 5-HT₂ y 5-HT₃). Se han reconocido al menos 5 subtipos de receptores 5-HT₁ (5-HT_{1A}, 5HT_{1B}/5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} y 5-HT_{1F}). El receptor 5-HT_{1B} parece ser específico de roedores, siendo su homólogo en humanos el receptor 5-HT_{1D}. La clase de receptores 5-HT₂ comprende tres subtipos diferentes, denominados 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C} (inicialmente denominado 5-HT_{1C}). Con respecto a los receptores 5-HT₃, no existe evidencia directa de la existencia de subtipos. No obstante, esta clasificación es preliminar, ya que se ha postulado la existencia de más tipos y subtipos de receptores que quedan aún por caracterizar (Fuller, 1988; Peroutka, 1988; Göthert, 1992; Martin y Humphrey, 1994).

Se ha visto además que los antidepresivos tienen mayor afinidad por los receptores 5-HT₂, cuya sensibilidad reducen tras el tratamiento crónico, que por los receptores 5-HT₁ (Gurpegui et al., 1990). Numerosos investigadores han demostrado que tanto los antidepresivos tricíclicos (como la *Amitriptilina* o la *Imipramina*), como los atípicos (como el *Iprindol*), y los IMAOs disminuyen la densidad de los receptores 5HT₂ en cerebro de rata (Sugrue, 1983; Van Praag, 1983; Willner, 1985). Existe, por tanto, una discrepancia entre la disminución en el número de receptores serotoninérgicos postsinápticos y el aumento en la

transmisión serotoninérgica, por lo que estos estudios sugieren que la especificidad de los diferentes antidepresivos sobre el mecanismo de recaptación de aminas biógenas tras la administración aguda tiene poca significancia con respecto a sus efectos sobre la actividad de los receptores tras la administración crónica (Leonard, 1994).

Por otro lado, los receptores 5-HT_{1A}, cuya activación queda a veces (cuando no hay selectividad) enmascarada por la de los 5-HT_{1B}, parecen tener una importante participación en la acción antidepresiva. Los receptores 5-HT_{1A} funcionan como autorreceptores somatodendríticos, llevan vinculados un sistema adenil-ciclase sensible a 5-HT y se localizan principalmente en los núcleos del rafe y en el hipocampo; su activación inhibe la actividad de las neuronas 5-HT (Hoyer, 1988; Benkelfat, 1993). Se ha observado que agonistas (parciales) del receptor 5-HT_{1A}, como la *Buspirona*, *Ipsapirona* y *Gepirona*, que son utilizados como agentes no sedantes en el tratamiento de la ansiedad generalizada, parecen tener alguna eficacia antidepresiva, quizás mediante la "down-regulation" de los receptores 5-HT_{1A} (Cott et al., 1988). También hay que tener en cuenta que estos fármacos tienen en común en su estructura la existencia de un fragmento 2-pirimidilpiperacina (2-PP), que al mismo tiempo es un metabolito. Este compuesto es un antagonista potente de los receptores α_2 -adrenérgicos y podría ser el responsable de la eficacia encontrada en

la depresión para estos agonistas parciales de 5-HT_{1A} (De Montigny, 1993; Pinder y Wieringa, 1993; Deakin, 1994).

Recientes estudios sugieren que los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT₂ coexisten en las células corticales y pueden tener acciones opuestas sobre la excitabilidad de la membrana. El tratamiento crónico con antidepresivos produce desensibilización de la transmisión mediada por los receptores 5-HT₂, pero aumenta la sensibilidad de los receptores 5-HT_{1A} dendríticos (postsinápticos y de localización mesolímbica), mecanismo que contribuiría a reducir la actividad 5-HT; para que esta sensibilización se produzca es necesaria la integridad del sistema NA (Zuardi, 1990; Robinson, 1993; Stahl, 1994). Se necesitarían, por tanto, fármacos que produjeran una activación de los receptores 5-HT_{1A} corticales junto con una antagonismo simultáneo de los receptores 5-HT₂ corticales. No se han encontrado hasta ahora fármacos que posean este perfil farmacológico, si bien el tratamiento crónico con los antidepresivos disponibles en la actualidad ocasiona estos efectos, lo cual podría explicar su retraso en el inicio de la actividad terapéutica en el tratamiento de algunos tipos de depresión (Borsini, 1994).

Con respecto a los fármacos inhibidores de la recaptación de la serotonina (SSRI), como la *Fluoxetina*, *Zimelidina* o *Fluvoxamina*, los resultados obtenidos en diferentes estudios indican que son inhibidores específicos de la recaptación de serotonina en el hombre, sin afectar al

sistema noradrenérgico (Claassen, 1983; Lemberger et al., 1985; Benfield y Ward, 1986). Tras la administración crónica de los SSRI, los efectos encontrados sobre la densidad de los β -adrenoceptores en animales de experimentación son inconsistentes. Así, el *Citalopram* y la *Paroxetina* no producen una "down-regulation" de los β -adrenoceptores, mientras que para la *Fluvoxamina*, *Fluoxetina* y *Sertralina* algunos estudios han encontrado efecto (Hyttel, 1994).

También son inconsistentes los resultados obtenidos sobre los receptores 5-HT₂ tras la administración crónica de SSRI (Nelson et al., 1989; Johnson, 1991).

Por su parte, los estudios electrofisiológicos han demostrado que la administración prolongada de los SSRI producen aumento de la neurotransmisión serotoninérgica como consecuencia de la desensibilización de los autorreceptores 5-HT_{1B} o 5-HT_{1D} de las neuronas serotoninérgicas que inervan el hipocampo en el cerebro de rata, mientras que los antidepresivos tricíclicos producen un aumento de la sensibilidad de los receptores postsinápticos 5-HT_{1A} (Beasley et al., 1992; Johnson, 1992; Briley y Moret, 1993; Hyttel, 1994). Estos resultados nos indican que la eficacia clínica de estos compuestos no puede predecirse por su capacidad de aumentar o disminuir la sensibilidad de los diferentes tipos de receptores. Parece, pues, que lo que tiene importancia para la actividad antidepresiva es la potente y

selectiva recaptación de la serotonina.

El *Iprindol*, un antidepresivo atípico, disminuye la respuesta de la adenilciclasa sensible a noradrenalina en cerebro de rata; asimismo se ha demostrado que la administración crónica del fármaco reduce la sensibilidad de los receptores 5-HT₂ en el cortex (Leonard, 1986). También existen evidencias de que tras la administración crónica de la *Mianserina*, ésta se une a receptores 5HT₂ corticales, por lo que, aunque su efecto antidepresivo está asociado a su capacidad para facilitar la transmisión noradrenérgica central, los cambios en la actividad serotoninérgica central juegan un papel complementario (Gastó y Vallejo, 1990; Martín, 1990).

En resumen, la mayoría de los antidepresivos después de su administración crónica tienen la capacidad de modular la función de los receptores β -adrenérgicos y serotoninérgicos en el cortex de rata, sugiriendo este hecho que debe existir una interrelación entre los sistemas serotoninérgico y noradrenérgico, y que ambos están implicados en la acción de los antidepresivos (Potter et al., 1988). Estos sistemas están interconectados anatómicamente de una manera compleja, por lo que sería muy simple y erróneo atribuir la patogénesis de una enfermedad multidimensional como la depresión a la disfunción de un neurotransmisor en particular. Por lo tanto, parece que la respuesta terapéutica de los fármacos antidepresivos se debe a cambios

en las relaciones entre los diferentes sistemas neurotransmisores, los cuales juegan un papel en la regulación de la actividad de las regiones límbicas y corticales del cerebro (Leonard, 1986; Brown et al., 1994).

Recientemente se ha visto que los antidepresivos tienen unos lugares específicos en el mecanismo de acoplamiento entre el receptor y el mensajero secundario, y también en el traslado de información del mensajero secundario a varios procesos celulares, lo que proporciona pruebas adicionales para la hipótesis de que todos los antidepresivos tienen un mecanismo de acción común a nivel subcelular (Leonard, 1994).

2.7.- FARMACOCINÉTICA

Los antidepresivos tricíclicos presentan una buena absorción por vía oral, si bien sufren efecto de primer paso intenso, por lo que su biodisponibilidad es baja (Cuadro 4). Se fijan fuertemente a proteínas plasmáticas, entre un 80-95 %, y su distribución en tejidos es amplia, presentando un volumen de distribución alto (Del Río, 1992).

Los compuestos tricíclicos pueden seguir dos rutas de metabolización, por una parte transformaciones sobre el núcleo tricíclico (hidroxilación del anillo) y por otro modificaciones sobre la cadena lateral (N-desmetilación). Tanto los compuestos hidroxilados como los N-desmetilados normalmente son metabolitos activos, si bien, la completa N-desmetilación origina metabolitos inactivos (Hollister, 1981). Durante un tratamiento prolongado con antidepresivos tricíclicos, la concentración plasmática de estos metabolitos suele ser comparable a la del fármaco original, aunque existe una gran variación entre distintos individuos. La inactivación de los fármacos se produce por conjugación con glucurónidos de los metabolitos hidroxilados, estos compuestos son finalmente excretados por la orina (Rang y Dale, 1992).

Como son liposolubles y se unen fuertemente a las proteínas séricas, la vida media global de eliminación de los antidepresivos tricíclicos es, por lo general, larga, y va de 10-20 horas para la

Imipramina y la *Desipramina* hasta unas 80 horas para la *Protriptilina*, siendo incluso superior en los pacientes de la tercera edad. Por tanto, es posible su acumulación gradual en el organismo, lo que puede dar lugar a efectos colaterales de desarrollo lento. Por ello, si bien a menudo se administran con múltiples dosis diarias, los fármacos tricíclicos pueden administrarse una vez al día, preferentemente al acostarse, dadas sus propiedades sedantes y sus vidas medias prolongadas (Rang y Dale, 1992; Roth, 1993).

En lo que se refiere a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, debemos recordar que son un grupo químicamente heterogéneo, por lo que es lógico pensar, que entre ellos presenten diferencias respecto a la absorción, distribución, metabolismo y excreción. En general, son bien absorbidos por vía oral, alcanzándose la concentración plasmática máxima alrededor de las 4-8 horas, aunque varía de un compuesto a otro; la unión a proteínas plasmáticas es igualmente variable; se distribuyen ampliamente en los tejidos, lo que se refleja en un elevado volumen de distribución y, en general, la vida media de estos productos es relativamente larga (Lemberger et al., 1985). Así, la *Fluvoxamina* tarda alrededor de 10 días en alcanzar concentraciones plasmáticas estables, presenta un grado de unión a proteínas de un 77 %, y tiene una vida media de aproximadamente 15 horas en administración única y de 17-22 horas en administración

crónica (Cuenca y Cuenca-Söderberg, 1990). La *Paroxetina*, a su vez, se une ampliamente a proteínas plasmáticas (95%), su vida media de eliminación es de alrededor de un día y tarda entre 7 y 14 días en alcanzar la concentración plasmática del estado estacionario (Johnson, 1992). El *Citalopram*, por su parte, presenta una vida media de aproximadamente 33 horas, y se caracteriza porque se elimina en una alta proporción sin modificarse por la orina (Luo y Richardson, 1993). La *Fluoxetina* en cambio, tiene una vida media larga (2-4 días), y la de su metabolito desmetilado activo es aún mayor (7-15 días). Lo que significa que la concentración plasmática del estado estacionario no se alcanza hasta varias semanas después de comenzar el tratamiento. Además, la situación se complica aún más al haberse encontrado una ventana terapéutica para las concentraciones de *Fluoxetina* (Åsberg y Mårtensson, 1993). La farmacocinética de la *Fluoxetina* en ancianos y en individuos con daño renal, tras la administración de una dosis oral única, es similar a la de voluntarios sanos, pero en caso de daño hepático, la vida media es más larga y su aclaramiento plasmático está reducido (Bergstrom et al., 1988). La *Zimelidina*, sin embargo, tiene una vida media muy corta, de aproximadamente 8 horas, mientras que su metabolito activo (*Norzimelidina*) presenta una vida media de eliminación de alrededor de 31 horas; la concentración plasmática máxima se alcanza entre las 1 ó 2 h y las 3 y 5 horas respectivamente,

uniéndose ambos productos ampliamente a las proteínas plasmáticas (Heel et al., 1982).

Estos fármacos son metabolizados a productos inactivos, o a compuestos farmacológicamente activos que contribuyen a prolongar la acción del fármaco original. La *Zimelidina* debe ser metabolizada por N-desmetilación a su metabolito activo. La *Fluoxetina* y el *Citalopram* son activos por sí mismos, y ambos son N-desmetilados dando lugar a metabolitos que también poseen la capacidad para inhibir la recaptación de serotonina (Lemberger et al., 1985; Luo y Richardson, 1993). No es el caso para la *Fluvoxamina* y la *Paroxetina* que sufren una extensa metabolización dando lugar a metabolitos farmacológicamente inactivos (Claassen, 1983; Hyttel, 1994). También la *Sertralina* sufre una amplia metabolización, pero su metabolito N-desmetilado posee escasa actividad (Hollister y Claghorn, 1993).

Con respecto a los IMAOs, en general se absorben bien por vía oral y se metabolizan abundantemente en el hígado. Las hidracinas se metabolizan por acetilación del grupo hidracínico; la *Tranilcipromina* sufre metabolismo oxidativo dando lugar a un derivado N-acetilado.

Por lo que se refiere a la *Moclobemida*, inhibidor reversible de la monoamino oxidasa A, se absorbe bien por vía oral, va a unirse a las proteínas plasmáticas en un 50 %, atravesando sin dificultad la barrera hematoencefálica, y presenta una semivida de 1-2 horas. No es

necesario modificar dosis en el paciente geriátrico ni en caso de alteración renal, aunque sí en caso de insuficiencia hepática ya que la metabolización del producto se hallaría disminuída (Del Río, 1992; Haefely et al., 1992).

Cuadro 4. Características farmacocinéticas de algunos fármacos antidepresivos

Fármaco	Biodisponibilidad (%)	Semivida (h)	Rango dosis (mg/día)	Nivel terapéutico
Imipramina	19-15	11-25	50-300	100-300
Desipramina	50	17-27	50-300	40-160
Clomipramina	40-60	17-28	50-150	
Amitriptilina	37-60	16-26	50-300	60-220
Nortriptilina	45-56	18-44	30-100	50-150
Protriptilina	77-93	67-89	50-60	100-200
Doxepina	17-73	11-23	50-300	110-250
Viloxacina		2-5	150-300	
Maprotilina	37		50-250	
Amoxapina		8-30	50-600	
Bupropion	5-20	7-20	200-450	
Trazodona		6-10	50-600	
Fluoxetina		12-72	90-120	
Fluvoxamina		15	100-300	
Citalopram		33	40-100	
Paroxetina	50	9-16	20-50	

2.8.- EFECTOS ADVERSOS Y TOLERANCIA

Los fármacos antidepresivos han demostrado su eficacia en el tratamiento a largo plazo de la depresión, pero la aparición de efectos secundarios complica la prescripción a largo plazo de estos fármacos ya que son la causa de que un porcentaje de pacientes abandonen el tratamiento (Rouillon et al., 1992).

Los fármacos antidepresivos tricíclicos tienen afinidad por un variado grupo de receptores, y la mayoría de los efectos adversos son consecuencia de su acción sobre los mismos (Cusack et al., 1994).

Los efectos anticolinérgicos periféricos de los antidepresivos tricíclicos son los más comunes y con frecuencia los más molestos (Henry, 1992). El bloqueo de los receptores colinérgicos muscarínicos da lugar a sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento y retención urinaria. El bloqueo de los receptores histamínicos H_1 o de los receptores α_1 adrenérgicos puede estar implicado en la somnolencia y sedación que producen algunos tricíclicos. También por bloqueo de los receptores α_1 puede producirse hipotensión ortostática que es un serio problema sobre todo en pacientes geriátricos. Algunos efectos como la confusión, sedación, visión borrosa e hipotensión postural pueden dar lugar a caídas y fracturas (Cuadro 5) (Lemberger et al., 1985; Beaumont, 1988; Henry, 1992; Ad Sitsen y Montgomery, 1994).

Los pacientes de mayor edad son más susceptibles de sufrir

síndrome anticolinérgico central, el cual se manifiesta como un cuadro confusional, cuyos síntomas incluyen desorientación, confusión, delirio, hiperactividad y ansiedad (Hollister, 1981; Udina, 1990). Por otro lado, un importante efecto adverso en estos pacientes de los fármacos antidepresivos con propiedades anticolinérgicas son los problemas cognitivos. Así, diversos estudios han demostrado que la *Nortriptilina*, *Maprotilina* y *Amitriptilina* producen alteraciones de la memoria; a su vez, la *Amitriptilina*, *Dotiepina*, *Mianserina* y *Trazodona* disminuyen la capacidad de concentración, lo que está relacionado con los efectos sedantes de estos fármacos. Sin embargo, los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (SSRI) y los IMAOs parece que no producen daños sobre la función cognitiva (Coccaro y Siever, 1985; Knegtering et al., 1994).

Los antidepresivos tricíclicos clásicos presentan además cardiotoxicidad, produciendo hipotensión postural a dosis terapéuticas, y arritmias, que pueden ser letales, en caso de sobredosis (Warrington y Lewis, 1992). A dosis terapéuticas, los efectos cardíacos pueden no ser aparentes en un electrocardiograma de pacientes sin problemas cardíacos, pero son especialmente importantes en pacientes deprimidos con afección cardíaca previa (Blackwell, 1981a; Glassman, 1984). No obstante, algunos compuestos de segunda generación como la *Mianserina*, la *Nomifensina* o la *Viloxacina*, están dotados de menos

efectos adversos cardiovasculares (Blackwell, 1981b; Brogden et al., 1981; Hollister, 1981; Coccaro y Siever, 1985).

Los nuevos antidepresivos ofrecen un perfil de efectos secundarios más favorable (Cuadro 5). Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) no poseen capacidad para interaccionar con receptores muscarínicos, por lo que no presentan efectos atropínicos como sequedad de boca, retención urinaria o visión borrosa, que son efectos inusuales del tratamiento con estos fármacos (Claassen, 1983; Montgomery, 1988; Johnson, 1989). Estos compuestos, sin embargo, pueden producir somnolencia, pero con menor incidencia que los antidepresivos tricíclicos, si bien la *Zimelidina* parece producir trastornos del sueño con más frecuencia que otros fármacos antidepresivos (Heel et al., 1982). También se ha comprobado en diferentes estudios, tanto en pacientes sanos como en deprimidos, que los SSRI, como la *Paroxetina*, *Fluvoxamina*, *Fluoxetina* o la *Zimelidina*, inducen menores efectos cardiovasculares que los antidepresivos tricíclicos (como la *Amitriptilina*) (Claassen, 1983; Cuenca y Cuenca-Söderberg, 1990; Warrington y Lewis, 1992). No obstante, estos fármacos presentan efectos adversos, principalmente de tipo gastrointestinal: producen náuseas, vómitos, cefalea, que si bien son de mayor intensidad al inicio del tratamiento, remiten con la continuidad del mismo (Benfield y Ward, 1986; Henry, 1991; Jener, 1992).

Tampoco los IMAOs están exentos de efectos adversos (como aumento de peso, disfunción sexual e insomnio), aunque existen diferencias según la estructura química. Así, la *Tranicilpromina* (cuya estructura es similar a la *Anfetamina*) presenta más efectos secundarios sobre el SNC, mientras que los IMAOs hidracínicos producen con más frecuencia daño hepatocelular (Blackwell, 1981a). No obstante, la hepatotoxicidad observada con los primeros IMAOs (*Iproniacida*) parece ser menos importante de lo se esperaba en la práctica clínica diaria (Tipton, 1989). Por otro lado, son bien conocidas las interacciones de los IMAOs irreversibles con alimentos ricos en tiramina ("reacción del queso"), produciendo graves crisis hipertensivas (Henry, 1992). La síntesis de nuevos IMAOs selectivos y reversibles, como la *Moclobemida* y *Brofaromina*, da lugar a una mejor tolerancia de estos fármacos, ya que la corta duración de acción de los mismos minimiza la potenciación del efecto de la tiramina; esto disminuye el riesgo de crisis hipertensivas y le permite al paciente mantener su dieta habitual (Stabl et al., 1993; Bieck et al., 1993; Waldmeier, 1993).

La *Clorgilina*, además, puede producir hipotensión, habiéndose observado que el tratamiento agudo con este fármaco produce bradicardia. Sin embargo los nuevos IMAOs, *Moclobemida* y *Brofaromina*, carecen de este efecto hipotensor lo que los hace más seguros, sobre todo en pacientes ancianos donde la hipotensión

ortostática puede ser peligrosa (Lavian et al., 1993).

También se ha comprobado, que algunos antidepresivos producen otros efectos adversos como reacciones alérgicas dermatológicas, principalmente reacciones exantemáticas y urticaria o reacciones hematológicas como trombocitosis, anemia hemolítica, trombocitopenia (Warnock y Knesevich, 1988; Pirmohamed et al. 1992). Por otra parte, se sabe que los antidepresivos tricíclicos reducen el umbral convulsivo, si bien no todos lo hacen con igual intensidad, en este sentido, los pacientes con mayor riesgo, son los que presentan una historia anterior de epilepsia (Udina, 1990). Así, la *Maprotilina* presenta una incidencia elevada de exantema cutáneo y mayor frecuencia de convulsiones a dosis terapéuticas. La *Amoxepina*, por otra parte, posee cierta actividad neuroléptica, lo que ocasiona algunos casos de amenorrea, galactorrea y algunos síntomas extrapiramidales; la *Trazodona* presenta un marcado efecto sedante y ocasiona priapismo, y la *Viloxacina* produce vómitos, náuseas, molestias gastrointestinales, pudiendo precipitar ataques de migraña (Blackwell, 1981b; Jue et al., 1982; Gelenberg, 1984; Rudorfer et al., 1984; Coccaro y Siever, 1985).

Otros antidepresivos han sido retirados del mercado por producir efectos adversos graves, como por ejemplo, la *Zimelidina* que causa el síndrome de Guillain-Barré, o la *Nomifensina* que produce una severa anemia hemolítica (Henry, 1992).

Por otra parte, se han realizado estudios sobre los suicidios que se producen entre las personas que están recibiendo tratamiento con fármacos antidepresivos (Derby et al., 1992). Y los datos obtenidos parecen demostrar que algunos fármacos antidepresivos (como la *Maprotilina*) pueden incrementar el riesgo de comportamiento suicida en pacientes deprimidos. Sin embargo, los estudios realizados con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina indican que estos reducen los pensamientos suicidas durante el tratamiento de la depresión (Wakelin, 1988; Montgomery, 1989; Baldwin et al., 1991).

Por otra lado, parece que los cambios sobre el peso corporal inducidos por los antidepresivos tricíclicos pueden derivarse de una acción farmacológica independiente de la mejoría del estado de ánimo. Así, algunos antidepresivos, como la *Imipramina* o la *Amitriptilina*, inducen modificaciones en las preferencias alimenticias, produciendo un ansia por el consumo de carbohidratos. El aumento de peso inducido por los antidepresivos tricíclicos es un problema a considerar, puesto que el tratamiento antidepresivo debe mantenerse durante meses para que sea efectivo (Fernstrom y Kupfer, 1988; Rouillon et al., 1992). En este sentido, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina constituyen una importante ventaja ya que se ha demostrado que tienen un efecto opuesto, como se deduce de varios estudios clínicos con *Fluoxetina*, *Zimelidina* y otros SSRI que

demuestran que estos fármacos no producen ganancia de peso en enfermos deprimidos (Lemberger et al., 1985; Montgomery, 1989).

Los trastornos del sueño son parte de la sintomatología depresiva, pero sin embargo, ciertas alteraciones pueden estar relacionadas con el propio tratamiento antidepresivo. Así, se ha señalado que se producen frecuentes pesadillas y alucinaciones durante el tratamiento antidepresivo con fármacos heterocíclicos, mientras que el estudio realizado con pacientes tratados con *Zimelidina* revela que produce una reducción del tiempo de sueño y aumento de la vigilia, lo que parece ser una característica de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (Rouillon et al., 1992).

Los antidepresivos tricíclicos son muy peligrosos en caso de sobredosis, produciéndose síntomas serios como depresión respiratoria y apnea, shock y en algunos casos acidosis metabólica, irritabilidad neuromuscular y convulsiones, y principalmente una gran variedad de manifestaciones cardíacas como retraso en la conducción y arritmias (Hollister, 1981; Crome, 1982). Los antidepresivos de segunda generación son menos tóxicos en caso de sobredosis por poseer una menor cardiotoxicidad, aunque presentan un perfil de síntomas diferentes: como la *Trazodona* que produce vómitos y somnolencia o la *Amoxapina* que produce fallo renal y severos espasmos musculares (Robinson, 1984; Coccaro y Siever, 1985; Leonard, 1989b). Sin embargo,

los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, a diferencia de los antidepresivos clásicos, presentan una mayor seguridad en caso de sobredosis, como demuestran los diversos estudios realizados con *Paroxetina* (Jener, 1992) y *Fluvoxamina* (Henry, 1991).

Por su parte, los IMAOs producen incremento del tono muscular hasta severos espasmos de todos los territorios musculares, lo que genera una excesiva producción de calor y muerte por hipertermia (Henry, 1992). En lo referente a la *Moclobemida*, hasta ahora se ha observado que es segura en sobredosis (Stabl et al., 1993; Amrein et al., 1993).

Ha de señalarse que la tolerancia a los efectos anticolinérgicos, tiende a desarrollarse con el uso continuado de la *Imipramina*. Además se ha podido detectar que algunos pacientes muestran dependencia física o psíquica con los antidepresivos tricíclicos y se ha observado un síndrome de abstinencia consistente en malestar, escalofríos, coriza y dolores musculares después de la suspensión abrupta de altas dosis de *Imipramina*, de modo que conviene suspender al antidepresivo tricíclico de forma gradual a lo largo de una semana o más. A pesar de estos problemas ocasionales, es importante destacar que los antidepresivos tricíclicos se han utilizado a menudo durante períodos prolongados (años) en pacientes con depresión severa recurrente sin pruebas de tolerancia a sus efectos favorables (Baldessarini, 1986).

Cuadro 5. Efectos adversos más relevantes de los fármacos antidepresivos

Fármaco	Sedación	Efectos Anticolinérgicos	Hipotensión ortostática	Toxicidad sobredosis	Otros efectos adversos
Amitriptilina	+++	++	++	++	* Arritmias, efecto depresor del miocardio, disfunciones sexuales temblor, aumento de peso.
Nortriptilina	+	+	+	+++	
Imipramina	++	++	++	+++	
Trimipramina	+++	+++	+++	+++	
Clomipramina	++	++	+++	+++	
Doxepina	+++	+++	++	+++	
Lofepramina	+	+	+	++	* Efectos extrapiramidales y anomalías hormonales.
Amoxapina	++	++	++	+++	* Convulsiones y erupciones cutáneas.
Maprotilina	++	++	+	+++	* Priapismo, arritmias.
Trazodona	+++	0/+	++	++	* Alteraciones hepáticas, acné.
Amineptina	0	+	++	++	* Discrepancias hemáticas y alteraciones hepáticas
Mianserina	+++	0	0/+	+	* Náuseas, vómitos.
Viloxacina	+	+	++	++	* Náuseas, vómitos, cefalea,
Fluoxetina	0	0	0	+	agitación, insomnio, temblor,
Fluvoxamina	0	0	0	+	disfunciones sexuales.
Paroxetina	0	0	0	+	
Sertralina	0	0	0	+	
Moclobemida	0	0	+	+	* Inquietud, insomnio, confusión.

2.9.- INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Actualmente, está bien establecido que los fármacos antidepresivos interactúan con agentes antihipertensivos, como la *Guanetidina*, *Metildopa* o *Clonidina*, produciendo serias consecuencias que dan como resultado un aumento o un descenso excesivos en la presión sanguínea, por ello no es aconsejable el uso de los antidepresivos tricíclicos en los pacientes tratados para la hipertensión. A su vez, los fármacos bloqueantes de las neuronas adrenérgicas (p. ej., la *Guanetidina*) tienen acceso a las terminaciones nerviosas adrenérgicas vía el sistema captación de noradrenalina y por consiguiente, el bloqueo de este transporte por los antidepresivos tricíclicos va a impedir la actuación de estos fármacos antihipertensores produciendo hipertensión. Una interacción parecida ocurre con la *Metildopa*. Por otro lado, se ha comprobado que en presencia de *Clonidina*, los antidepresivos tricíclicos provocan una marcada disminución posterior de la presión sanguínea (Cuadro 6) (Beaumont, 1988; Rang y Dale, 1992).

Por otra parte, los fármacos que poseen una acción anticolinérgica periférica, pueden producir disminución de la motilidad intestinal y retraso en la absorción de otros fármacos. Asimismo, fármacos como la *Clorpromacina* o *Levodopa*, cuando son administrados simultáneamente con antidepresivos tricíclicos, ven reducida su

biodisponibilidad. Además algunos antipsicóticos interaccionan con el metabolismo de la *Imipramina* produciendo un aumento de su concentración plasmática, e igualmente se ha observado que la *Desipramina* incrementa la concentración plasmática de *Butaperacina* (Hollister, 1981).

Los antidepresivos tricíclicos provocan una fuerte potenciación de los efectos del alcohol, por razones aún no bien comprendidas, pudiendo incluso sobrevenir la muerte como resultado de esta interacción, cuando la depresión respiratoria sigue a una ingesta de alcohol en una cantidad normalmente dañina (Rang y Dale, 1992).

Entre las interacciones más importantes de los nuevos antidepresivos inhibidores de la recaptación de la serotonina (SSRI), como la *Fluoxetina*, *Paroxetina* o *Fluvoxamina*, cabe señalar la que tiene lugar con los inhibidores de la MAO, en la que por un lado, los IMAO van a incrementar la concentración de serotonina al interferir con el catabolismo, mientras que los SSRI incrementan su disponibilidad en la sinapsis por interferir con la recaptación, dando como resultado una excesiva actividad serotoninérgica. Este síndrome clínico, conocido como "síndrome serotoninérgico", puede ser serio y algunas veces fatal, desarrollándose con rigidez, hipertermia y cambios rápidos en signos vitales; por ello no deben administrarse conjuntamente estos dos tipos de fármacos y es preciso dejar un intervalo de al menos dos semanas

(hasta cinco en el caso de la *Fluoxetina*) entre la interrupción del SSRI y el inicio del tratamiento con el IMAO (Warrington, 1992; Hollister y Claghorn, 1993; Åsberg y Mårtensson, 1993).

Además, la *Paroxetina* y la *Fluoxetina* interfieren en la actividad del sistema enzimático citocromo P450, por lo que interaccionan con los fármacos que son metabolizados por dichos enzimas. Así, cuando se administran conjuntamente los SSRI y fármacos como los antidepresivos tricíclicos, neurolépticos o antiarrítmicos, se produce un aumento significativo de la concentración plasmática de estos compuestos (Johnson, 1992; Hollister y Claghorn, 1993).

Por otro lado, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, a diferencia de otros fármacos antidepresivos, no potencian los efectos depresores del SNC producidos por el alcohol ni alteran la función psicomotora, como se ha observado en los estudios realizados sobre la *Paroxetina* (Hindmarch, 1992) y la *Fluvoxamina* (Cuenca y Cuenca-Söderberg, 1990).

Los IMAOs son el grupo de fármacos antidepresivos con mayor potencialidad para generar interacciones con otros agentes farmacológicos. La combinación de los mismos con los antidepresivos tricíclicos, así como con otros fármacos simpaticomiméticos, da lugar a severas reacciones adversas. También se han observado interacciones con fármacos antihipertensivos, produciendo un aumento del efecto

hipotensor, requiriéndose por lo tanto la reducción de la dosis del fármaco antihipertensivo usado. Asimismo, la administración conjunta de IMAOs no selectivos y *L-dopa* da lugar a una elevación de la presión sanguínea que puede prevenirse empleando al mismo tiempo un inhibidor del enzima L-aromático aminoácido-decarboxilasa periférica. Por otro lado, se observa que la interacción entre IMAOs y *Reserpina* da lugar a hiperexcitabilidad, manía o problemas de memoria (Tipton, 1989). Además, se ha detectado que también interactúan con la *Petidina*, un analgésico opioide, provocando hiperpirexia, con inquietud, así como hipotensión. No se conoce el mecanismo exacto de esta interacción, pero es posible que se produzca un metabolito anormal de la *Petidina* a causa de la inhibición de la vía de desmetilación normal (Rang y Dale, 1992).

Por lo que se refiere a los estudios realizados con *Moclobemida*, se ha observado que cuando es administrada conjuntamente con *Cimetidina* es necesario reducir la dosis de *Moclobemida* en un 50 % , aunque no presenta otras interacciones importantes siempre que se observen las reglas de uso clínico (Stabl et al., 1993).

Cuadro 6. Interacciones de los fármacos antidepresivos de mayor relevancia

Sustancia	Efecto de la interacción	Recomendación
Alcohol	Efectos sedantes aditivos	Evitar uso concomitante
IMAOs	Se potencian mutuamente	Dejar pasar dos semanas después de IMAOs. Después de Fluoxetina, dejar pasar cinco semanas antes de dar IMAOs.
Cimetidina	Aumentan niveles plasmáticos de los antidepresivos tricíclicos y sus efectos	Ajustar dosis o utilizar otros antinilcerosos
Dicumarínicos	Los antidepresivos tricíclicos aumentan los efectos anticoagulantes	Control cuidadoso de la dosis de anticoagulantes
Antihistamínicos	Aumentan los efectos anticolinérgicos	Utilizar los fármacos antidepresivos menos anticolinérgicos
Antihipertensivos	Los antidepresivos tricíclicos revierten los efectos hipotensores de clonidina, reserpina y guanetidina	Utilizar otros antihipertensivos
Simpaticomiméticos	Los antidepresivos tricíclicos aumentan los efectos cardiovasculares de noradrenalina, adrenalina, isoprenalina	Evitar el uso concomitante. Deben pasar diez días tras la interrupción de los antidepresivos tricíclicos antes de utilizarlos

2.10.- APLICACIONES TERAPÉUTICAS

La principal indicación de estos fármacos va a ser el tratamiento de trastornos afectivos, siendo especialmente útiles en la *depresión endógena*. La mayoría de los pacientes que responden favorablemente al tratamiento con antidepresivos tricíclicos tienen claras características de depresión endógena, incluyendo retardo psicomotor, carencia de apetito y pérdida de peso y pérdida del deseo sexual (Hollister, 1981). Se acepta, no obstante, que los antidepresivos tricíclicos son efectivos en un amplio rango de pacientes depresivos a excepción de los pacientes que presentan depresión asociada con ideas delirantes, en los que el tratamiento de elección es la terapia electroconvulsiva (Paykel, 1989; Ad Sitsen y Montgomery, 1994).

Los antidepresivos de segunda generación al poseer menores efectos anticolinérgicos, y ser menos cardiotóxicos, serán mejor tolerados y más seguros en pacientes con problemas de corazón y en aquellos que tengan mayor riesgo de suicidio (Hollister, 1981; Rudofe et al., 1984).

Respecto a los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (como la *Paroxetina* o la *Fluvoxamina*) son más efectivos que los antidepresivos tricíclicos (como la *Imipramina*) en el tratamiento de la depresión severa, trastornos mixtos de ansiedad y depresión y en la ideación suicida (Byerley et al., 1988; Montgomery y Fienberg, 1989; Montgomery, 1991; Montgomery, 1992; Deakin, 1994). También los SSRI han demostrado su eficacia en el tratamiento de pacientes

ancianos con depresión mayor. No sólo mejoran los síntomas depresivos, sino la calidad del sueño, sin producir efectos indeseables al día siguiente, no producen efectos anticolinérgicos ni los estados de confusión, que comunmente producen los antidepresivos tricíclicos clásicos, como se desprende de los estudios doble ciego realizados sobre la eficacia de la *Paroxetina* frente a la *Amitriptilina* (Hutchinson et al., 1992) y la *Mianserina* (Dorman, 1992).

En comparación con los antidepresivos tricíclicos, los IMAOs son menos efectivos en el tratamiento de la depresión endógena, pero son particularmente efectivos en el tratamiento de la denominada depresión atípica, así como en otros cuadros psiquiátricos como disforia histeroide, trastornos fóbicos, y depresión asociada a la vejez (Nutt y Glue, 1989; Tipton, 1989; Vallejo y Gastó, 1990; Rudorfer, 1992). Por su parte, la *Moclobemida* y la *Broferamina*, inhibidores reversibles y selectivos de la MAO tipo A (RIMA), han demostrado su eficacia en el tratamiento de la depresión tanto atípica como típica, incluyendo la depresión endógena: mantienen la eficacia de los IMAO sin presentar su toxicidad, sus efectos adversos ni sus problemas de manejo por las numerosas interacciones farmacológicas (Riederer et al., 1988; Möller et al., 1991; Amrein et al, 1993).

Con respecto al tratamiento de la depresión en los ancianos, los nuevos RIMA parecen ofrecer grandes ventajas, como lo demuestran los estudios realizados con la *Moclobemida*, en los que se observa no sólo una mejoría de los síntomas de la depresión, sino también un ligero

efecto positivo sobre los trastornos cognitivos que se presentan con frecuencia en los ancianos (Stabl et al., 1993).

A dosis equipotentes, la eficacia antidepresiva de los diferentes fármacos es similar. Sin embargo, cerca de un 20 % de los pacientes depresivos no presentan mejoría tras el tratamiento con la farmacoterapia usual. La utilización de dosis inadecuadamente bajas y durante períodos de tiempo excesivamente cortos son la causa más frecuente de fracaso del tratamiento en los pacientes con depresión refractaria (Nierenberg, 1990; Nierenberg y White, 1990; Sabanés, 1990; Guscott y Grof, 1991; Anderson y Tomenson, 1994; Möller et al., 1994; Fawcett, 1994).

Por otro lado, los antidepresivos con actividad serotoninérgica constituyen la única clase de fármacos capaces de revertir los síntomas de los desórdenes obsesivo-compulsivos, desórdenes que se caracterizan por pensamientos recurrentes (obsesión) o acciones repetitivas (compulsión) (Zohar et al., 1987; Zohar e Insel, 1987a; Montgomery y Fineberg, 1989; López-Ibor Jr., 1992). Aunque su etiología no está clara, algunos estudios implican a los ganglios basales y al cortex cerebral como las estructuras cruciales en la patogénesis de los desórdenes obsesivo-compulsivos (George, 1991). La mayoría de los síntomas de este trastorno responden bien al tratamiento con inhibidores de la recaptación de serotonina, como la *Clomipramina*, antidepresivo tricíclico clásico, y los SSRI, *Fluvoxamina* y *Fluoxetina* (Zohar e Insel, 1987b; Zohar et al., 1988; Porsolt, 1993). La respuesta al fármaco no se

observa hasta las 4-6 semanas de tratamiento, el cual debe prolongarse durante 10 semanas (George, 1991; Tulp et al., 1991). Sin embargo, la *Clomipramina* produce efectos anticolinérgicos indeseables (como sequedad de boca o visión borrosa) debido a su falta de selectividad serotoninérgica, lo que no ocurre con los SSRI, como la *Fluvoxamina*, por lo que estos fármacos son el tratamiento de elección para los desórdenes obsesivo-compulsivos, no sólo por su eficacia sino por su buena tolerancia (Fineberg et al., 1992; Montgomery y Manceaux, 1992). A pesar de ello, existe un porcentaje de pacientes que son refractarios al tratamiento con SSRI, en los que no se observa mejoría con la administración conjunta de fármacos que aumentan la transmisión serotoninérgica, como la *Buspirona* y el *Litio* (Goodman et al., 1992). Sí se ha encontrado en algunos estudios que la coadministración de SSRI y antagonistas dopaminérgicos ha dado resultados positivos en pacientes refractarios al tratamiento con SSRI, lo que sugiere una implicación del sistema dopaminérgico en la respuesta al tratamiento de algunos pacientes con OCD (Goodman et al., 1990).

Paralelamente, en lo que se refiere al tratamiento de los trastornos de ansiedad fóbica, ataques de pánico y agorafobia, los antidepresivos tricíclicos, como la *Imipramina*, han demostrado su efectividad (Lydiard y Ballenger, 1987; Sabanés, 1990; Ballenger, 1994). Igualmente, diferentes estudios han comprobado la eficacia de los SSRI (como la *Fluvoxamina*, *Fluoxetina* y *Citalopram*) en el tratamiento de los

ataques de pánico, ya que parece existir un déficit en la neurotransmisión serotoninérgica en la etiología de estos trastornos (Westenberg y Den Boer, 1988; Burton, 1991; Benckert et al., 1993). De igual forma, los IMAOs también han resultado ser efectivos para el tratamiento de estos estados (Vallejo y Gastó, 1990; Tyrer y Tyrer, 1994).

Otra indicación de los fármacos antidepresivos es la enuresis. La *Imipramina* es capaz de reducir la frecuencia de episodios enuréticos en aproximadamente un 85% de los casos, y los suprime por completo en un 30%. Si bien desafortunadamente, el efecto se produce sólo durante el tratamiento, ya que la mayoría de los niños sufren recaídas, y al cabo de seis meses son de nuevo incontinentes (Toro, 1990).

También los fármacos antidepresivos han resultado ser de utilidad en el tratamiento de los trastornos con déficit de atención e hiperactividad, en los que producen una rápida mejoría, equiparable a la que ejercen los fármacos psicoestimulantes (considerados de primera elección en el tratamiento de estos desórdenes) (Toro, 1990). Los primeros estudios realizados con la *Moclobemida* han evidenciado su utilidad en el tratamiento de niños hiperactivos (Stabl, 1993).

Por otro lado, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina parecen encontrar uso como supresores del apetito en el tratamiento de la obesidad. Existen evidencias de que la serotonina está implicada en el mecanismo de regulación de ingesta de alimentos (Wurtman, 1993), y diversos estudios clínicos realizados con *Fluoxetina*,

Zimelidina y *Femoxetina* han revelado que no sólo no producen aumento de peso en el tratamiento de pacientes deprimidos sino que incluso reducen el peso en personas obesas no deprimidas (Lemberger et al., 1985; Cole, 1988; Fuller, 1988; Linnoila, 1988; Benckert et al., 1993).

De igual modo, se ha puesto de manifiesto la eficacia de los fármacos antidepresivos en el tratamiento de la bulimia nerviosa, siendo esta una de las indicaciones de uso de los IMAOs (Tipton, 1989; Toro, 1990; Vallejo y Gastó, 1990).

Los antidepresivos tricíclicos también son utilizados para el tratamiento del dolor crónico, utilidad que comparten los nuevos fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, como se ha demostrado en diferentes estudios realizados con *Zimelidina* y *Fluoxetina* (Hollister, 1981; Walsh, 1983; Frank et al., 1988; Fuller, 1988; Magni, 1991).

Asimismo, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina ofrecen posibilidades en el tratamiento del alcoholismo, ya que se ha observado que los fármacos que aumentan la actividad serotoninérgica reducen la acción reforzadora del alcohol y reducen por tanto la toma involuntaria del mismo. Así, se han encontrado resultados positivos en el manejo de bebedores problemáticos con *Fluvoxamina*, *Fluoxetina*, *Citalopram* y *Zimelidina*. No obstante, estos resultados son preliminares ya que los estudios han sido sobre un número pequeño de pacientes y durante un período corto de tiempo, siendo necesario realizar estudios a largo plazo con bebedores crónicos para confirmar su

eficacia clínica en el tratamiento del alcoholismo (López-Ibor, 1988; Thomas, 1991; Sellers et al., 1992).

Por otro lado, la *Mianserina*, cuya eficacia como antidepresivo con acción ansiolítica y sedante ha sido demostrada (Kishimoto et al., 1994), también se utiliza en la profilaxis de la migraña, ya que por su potente actividad antiserotoninérgica periférica reducen significativamente la frecuencia y severidad de los ataques de migraña (Castillo, 1990).

2.11.- PERFIL FARMACOLÓGICO DE LA TIANEPTINA

La *Tianeptina*, es un nuevo fármaco tricíclico, que ha sido ensayado como fármaco antidepresivo demostrando su actividad en test clásicos de screening como el antagonismo a la *Reserpina* y a la *Tetrabenacina*, así como en tests comportamentales como el test de Porsolt o de la "desesperanza aprendida" ("learned helplessness")(Mocaër et al., 1988a; Thiebot et al., 1992; Kelly y Leonard, 1994). A su vez, los ensayos clínicos preliminares indicaron que la *Tianeptina* era activa como antidepresivo y presentaba menores efectos secundarios que los antidepresivos tricíclicos tradicionales (como la *Amitriptilina* y la *Imipramina*)(Guelfi, 1992).

La molécula de *Tianeptina*, aunque mantiene un núcleo tricíclico, presenta varias diferencias estructurales respecto a los antidepresivos tricíclicos clásicos tipo *Imipramina*. Se caracteriza por tener un núcleo 3-cloro dibenzotiacepínico, y una cadena lateral aminoheptanoica con un grupo carboxilo terminal, a diferencia de los antidepresivos tricíclicos clásicos, que poseen una cadena lateral corta con un grupo amino terminal. Estudios realizados para determinar la relación estructura-actividad han demostrado que la actividad de esta molécula depende de la naturaleza aminocarboxílica de la cadena lateral, cuya longitud óptima es de seis metilenos, y del sistema heterocíclico, con un

heteroátomo donador de electrones en posición 5 y una sustitución aromática en posición 3 con un átomo aceptor moderado de electrones (Labrid et al., 1988; Labrid et al., 1992).

Lo más original y paradójico de este nuevo agente, consiste en que al contrario que los antidepresivos clásicos y los fármacos serotoninérgicos que inhiben la recaptación de serotonina, la *Tianeptina* incrementa la recaptación de este neurotransmisor (Mocaër et al., 1988a). Así, se demuestra en estudios realizados *ex vivo* que, tras la administración aguda o repetida de *Tianeptina*, se observa un aumento de la recaptación de serotonina en los sinaptosomas de cortex e hipocampo, efecto que no se observa *in vitro*, cuando es añadida directamente a la preparación de sinaptosomas cerebrales (Mennini et al., 1987). Esto se ha confirmado en cerebro de rata, encontrándose que la administración aguda de *Tianeptina* estimula la recaptación de serotonina *in vivo* en el cerebro, incrementa en vez de disminuir los niveles de 5-HIAA, y potencia en lugar de prevenir la depleción de serotonina inducida por 4 metil- α -etil-metatiramina (Fattaccini et al., 1990; Labrid et al., 1992).

Este efecto también ha sido estudiado sobre las plaquetas, observándose *ex vivo*, tras la administración aguda y crónica de *Tianeptina*, un aumento de la captación de serotonina por las plaquetas tanto en los animales como en el hombre (Mocaër et al., 1988a). Este incremento en la captación de serotonina es

consecuencia de un incremento de la V_{max} sin modificación de la K_m (Kato y Weitsch, 1988; Mocaër et al., 1988a).

La *Tianeptina*, por otro lado, produce unos efectos electrofisiológicos originales que están de acuerdo con el aumento en la recaptación de la serotonina observado *ex vivo* en los sinaptosomas del hipocampo y cortex de ratas: induce activación de las células piramidales CA_1 del hipocampo que están inervadas por las neuronas del locus coeruleus y el rafe dorsal, a diferencia de otros antidepresivos utilizados en la clínica que producen inhibición (Dresse y Scuvée-Moreau, 1988; Dresse et al., 1991).

Con respecto a los efectos endocrinos, los estudios realizados muestran que la *Tianeptina* produce un aumento de la secreción de corticosterona y de renina, así como una reducción de la elevaciones de la ACTH (Hormona adrenocorticotrópica) y de la corticosterona inducidas por stress (Levy y Van de Kar, 1992).

Como la *Tianeptina* parece actuar sobre el sistema serotoninérgico, se investigó la unión del fármaco a los diferentes subtipos de receptores de serotonina y se encontró que no se unía al receptor 5-HT_{1A} en el hipocampo, ni al receptor 5-HT_{1B} en el estriado y cortex frontal, tampoco a los 5-HT₂ en el hipocampo, cortex frontal y sistema límbico ni a los receptores 5-HT presinápticos (Hamon et al., 1989; Labrid et al., 1992).

También se observó que tras la administración crónica de *Tianeptina* no se producía alteración de los receptores β

adrenérgicos, ni de los receptores serotoninérgicos 5-HT₂ (Kato y Weitsch, 1988), y tampoco se modifica ni el número ni la afinidad de estos receptores, ni la estimulación de la adenilciclase inducida por *Isoproterenol* (Mocaër et al., 1988a). Además se encontró que no afectaba a receptores dopaminérgicos en el estriado, receptores α_1 , α_2 y β en el cortex, receptores GABA, glutamato, benzodiazepínico, muscarínico, histamínico e imipramínico o a los canales del calcio (Kato y Weitsch, 1988).

La *Tianeptina*, por lo tanto, parece ser un antidepresivo único con respecto a su mecanismo de acción: parece ser el único fármaco que aumenta la recaptación de serotonina tanto en la administración aguda como en la crónica.

No obstante, es importante señalar que varios agentes antidepresivos (*Amitriptilina*, *Trazodona*, *Maprotilina*, *Imipramina* o *Fluvoxamina*) producen tras la administración aguda inhibición de la recaptación del neurotransmisor, mientras que tras la administración crónica producen un incremento en la recaptación de serotonina. Por ello, el inicio del efecto antidepresivo ha sido asociado con un incremento más que con una inhibición de la recaptación de serotonina (Mennini et al., 1987; Mocaër et al., 1988a; Kato y Weitsch, 1988).

Por otro lado, este fármaco carece de efectos sedantes en el hombre, lo que se ha confirmado en estudios electroencefalográficos en ratas y monos. Los primeros resultados

indicaban un aumento de la actividad exploratoria en rata y ratón, y una mejoría de las interacciones sociales entre monos (Mocaër et al., 1988b). También se ha observado un incremento de la atención en gatos tras la administración de *Tianeptina* (Delagrangé et al., 1990). En ratón induce una ligera estimulación de la actividad locomotora, aunque mucho menor que la producida por los psicoestimulantes. En monos, disminuye estados de agresividad y mejora el comportamiento individual y las interacciones sociales en el grupo. También se ha demostrado que no tiene actividad ansiolítica en los test de screening de benzodiazepinas, pero tampoco muestra efecto ansiogénico (Mocaër et al., 1988a).

La *Tianeptina*, cuando es administrada de forma oral, es rápida y completamente absorbida, no sufre efecto de primer paso, y la concentración plasmática máxima se alcanza alrededor de la primera hora tras la administración. Se une en una alta proporción a las proteínas plasmáticas, alrededor de un 94%. Sufre una amplia metabolización, por dos vías metabólicas principales, la β oxidación de la cadena lateral y la N-desmetilación. Los principales metabolitos son moléculas análogas a la *Tianeptina* con una cadena lateral de C₅ y C₃ átomos y un derivado N-desmetilado. Presenta una vida media de eliminación corta de aproximadamente 2.5 horas y una excreción renal de 0.4 ml/min (Royer et al., 1988).

La cinética de la *Tianeptina* también se ha estudiado en pacientes ancianos, comprobándose que es similar a la que se presenta en adultos jóvenes, y que las dosis múltiples son bien toleradas por estos pacientes. Sin embargo se ha encontrado un incremento de los niveles plasmáticos del metabolito MC₅, lo que hace recomendable limitar la dosis a dos veces al día (Demotes-Mainard, 1991).

Por lo que se refiere a otros grupos de riesgo, como es el caso de pacientes que presentan fallo renal, se ha observado que existen claras diferencias interindividuales respecto a la elevación de la vida media por lo que, de igual forma, se aconseja limitar la administración a dos veces al día. Por otro lado, se ha observado que el alcohol reduce en un 30% los niveles plasmáticos de *Tianeptina* tras la administración oral, pero sin embargo, la vida media del fármaco no muestra ningún cambio estadísticamente significativo. De los estudios realizados en pacientes alcohólicos crónicos, con o sin cirrosis hepática, se puede concluir que los parámetros farmacocinéticos indicativos de la distribución y eliminación eran similares a los presentados por individuos sanos (Royer et al., 1988).

La *Tianeptina* ofrece una seguridad terapéutica satisfactoria y al no inducir sedación, no impide la normalidad de la vida activa. Además, no produce efectos anticolinérgicos, ni siquiera en pacientes ancianos. Por otro lado, no se ha visto que altere

parámetros hematológicos, renales ni hepáticos. Presenta la ventaja de no inducir signos de dependencia física o psicológica cuando se interrumpe el tratamiento (Delalleau et al., 1988). Asimismo, carece de efectos colaterales cardíacos, no produciendo hipotensión postural, taquicardia ni otros trastornos de la conducción, por lo que puede ser considerado un fármaco útil para el tratamiento de la depresión en pacientes con enfermedad cardíaca concomitante (Juvent et al., 1990; Lasnier et al., 1991).

Los ensayos doble ciego han confirmado la eficacia antidepressiva de la *Tianeptina*, que ha resultado ser similar a la de otros fármacos conocidos como la *Imipramina*, *Nomifensina* y *Amitriptilina* en la depresión mayor sin melancolía y sin características psicóticas, en estados depresivos no psicóticos y en las distimias, siendo éstas las indicaciones más importantes de este fármaco. No obstante, puede utilizarse en la depresión endógena, aunque no es el tratamiento de primera elección para este tipo de depresión (Bourgeois et al., 1991).

De igual modo, ha demostrado su eficacia en el tratamiento de pacientes depresivos con ansiedad (mejorando los síntomas de ansiedad sin producir sedación) y en los estados depresivos producidos por la retirada del alcohol. Además, presenta una acción marcada sobre las molestias somáticas expresadas por los pacientes (trastornos autonómicos, alteraciones del sueño, manifestaciones cardiorrespiratorias, molestias digestivas)(Defrance

et al., 1988; Marey et al., 1991).

La *Tianeptina* muestra, por tanto, un perfil terapéutico que no parece estimulante ni sedante, por lo que puede situarse en una posición intermedia entre los antidepresivos conocidos (Lôo and Deniker, 1988).

III. PARTE EXPERIMENTAL

3.1.- SÍNTESIS QUÍMICA

Los productos en estudio responden a las estructuras generales de (2-N,N-Dialquilaminoetoxiimino) Hetero [2,1] Benzotiazepinas y [(Hetero [2,1] Benzotiazepinil)oxi] alquiletilaminas, sintetizadas en el CSIC de Madrid por el grupo dirigido por el Dr. Salvador Vega Noverola (Esquema 1)(Díaz Martín, 1991).

Como productos de partida para la obtención de los compuestos finales deseados se eligieron los clorosulfonil-ésteres derivados de tiofeno y pirazol, aunque estos compuestos son poco conocidos en la serie tiofénica y desconocidos en la serie pirazólica (Fig. 6).

El procedimiento más usual para la preparación de sulfonamidas consiste en el ataque nucleófilo de amoniaco o aminas sobre cloruros de sulfonilo. Para nuestros fines se optó por la sustitución nucleófila de los clorosulfonil-ésteres por la N-metilnilina, utilizando ésta en exceso como base captadora del cloruro de hidrógeno formado, utilizando tetrahidrofurano como disolvente por la excelente solubilidad en él, de todos los reactivos (Esquema 2).

La preparación de los ácidos sulfamoilheterocarboxílico intermedios se hizo por hidrólisis de los ésteres anteriores en medio básico (Esquema 3).

La preparación de los hetero [2,1] benzotiazepinonas

deseadas, se llevó a cabo a partir de los correspondientes ácidos sulfamoilheterocarboxílicos mediante una ciclación interna según Friedel-Crafts, de los cloruros de ácido y tricloruro de aluminio según se muestra en el esquema 4, obteniéndose las cetonas con un excelente rendimiento.

Entre los diversos métodos para la formación de oximas, el más utilizado consiste en la adición de hidroxilamina a aldehidos y cetonas; y éste ha sido el método utilizado para la transformación de las cetonas previamente sintetizadas, en las correspondientes oximas. La síntesis consistió en la adición de un exceso de clorhidrato de hidroxilamina sobre una disolución de la cetona en piridina anhidra a reflujo. Las oximas formadas se aislaron por dilución de la disolución piridínica con suficiente cantidad de agua, recogiendo los productos precipitados (Esquema 5).

Para la síntesis de los Hetero [2,1] Benzotiazepinolos, al tratarse de un sistema tricíclico se optó por la reducción de los hetero [2,1] benzotizepinonas con borohidruro sódico (Esquema 6), obteniéndose de forma fácil y con excelente rendimiento los alcoholes correspondientes.

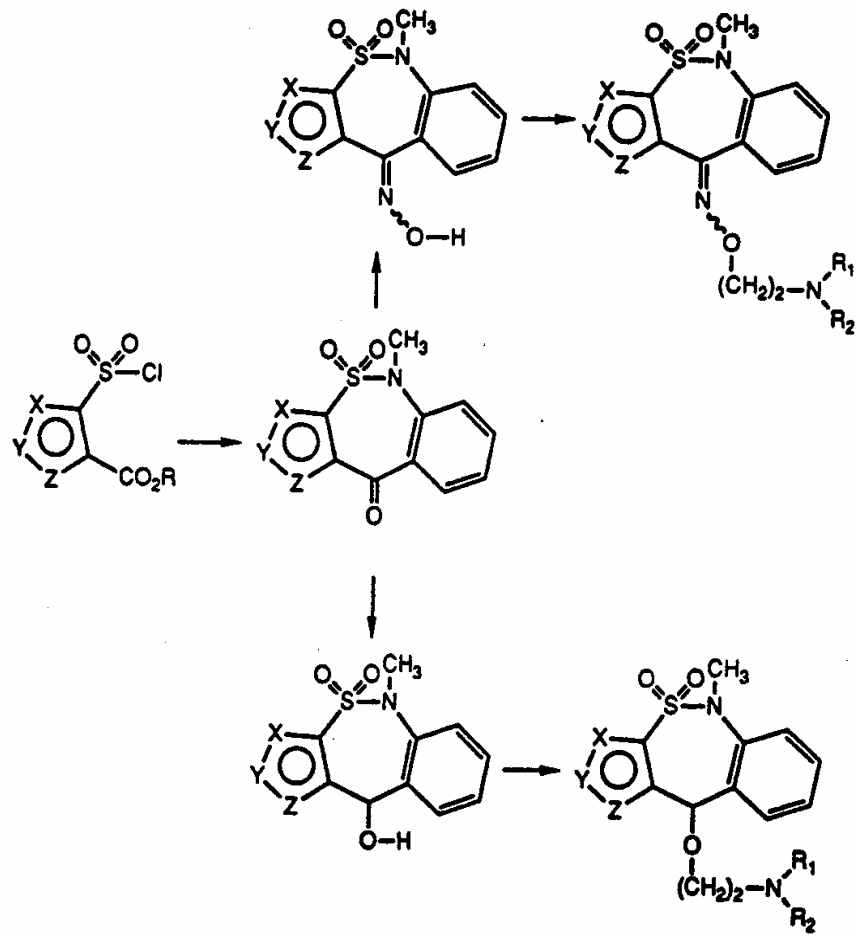
Para la obtención de los productos finales, con estructura (2-N,N dialquilaminoetoxiimino) hetero [2,1] benzotiazepina, el método escogido para su síntesis fue la alquilación de oximas por reacción entre un haluro de alquilo y la oxima en presencia de una base fuerte como el etóxido sódico, según se observa en

el esquema 7. De esta forma se prepararon los (2-N,N-dialquilaminoetoxiimino) tieno [3,4-c], tieno [3,2-c] y los 2H pirazolo [3,4-c] [2,1] benzotiazepinas deseadas (Fig. 7).

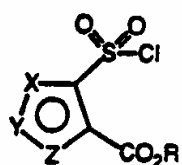
Dada la necesidad de utilizar disolventes anhidros o reactivos de peligroso manejo como el sodio, hidruro sódico... se pensó en realizar la alquilación mediante un método alternativo como es la catálisis por transferencia de fase. Así mediante el uso del bromuro de bencil trietilamonio y una mezcla heterogénea de tolueno e hidróxido sódico acuoso a ebullición, se pudieron obtener los éteres de oxima deseados con rendimientos por lo general más satisfactorios que los logrados con el método anterior.

La obtención de los [(hetero [2,1] benzotiazepinil) oxil] alquiletilaminas, se realizó por sustitución nucleófila de los haloderivados, llevándose a cabo en dos etapas, representadas en el esquema 8. Se preparó en primer lugar el haloéter intermedio por interacción del alcohol con un 2-haloetanol, sustituyendo seguidamente el halógeno del intermedio formado por aminas primarias y secundarias. En la primera etapa se utilizó 2-cloroetanol y 2-bromoetanol en presencia de cantidades catalíticas de ácido ptoluensulfónico y tolueno como disolvente. Para la siguiente etapa los bromoéteres obtenidos anteriormente, se hicieron reaccionar con diferentes aminas, a temperatura ambiente y en tetrahidrofurano, permitiéndolo así la obtención de las alquilaminas heterocíclicas deseadas de una

forma sencilla, suave y con excelente rendimiento (Fig. 8).



Esquema 1



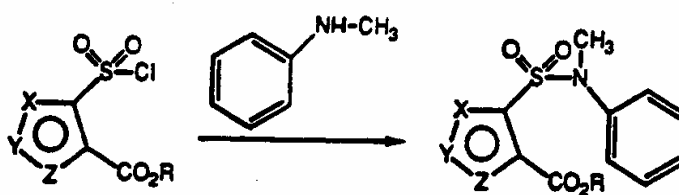
X=CH; Y=S; Z=CH

X=CH; Y=CH; Z=S

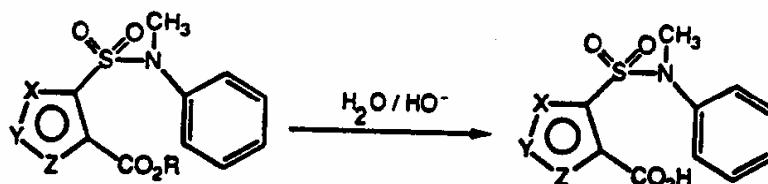
X=N; Y=NCH₃; Z=CH

X=N; Y=NH; Z=CH

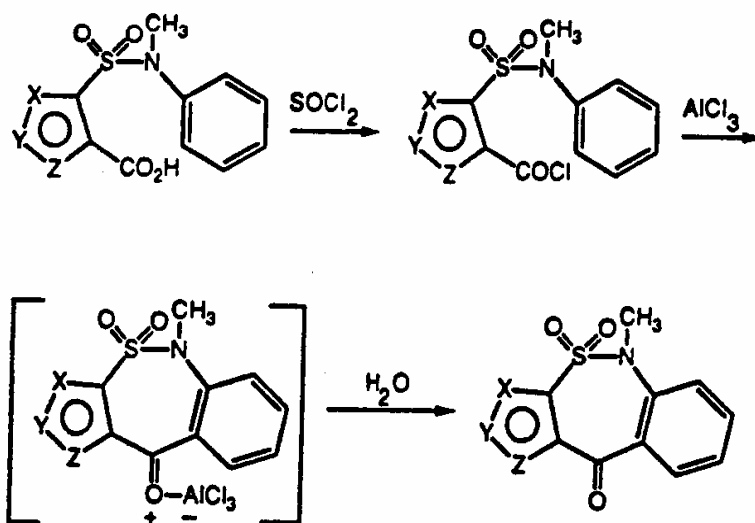
Figura 6



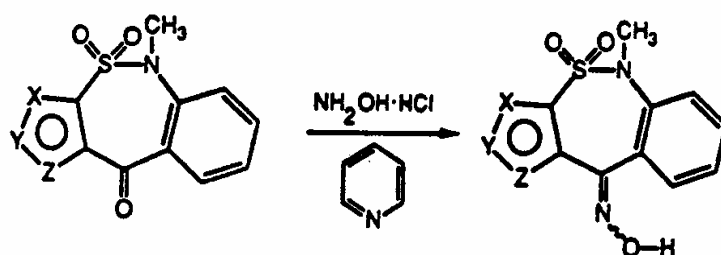
Esquema 2



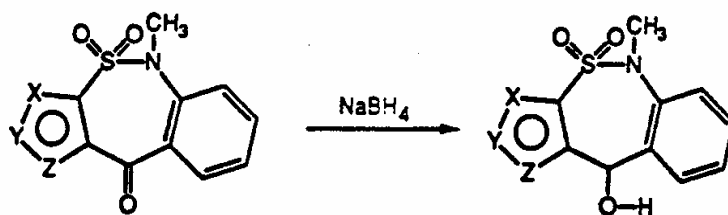
Esquema 3



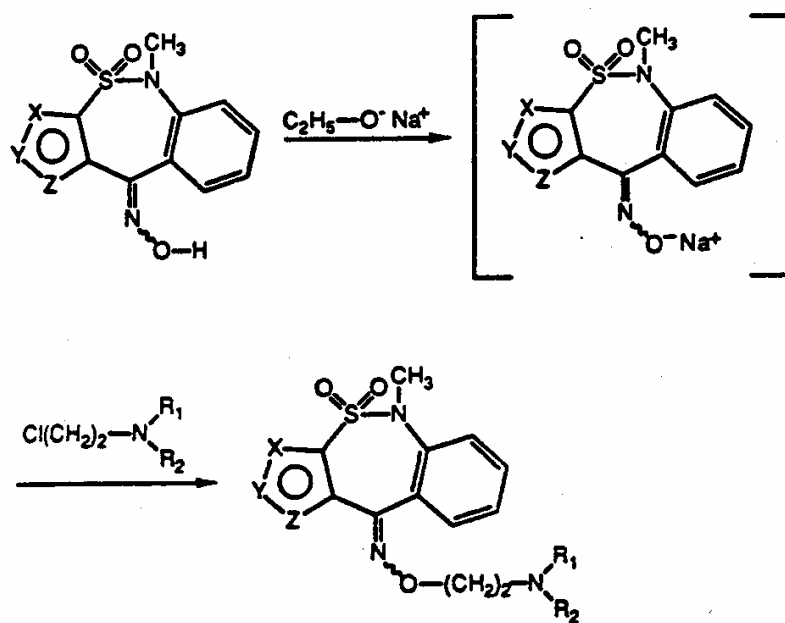
Esquema 4



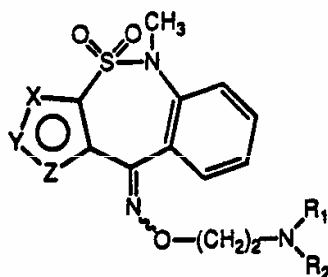
Esquema 5



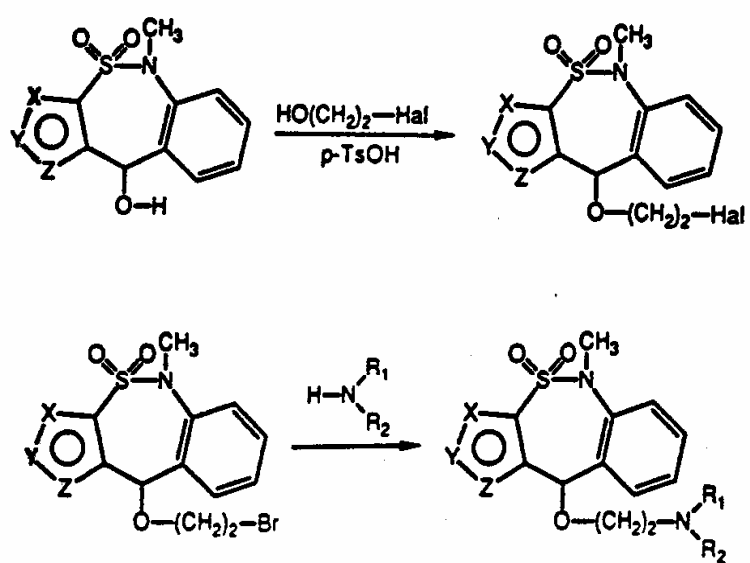
Esquema 6



Esquema 7

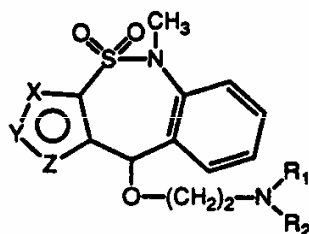


Producto	X	Y	Z	R1	R2	SAL
IT33	CH	S	CH	CH ₃	CH ₃	Clorhidrato
IT34	CH	S	CH	(CH ₂) ₄		Clorhidrato
IT35	CH	S	CH	(CH ₂) ₅		Clorhidrato
IT36	CH	S	CH	(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂		Clorhidrato
IT37	CH	CH	S	CH ₃	CH ₃	Clorhidrato
IT38	CH	CH	S	(CH ₂) ₄		Clorhidrato
IT39	CH	CH	S	(CH ₂) ₅		Clorhidrato
IT40	CH	CH	S	(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂		Clorhidrato
IT41	N	NCH ₃	CH	CH ₃	CH ₃	Maleato
IT42	N	NCH ₃	CH	(CH ₂) ₄		Maleato
IT43	N	NCH ₃	CH	(CH ₂) ₅		Clorhidrato
IT44	N	NCH ₃	CH	(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂		Clorhidrato



Esquema 8

Figura 8



Producto	X	Y	Z	R1	R2	SAL
IT45	CH	S	CH	H	CH ₃	Maleato
IT50	CH	CH	S	H	CH ₃	Maleato
IT51	CH	CH	S	CH ₃	CH ₃	Maleato
IT52	CH	CH	S		(CH ₂) ₄	Maleato
IT53	CH	CH	S		(CH ₂) ₅	Clorhidrato
IT54	CH	CH	S		(CH ₂) ₂ -NH-(CH ₂) ₂	Dimaleato
IT55	N	NCH ₃	CH	H	CH ₃	Maleato
IT56	N	NCH ₃	CH	CH ₃	CH ₃	Maleato
IT57	N	NCH ₃	CH		(CH ₂) ₄	Succinato
IT58	N	NCH ₃	CH		(CH ₂) ₅	Base
IT59	N	NCH ₃	CH		(CH ₂) ₂ -NH-(CH ₂) ₂	Base

3.2.- MÉTODOS DE ESTUDIO

3.2.1.- INTRODUCCIÓN

Una de las cuestiones más importantes que se plantean a la hora de la valoración experimental de nuevos compuestos consiste en la duda de la fiabilidad de los modelos animales de las enfermedades psiquiátricas. Se cuestiona incluso la posibilidad de tener un modelo animal que refleje satisfactoriamente las características esenciales de un desorden cognitivo tan complejo como la depresión humana.

En Psicofarmacología es realmente difícil predecir, a partir de datos obtenidos en animales, la potencialidad terapéutica en el hombre, puesto que no existen modelos animales definitivos de las enfermedades mentales humanas. No obstante, se han desarrollado modelos y tests, si no definitivos, por lo menos sí de gran utilidad, puesto que con ellos se ha conseguido seleccionar determinadas moléculas que han demostrado con el tiempo ser buenos agentes psicoactivos.

Existen varias técnicas para detectar la potencialidad antidepressiva de una determinada molécula en el laboratorio, éstas pueden ser farmacológicas si se hace interaccionar la molécula en estudio con un determinado fármaco que induce un estado particular (test de antagonismo a la *Tetrabenacina*) o bien técnicas conductuales si la molécula problema se administra a un animal al que se le ha inducido un comportamiento particular por

procedimientos no farmacológicos (depresión por desesperación comportamental: test de Porsolt) (Micó, 1990).

El gran número de técnicas y modelos existentes demuestran que ninguno es definitivo y que por tanto para considerar una molécula como potencial antidepressivo deberá demostrar su efecto en más de una prueba, sin olvidar que hoy día existen en el mercado antidepressivos que en su día no dieron positivo en ningún test o al menos en los más tradicionales.

Teniendo en cuenta esto, los compuestos en estudio se sometieron a una serie de tests generales de Psicofarmacología, así como a tests específicos para determinar su posible actividad antidepressiva, analgésica y antiinflamatoria. Dichas pruebas son:

- 1.- Determinación de la toxicidad aguda: Fijación de la DL₅₀
- 2.- Esquema de observación polidimensional de Irwin
- 3.- Estudio de los efectos sobre la actividad motora
- 4.- Efecto directo sobre la temperatura corporal:
Determinación de la temperatura rectal.
- 5.- Actividad miorrelajante:
 - 5.1.- Test de la tracción
 - 5.2.- Test de la chimenea
- 6.- Tests de curiosidad:
 - 6.1.- Test de la evasión
 - 6.2.- Test de la "planche à trous"

- 7.- Test del "plus-maze"
- 8.- Efecto sobre el sueño inducido por barbitúricos:
 - 8.1.- Dosis hipnótica de barbitúrico
 - 8.2.- Dosis infrahipnótica de barbitúrico
- 9.- Actividad anticonvulsivante:
 - 9.1.- Antagonismo frente al Cardiazol
 - 9.2.- Antagonismo frente a la Estricnina
- 10.- Actividad anticolinérgica: Antagonismo frente a la Oxotremorina
- 11.- Antagonismo a dosis bajas de Apomorfina
(3 mg/kg s.c.)
- 12.- Actividad antidepresiva:
 - 12.1.- Antagonismo frente a la Tetrabenacina
 - 12.2.- Antagonismo a dosis altas de Apomorfina
(16 mg/kg s.c.)
 - 12.3.- Interacción con la Yohimbina
 - 12.4.- Interacción con el 5-Hidroxitriptófano
 - 12.5.- Estudio de la interacción con psicoestimulantes: D-Anfetamina
 - 12.6.- Modelo de depresión por desesperación comportamental: test de Porsolt
- 13.- Actividad analgésica:
 - 13.1.- Efecto sobre las contracciones inducidas por fenil-p-quinona

13.2.- Test del tail-flick

14.- Actividad antiinflamatoria: Efecto sobre el proceso inflamatorio inducido por Tetradecanoil- forbol- acetato (TPA).

3.2.2.- CONDICIONES DE LOS ENSAYOS Y EXPRESIÓN DE LOS RESULTADOS. SUSTANCIAS UTILIZADAS

Con el fin de evitar las variaciones entre los diferentes ensayos se ha intentado mantener constante una serie de parámetros que son los siguientes:

- 1.- Se han utilizado como animales de experimentación ratones albinos Swiss, con peso comprendido entre 20 y 30 gramos, que fueron mantenidos sin comida pero con agua 16 horas antes de iniciar las experiencias. Para favorecer la adaptación de los animales a las condiciones del momento de inicio del ensayo, se colocaron los mismos en el lugar de trabajo al menos dos días antes de comenzar las experiencias.
- 2.- Todos los ensayos se llevaron a cabo en una habitación cerrada, insonorizada, con luz artificial manteniéndose un ciclo de luz-oscuridad de 12 h (8.00 a.m.-8.00 p.m.), aproximadamente a las mismas horas del día, y termostaticada a 22 ± 1 °C, con excepción del test de interacción con barbitúricos que se realizó a una temperatura de 30 ± 1 °C.
- 3.- Los productos ensayados fueron disueltos en suero fisiológico, excepto los productos IT58 e IT59 que se disolvieron en una solución de Tween 80 al 1%. La vía de administración fue la oral, salvo que el método indique lo contrario.
- 4.- Con los resultados obtenidos en las diferentes pruebas se

procedió a la determinación de la media aritmética (\bar{x}) con su correspondiente error standard (E). Para el cálculo de la significación estadística se empleó el análisis de la varianza (ANOVA), seguido del test de Student para grupos de datos independientes, tomándose como significación estadística una $p \leq 0.05$. Se utilizó el test de Chi-square cuando se compararon porcentajes de actividad y el de Mann-Whitney para datos no paramétricos. Se especificará en los correspondientes métodos (Tallarida y Murray, 1986).

5.-La procedencia de los fármacos y productos químicos utilizados es la siguiente:

- Apomorfina Clorhidrato (SIGMA)
- Atropina Sulfato (SIGMA)
- Betametasona fosfato disódico (SHERING-P.L.)
- Dexametasona 21-fosfato (MERCK)
- Dexanfetamina Sulfato (SMITH, KLINE & FRENCH)
- Diazepám (PRODES)
- Estricnina Sulfato (F.E.R.O.S.A.)
- Fenil-p-quinona (SIGMA)
- Haloperidol (SYNTEX LATINO, S.A.)
- Ibuprofen (L.I.A.D.E.)
- Imipramina Clorhidrato (IMPEX)
- L-5-Hydroxi-Tryptofano (SERVA)
- Morfina Clorhidrato (SERRA PAMIES, S.A.)

- Oxotremorina Sesquifumarato (SIGMA)
- Pentametilentetrazol (Dpto. de Farmacología. Univ. de Santiago)
- Pentobarbital Sódico (Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios)
- Piroxicam (PFIZER)
- Phorbol 12-miristato-13-acetato (SIGMA)
- Tartárico Ácido (MERCK)
- Tetrabenacina Pura (FLUKA)
- Tianeptina (SERVIER)
- Tween 80 (F.E.R.O.S.A.)
- Viloxacina (ICI-FARMA)
- Yohimbina Clorhidrato (SIGMA)

3.2.3.- DETERMINACIÓN DE LA TOXICIDAD AGUDA: **FIJACIÓN DE LA DL₅₀**

La toxicidad aguda es la propiedad que posee una sustancia de provocar, en unas condiciones determinadas, la muerte de una parte o de la totalidad de un lote de animales, bajo el efecto de una dosis única (Pafet y Barnes, 1964).

Se ha demostrado que la dosis de una sustancia administrada a un grupo de animales que es capaz de matar al 50% de ellos, puede determinarse con gran precisión por métodos estadísticos y que si las condiciones están perfectamente estandarizadas los resultados son completamente reproducibles. Esta dosis representa la "dosis letal 50" (DL₅₀), que actualmente se acepta como el valor más representativo para caracterizar la toxicidad de una sustancia. El valor de la DL₅₀ varía, no sólo con la sustancia utilizada, sino también con la especie animal con que se opera, con la vía de administración y con las condiciones ambientales (Pafet y Barnes, 1964).

No se puede determinar directamente la DL₅₀ a partir de un único lote de animales, por lo que se utiliza un procedimiento indirecto que consiste en experimentar sobre lotes de animales a los que se les administra dosis crecientes de la sustancia a ensayar, de manera que el porcentaje de mortalidad varía entre el 0 y el 100% (Turner, 1965a).

MÉTODO

La toxicidad aguda en ratón fue establecida mediante la determinación de la dosis letal 50 aproximada, administrándose los productos por vía oral, y cuantificándose la mortalidad encontrada en los tres días siguientes a la administración.

3.2.4.- ESQUEMA DE OBSERVACIÓN POLIDIMENSIONAL DE IRWIN

El esquema de observación polidimensional de Irwin (Irwin, 1959), forma parte del screening preliminar de nuevos fármacos con posibles acciones sobre el SNC. Aunque es una prueba subjetiva, aporta datos importantes sobre el comportamiento (percepción, estereotipia, pasividad), actividad motora, tono muscular, reflejos o sistema autónomo.

MÉTODO

Se llevó a cabo sobre lotes de cinco ratones (2 hembras y 3 machos) a los que se administró por vía oral los productos en estudio a distintas dosis, observándose los animales a los 60 y 120 minutos tras la administración del producto.

En los cuadros 7, 8 y 9 se observa el protocolo experimental seguido en este Departamento para algunos de los productos que

han presentado variaciones significativas con respecto al ensayo en blanco.

En la valoración del test, se sigue el siguiente criterio:

- Se valora de 0 a 8 subjetivamente.
- Aquellos aspectos no presentes en condiciones normales, son valorados como 0.
- Cuando el efecto aparece habitualmente, se valora como 4, con el fin de poder detectar influencia del fármaco en más o en menos.

3.2.5.- ESTUDIO DE LOS EFECTOS SOBRE LA ACTIVIDAD MOTORA

La actividad motora es un parámetro que refleja el estado fisiológico global del animal y su respuesta al entorno. Es innegable el valor de las medidas de actividad motora espontánea en el screening farmacológico de nuevos agentes estimulantes y depresores, así como que los cambios de dicha actividad pueden tener consecuencias importantes en la medida de todos los aspectos del comportamiento (Fatehyab et al., 1980; Nohria, 1983).

A lo largo del tiempo se han utilizado diversas técnicas para medir la actividad motora de los animales. En este caso hemos

utilizado el analizador de actividad motora Digiscan, que consiste en varias cajas (42 x 42 x 30 cm) que están dotadas de una red invisible de rayos infrarrojos. El mismo número de rayos atraviesa cada caja tanto desde el frente hasta el fondo, como de izquierda a derecha. Al situar al animal dentro de la caja se producen cortes en dicha red de rayos cuya cuantificación nos indica la actividad motora presentada por el roedor. Dichas cajas se hallan conectadas a un integrador en el que se recogen y analizan todas las interrupciones de forma rápida y objetiva.

Para la realización de este test, las cajas fueron divididas en cuatro compartimentos de 10 x 10 x 30 cm, situando a los animales en cuadrantes opuestos.

MÉTODO

A lotes de seis ratones machos se les administraron las dosis correspondientes de productos en estudio, patrones y suero fisiológico, por vía oral. Transcurridos 60 minutos, se coloca al animal dentro del actímetro, manteniéndolo en el mismo por espacio de 15 minutos, registrándose los resultados para cada uno de los animales utilizados en la experiencia. Se realiza una segunda medida a las dos horas de la administración.

Hemos tomado como medida de la actividad motora los siguientes parámetros:

- Actividad horizontal: número total de interrupciones de los

rayos que se producen durante un determinado período de tiempo.

- Distancia (cm): Indica el espacio recorrido por el animal en el lapso de tiempo indicado. Este parámetro es un preciso indicador de las variaciones de la actividad ambulatoria inducidas por una sustancia.

- Número de movimientos: Este indicador revela el número de movimientos realizados por el animal durante el período que dura el ensayo.

Con los resultados obtenidos se calculó la media aritmética con su correspondiente error standard. Para ver si la diferencia entre los valores medios de dos grupos es significativa o no se realizó el análisis de la varianza (ANOVA) seguido del test de Student.

3.2.6.- EFECTO DIRECTO SOBRE LA TEMPERATURA CORPORAL. DETERMINACIÓN DE LA TEMPERATURA RECTAL

La variación en la temperatura corporal es un parámetro objetivo que puede ser fácilmente medido en animales de experimentación y que puede ayudarnos, como procedimiento de screening inicial, a asignar un potencial hiper o hipotérmico a los compuestos estudiados, determinar el pico hiper o hipotérmico (por medida regular de la temperatura rectal a distintos intervalos

de tiempo) y la duración de la hiper o hipotermia (Thompson, 1990a).

MÉTODO

Se utilizaron lotes de cinco ratones machos, seleccionándose previamente aquellos que tenían una temperatura rectal inicial (T_0) comprendida entre 36 y 38 °C.

Se les administró vía oral las correspondientes dosis de suero fisiológico, patrones y productos problema. La temperatura se volvió a medir al cabo de una hora (T_1), dos horas (T_2), cuatro horas (T_4), ocho horas (T_8) y veinticuatro horas (T_{24}) después de la administración.

Para medir la temperatura rectal se utilizó una sonda rectal YSI co, inc. n° 402.

En todos los casos se han expresado las variaciones de la temperatura en cada medida respecto a su valor inicial (T_0) mediante la siguiente expresión:

$$\Delta T_x = T_{n0} - T_{nt}$$

siendo:

ΔT_x : variación de la temperatura para cada animal(n) al tiempo de la medida t (las medidas efectuadas a la hora, dos, cuatro, ocho y veinticuatro horas se corresponden respectivamente con ΔT_1 , ΔT_2 , ΔT_4 , ΔT_8 , ΔT_{24}).

T_{n0} : valor de la temperatura rectal antes de la

administración de los productos patrones, productos en estudio o suero fisiológico para cada animal n.

T_{nt} : valor de la temperatura para cada animal n en el tiempo de medida t (1, 2, 4, 8 y 24 horas).

Con los resultados obtenidos se calculó la media aritmética con su correspondiente error standard. Para ver si la diferencia entre los valores medios de dos grupos es significativa o no se realizó el análisis de la varianza (ANOVA) seguido del test de Student.

3.2.7.- ACTIVIDAD MIORRELAJANTE:

Para la medida de este parámetro, se llevaron a cabo dos test clásicos, el test de la tracción y el de la chimenea.

3.2.7.1.- TEST DE LA TRACCIÓN

Este test, utilizado para medir la actividad relajante muscular (Boissier, 1961), consiste en suspender los ratones por sus patas delanteras de una barra metálica horizontal que se encuentra entre dos soportes. Un ratón normal trata de poner sus patas traseras sobre la barra en menos de 5 segundos. Cuando se

administra previamente un relajante muscular esto no ocurre.

MÉTODO

Tras la administración oral de las correspondientes dosis de suero fisiológico, productos patrones, y productos en estudio a lotes de cinco ratones machos, se anotó, a la hora y las dos horas de haberlos administrado, el tiempo que tardaban en poner las patas posteriores en la barra metálica. Se consideró como fracaso el hecho de que el animal tardara más de 5 segundos en agarrarse o tocar la barra con sus patas posteriores. Los resultados se expresan como porcentaje de fracasos respecto al blanco, empleándose el test de Chi-Square para el cálculo de la significancia estadística.

3.2.7.2.- TEST DE LA CHIMENEA

Esta prueba evalúa la capacidad de un ratón de subir marcha atrás por un tubo de vidrio del diámetro apropiado según sea el peso del ratón (28 mm para un ratón de peso comprendido entre 20 y 30 g), y que está marcado a una distancia de 20 cm de uno de los extremos. Se introduce el ratón por el extremo del tubo más próximo a la marca y cuando el ratón haya alcanzado el extremo opuesto, se coloca el tubo en posición vertical e inmediatamente el ratón intenta ascender marcha atrás. Un ratón en condiciones normales consigue sobrepasar la marca en un

tiempo inferior a 30 segundos. Si presenta incoordinación motriz no consigue hacerlo (Boissier et al., 1960).

MÉTODO

A lotes de cinco ratones macho se les administró por vía oral las correspondientes dosis de productos en estudio, patrones, y suero fisiológico. A la hora y a las dos horas de la administración se realizó la prueba, anotándose el tiempo que tardan en subir marcha atrás por el tubo. Se consideró como fracaso cuando el animal no superaba la marca antes de 30 segundos. Los resultados se expresan como porcentaje de fracasos respecto al blanco, empleándose el test de Chi-Square para el cálculo de la significancia estadística.

3.2.8.- TESTS DE CURIOSIDAD

3.2.8.1.- TEST DE LA EVASION

Este es un test que cuantifica la curiosidad residual de los ratones (Kneip, 1960). Para llevarlo a cabo se ha utilizado una caja rectangular de madera de 45 x 25 x 14 cm, provista de un plano inclinado sobre el que se ha trazado una línea horizontal a 20 cm de la parte inferior.

MÉTODO

Se administraron por vía oral las correspondientes dosis de producto a estudiar, patrones y suero fisiológico a lotes de cinco ratones machos previamente marcados para poder ser seguidos individualmente. A la hora de la administración se colocó el lote completo en la caja, manteniéndolos en el fondo durante 10 segundos. Una vez transcurrido dicho tiempo se les permite ascender por el plano inclinado, contabilizando desde este momento el tiempo en que cada ratón hizo su primera salida, así como el número de salidas totales que hace cada ratón durante cinco minutos.

Se considera que un animal efectúa una salida cuando cruza en sentido ascendente la línea marcada sobre el plano inclinado. Si el animal salta desde el fondo de la caja hasta el extremo de la misma también se anota como salida.

Si un ratón salta fuera del recinto no debe ser colocado de nuevo en la caja pues no sólo su comportamiento estará alterado, sino que además perturbará el comportamiento de los otros cuatro.

Con los resultados obtenidos se calculó la media aritmética con su correspondiente error standard. Para ver si la diferencia entre los valores medios de dos grupos es significativa o no se realizó el análisis de la varianza (ANOVA) seguido del test de Student.

3.2.8.2.- TEST DE LA "PLANCHE A TROUS"

En esta prueba se evalúa el grado de curiosidad que tiene el animal al ser colocado en situación libre en un medio que le es extraño (Boissier y Simon, 1962).

La plancha de agujeros (planche à trous) es una plancha cuadrada de 40 x 40 cm provista de 16 agujeros dispuestos en cuatro filas, y que carecen de fondo. Se contabilizó el número de veces que en un determinado tiempo el animal introduce la cabeza en uno de los orificios.

MÉTODO

A lotes de seis ratones macho se les administraron las dosis correspondientes de producto a estudiar, productos patrones y suero fisiológico por vía oral. A los 55 minutos de la administración se colocó el ratón sobre la plancha, manteniéndolo sobre la misma durante 5 minutos durante los cuales se anotó el número de veces que el ratón introdujo la cabeza en uno de los orificios (cuando lo hace de forma repetitiva en uno de los orificios sólo se contabiliza una vez).

Con los resultados obtenidos se calculó la media aritmética con su correspondiente error standard. Para ver si la diferencia entre los valores medios de dos grupos es significativa o no se

realizó el análisis de la varianza (ANOVA) seguido del test de Student.

3.2.9.- TEST DEL "PLUS-MAZE"

El "plus-maze" es un test que explota la ansiedad generada por una situación nueva, en concreto, por la aversión que tienen las ratas y ratones a los espacios abiertos y elevados. La altura, más que el nivel de luz, es crucial para generar los cambios fisiológicos (Pelow et al., 1985).

El aparato tiene forma de cruz con dos brazos abiertos (30 x 5 cm) y dos cerrados (30 x 5 x 15 cm) y una plataforma central de 5 x 5 cm. Los brazos abiertos, la plataforma central y el suelo de los brazos cerrados están hechos de plexiglas negro, y las paredes de los brazos cerrados de plexiglas transparente. Este aparato se encuentra a una altura de 30.5 cm del suelo. El animal, en este caso un ratón, tiene libre acceso a todas las entradas. Los ansiolíticos aumentan el porcentaje de tiempo que pasan los ratones en los brazos abiertos, así como el porcentaje de entradas en dichos brazos. En cambio, los fármacos ansiogénicos disminuyen estas medidas (Pelow y File, 1986; Lister, 1987).

Se realizó inmediatamente antes el test de la "planche à trous", porque se ha visto que se produce un aumento significativo

tanto del tiempo que pasan los animales dentro de los brazos abiertos como del número total de entradas en dichos brazos sin verse afectada la respuesta sobre la conducta (Pelow et al., 1985).

MÉTODO

Se administraron por vía oral los productos en estudio, así como los fármacos de referencia y suero fisiológico a lotes de seis ratones Swiss machos. Transcurridos 55 minutos de la administración se pusieron individualmente en la plancha agujereada y se observó durante cinco minutos la actividad exploratoria. Inmediatamente después, cada animal se colocó en el centro del "plus-maze" mirando hacia uno de los brazos abiertos y se dejó que explorara libremente el aparato durante 5 minutos. Se contabilizó el número de entradas en los brazos abiertos y en los cerrados, así como el tiempo pasado en cada uno de ellos, obteniéndose tres medidas: el número total de entradas, el porcentaje de entradas en los brazos abiertos ($100 \times \text{abierto} / \text{total}$) y el tiempo pasado en ellos expresándolo como el porcentaje de tiempo pasado tanto en los brazos abiertos como en los cerrados ($100 \times \text{abierto} / (\text{abierto} + \text{cerrado})$).

Con los resultados obtenidos se calculó la media aritmética con su correspondiente error standard. Para ver si la diferencia entre los valores medios de dos grupos es significativa o no se realizó el análisis de la varianza (ANOVA) seguido del test de

Student.

3.2.10.- EFECTO SOBRE EL SUEÑO INDUCIDO POR BARBITÚRICOS

Hay muchas sustancias que se caracterizan por producir sedación e inducir sueño; en los animales de experimentación estas sustancias producen una serie de efectos como ataxia, pérdida del reflejo de enderezamiento, disminución de la actividad locomotora espontánea y sueño. Alguno de estos efectos puede ser observado fácilmente y usados como método de valoración de actividad sedante-hipnótica (Thompson, 1990b).

Nosotros hemos seleccionado como método de evaluación áquel en que se mide la prolongación del sueño inducido por una dosis hipnótica de Pentobarbital sódico (40 mg/kg i.p.) considerando que un ratón está dormido cuando al colocarlo en posición decúbito-dorsal permanece en dicha posición más de 30 segundos (De Angelis, 1979). De igual modo, y para valorar las posibles implicaciones metabólicas, se usaron dosis infrahipnóticas de Pentobarbital sódico (20 mg/kg i.p.) para aquellos productos que mostraron en principio una acción sedante

3.2.10.1.- DOSIS HIPNÓTICA DE BARBITÚRICO

MÉTODO

Se utilizaron lotes de ocho ratones hembras a los que se les

administró la dosis correspondiente de suero fisiológico, patrones y productos a estudiar por vía oral. Transcurrida una hora se administró por vía intraperitoneal una dosis de 40 mg/kg de Pentobarbital sódico, anotándose el número de ratones que se duermen, así como el tiempo que tardan en dormirse (t_1) y el tiempo que permanecen dormidos (t_2).

Con los resultados obtenidos se calculó la media aritmética con su correspondiente error standard. Para ver si la diferencia entre los valores medios de dos grupos es significativa o no se realizó el análisis de la varianza (ANOVA) seguido del test de Student.

3.2.10.2.- DOSIS INFRAHIPNÓTICA DE BARBITÚRICO

MÉTODO

Se utilizaron lotes de ocho ratones hembras a los que se administró por vía oral las correspondientes dosis de productos en estudio, patrones y suero fisiológico. Transcurrida una hora, se administró intraperitonealmente una dosis de 20 mg/kg de Pentobarbital sódico, anotándose el número de ratones que se duermen, así como el tiempo que tardan en dormirse (t_1) y el tiempo que permanecen durmiente (t_2).

3.2.11.- ACTIVIDAD ANTICONVULSIVANTE:

Existen diferentes modelos experimentales que valoran la actividad anticonvulsivante de una droga y que se basan en la inducción de convulsión, ya sea por estimulación eléctrica, administración de sustancias químicas o implantes de material irritante bajo el cortex cerebral. Nosotros hemos seleccionado un método en que se induce convulsión mediante sustancias químicas (Pentametilentetrazol y Estricnina), las cuales nos permiten además de detectar drogas con actividad anticonvulsivante (De Angelis, 1979; File y Pellow, 1987), sustancias con acción sedante o miorrelajantes (Thompson, 1990c).

3.2.11.1.- ANTAGONISMO FRENTE AL CARDIAZOL

El Pentametilentetrazol o Cardiazol es uno de los agentes convulsivantes más utilizados para la evaluación de los efectos anticonvulsivantes y proconvulsivantes de los fármacos (File y Pellow, 1987). Es una sustancia estimulante bulbar que provoca convulsiones en los ratones que se manifiesta a través de temblores del cuerpo y la cabeza, y consistiendo principalmente en contracciones clónicas. Finalmente aparece una fase tónica

muriendo el animal por tetanización de los músculos respiratorios (Bowman y Rand, 1984).

MÉTODO

Se utilizaron lotes de cinco ratones machos a los que se administró, por vía oral, las dosis correspondientes de productos a estudiar, patrones y suero fisiológico. A la hora se administró intraperitonealmente 120 mg/kg de Pentametilentetrazol, y se colocaron los ratones en compartimentos individuales para una mejor observación. Se anotó el tiempo a que aparecen las convulsiones (período de latencia, t_1), el tiempo en que se produce la extensión tónica de los miembros traseros (t_2), el tiempo a que se produce la muerte (t_3), así como el porcentaje de supervivencia.

Con los resultados obtenidos se calculó la media aritmética con su correspondiente error standard. Para ver si la diferencia entre los valores medios de dos grupos es significativa o no se realizó el análisis de la varianza (ANOVA) seguido del test de Student. Además, se utilizó el test de Chi-Square para calcular la significancia del porcentaje de supervivencia.

3.2.11.2.- ANTAGONISMO FRENTE A LA ESTRICNINA

La Estricnina es un agente químico con acción epileptógena, de actividad predominantemente medular que provoca accesos convulsivos que transcurren en tres períodos: fase de hiperreflexia,

fase convulsiva y fase de parálisis por agotamiento neuromuscular (De Angelis, 1979). Por esto, pareció de interés estudiar el efecto protector de los compuestos en estudio frente a las convulsiones producidas por este alcaloide.

MÉTODO

Los productos en estudio, patrones y suero fisiológico se administraron por vía oral a lotes de cinco ratones machos. A la hora se administró por vía intraperitoneal 2.5 mg/kg de Sulfato de Estricnina, colocándose los ratones en compartimentos individuales para observarlos más fácilmente. Se anotó el tiempo a que se producen las convulsiones (t_1), el tiempo al que se produce la extensión tónica de los miembros traseros (t_2), el tiempo al que se produce la muerte (t_3) y el porcentaje de supervivencia.

Con los resultados obtenidos se calculó la media aritmética con su correspondiente error standard. Para ver si la diferencia entre los valores medios de dos grupos es significativa o no se realizó el análisis de la varianza (ANOVA) seguido del test de Student. Además, se utilizó el test de Chi-Square para calcular la significancia del porcentaje de supervivencia.

3.2.12.- ACTIVIDAD ANTICOLINÉRGICA: ANTAGONISMO FRENTE A LA OXOTREMORINA

Los modelos animales se han utilizado tradicionalmente para la investigación de enfermedades con el propósito de obtener información eficaz sobre diversos estados de una enfermedad. En este caso, el síndrome inducido en los animales mediante la administración de Oxotremorina, fármaco con gran capacidad agonista parasimpática, se utiliza no sólo como índice de la actividad anticolinérgica sino también de la actividad antiparkinsoniana de los compuestos en estudio (Shukla et al., 1987).

La Oxotremorina es un metabolito activo de la Tremorina que atraviesa la barrera hematoencefálica y que induce un síndrome colinérgico central (temblores, hipotermia) y periférico (salivación). Estos efectos podrían estar parcialmente mediados por un incremento de los niveles de acetilcolina cerebral (Saligaut et al., 1985).

MÉTODO

Se utilizaron lotes de seis ratones machos seleccionándose previamente aquellos cuya temperatura inicial (T_0) estuviera comprendida entre 36 y 38 °C.

Se administró por vía oral las dosis correspondientes de los productos en estudio, patrones, y suero fisiológico. A los 60 minutos se les administró por vía intraperitoneal una solución extemporánea de Sesquifumarato de Oxotremorina (0.5 mg/kg).

Se ha visto que el temblor y la salivación inducidos por la Oxotremorina son máximos en menos de 30 minutos. El efecto hipotermizante no es máximo hasta una hora después de su administración y dura más de dos horas (Kulkarni et al., 1980).

En esta prueba se midieron a los 30 minutos de la administración de la Oxotremorina el temblor y la salivación, según la siguiente valoración:

- Temblor:

0: ausencia de temblores.

1: ligeros temblores cuando se manipula el animal.

2: temblor ligero o intermitente dentro y fuera de su compartimento.

3: temblor intenso y continuo dentro y fuera de su compartimento.

- Salivación:

0: ausencia de salivación.

1: ligera salivación.

2: moderada salivación.

3: fuerte salivación.

La temperatura rectal se midió a los 30 y 60 minutos de la administración de la Oxotremorina, expresándose en todos los casos las variaciones de temperatura de cada medida respecto a su valor inicial.

Con los resultados obtenidos se calculó la media aritmética con su correspondiente error standard. Para ver si la diferencia entre los valores medios de dos grupos es significativa o no se realizó el análisis de la varianza (ANOVA) seguido del test de Student en el caso de la temperatura rectal. Para el cálculo de la significancia estadística del temblor y la salivación se empleó el test de Mann-Whitney para datos no paramétricos.

3.2.13.- ANTAGONISMO A DOSIS BAJAS DE APOMORFINA

(3 mg/kg s.c.)

La Apomorfina produce en los ratones conducta estereotipada, hipotermia y conducta trepadora (climbing behaviour), según la dosis de Apomorfina utilizada se pueden obtener modificaciones de estos efectos que nos permiten diferenciar a los antidepresivos de los neurolépticos. Así, la conducta estereotipada y el climbing behaviour producido por las

dosis bajas de apomorifina (3 mg/kg s.c.) son antagonizados por los neurolépticos (Puech et al., 1981).

MÉTODO

Se utilizaron lotes de seis ratones machos cuya temperatura rectal inicial (T_0) estuviera comprendida entre 36 y 38 °C. Se administró vía oral los productos en estudio, patrones y suero fisiológico. A los 30 minutos se colocaron en unas cajas enrejadas individuales (10 x 10 x 20 cm) para que se habituaran. Transcurrida una hora de la administración oral se les administró una dosis de 3 mg/kg de Apomorfina por vía subcutánea. A partir de este momento, se valoró a los 10, 20 y 30 minutos la conducta estereotipada y trepadora.

Para la valoración de la conducta esterotipada se utilizó la siguiente escala subjetiva:

- 0: el animal no olfatea.
- 1: el animal olfatea de forma discontinua.
- 2: el animal olfatea continuamente.
- 3: el animal olfatea continuamente y mordisquea, mastica o lame.

La valoración del climbing behaviour se realizó según el siguiente criterio:

- 0: el animal tiene las cuatro patas en el suelo.
- 1: el animal tiene dos patas en la pared de la caja.
- 2: el animal tiene las cuatro patas en la pared de

la caja.

Las valoraciones obtenidas para cada medida de la conducta estereotipada o el climbing se sumaron (máximo de 9 y 6 respectivamente para cada ratón), realizándose a continuación la media con su correspondiente error standard. Para el cálculo de la significancia estadística se empleó el test de Mann-Whitney para datos no paramétricos.

La temperatura rectal se midió a los 30 minutos de la administración de la Apomorfina, expresándose en todos los casos las variaciones de temperatura de cada medida respecto a su valor inicial. Para ver si la diferencia entre los valores medios de dos grupos es significativa o no se realizó el análisis de la varianza (ANOVA) seguido del test de Student.

3.2.14.- ACTIVIDAD ANTIDEPRESIVA

Se han utilizado numerosos modelos animales en experimentación para predecir la actividad antidepresiva de nuevos compuestos, basándose la mayoría de ellos en la participación de las monoaminas en los cambios de humor y en la observación empírica de que los antidepresivos clásicos, como los IMAO y los antidepresivos tricíclicos, son activos en dichas pruebas (Bourin, 1983).

Nosotros hemos sometido los nuevos compuestos en estudio a una serie de pruebas, basadas tanto en la interacción farmacológica como en cambios conductuales que inducen un estado "depresivo" en los animales de experimentación. La consideración en conjunto de los resultados obtenidos en todos los tests nos permitirá determinar su potencial actividad antidepresiva.

3.2.14.1.- ANTAGONISMO FRENTE A LA TETRABENACINA

Uno de los métodos clásicos, referidos al estudio de nuevas sustancias con potencial antidepresivo, consiste en el antagonismo a los efectos inducidos por la Tetrabenacina. Este fármaco produce ptosis profunda, depresión de la actividad locomotora o exploratoria e hipotermia en los animales de experimentación (Smith y Vernier, 1978).

MÉTODO

Se utilizaron lotes de cinco ratones machos cuya temperatura rectal inicial (T_0) estuviera comprendida entre 36 y 38 °C . Se les administró por vía oral las dosis correspondientes de los

productos en estudio, productos patrones y suero fisiológico. Transcurridos 60 minutos, se les administró vía intraperitoneal 32 mg/kg de Tetrabenacina pura disuelta en una solución de Ácido Tartárico 0.1 M y llevada a pH 6 con NaOH al 10 %. Treinta minutos después de su administración se colocan los animales en un disco de 20 cm de diámetro donde se mide la actividad locomotora por espacio de 10 segundos en tres ocasiones consecutivas.

Consideramos que un ratón no presenta depresión locomotora cuando camina hacia el borde del disco y mira hacia un lado, o bien, mueve la cabeza 90° en una dirección seguido inmediatamente de un movimiento de la cabeza en dirección contraria. Se calculó el porcentaje de actividad motora empleándose el test de Chi-Square para el cálculo de la significancia estadística.

La medida de la ptosis se realizó de manera subjetiva 30 minutos después de la administración de la Tetrabenacina, siguiendo para su valoración la siguiente escala:

- 0: apertura parpebral normal.
- 1: párpados cerrados en 1/4.
- 2: párpados cerrados en 1/2.
- 3: párpados cerrados en 3/4.
- 4: párpados totalmente cerrados.

Con los resultados obtenidos se realizó la media aritmética

con su correspondiente error standard. Para el cálculo de la significancia estadística se empleó el test de Mann-Whitney para datos no paramétricos.

Asimismo, se mide la temperatura rectal a los 30, 60 y 120 minutos después de la administración de la Tetrabenacina, expresándose en todos los casos las variaciones de temperatura de cada medida respecto a su valor inicial. Para ver si la diferencia entre los valores medios de dos grupos es significativa o no se realizó el análisis de la varianza (ANOVA) seguido del test de Student.

3.2.14.2.- ANTAGONISMO A DOSIS ALTAS DE APOMORFINA (16 mg/kg s.c.)

La Apomorfina induce en los ratones conducta estereotipada, hipotermia y conducta trepadora (climbing behaviour).

Puech et al. (1981) evidenciaron que la hipotermia inducida por altas dosis de Apomorfina (16 mg/kg s.c.) es antagonizada por los fármacos antidepresivos.

MÉTODO

Se utilizaron lotes de seis ratones machos previamente

seleccionados por su temperatura rectal inicial (T_0) entre 36 y 38 °C. Se les administró por vía oral los productos en estudio, patrones y suero fisiológico. A los 30 minutos se colocaron en cajas enrejadas individuales (10 x 10 x 20 cm) para que se habituaran. Transcurridos 60 minutos de la administración oral, se administró una dosis de 16 mg/kg de Apomorfina por vía subcutánea, valorándose a partir de este momento la conducta estereotipada y de trepamiento a los 10, 20 y 30 minutos, así como la temperatura a los 30 minutos de la administración de la Apomorfina.

Para la valoración de la conducta estereotipada y la conducta trepadora (climbing behaviour) se utilizó la misma escala que en el test de antagonismo a dosis bajas de Apomorfina. Asimismo, se utilizaron los mismos test para el cálculo de la significancia estadística.

3.2.14.3.- INTERACCIÓN CON LA YOHIMBINA

Quiton (1963) demostró que fármacos capaces de inducir un mayor tono postsináptico noradrenérgico potencian los efectos tóxicos de la Yohimbina.

MÉTODO

Se utilizaron lotes de diez ratones machos a los que se

administró por vía oral las correspondientes dosis de productos en estudio, patrones y suero fisiológico. A los 60 minutos se administró por vía subcutánea una dosis de 30 mg/kg de Clorhidrato de Yohimbina.

La mortalidad se observó a las 24 horas de la administración de la Yohimbina. Se calculó el porcentaje de mortalidad, utilizándose el test de Chi-Square para el cálculo de la significancia estadística.

3.2.14.4.- INTERACCIÓN CON EL 5-HTP

Tras la administración de L-5-hidroxitriptófano (L-5-HTP) se produce en los animales de experimentación un síndrome, cuyos síntomas más prominentes son sacudidas de cabeza, movimiento repetitivo dorso-ventral de pisada de las patas delanteras y postura extendida con el abdomen en contacto con el suelo. Estos efectos inducidos por el L-5-HTP se han utilizado ampliamente como modelo para estudiar la activación de los receptores centrales de la 5-HT (Jacobs, 1976).

Se han realizado dos pruebas para estudiar los efectos de los nuevos compuestos sobre el síndrome provocado por L-5-HTP. Por un lado, se estudió la potenciación de los efectos inducidos por una dosis de 50 mg/kg i.p. de L-5-HTP (que es aproximadamente la dosis eficaz 10, DE₁₀) y, por otro, la inhibición de los efectos

inducidos por una dosis de 250 mg/kg i.p. de L-5-HTP (aproximadamente la DE₉₀) (Shank et al., 1987).

MÉTODO

Se utilizaron lotes de cinco ratones hembras a los que se administró por vía oral las dosis correspondientes de los compuestos en estudio, patrones y suero fisiológico. A los 60 minutos de la administración se inyectó i.p. L-5-HTP a una dosis de 50 mg/kg (DE₁₀) o de 250 mg/kg (DE₉₀), colocándose los ratones en recipientes de vidrio. Se contabilizó el número de sacudidas de cabeza para cada ratón en 5 intervalos de 2 minutos comenzando 14 minutos después de la administración del L-5-HTP (entre 14-16, 24-26, 34-36, 44-46 y 54-56 min).

A estos intervalos se observó también la presencia o ausencia de los siguientes síntomas: temblor, abducción de las patas traseras, movimiento repetitivo dorso-ventral de pisada de las patas delanteras y postura extendida con el abdomen en contacto con el suelo. Se asignó un punto por cada estereotipia observada para cada uno de los animales durante cada período de 2 min. (considerando también dentro del síndrome las sacudidas de cabeza), obteniéndose una puntuación máxima posible de 25 para cada ratón.

Se obtuvieron, por tanto, dos series de datos, por un lado, el número de sacudidas de cabeza y, por otro, los efectos sobre el

síndrome. Con los resultados obtenidos se realizó en cada caso la media con su correspondiente error standard, empleándose para el cálculo de la significancia estadística el test de Mann-Whitney para datos no paramétricos.

Si los grupos controles a los que se les administró L-5-HTP a la dosis de 50 mg/kg (DE₁₀) y 250 mg/kg (DE₉₀) i.p. no respondieron como se esperaba, el experimento fue considerado nulo.

3.2.14.5.- INTERACCIÓN CON PSICOESTIMULANTES:

D-ANFETAMINA

Algunos fármacos antidepresivos pueden potenciar los efectos de los psicoestimulantes, en concreto el aumento de la actividad motora inducida por la Anfetamina (Bourin, 1983).

MÉTODO

Para la realización de este test se ha utilizado el analizador de actividad motora Digiscan, que ya ha sido descrito cuando se realizó el estudio de los efectos sobre la actividad motora de los compuestos en estudio.

A lotes de seis ratones hembras se les administró por vía oral las dosis correspondientes de productos en estudio, patrones y suero fisiológico. A los 60 minutos de la administración oral, se

administra intraperitonealmente una dosis de 5 mg/kg de Anfetamina. Transcurridos 30 minutos de la administración de la Anfetamina, se colocó el ratón en el actímetro, manteniéndolo en el mismo por espacio de 15 minutos. Se cuantificó al mismo tiempo un lote de ratones a los que se les administró sólo suero fisiológico para comprobar que se producía en el lote administrado con suero y Anfetamina un aumento significativo de la actividad motora.

Como medida de la actividad motora se han tomado los siguientes parámetros:

- Actividad horizontal o número total de interrupciones de los rayos que se producen en un determinado período de tiempo.
- Distancia (cm), que indica el espacio recorrido por el animal en el tiempo indicado. Este parámetro es un preciso indicador de las variaciones de la actividad ambulatoria inducida por una sustancia.
- Número de movimientos, que indica el número de movimientos realizados por el animal en un determinado período de tiempo.

Con los resultados obtenidos se calculó la media aritmética con su correspondiente error standard. Para ver si la diferencia entre los valores medios de dos grupos es significativa o no se realizó el análisis de la varianza (ANOVA) seguido del test de Student.

3.2.14.6.- MODELO DE DEPRESIÓN POR DESESPERACIÓN COMPORTAMENTAL: TEST DE PORSOLT

El método se basa en la observación de un ratón cuando es obligado a nadar en una situación de la que no puede escapar. Después de un período inicial de vigorosa actividad natatoria, cesa todo movimiento activo realizando únicamente los necesarios para mantener la cabeza fuera del agua, adoptando una postura característica. Los fármacos antidepresivos reducen el tiempo de inmovilidad del ratón (Porsolt et al., 1977a, 1977b).

MÉTODO

Para la realización de este test se ha utilizado una caja de plexiglás transparente, en la que se introducen dos cilindros de vidrio de 25 cm de altura y 10 cm de diámetro entre los que se coloca un panel opaco para evitar que los ratones puedan verse. La caja se ha llenado con agua a 21-24 °C hasta una altura de 10 cm.

A lotes de ocho ratones machos se les administró por vía oral las dosis correspondientes de productos en estudio, patrones y suero fisiológico. A la hora de la administración se coloca cada animal en el interior de cada cilindro, manteniéndolos en el mismo durante seis minutos. Los dos primeros minutos son de gran

movilidad, por lo que se contabilizaron los segundos de inmovilidad durante los cuatro minutos siguientes.

Con los resultados obtenidos se calculó la media aritmética con su correspondiente error standard. Para ver si la diferencia entre los valores medios de dos grupos es significativa o no se realizó el análisis de la varianza (ANOVA) seguido del test de Student.

3.2.15.- ACTIVIDAD ANALGÉSICA

Existen diferentes modelos experimentales que se basan en la búsqueda de sustancias analgésicas de un determinado tipo. Nosotros hemos seleccionado dos de ellos que detectan sustancias de naturaleza narcótica (tail-flick) y no narcótica (test de Siegmund) (Turner, 1965b).

3.2.15.1.- EFECTO SOBRE LAS CONTRACCIONES INDUCIDAS POR FENIL-P-QUINONA: TEST DE SIEGMUND

En este método se aplica un estímulo doloroso de tipo químico mediante la inyección intraperitoneal de una solución acuosa de 2-fenil-1,4-benzoquinona, también llamada Fenilquinona (Siegmund et al., 1957). Esta sustancia irritante produce dolor e inflamación de la cavidad peritoneal que se

manifiesta por retorcimientos del animal, estiramientos de las patas traseras y encorvamiento del dorso. El número de estiramientos es reducido por los fármacos que presentan actividad analgésica (Wood, 1984).

MÉTODO

Se usaron lotes de cinco ratones hembras a los que se les administró por vía oral las dosis correspondientes de los productos en estudio, patrones y suero fisiológico. A los 45 minutos se administró intraperitonealmente una dosis de 4 mg/kg de una solución acuosa de Fenilquinona preparada a partir de una solución etanólica madre de 2 mg/ml.

A los 5 minutos de la administración de la Fenilquinona se colocaron los animales en cajas separadas y se contabilizó durante 15 minutos el número de estiramientos.

Con los resultados obtenidos se calculó la media aritmética con su correspondiente error standard. Para ver si la diferencia entre los valores medios de dos grupos es significativa o no se realizó el análisis de la varianza (ANOVA) seguido del test de Student.

3.2.15.2.- TEST DEL TAIL-FLICK

En este método se aplica un estímulo térmico a la punta de

la cola del ratón sumergiéndola en un baño de agua caliente a una temperatura de 54 ± 1 °C; esto provoca dolor que se manifiesta por una reacción inmediata del animal consistente en movimientos violentos y sacudidas de la cola (tail-flick). Este método es útil para determinar la potencia analgésica de sustancias de naturaleza narcótica (Thompson, 1990d).

MÉTODO

En esta prueba se usaron lotes de diez ratones hembra. Tras seleccionar previamente aquellos animales que reaccionaban al estímulo térmico en menos de 3 segundos, se administraron por vía oral los productos en estudio. A la hora y dos horas de la administración se midió el tiempo de reacción frente al estímulo térmico, para lo cual se sumergió 3 cm de la parte terminal de la cola del animal en el baño de agua caliente.

Con el fin de evitar daños en los tejidos por repetida exposición al estímulo doloroso, si el animal no respondía en 6 segundos se retiraba la cola del baño.

La Morfina, sustancia patrón, fue administrada i.p. midiéndose el tiempo de reacción frente al estímulo térmico a los, 60 y 120 minutos después de su administración.

Con los resultados obtenidos se calculó la media aritmética con su correspondiente error standard. Para ver si la diferencia entre los valores medios de dos grupos es significativa o no se

realizó el análisis de la varianza (ANOVA) seguido del test de Student.

3.2.16.- ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA: EFECTO SOBRE EL PROCESO INFLAMATORIO INDUCIDO POR TETRADECANOIL-FORBOL-ACETATO (TPA)

Existen diferentes modelos experimentales que, aunque no puedan reproducir realmente los procesos inflamatorios y degenerativos humanos, sí valoran los componentes individuales de la respuesta inflamatoria como la tumefacción, hiperemia, etc... Se ha seleccionado para la medida de la actividad antiinflamatoria el test del TPA, en el cual se induce un edema en el animal mediante la utilización de un agente irritante, el Tetradecanoil-forbol-acetato (TPA).

En este método se induce edema en la oreja del animal por contacto de la misma con el agente irritante 12-o-tetradecanoil-forbol acetato (TPA), agente flogístico de probada acción, la cual perdura por un período posterior de 7 horas tras su administración (De Young et al., 1989).

MÉTODO

Se usaron lotes de seis ratones macho. La oreja derecha de cada ratón recibe 2.5 µg de TPA en 20 µl de acetona (10 µl a cada

lado de la oreja) con una micropipeta. Por el contrario, la oreja izquierda (oreja control) recibe 20 μ l de acetona. A los quince minutos de la administración tópica del TPA se administran los productos a ensayar disueltos en acetona u otro vehículo, así como las sustancias patrones a una concentración de 1 mg/oreja derecha o 0.2 mg/oreja derecha, recibiendo la oreja izquierda la misma cantidad del vehículo empleado.

A las seis horas de haber sido tratadas las orejas se procede a la muerte del animal por dislocación cervical y con un sacabocados de 6 mm de diámetro se corta el círculo central de cada oreja y se pesa. Las orejas contralaterales, tratadas con el vehículo correspondiente, sirven como control y sus pesos se restan al obtenido para las orejas tratadas, obteniéndose así un peso del edema.

Con los resultados obtenidos se calculó la media aritmética con su correspondiente error standard. Para ver si la diferencia entre los valores medios de dos grupos es significativa o no se realizó el análisis de la varianza (ANOVA) seguido del test de Student.

Es importante hacer constar que durante toda la experiencia la disolución de TPA se mantuvo en un recipiente opaco y a una temperatura inferior a 0 °C.

Cuadro 7

PRODUCTO no IT 41
 Disuelto en Suero fisiológico
 Suspendido en

Vía P.O.
 Peso ratones 25-30g

Fecha 5.5.92
 Hora 9.30 a.m.
 Experimentador M.A. Expósito

Dosis Tiempo	Normal	Testigo				Media	25 mg/kg 60'				Media	25mg/kg 120'				Media	Media	Media
Bocal	Postura	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4			
	Ab. palpebral	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3	4	4	3	3.4	
	Act. locom.		4	4	4	4	4	3	3	4	4	3	3	4	3	2	2.6	
	Cond. anormal																	
	Respiración	4																
	Temblores	0																
	Sacudidas	0																
Convulsiones	0																	
Sit. libre	Transferencia	4	4	4	4	4	3	3	4	4	3	3	2	3	3	2	2.6	
	Ab. palpebral	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3	4	4	3	3.4	
	Piloerección	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Sobresalto	4	4	4	4	4	4	4	5	4	4	4	4	4	4	4	4	
Pasaje	Desplaz.	cm	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N			
	Aprox. dedo		4	4	4	4	4	3	4	4	3	3	4	4	4	4	4	
	Retir. dedo		4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	Elev. cola																	
Sit. libre	Irritabilidad	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4		
	Ataxia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	Posic. patas	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4		
	Caract. mov.																	
Suspensión por la cola	Resp. visual	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
	Fuerza presa	6	6	6	6	6	6	5	6	6	5	5	6	6	5	5.6		
	Tono corporal	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4		
	Hipotermia																	
	Reflex. auricular	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
	Reflex. corneal	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
	Reflex. flexor ips.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
Lucha																		
Suspensión por la nuca	Pasividad	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0.4		
	Color piel	4																
	Diarrea																	
	Tono miembros	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4		
	Tono abdom.	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4		
	Salivación																	
	Ataque prov.	4	4	4	4	4	3	3	4	4	3	3	3	3	3	3		
	Lacrimación																	
Pupila	4																	
	Reflex. enderez.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	Resp. dolor	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	5	6	6	6	5.8		
	Vocaliz.	f																
	Orina-Defec.	f																
Mort.	inmed.																	
	retard.																	
Observ.																		

Cuadro 8

PRODUCTO nº IT 55.....

Vía P.P.....

Fecha .. 30. 10. 92.....

Disuelto en suero fisiológico

Peso ratones 25-30g

Hora .. 9.30 a.m.....

Suspendido en

Experimentador M.A. Expósito

Dosis Tiempo	Normal	Testigo				Media	100 mg/kg 60'				Media	100 mg/kg 120'				Media								
Bocal	Postura	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	4	4	4	3	3.6							
	Ab. palpebral	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4							
	Act. locom.	4	4	4	4	4	4	3	4	4	4	3	3	4	4	3	3.4							
	Cond. anormal																							
	Respiración	4																						
	Temblores	0																						
	Sacudidas	0																						
	Convulsiones	0																						
Sit. libre	Transferencia	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3	3								
	Ab. palpebral	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4								
	Piloerección	0																						
	Sobresalto	4	4	3	4	4	3	3.6	3	4	4	4	3	3.6	4	4	5	4	4	4	4.2			
Pasaje	Desplaz.	cm	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N								
	Aprox. dedo	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4								
	Retir. dedo	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4								
	Elev. cola																							
Sit. libre	Irritabilidad	4	4	4	4	4	4	4	3	4	4	4	3	3.6	3	4	3	4	3	3.4				
	Ataxia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0							
	Posic. patas	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4								
	Caract. mov.																							
Suspensión por la cola	Resp. visual	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6								
	Fuerza presa	6	6	6	6	6	6	5	4	6	5	5	5	5	6	6	5	5.4						
	Tono corporal	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4								
	Hipotermia																							
	Ref. auricular	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6								
	Ref. corneal	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6								
	Ref. flexor ips.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6								
	Lucha																							
Suspensión por la nuca	Pasividad	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0.4	0	0	0	0	0						
	Color piel	4																						
	Diarrea																							
	Tono miembros	4	4	4	4	4	4	3	3	4	4	3	3.4	3	4	4	4	3	3.6					
	Tono abdom.	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4								
	Salivación																							
	Ataque prov.	4	4	4	4	4	4	3	3	4	4	3	3.4	3	4	4	4	3	3.6					
	Lacrimación																							
Pupila	4																							
Reflexos	Ref. enderez.	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0						
	Resp. dolor	6	6	6	6	6	6	6	6	5	6	6	5.8	5	6	6	6	6	5.8					
	Vocaliz.	f																						
	Orina-Defec.	f																						
Mort.	Mort. immed.																							
	Mort. retard.																							
Observ.																								

Cuadro 9

PRODUCTO no Diazepam..

Vía p.a.....

Fecha ..30..10..92.....

Disuelto en suero fisiológico

Peso ratones 25-30.g

Hora...9.30.a.m.....

Suspendido en

Experimentador. M.A. Expósito

Dosis Tiempo	Normal	Testigo				Media	20 mg/kg 60'				Media	20 mg/kg 120'				Media		Media			
Bocal	Postura	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3	3	3				
	Ab. palpebral	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3	3	1	2	3	2	2				
	Act. locom.	4	4	4	4	4	4	0	2	3	2	2	1	0	0	3	1				
	Cond. anormal																				
	Respiración	4																			
	Temblores	0																			
	Sacudidas	0																			
	Convulsiones	0																			
Sit. libre	Transferencia	4	4	4	4	4	4	1	2	3	2	2	2	1	0	3	1	2	1.4		
	Ab. palpebral	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3	3	3	1	2	3	2	2			
	Piloerección	0																			
	Sobresalto	4	4	3	4	4	3	3.6	4	4	3	3	4	3	3	3	3	3			
Pasaje	Desplaz.	cm	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N				
	Aprox. dedo	4	4	4	4	4	4	3	4	4	3	4	3	3	3	3	3				
	Retir. dedo	4	4	4	4	4	4	2	3	3	2	3	2	2	2	2	2				
	Elev. cola																				
Sit. libre	Irritabilidad	4	4	4	4	4	4	2	2	2	2	2	2	2	1	2	1	2	1.6		
	Ataxia	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1				
	Posic. patas	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3				
	Caract. mov.																				
Suspensión por la cola	Resp. visual	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	5	6	5	6	5.6			
	Fuerza presa	6	6	6	6	6	6	4	4	5	4	5	4	4	3	4	3	4	3.6		
	Tono corporal	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3				
	Hipotermia																				
	Ref. auricular	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6				
	Ref. corneal	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6				
	Ref. flexor ips.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6				
	Lucha																				
Suspensión por la nuca	Pasividad	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	2	2	2	4	2	2	2	2.4		
	Color piel	4																			
	Diarrea																				
	Tono miembros	4	4	4	4	4	4	2	2	2	2	2	2	2	1	2	1	2	1.6		
	Tono abdom.	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3				
	Salivación																				
	Ataque prov.	4	4	4	4	4	4	2	2	2	2	2	2	2	1	2	1	2	1.6		
	Lacrimación																				
Pupila	4																				
	Ref. enderez.	0	0	0	0	0	0	4	2	4	4	2	3	5	4	4	4	4	4.2		
	Resp. dolor	6	6	6	6	6	6	6	6	5	6	6	5	6	6	5	6	6	5.8		
	Vocaliz.	f																			
	Orina-Defec.	f																			
	Mort. inmed.																				
	Mort. retard.																				
Observ.																					

3.3.- RESULTADOS Y SU DISCUSIÓN

3.3.1.- TESTS GENERALES DE PSICOFARMACOLOGÍA

3.3.1.1.- Determinación de la toxicidad aguda

Los resultados obtenidos en los estudios de toxicidad aguda se muestran en la Tabla 1. En ella es observable que, en general, los productos en estudio presentan valores de dosis letal 50 (DL₅₀) superiores a 300 mg/kg por vía oral. No obstante, hay que señalar que algunos compuestos, como los IT34, IT37, IT38, IT39, IT43 e IT53 poseen una mayor toxicidad, destacando especialmente en este aspecto el producto IT38 que detenta un valor de DL₅₀ de 80 mg/kg p.o., siendo por tanto el producto más tóxico de la serie en estudio.

3.3.1.2.- Observación del comportamiento animal: Test de Irwin

Tras la observación del comportamiento animal siguiendo el esquema polidimensional de Irwin, se encontró que en general los compuestos en estudio no modifican de manera destacada los parámetros establecidos en el protocolo. No obstante, sí debemos comentar que la mayoría de los productos presentan un ligero efecto depresor de la actividad motora, que se manifiesta principalmente a los 120 minutos de su administración oral. En este sentido, destacan los compuestos IT33, IT41, IT42 e IT44 desde la dosis de 25 mg/kg p.o. y los productos IT36, IT44 e IT53

a la dosis más alta ensayada. Por el contrario, los productos IT56 e IT57 ejercieron un ligero efecto estimulante de la actividad motora a la dosis de 25 mg/kg p.o.

Por otro lado, también puede observarse que algunos de los nuevos productos producen una ligera disminución de la respuesta al dolor, manifestando este efecto con mayor intensidad los productos IT51, IT52 e IT57, lo que podría ser indicativo de una cierta actividad analgésica que debería ser confirmada en pruebas posteriores.

3.3.1.3.- Estudio de los efectos sobre la actividad motora espontánea

Para poner de manifiesto posibles efectos sobre la actividad motora espontánea de los nuevos productos en estudio se consideraron en conjunto los resultados obtenidos para los tres parámetros medidos (Actividad Horizontal, Distancia Total y Número de Movimientos).

El análisis de los datos, que se muestran en las Tablas 2 y 3 y en las Figuras 9 y 10, nos permite comprobar que la mayoría de los compuestos en estudio ejercen en mayor o menor medida un efecto depresor de la actividad motora, especialmente manifiesto a la segunda hora de la administración, lo que viene a confirmar las primeras observaciones encontradas en el test de Irwin. Entre ellos cabe destacar a los productos IT35 e IT36 que reducen

significativamente la actividad motora espontánea a las dos dosis ensayadas, así como al producto IT40 que a la dosis de 100 mg/kg p.o. produce una disminución significativa del movimiento espontáneo de los animales de aproximadamente un 50%. Asimismo, debemos señalar que otros productos como el IT33, IT34, IT42 e IT44 a la dosis de 25 mg/kg p.o. y el IT52, IT54, IT55 e IT58 a la dosis más alta ejercen, aunque en menor medida, una disminución de al menos dos de los parámetros fijados. No obstante, en ningún caso, los valores obtenidos alcanzan el grado de depresión motora mostrado por el Diazepam (60-90%), fármaco utilizado como referencia.

Por el contrario, algunos compuestos presentaron un moderado efecto estimulante psicomotor cuando fueron ensayados a 25 mg/kg p.o., destacando los productos IT56 e IT57, que aumentaron de forma estadísticamente significativa la actividad motora, si bien este efecto no se manifestó a la dosis más alta ensayada (100 mg/kg p.o.) ni alcanzó los valores presentados por la Anfetamina, fármaco psicoestimulante de referencia. Estos datos confirman a su vez la observación efectuada anteriormente mediante el protocolo de Irwin.

3.3.1.4.- Efecto directo sobre la temperatura corporal. Determinación de la temperatura rectal

Los datos de esta experiencia se recogen en las Tablas 4 y 5.

Como puede observarse en ellas, la mayoría de los productos en estudio producen un ligero efecto hipotermizante a la primera hora de la administración, destacando en este sentido los compuestos IT37, IT44 e IT54 que producen una reducción significativa de la temperatura corporal a las dos dosis ensayadas y los productos IT33, IT45, IT50, IT52 e IT55 que sólo tienen efecto a la dosis de 100 mg/kg p.o. El IT39, por su parte, manifestó a 25 mg/kg p.o. una hipotermia significativa que se mantuvo hasta la segunda hora de la administración, si bien no es tan intensa y prolongada como la encontrada para el Diazepam, fármaco de referencia, la cual permanece por encima de la cuarta hora de la administración.

Por el contrario, el producto IT56, a la dosis de 25 mg/kg p.o., logró un aumento significativo de la temperatura corporal de los animales de experimentación, efecto hipertermizante que se mantuvo a lo largo de toda la experiencia.

3.3.1.5.- Actividad miorrelajante

Los productos en estudio, como se puede observar en las Tablas 6 y 7, mostraron escasos o nulos efectos miorrelajantes, si bien, debemos mencionar que en el test de la tracción los compuestos IT37 (74 mg/kg p.o.) e IT42 (100 mg/kg p.o.) producen un 40 % de fracasos y, especialmente, al producto IT43, el cual ocasionó a las dos dosis ensayadas un aumento del

porcentaje de fracasos, alcanzando significación estadística a la 2ª hora de su administración. En ningún caso, sin embargo, logra alcanzarse el 100% de fracasos que origina el Diazepam, cuya actividad relajante muscular es perfectamente conocida.

3.3.1.6.- Tests de curiosidad

Los resultados obtenidos tras la realización de los test de la evasión y de la "planche à trous", que nos ayudan a observar el grado de capacidad exploratoria y curiosidad de los animales de experimentación, se recogen en las Tablas 8, 9, 10 y 11, y Figuras 11 y 12. De ellos se deduce que los compuestos en estudio a la dosis más baja ensayada no ejercen efectos significativos sobre la curiosidad residual del roedor a excepción de los productos IT39 (1ª hora) y el IT36 e IT56 (2ª hora) que produjeron una reducción de alrededor del 50%. Cuando se ensayaron a la dosis más alta varios productos (IT34, IT35, IT36, IT39 e IT41) redujeron significativamente el número de salidas (entre un 30 y un 79%) a la segunda hora de la administración y los compuestos IT50, IT52 e IT54 sólo a la primera hora de administración en un 40-78%. El producto IT40, por su parte, disminuyó significativamente la curiosidad residual en un 40% a lo largo de toda la experiencia.

Con respecto a la actividad exploratoria evaluada mediante el test de la "planche à trous", la mayoría de los compuestos producen escasos o nulos efectos sobre el grado de curiosidad de

los animales de experimentación, a excepción de los productos IT35 e IT58 (a las dos dosis ensayadas), así como los compuestos IT38, IT43 e IT53 a la dosis más baja, y el IT34, IT44, IT54, IT55 e IT57 a la dosis de 100 mg/kg p.o. que presentaron una reducción significativa de entre un 20 y un 40%, valores inferiores a los mostrados por el Diazepam, fármaco utilizado como referencia.

3.3.1.7.- Test del plus-maze

En las Tablas 10 y 11 y Figura 13, se pueden observar los datos obtenidos tras la realización del test del "plus-maze", útil para detectar el posible carácter ansiolítico o ansiogénico de los productos en estudio.

En general, los compuestos en estudio presentan un cierto carácter ansiogénico, ya que producen una disminución tanto del porcentaje de entradas en los brazos abiertos como del tiempo pasado en los mismos, si bien sólo se logra alcanzar significación estadística en ambos parámetros para los compuestos IT34 (25 mg/kg), IT35 (100 mg/kg) e IT57 (100 mg/kg). Debemos mencionar también otros compuestos que, aunque disminuyen ambos parámetros, sólo uno de ellos muestra significación estadística. Estos productos son el IT33 a ambas dosis, el IT43 e IT56 a 25 mg/kg y el IT51, IT54 e IT55 a 100 mg/kg. Este efecto ansiogénico de los fármacos ocurre a dosis que no afectan la actividad locomotora de los animales, evitándo así los falsos

positivos que podrían obtenerse como consecuencia de una acción sedante.

3.3.1.8.- Efecto sobre el sueño inducido por barbitúricos

Los efectos ejercidos por los nuevos productos sobre el sueño inducido en los animales de experimentación por un barbitúrico de acción corta, como es el Pentobarbital sódico, se reflejan en las Tablas 12 y 13 y Figura 14.

En general, los compuestos potencian la acción del barbitúrico, alargando significativamente el tiempo que los animales permanecen durmiendo, aunque sin modificar de forma significativa el tiempo de inducción al sueño. De entre todos ellos debemos destacar al compuesto IT40 que alcanza valores similares a los encontrados para el Diazepam en el tiempo de duración del sueño.

Al objeto de descartar posibles implicaciones metabólicas, se realizó la experiencia empleando dosis infrahipnóticas de Pentobarbital (20 mg/kg i.p.), confirmándose de esta forma el efecto sedante para los productos IT37, IT40 e IT52, que inducen el sueño entre un 50 y un 90% de los animales tratados a la dosis más alta ensayada.

3.3.1.9.- Actividad anticonvulsivante

En las Tablas 14, 15, 16 y 17 se pueden observar los

escasos efectos anticonvulsivantes mostrados por los productos en estudio frente a las convulsiones inducidas por Pentametilentetrazol y Estricnina. No obstante, hay que comentar que el compuesto IT41 (100 mg/kg) alarga el tiempo en que aparecen las convulsiones, el estiramiento de los miembros traseros y la muerte inducida por Cardiazol, presentando un 40 % de supervivencia, sin alcanzar sin embargo la significación estadística en ningún caso.

Con respecto a las convulsiones inducidas por Estricnina, algunos compuestos como el IT57 e IT58 a la dosis más baja ensayada aumentaron de forma significativa el tiempo de latencia y de estiramiento de los miembros traseros, otros, como el IT43 a la dosis de 50 mg/kg p.o., aumentó significativamente el tiempo de estiramiento de los miembros traseros y de muerte, y sólo el IT59 (25 mg/kg) tuvo un efecto significativo en los tres tiempos medidos, aunque sin afectar el porcentaje de supervivencia. El compuesto IT55 (25 mg/kg), por su parte, sólo afectó significativamente el tiempo de muerte, logrando además un 40 % de supervivencia, lo que podría indicar una cierta actividad anticonvulsivante a nivel medular. Por otra parte, los compuestos IT35 e IT50 a la dosis de 100 mg/kg p.o. ejercieron un claro efecto proconvulsivante al acortar el tiempo de estiramiento y de muerte en los animales de experimentación.

3.3.1.10.- Actividad anticolinérgica. Interacción con Oxotremorina

Los posibles efectos anticolinérgicos de los productos en estudio se muestran en las Tablas 18 y 19, y Figuras 15 y 16.

De los resultados obtenidos se desprende el escaso o nulo efecto anticolinérgico de los nuevos productos, observándose además, una tendencia general a potenciar el efecto hipotermizante de la Oxotremorina.

Entre los productos estudiados, destaca el IT37 que a la dosis 74 mg/kg p.o. antagoniza la hipotermia inducida por el agonista muscarínico, y el IT56 que a 25 mg/kg p.o. antagoniza el temblor, lo que parece evidenciar un cierto carácter anticolinérgico central. Por otra parte, en lo que se refiere a los efectos antimuscarínicos periféricos, sólo los productos IT50, IT51, IT56 e IT57 a la dosis de 100 mg/kg p.o. y el IT37 a 25 mg/kg p.o. frenaron moderadamente la salivación.

Los resultados encontrados para la mayoría de los productos nos sugieren que a nivel clínico estarían libres de efectos anticolinérgicos, tales como sequedad de boca, constipación y visión borrosa, lo cual sería ventajoso ya que los efectos atropínicos constituyen los efectos adversos más molestos que presentan los antidepresivos tricíclicos clásicos.

3.3.1.11.- Antagonismo a dosis bajas de Apomorfina

Los fármacos neurolépticos antagonizan la conducta estereotipada y la conducta trepadora (climbing behaviour) inducido por dosis bajas (3 mg/kg s.c.) de Apomorfina. Para estudiar el posible comportamiento de los nuevos compuestos en estudio se realizó este test, cuyos resultados se recogen en las Tablas 20 y 21 y Figura 17.

Podemos destacar el ligero efecto antagonista sobre la conducta estereotipada producido por la mayoría de los nuevos productos, a las dos dosis ensayadas, aunque en ningún caso se observa un antagonismo como el ejercido por el Haloperidol, neuroléptico utilizado como referencia. Con respecto a la conducta trepadora, sólo los productos IT39, IT51, IT56 e IT58, a la dosis más alta, producen una disminución significativa de la misma, indicando una posible acción neuroléptica para los mismos, que consideramos debemos dejar mejor establecida mediante pruebas complementarias.

3.3.1.12.- Discusión general

Tras los resultados obtenidos podemos comentar que, en general, los productos en estudio resultaron ser poco tóxicos, no mostraron nada marcadamente destacable en el test de Irwin y ejercieron una escasa o nula actividad miorrelajante, anticonvulsivante y anticolinérgica. A su vez se puso de manifiesto el escaso o nulo efecto sobre la actividad exploratoria en el test de

la "planche à trous", si bien varios compuestos, cuando fueron ensayados en el test de la evasión, redujeron significativamente la curiosidad residual del ratón a la dosis más alta ensayada.

Por otro lado, la mayoría de los compuestos ensayados ejercieron en mayor o menor medida efectos depresores sobre la actividad motora espontánea, especialmente manifiesto a la 2ª hora tras su administración, destacando entre ellos los productos IT35, IT36 e IT40 que produjeron una reducción significativa entre un 35 y un 50%. Mostraron además un ligero efecto hipotermizante a la 1ª hora de administración, destacando especialmente en este aspecto los productos IT33, IT37 e IT44 con una hipotermia significativa de aproximadamente 1°C, y, por otro lado, un aumento significativo del sueño inducido por dosis hipnóticas de Pentobarbital sódico, confirmándose el efecto sedante para los productos IT37, IT40 e IT52 que inducen el sueño en el 50 y 90 % respectivamente de los animales tratados con dosis infrahipnóticas del barbitúrico. No obstante, debemos comentar que algunos compuestos, IT56 e IT57 a 25 mg/kg p.o., mostraron un moderado efecto estimulante psicomotor, presentando además el IT56 un aumento significativo de la temperatura corporal de los animales de experimentación durante toda la experiencia.

Tras la realización del test del "plus-maze", encontramos que la mayoría de los productos presentan carácter ansiogénico,

destacando los compuestos IT34, IT35 e IT57 que redujeron significativamente tanto el porcentaje de entradas en los brazos abiertos como el tiempo pasado en los mismos.

Por otro lado, solo el IT39, IT51, IT56 e IT58 a la dosis más alta ensayada antagonizan la conducta trepadora inducida por dosis bajas de Apomorfina, lo que nos sugiere que estos compuestos pueden tener acción neuroléptica.

TABLA 1. DETERMINACIÓN DE LA TOXICIDAD AGUDA

PRODUCTO	DL ₅₀ aprox. (mg/kg p.o.)
IT33	342
IT34	265
IT35	310
IT36	416
IT37	300
IT38	80
IT39	146
IT40	462
IT41	≈ 700
IT42	≈ 700
IT43	200
IT44	≈ 700
IT45	> 750
IT50	> 750
IT51	≈ 500
IT52	422
IT53	≈ 150
IT54	> 750
IT55	≈ 700
IT56	> 750
IT57	> 750
IT58	> 750
IT59	> 750

TABLA 2. TEST DE ACTIVIDAD MOTORA

PRODUCTO	DOSIS mg/kg p.o.	ACTIVIDAD HORIZONTAL x ± E (60 min)	DISTANCIA TOTAL x ± E (60 min)	NÚMERO DE MOVIMIENTOS x ± E (60 min)
SUERO	-	2064.45 ± 61.24	1041.85 ± 55.53	165.35 ± 5.82
IT33	25	1798.83 ± 89.69*	892.83 ± 41.04	140.83 ± 8.17*
IT34	25	1743.17 ± 110.17*	805.66 ± 61.51*	138.33 ± 8.62*
IT35	25	1863.67 ± 155.02	846.66 ± 107.04	143.16 ± 13.10
IT36	25	1809.17 ± 84.16*	897.33 ± 111.76	141.50 ± 11.83
IT37	25	2072.17 ± 204.43	1043.50 ± 167.21	162.50 ± 14.85
IT38	10	2234.83 ± 158.71	1184.33 ± 102.07	184.50 ± 12.01
IT39	25	2360.00 ± 214.19	1285.17 ± 168.83	187.00 ± 15.24
IT40	25	2179.00 ± 137.54	1053.50 ± 93.42	170.83 ± 12.90
IT41	25	2045.50 ± 159.31	1199.33 ± 154.62	167.00 ± 13.42
IT42	25	1677.50 ± 162.31*	824.83 ± 80.17	134.50 ± 12.66*
IT43	25	2073.17 ± 122.43	1097.66 ± 113.59	171.00 ± 11.75
IT44	25	2075.33 ± 134.84	1203.67 ± 223.99	171.50 ± 11.50
DIAZEPAM	20	761.16 ± 93.01**	559.66 ± 84.73**	50.41 ± 6.99**
<hr/>				
SUERO	-	2108.30 ± 69.28	955.80 ± 44.48	161.60 ± 4.81
IT45	25	1902.00 ± 106.49	1110.50 ± 169.74	157.33 ± 7.52
IT50	25	2122.50 ± 101.58	1224.50 ± 164.95*	169.33 ± 6.93
IT51	25	2312.00 ± 148.48	1170.00 ± 168.23	167.50 ± 8.70
IT52	25	2417.50 ± 199.32	1287.50 ± 198.23*	187.83 ± 13.08*
IT53	25	2160.83 ± 103.07	1101.66 ± 112.26	164.33 ± 8.62
IT54	25	2275.17 ± 238.21	1151.33 ± 94.49	165.16 ± 11.87
IT55	25	2227.00 ± 171.94	1157.67 ± 149.03	181.50 ± 8.06
IT56	25	2281.33 ± 144.33	1401.67 ± 218.40**	191.50 ± 11.47*
IT57	25	2446.60 ± 42.03*	1436.20 ± 104.87**	186.20 ± 10.95*
IT58	25	2083.67 ± 108.86	1267.83 ± 201.49*	169.66 ± 10.96
IT59	25	2126.67 ± 199.47	1121.50 ± 202.49	149.50 ± 16.53
ANFETAMINA	5	3244.00 ± 196.79**	1928.83 ± 179.25**	243.66 ± 9.10**
DIAZEPAM	20	466.16 ± 135.41**	356.20 ± 102.86**	40.60 ± 11.32**
TIANEPTINA	25	2560.17 ± 270.45*	792.50 ± 110.48	130.16 ± 16.14*

* p < 0.05; ** p < 0.01

TABLA 2. TEST DE ACTIVIDAD MOTORA. Continuación

PRODUCTO	DOSIS mg/kg p.o.	ACTIVIDAD HORIZONTAL x ± E (120 min)	DISTANCIA TOTAL x ± E (120 min)	NÚMERO DE MOVIMIENTOS x ± E (120 min)
SUERO	-	1610.70 ± 53.35	709.40 ± 41.06	135.75 ± 4.08
IT33	25	1163.67 ± 95.39**	459.83 ± 54.36**	90.00 ± 8.33**
IT34	25	1282.00 ± 136.66*	504.16 ± 74.14**	100.33 ± 15.52**
IT35	25	1075.33 ± 100.77**	378.50 ± 66.53**	75.00 ± 10.57**
IT36	25	1080.50 ± 122.11**	432.83 ± 106.63**	79.00 ± 13.49**
IT37	25	1465.33 ± 223.45	795.33 ± 184.66	122.00 ± 21.40
IT38	10	1868.50 ± 161.08	908.66 ± 118.26	156.50 ± 12.93
IT39	25	1878.33 ± 296.17	911.16 ± 194.30	143.00 ± 18.81
IT40	25	1444.67 ± 166.98	724.50 ± 126.05	130.00 ± 20.37
IT41	25	1333.00 ± 212.99	659.66 ± 151.64	118.66 ± 24.02
IT42	25	1325.50 ± 156.05*	507.33 ± 65.88*	102.33 ± 13.55**
IT43	25	1444.17 ± 100.44	548.33 ± 54.15	109.66 ± 7.99**
IT44	25	1258.67 ± 236.53*	491.83 ± 153.24	89.16 ± 21.07**
DIAZEPAM	20	224.75 ± 114.29**	90.33 ± 58.19**	11.83 ± 7.17**
SUERO	-	1552.60 ± 53.38	655.70 ± 39.72	125.30 ± 5.70
IT45	25	1391.33 ± 106.45	591.16 ± 69.46	116.16 ± 10.65
IT50	25	1534.50 ± 182.32	653.83 ± 71.81	118.83 ± 12.19
IT51	25	1627.67 ± 111.32	846.66 ± 94.68*	128.83 ± 8.76
IT52	25	1559.67 ± 142.10	1004.67 ± 265.35*	134.83 ± 21.59
IT53	25	1556.83 ± 115.33	737.00 ± 116.13	131.33 ± 12.64
IT54	25	1522.67 ± 182.87	636.50 ± 113.11	115.33 ± 15.54
IT55	25	1637.50 ± 134.75	773.50 ± 112.62	140.16 ± 11.76
IT56	25	1755.17 ± 236.48	988.50 ± 146.40**	159.33 ± 20.60*
IT57	25	1779.60 ± 119.66	1138.60 ± 267.50**	149.40 ± 14.48
IT58	25	1577.50 ± 190.26	925.33 ± 173.67*	139.83 ± 18.45
IT59	25	1576.17 ± 300.23	771.00 ± 211.78	123.33 ± 29.97
ANFETAMINA	5	2654.00 ± 286.67**	1708.33 ± 346.87**	197.00 ± 15.90**
DIAZEPAM	20	105.67 ± 46.19**	62.20 ± 34.15**	8.40 ± 4.61**
TIANEPTINA	25	2259.00 ± 330.21**	815.83 ± 153.51	135.66 ± 20.21

* p < 0.05; ** p < 0.01

TABLA 3. TEST DE ACTIVIDAD MOTORA

PRODUCTO	DOSIS mg/kg p.o.	ACTIVIDAD HORIZONTAL x ± E (60 min)	DISTANCIA TOTAL x ± E (60 min)	NÚMERO DE MOVIMIENTOS x ± E (60 min)
SUERO	-	2172.40 ± 192.42	984.21 ± 101.29	163.15 ± 9.95
IT33	100	2135.50 ± 264.43	895.00 ± 133.28	172.83 ± 19.50
IT34	66	2198.33 ± 207.49	837.33 ± 139.00	156.50 ± 16.76
IT35	100	1789.33 ± 127.55	593.83 ± 47.72*	135.50 ± 7.48
IT36	100	1548.17 ± 207.08	585.66 ± 98.01*	116.00 ± 12.81*
IT37	74	1873.67 ± 199.30	681.83 ± 98.19	138.16 ± 19.47
IT38	20	2021.67 ± 176.19	942.83 ± 142.70	153.33 ± 15.21
IT39	36	1696.67 ± 240.07	588.66 ± 104.59	120.50 ± 14.31*
IT40	100	1121.67 ± 138.37**	570.60 ± 121.03	85.50 ± 12.01**
IT41	100	2069.83 ± 266.59	805.33 ± 88.58	150.83 ± 10.15
IT42	100	1589.67 ± 271.56	845.83 ± 179.55	127.50 ± 19.41
IT43	50	2185.33 ± 269.81	998.20 ± 66.03	168.83 ± 16.40
IT44	100	1785.80 ± 261.81	750.20 ± 106.49	122.80 ± 16.11
DIAZEPAM	20	520.14 ± 90.50**	383.64 ± 78.09**	39.07 ± 7.73**
SUERO	-	2840.00 ± 201.52	1160.27 ± 65.71	165.60 ± 7.48
IT45	100	2525.83 ± 298.86	1191.00 ± 144.51	182.83 ± 14.12
IT50	100	2412.83 ± 289.45	1107.67 ± 77.35	175.83 ± 15.01
IT51	100	2243.00 ± 183.14	939.83 ± 115.63	160.83 ± 12.50
IT52	100	1654.83 ± 197.98**	750.66 ± 60.29**	155.16 ± 11.07**
IT53	32	2322.33 ± 513.99	999.33 ± 164.88	145.00 ± 17.15
IT54	100	1673.50 ± 250.72**	719.83 ± 163.16**	109.00 ± 16.37**
IT55	100	2002.00 ± 139.27*	846.50 ± 51.65*	137.16 ± 10.64
IT56	100	1791.33 ± 157.29**	903.16 ± 163.72	128.83 ± 15.89*
IT57	100	2332.00 ± 300.00	1048.00 ± 157.96	135.33 ± 11.52
IT58	100	1713.00 ± 213.81*	763.83 ± 364.59	112.16 ± 29.06*
IT59	100	2454.61 ± 257.53	1162.82 ± 114.65	162.15 ± 14.88
ANFETAMINA	5	2912.00 ± 277.74	965.00 ± 101.72	162.66 ± 15.97
DIAZEPAM	20	725.00 ± 90.45**	468.88 ± 65.37**	49.53 ± 7.05**
TIANEPTINA	100	3163.25 ± 360.02	1987.50 ± 228.10**	208.83 ± 22.44*

* p < 0.05; ** p < 0.01

TABLA 3. TEST DE ACTIVIDAD MOTORA. Continuación

PRODUCTO	DOSIS mg/kg p.o.	ACTIVIDAD HORIZONTAL x ± E (120 min)	DISTANCIA TOTAL x ± E (120 min)	NÚMERO DE MOVIMIENTOS x ± E (120 min)
SUIERO	-	1866.80 ± 157.05	753.63 ± 67.85	142.70 ± 9.21
IT33	100	1785.33 ± 150.37	976.00 ± 250.16	158.00 ± 19.30
IT34	66	1765.83 ± 275.25	711.66 ± 179.62	140.16 ± 27.93
IT35	100	1399.33 ± 139.84	472.66 ± 102.34*	94.83 ± 13.65*
IT36	100	1148.33 ± 157.96*	399.66 ± 77.88*	82.66 ± 15.41**
IT37	74	1669.83 ± 227.08	764.40 ± 227.17	128.50 ± 28.27
IT38	20	1868.17 ± 265.14	878.60 ± 180.84	148.66 ± 23.39
IT39	36	1684.50 ± 302.60	673.66 ± 108.84	128.83 ± 16.17
IT40	100	876.00 ± 100.92**	419.33 ± 95.48*	70.16 ± 10.03**
IT41	100	1477.50 ± 195.09	569.16 ± 94.41	118.50 ± 18.51
IT42	100	2017.33 ± 124.30	1143.00 ± 190.88	164.16 ± 14.34
IT43	50	1964.67 ± 170.03	888.60 ± 20.63	168.16 ± 18.06
IT44	100	1728.60 ± 212.34	771.00 ± 121.60	137.40 ± 17.15
DIAZEPAM	20	209.86 ± 79.71**	144.86 ± 59.04**	16.83 ± 6.11**
<hr/>				
SUIERO	-	1909.69 ± 115.74	919.66 ± 75.03	137.90 ± 6.20
IT45	100	1940.83 ± 207.66	899.50 ± 125.96	155.33 ± 16.61
IT50	100	2233.33 ± 291.75	942.83 ± 155.16	169.00 ± 24.96
IT51	100	1562.83 ± 237.61	560.00 ± 103.29*	110.33 ± 18.87
IT52	100	1540.50 ± 248.35	758.33 ± 145.83	121.66 ± 19.42
IT53	32	2046.83 ± 500.86	875.83 ± 182.80	132.66 ± 21.67
IT54	100	1583.83 ± 163.66	721.83 ± 123.78	119.33 ± 13.37
IT55	100	1360.33 ± 113.68**	772.83 ± 189.70	105.83 ± 16.67*
IT56	100	1445.17 ± 307.80	572.16 ± 139.66*	108.00 ± 28.68
IT57	100	1578.33 ± 278.49	708.00 ± 214.93	106.16 ± 11.42*
IT58	100	1386.00 ± 216.48*	547.83 ± 144.54*	97.83 ± 17.83*
IT59	100	2053.29 ± 259.23	1000.40 ± 127.41	126.09 ± 19.25
ANFETAMINA	5	2657.83 ± 208.67**	719.16 ± 165.42	170.00 ± 25.69
DIAZEPAM	20	442.20 ± 171.95**	283.82 ± 142.48**	28.41 ± 12.46**
TIANEPTINA	100	2607.00 ± 417.60*	1517.67 ± 345.79*	180.83 ± 23.03*

* p < 0.05; ** p < 0.01

TABLA 4. VARIACIÓN DE LA TEMPERATURA RECTAL (°C)

PRODUCTO	DOSIS mg/kg p.o.	ΔT_1 x ± E	ΔT_2 x ± E	ΔT_3 x ± E	ΔT_4 x ± E	ΔT_5 x ± E	ΔT_6 x ± E
SUERO	-	0.52 ± 0.22	0.42 ± 0.26	2.17 ± 0.17	0.85 ± 0.14	0.80 ± 0.27	
IT33	25	0.56 ± 0.29	0.54 ± 0.36	1.74 ± 0.37	0.04 ± 0.16**	0.04 ± 0.24	
IT34	25	1.24 ± 0.27	1.00 ± 0.39	2.38 ± 0.25	0.84 ± 0.09	0.38 ± 0.14	
IT35	25	0.88 ± 0.10	0.56 ± 0.09	1.74 ± 0.27	1.14 ± 0.39	0.12 ± 0.12	
IT36	25	0.94 ± 0.25	0.96 ± 0.17	2.46 ± 0.27	0.52 ± 0.10	0.40 ± 0.10	
IT37	25	1.26 ± 0.16*	1.04 ± 0.18	1.98 ± 0.16	0.52 ± 0.25	0.32 ± 0.39	
IT38	10	1.00 ± 0.27	0.42 ± 0.25	1.62 ± 0.25	0.56 ± 0.25	-0.34 ± 0.21*	
IT39	25	1.54 ± 0.29*	1.80 ± 0.49*	2.58 ± 0.45	0.96 ± 0.48	0.40 ± 0.20	
IT40	25	0.54 ± 0.26	0.66 ± 0.35	1.58 ± 0.26	1.30 ± 0.18	1.08 ± 0.45	
IT41	25	0.38 ± 0.19	0.46 ± 0.30	2.34 ± 0.22	0.76 ± 0.37	0.50 ± 0.25	
IT42	25	0.40 ± 0.09	0.96 ± 0.15	1.58 ± 0.25	0.74 ± 0.19	0.60 ± 0.27	
IT43	25	0.40 ± 0.19	0.44 ± 0.17	2.12 ± 0.35	0.82 ± 0.08	1.64 ± 0.19	
IT44	25	1.02 ± 0.22	1.54 ± 0.38*	2.58 ± 0.29	0.98 ± 0.20	1.32 ± 0.25	
TIANEPTINA	25	1.36 ± 0.34	1.56 ± 0.52*	2.52 ± 0.41	1.26 ± 0.50	2.20 ± 0.62*	
VILOXACINA	25	1.52 ± 0.47*	0.94 ± 0.24	1.98 ± 0.30	0.24 ± 0.24*	-0.18 ± 0.23*	
SUERO	-	0.18 ± 0.29	0.76 ± 0.23	1.46 ± 0.28	1.18 ± 0.28	0.11 ± 0.23	
IT45	25	0.08 ± 0.31	0.04 ± 0.25	1.72 ± 0.31	-0.26 ± 0.27*	0.12 ± 0.39	
IT50	25	0.90 ± 0.26	0.38 ± 0.39	2.08 ± 0.27	0.37 ± 0.25	0.10 ± 0.37	
IT51	25	0.60 ± 0.13	0.74 ± 0.32	1.96 ± 0.63	1.70 ± 0.71	-0.62 ± 0.33	
IT52	25	0.78 ± 0.16	0.46 ± 0.16	1.64 ± 0.38	1.40 ± 0.27	-0.32 ± 0.46	
IT53	25	1.78 ± 0.34*	1.00 ± 0.21	2.04 ± 0.18	2.24 ± 0.39	-0.28 ± 0.27	
IT54	25	1.82 ± 0.17**	1.02 ± 0.29	2.46 ± 0.51	2.58 ± 0.36*	-0.02 ± 0.35	
IT55	25	0.70 ± 0.28	0.94 ± 0.29	2.34 ± 0.38	0.24 ± 0.32	0.02 ± 0.35	
IT56	25	-1.08 ± 0.20*	0.50 ± 0.10	-0.28 ± 0.26**	0.70 ± 0.16	-1.00 ± 0.19*	
IT57	25	-0.42 ± 0.10	1.16 ± 0.45	1.54 ± 0.56	1.68 ± 0.39	-0.30 ± 0.34	
IT58	25	0.90 ± 0.37	1.62 ± 0.52	1.48 ± 0.35	0.98 ± 0.34	-0.34 ± 0.33	
IT59	25	1.08 ± 0.33	1.44 ± 0.48	1.68 ± 0.40	1.12 ± 0.40	-0.24 ± 0.58	
DIAZEPAM	20	2.32 ± 0.22**	2.96 ± 0.27**	3.88 ± 0.39**	1.54 ± 0.24	0.35 ± 0.29	
IMIPRAMINA	25	-0.14 ± 0.66	1.58 ± 0.51	1.86 ± 0.77	0.70 ± 0.57	-0.50 ± 0.38	

* p < 0.05; ** p < 0.01

TABLA 5. VARIACIÓN DE LA TEMPERATURA RECTAL (°C)

PRODUCTO	DOSIS mg/kg p.o.	ΔT_1 x ± E	ΔT_2 x ± E	ΔT_4 x ± E	ΔT_6 x ± E	ΔT_{24} x ± E
SUERO	-	-0.03 ± 0.14	0.06 ± 0.22	1.65 ± 0.30	1.47 ± 0.23	0.53 ± 0.16
IT33	100	1.96 ± 0.35**	0.78 ± 0.20	1.84 ± 0.25	1.38 ± 0.24	0.18 ± 0.35
IT34	66	0.08 ± 0.08	0.56 ± 0.16	2.38 ± 0.26	1.40 ± 0.17	0.86 ± 0.23
IT35	100	0.08 ± 0.50	1.00 ± 0.56	3.00 ± 0.49	0.75 ± 0.36	-0.32 ± 0.22*
IT36	100	0.00 ± 0.29	0.18 ± 0.31	2.10 ± 0.43	0.86 ± 0.50	0.50 ± 0.40
IT37	74	0.74 ± 0.50*	0.88 ± 0.50	2.16 ± 0.60	1.34 ± 0.60	0.14 ± 0.32
IT38	20	0.04 ± 0.37	0.34 ± 0.18	1.44 ± 0.35	1.52 ± 0.43	0.14 ± 0.32
IT39	36	0.44 ± 0.24	0.48 ± 0.26	1.62 ± 0.11	1.72 ± 0.11	0.86 ± 0.37
IT40	100	0.86 ± 0.11**	0.70 ± 0.17	1.20 ± 0.44	0.70 ± 0.45	0.08 ± 0.41
IT41	100	0.44 ± 0.22	0.42 ± 0.27	0.40 ± 0.33	1.42 ± 0.28	-0.16 ± 0.32
IT42	100	0.82 ± 0.27*	0.74 ± 0.17	1.22 ± 0.06	0.68 ± 0.34	0.00 ± 0.20
IT43	50	0.42 ± 0.08	0.16 ± 0.19	2.20 ± 0.18	0.78 ± 0.50	0.15 ± 0.22
IT44	100	0.98 ± 0.36**	0.26 ± 0.27	1.94 ± 0.29	0.90 ± 0.46	0.06 ± 0.29
DIAZEPAM	20	2.18 ± 0.29**	2.68 ± 0.50**	3.48 ± 0.69**	1.76 ± 0.24	0.52 ± 0.21
TIANEPTINA	100	1.41 ± 0.44**	1.20 ± 0.52**	0.75 ± 0.28	0.84 ± 0.31	-0.26 ± 0.33*
SUERO	-	-0.07 ± 0.24	0.21 ± 0.33	1.65 ± 0.30	1.70 ± 0.24	0.17 ± 0.29
IT45	100	1.34 ± 0.27**	1.52 ± 0.44	2.00 ± 0.40	1.76 ± 0.55	0.88 ± 0.19
IT50	100	1.36 ± 0.19**	0.86 ± 0.27	2.18 ± 0.30	1.58 ± 0.47	0.80 ± 0.46
IT51	100	0.90 ± 0.26*	0.16 ± 0.51	2.30 ± 0.22	2.06 ± 0.39	0.04 ± 0.09
IT52	100	1.58 ± 0.17**	0.42 ± 0.21	2.10 ± 0.38	1.98 ± 0.41	0.04 ± 0.12
IT53	32	0.68 ± 0.39	0.20 ± 0.39	1.82 ± 0.38	2.14 ± 0.23	0.36 ± 0.14
IT54	100	1.98 ± 0.38**	0.92 ± 0.35	0.78 ± 0.42	2.08 ± 0.30	0.64 ± 0.34
IT55	100	1.52 ± 0.23**	1.02 ± 0.15	2.02 ± 0.33	1.22 ± 0.22	0.44 ± 0.31
IT56	100	-0.44 ± 0.19	-0.70 ± 0.27	0.68 ± 0.26	1.26 ± 0.70	-0.38 ± 0.32
IT57	100	-0.58 ± 0.13	-0.24 ± 0.17	1.06 ± 0.24	1.98 ± 0.25	-0.48 ± 0.19
IT58	100	-0.02 ± 0.23	0.22 ± 0.15	1.02 ± 0.08	2.26 ± 0.34	0.38 ± 0.17
IT59	100	0.02 ± 0.22	0.36 ± 0.39	1.70 ± 0.31	2.66 ± 0.51	0.75 ± 0.34
IMIPRAMINA	100	2.66 ± 0.64*	1.32 ± 0.37	0.50 ± 0.42	1.70 ± 0.23	0.57 ± 0.42
VILOXACINA	100	1.06 ± 0.29**	0.90 ± 0.37	0.64 ± 0.31	1.60 ± 0.40	-0.38 ± 0.17

* p < 0.05; ** p < 0.01

TABLA 6. TEST DE LA TRACCIÓN

PRODUCTO	DOSIS mg/kg p.o.	% FRACASO	
		60 min	120 min
IT33	25	0	10
	100	0	0
IT34	25	10	10
	66	40	20
IT35	25	0	30
	100	0	0
IT36	25	0	0
	100	0	20
IT37	25	0	10
	74	40	40
IT38	10	0	0
	20	0	20
IT39	25	10	0
	36	20	20
IT40	25	0	0
	100	20	40
IT41	25	0	0
	100	20	20
IT42	25	10	10
	100	40	40
IT43	25	30	50*
	50	40	40
IT44	25	0	0
	100	20	40
IT45	25	0	0
	100	20	20
IT50	25	0	0
	100	20	20
IT51	25	0	0
	100	0	0
IT52	25	0	0
	100	0	0
IT53	25	0	0
	32	0	0
IT54	25	0	10
	100	40	20
IT55	25	0	10
	100	20	0
IT56	25	10	30
	100	20	0
IT57	25	0	0
	100	0	0
IT58	25	0	0
	100	0	0
IT59	25	0	0
	100	20	0
DIAZEPAM	20	100*	100*

* p < 0.05

TABLA 7. TEST DE LA CHIMENEA

PRODUCTO	DOSIS mg/kg p.o.	% FRACASO	
		60 min	120 min
IT33	25	20	20
	100	0	0
IT34	25	0	0
	66	0	0
IT35	25	0	0
	100	0	20
IT36	25	0	0
	100	0	0
IT37	25	0	0
	74	0	0
IT38	10	0	0
	20	0	0
IT39	25	0	20
	36	0	0
IT40	25	0	0
	100	20	20
IT41	25	0	20
	100	0	0
IT42	25	0	0
	100	0	0
IT43	25	0	0
	50	0	0
IT44	25	20	0
	100	0	20
IT45	25	0	0
	100	0	0
IT50	25	0	0
	100	0	0
IT51	25	0	0
	100	0	0
IT52	25	0	0
	100	0	20
IT53	25	0	0
	32	0	0
IT54	25	0	0
	100	0	20
IT55	25	0	0
	100	0	0
IT56	25	0	0
	100	0	0
IT57	25	0	0
	100	0	20
IT58	25	0	0
	100	0	0
IT59	25	0	20
	100	0	0
DIAZEPAM	20	80*	100*

* p < 0.05

TABLA 8. TEST DE LA EVASIÓN

PRODUCTO	DOSIS mg/kg p.o.	Nº SALIDAS		% VARIACIÓN	
		60 min x ± E	120 min x ± E	60 min	120 min
SUERO	-				
IT33	25	6.87 ± 0.83	4.33 ± 0.59	- 27.11	- 29.56
IT34	25	5.00 ± 1.22	3.05 ± 1.03	- 9.62	- 10.85
IT35	25	6.20 ± 0.66	4.80 ± 0.37	- 25.36	- 29.33
IT36	25	8.60 ± 1.69	5.60 ± 0.87	- 18.37	- 58.43
IT37	25	5.60 ± 0.40	1.80 ± 0.58*	- 12.53	- 1.61
IT38	25	6.00 ± 0.71	4.40 ± 0.87	- 6.70	- 26.09
IT39	10	6.40 ± 0.89	3.20 ± 0.86	- 59.18	- 23.55
IT40	25	2.80 ± 0.86*	3.31 ± 1.11	- 9.62	- 0.00
IT41	25	6.20 ± 0.66	4.33 ± 1.00	- 3.79	- 3.00
IT42	25	6.60 ± 0.60	4.20 ± 0.97	- 19.53	- 39.95
IT43	25	8.20 ± 0.49	2.60 ± 1.03	- 2.04	- 10.85
IT44	25	7.00 ± 0.71	4.80 ± 0.58	- 3.79	- 10.85
DIAZEPAM	20	6.60 ± 0.51	4.80 ± 1.20	- 35.86	- 35.33
		4.40 ± 1.25	2.80 ± 1.17		
SUERO	-				
IT45	25	7.80 ± 0.84	3.13 ± 0.49	- 10.25	- 3.00
IT50	25	8.60 ± 1.16	3.03 ± 0.58	- 20.51	- 52.39
IT51	25	9.40 ± 0.98	4.78 ± 0.89	- 5.13	- 2.23
IT52	25	7.40 ± 1.07	3.20 ± 0.20	- 10.25	- 4.15
IT53	25	7.00 ± 1.41	3.00 ± 1.05	- 15.38	- 42.49
IT54	25	6.60 ± 1.21	1.80 ± 0.37	- 15.38	- 23.32
IT55	25	6.60 ± 0.93	2.40 ± 0.75	- 15.38	- 4.15
IT56	25	6.60 ± 0.93	3.00 ± 0.83	- 25.00	- 68.05
IT57	25	5.85 ± 0.47	1.00 ± 0.31*	- 33.46	- 2.23
IT58	25	5.19 ± 0.79	3.20 ± 0.49	- 0.00	- 27.79
IT59	25	7.80 ± 0.37	4.00 ± 0.31	- 20.51	- 2.23
DIAZEPAM	20	6.20 ± 0.49	3.20 ± 0.97	- 25.64	- 48.88
		5.80 ± 1.07	1.60 ± 0.81		

* p < 0.05

TABLA 9. TEST DE LA EVASIÓN

PRODUCTO	DOSIS mg/kg p.o.	Nº SALIDAS		% VARIACIÓN	
		60 min x ± E	120 min x ± E	60 min	120 min
SUERO	-				
IT33	100	6.13 ± 0.42	4.93 ± 0.30	4.40	- 22.92
IT34	66	6.40 ± 0.93	3.80 ± 0.86	- 11.91	- 35.09
IT35	100	5.40 ± 1.57	3.20 ± 1.02*	- 2.12	- 59.43
IT36	100	6.00 ± 1.58	2.00 ± 1.14**	- 7.70	- 31.03
IT37	74	5.67 ± 0.85	3.40 ± 0.75*	- 10.76	- 18.86
IT38	20	5.47 ± 0.69	4.00 ± 0.71	- 8.64	- 10.75
IT39	36	6.00 ± 1.95	4.40 ± 0.68	- 2.12	- 47.26
IT40	100	4.20 ± 0.37*	2.60 ± 0.81**	- 31.48	- 43.20
IT41	100	6.00 ± 0.63	2.80 ± 1.02**	- 2.12	- 79.71
IT42	100	6.40 ± 0.51	1.00 ± 0.43**	4.40	- 10.75
IT43	50	5.60 ± 1.16	4.00 ± 1.05	- 8.64	- 18.86
IT44	100	5.00 ± 0.77	4.20 ± 0.73	- 18.43	- 14.81
DIAZEPAM	20	4.90 ± 1.10	2.80 ± 1.17*	- 20.65	- 43.20
SUERO	-				
IT45	100	6.53 ± 0.64	3.66 ± 0.46	- 14.24	14.75
IT50	100	5.60 ± 1.08	4.20 ± 0.97	- 41.81	- 12.57
IT51	100	3.80 ± 0.73*	3.20 ± 0.37	1.07	20.22
IT52	100	6.60 ± 1.02	4.40 ± 0.87	- 78.56	- 18.03
IT53	32	1.40 ± 0.51**	3.00 ± 0.71	- 1.99	3.82
IT54	100	6.40 ± 0.93	3.80 ± 0.73	- 44.87	3.82
IT55	100	3.60 ± 1.03*	3.80 ± 0.58	4.13	9.29
IT56	100	6.80 ± 0.80	4.00 ± 0.77	1.07	7.10
IT57	100	6.60 ± 0.51	3.92 ± 0.58	- 33.38	- 14.75
IT58	100	4.35 ± 0.66	3.12 ± 0.79	- 32.62	- 7.10
IT59	100	4.40 ± 1.03	3.40 ± 0.98	16.38	- 14.75
DIAZEPAM	20	7.60 ± 1.43	3.12 ± 0.95	- 29.55	- 42.62
		4.60 ± 0.97	2.10 ± 0.88		

* p < 0.05; ** p < 0.01

TABLA 10. TEST DEL PLUS-MAZE Y PLANCHA AGUJERADA

PRODUCTO	DOSIS mg/kg p.o.	% B.A.		PLUS-MAZE % T.B.A.		N.T.E.		PLANCHA AGUJERADA	
		x	± E	x	± E	x	± E	x	± E
SUERO	-	24.64	± 3.12	13.92	± 1.94	9.19	± 0.76	19.86	± 1.43
IT33	25	22.44	± 7.29	5.44	± 1.83**	6.00	± 0.95	15.50	± 2.44
IT34	25	10.55	± 4.09*	1.84	± 0.62**	7.00	± 1.15	14.75	± 3.64
IT35	25	30.78	± 5.18	16.15	± 4.12	8.75	± 1.01	14.12	± 1.64*
IT36	25	22.27	± 4.42	8.25	± 2.29	8.50	± 1.31	16.12	± 1.84
IT37	25	17.47	± 5.10	6.78	± 2.55	9.71	± 1.21	18.71	± 2.75
IT38	10	27.71	± 4.93	18.36	± 4.47	10.75	± 1.41	15.12	± 1.29*
IT39	25	24.68	± 5.60	15.53	± 6.70	9.75	± 0.45	20.12	± 2.31
IT40	25	35.08	± 4.12	19.53	± 3.67	12.50	± 0.75*	20.75	± 1.99
IT41	25	22.52	± 5.05	8.17	± 3.01	9.40	± 0.81	23.33	± 3.19
IT42	25	17.14	± 7.85	7.06	± 3.50	7.75	± 2.28	14.50	± 2.84
IT43	25	15.00	± 6.45	4.96	± 2.31*	7.25	± 1.60	12.50	± 1.66*
IT44	25	26.01	± 6.05	10.87	± 3.86	10.25	± 1.41	17.00	± 1.56
DIAZEPAM	5	64.71	± 4.02**	73.49	± 4.35**	9.75	± 0.70	7.90	± 0.76**
SUERO	-	24.80	± 4.21	13.12	± 3.37	9.69	± 1.01	20.88	± 1.45
IT45	25	27.46	± 11.36	15.16	± 8.31	8.50	± 1.75	17.75	± 3.01
IT50	25	15.67	± 7.86	10.91	± 5.92	5.50	± 1.21*	19.50	± 4.64
IT51	25	14.16	± 5.52	6.79	± 3.34	7.00	± 1.64	20.00	± 2.30
IT52	25	21.92	± 7.68	10.34	± 5.33	7.37	± 1.00	17.25	± 1.05
IT53	25	18.99	± 5.01	9.59	± 3.65	5.75	± 0.75*	12.75	± 1.16**
IT54	25	28.93	± 10.52	7.28	± 3.45	9.37	± 1.44	15.37	± 2.11
IT55	25	21.62	± 5.09	7.05	± 1.64	6.87	± 0.91	16.87	± 2.05
IT56	25	10.07	± 3.55*	8.04	± 6.22	6.75	± 1.11	13.25	± 4.38
IT57	25	25.15	± 3.22	15.15	± 3.85	9.25	± 1.11	18.25	± 2.49
IT58	25	12.14	± 7.22	6.50	± 4.97	7.25	± 1.25	14.00	± 0.41**
DIAZEPAM	5	66.64	± 2.72**	79.84	± 2.70**	7.27	± 0.57	5.35	± 1.06**

* p < 0.05; ** p < 0.01; % B.A. (% entradas en los brazos abiertos); % T.B.A. (% tiempo en brazos abiertos); N.T.E. (número total de entradas)

TABLA 11. TEST DEL PLUS-MAZE Y PLANCHA AGUJERADA

PRODUCTO	DOSIS mg/kg p.o.	% B.A.		PLUS-MAZE % T.B.A.		N.T.E.		PLANCHA AGUJERADA	
		x	± E	x	± E	x	± E	x	± E
SUERO	-	21.63	± 1.92	11.70	± 1.86	9.22	± 0.35	22.65	± 1.32
IT33	100	13.62	± 1.87**	8.33	± 2.57	10.37	± 1.07	20.75	± 2.12
IT34	66	13.69	± 4.05	5.81	± 1.73*	9.37	± 1.52	14.75	± 2.13**
IT35	100	11.73	± 3.64*	4.32	± 1.56**	7.37	± 1.36	18.25	± 1.22*
IT36	100	25.70	± 9.15	18.66	± 7.78	9.12	± 1.85	18.50	± 2.11
IT37	74	17.71	± 3.72	7.08	± 2.03	10.00	± 0.86	19.33	± 2.17
IT38	20	19.71	± 7.71	9.02	± 4.20	9.80	± 1.77	17.00	± 2.07
IT39	36	22.02	± 1.23	9.72	± 1.94	11.50	± 1.55	19.00	± 3.03
IT40	100	21.47	± 9.77	13.82	± 6.91	9.75	± 0.88	18.87	± 1.69
IT41	100	21.08	± 4.10	9.42	± 3.35	9.75	± 1.95	19.37	± 1.95
IT42	100	15.58	± 6.91	11.63	± 5.58	8.60	± 1.50	17.40	± 3.11
IT43	50	13.22	± 4.30	5.31	± 2.35	8.50	± 1.56	19.12	± 2.31
IT44	100	14.57	± 7.98	7.57	± 5.64	9.80	± 1.46	13.75	± 0.48**
DIAZEPAM	5	64.46	± 3.58**	64.64	± 4.29**	8.10	± 1.08	6.64	± 1.03**
SUERO	-	24.45	± 2.24	11.14	± 1.78	10.00	± 0.47	23.63	± 0.94
IT45	100	20.14	± 12.16	11.54	± 8.47	7.25	± 1.11*	20.01	± 2.59
IT50	100	23.56	± 8.74	16.38	± 7.54	11.60	± 1.57	17.20	± 5.28
IT51	100	11.83	± 4.67*	5.12	± 2.65	7.12	± 1.15*	20.50	± 2.11
IT52	100	23.29	± 7.78	17.14	± 7.47	9.37	± 1.94	21.62	± 2.47
IT53	32	14.64	± 6.21	7.47	± 3.58	8.75	± 1.30	21.75	± 2.06
IT54	100	15.63	± 4.30	5.02	± 1.26*	12.80	± 1.74	17.87	± 1.62*
IT55	100	8.68	± 5.39*	4.26	± 2.99	7.75	± 1.70	15.50	± 3.97*
IT56	100	16.40	± 3.71	8.56	± 3.51	9.40	± 1.50	22.40	± 2.87
IT57	100	11.37	± 3.44**	4.34	± 1.42*	10.20	± 0.58	17.60	± 1.72**
IT58	100	16.90	± 6.90	8.37	± 4.09	11.50	± 1.19	17.75	± 1.93*
DIAZEPAM	5	68.59	± 1.78**	70.13	± 3.76**	8.81	± 2.12	6.31	± 0.93**

* p < 0.05; ** p < 0.01; % B.A. (% entradas en los brazos abiertos); % T.B.A. (% tiempo en brazos abiertos); N.T.E. (número total de entradas)

TABLA 12. POTENCIACIÓN DEL SUEÑO INDUCIDO POR DOSIS HIPNÓTICA DE BARBITÚRICO

PRODUCTO	DOSIS mg/kg p.o.	t_1 (min) $\bar{x} \pm E$	t_2 (min) $\bar{x} \pm E$	(t_1)	% VARIACIÓN	(t_2)
SUERO	-	5.28 ± 0.91	40.21 ± 7.40	-	-	104.10
IT33	25	4.85 ± 0.19	82.07 ± 3.86**	8.14	-	49.21
IT34	25	6.21 ± 1.21	60.00 ± 5.91	17.61	-	79.83
IT35	25	6.10 ± 0.97	72.31 ± 8.09*	15.53	-	120.46
IT36	25	6.09 ± 0.99	88.65 ± 6.11**	15.26	-	146.90
IT37	25	4.44 ± 0.15	99.28 ± 6.33**	-	-	139.37
IT38	10	5.65 ± 0.95	96.21 ± 8.18**	7.00	-	92.09
IT39	25	4.54 ± 0.37	77.24 ± 9.19**	-	-	161.05
IT40	25	4.52 ± 0.27	104.97 ± 10.15**	-	-	19.99
IT41	25	5.23 ± 0.66	48.25 ± 5.37	-	-	55.11
IT42	25	3.87 ± 0.13	62.37 ± 7.81	-	-	21.39
IT43	25	6.94 ± 1.24	48.81 ± 6.53	31.44	-	91.94
IT44	25	5.78 ± 0.93	77.18 ± 11.80*	9.47	-	238.40
DIAZEPAM	15	2.55 ± 0.17*	136.71 ± 7.74**	-	-	-
SUERO	-	6.00 ± 1.38	48.45 ± 6.54	-	-	-
IT45	25	5.48 ± 0.93	48.13 ± 3.63	8.66	-	0.66
IT50	25	5.79 ± 0.86	59.43 ± 3.68	-	-	22.66
IT51	25	7.68 ± 1.64	58.21 ± 8.69	3.50	-	20.14
IT52	25	5.36 ± 0.40	56.38 ± 6.01	28.00	-	16.37
IT53	25	5.61 ± 0.35	61.99 ± 6.69	-	-	27.94
IT54	25	5.60 ± 0.52	46.05 ± 2.17	6.50	-	4.95
IT55	25	7.25 ± 1.22	40.24 ± 2.17	-	-	16.94
IT56	25	4.68 ± 0.50	40.93 ± 5.15	20.83	-	15.52
IT57	25	5.80 ± 0.28	47.94 ± 3.06	-	-	1.05
IT58	25	5.30 ± 0.78	55.35 ± 3.25	3.33	-	14.24
IT59	25	6.94 ± 1.22	39.90 ± 2.41	-	-	17.65
DIAZEPAM	15	2.75 ± 0.31*	154.81 ± 7.22**	-	-	219.52

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; t_1 (tiempo de inducción al sueño); t_2 (tiempo de sueño)

TABLA 13. POTENCIACIÓN DEL SUEÑO INDUCIDO POR DOSIS HIPNÓTICA DE BARBITURICO

PRODUCTO	DOSIS mg/kg p.o.	t ₁ (min) x ± E	t ₂ (min) x ± E	(t ₁)	% VARIACIÓN	(t ₂)
SUERO	-	5.05 ± 0.38	42.82 ± 4.86	-		35.15
IT33	100	4.49 ± 0.33	57.97 ± 7.91	- 11.17		44.44
IT34	66	5.13 ± 0.28	61.85 ± 3.11**	1.48		89.19
IT35	100	5.12 ± 0.46	81.01 ± 3.65**	1.28		80.40
IT37	74	5.29 ± 0.61	77.25 ± 4.79**	4.65		44.98
IT38	20	5.40 ± 0.25	62.08 ± 2.84**	6.82		43.53
IT39	36	5.58 ± 0.50	61.46 ± 5.09*	10.38		167.37
IT40	100	5.37 ± 0.97	114.49 ± 9.88**	6.23		21.46
IT41	100	6.33 ± 0.75	52.01 ± 5.79	25.22		0.72
IT42	100	5.09 ± 0.46	43.13 ± 2.64	0.69		19.78
IT43	50	5.22 ± 0.36	51.29 ± 2.56	3.26		29.42
IT44	100	4.61 ± 0.43	55.42 ± 4.88	- 8.80		166.79
DIAZEPAM	15	2.95 ± 0.31**	114.24 ± 9.49**	- 41.64		
<hr/>						
SUERO	-	4.81 ± 0.26	40.33 ± 1.67	-		86.86
IT50	100	4.40 ± 0.36	75.36 ± 2.39**	- 8.52		79.94
IT51	100	5.32 ± 0.38	72.57 ± 3.17**	10.60		96.25
IT52	100	5.44 ± 0.29	79.15 ± 7.60**	13.09		34.22
IT53	32	6.74 ± 0.54*	54.13 ± 7.12	40.12		63.45
IT54	100	6.53 ± 0.63*	65.92 ± 7.53*	35.76		26.08
IT55	100	8.86 ± 1.94	50.85 ± 9.96	84.20		5.11
IT56	100	5.83 ± 1.09	42.39 ± 6.76	21.20		- 16.56
IT57	100	6.52 ± 0.43*	33.65 ± 4.67	35.55		231.88
DIAZEPAM	15	2.35 ± 0.11**	133.85 ± 7.09**	- 51.97		

* p < 0.05; ** p < 0.01; t₁ (tiempo de inducción al sueño); t₂ (tiempo de sueño)

TABLA 14. EFECTO SOBRE LAS CONVULSIONES INDUCIDAS POR CARDIAZOL

PRODUCTO	DOSIS mg/kg p.o.	t ₁ (min) x ± E	t ₂ (min) x ± E	t ₃ (min) x ± E	% SUPERVIVENCIA
SUERO	-	1.86 ± 0.34	9.08 ± 1.73	11.50 ± 1.88	0
IT33	25	1.23 ± 0.27	6.35 ± 0.75	6.86 ± 0.80	0
IT34	25	1.94 ± 0.35	7.12 ± 1.65	7.57 ± 1.69	0
IT35	25	2.15 ± 0.28	5.68 ± 2.28	6.40 ± 2.23	0
IT36	25	1.53 ± 0.21	9.55 ± 2.74	11.53 ± 2.95	0
IT37	25	1.26 ± 0.13	8.44 ± 0.67	10.05 ± 1.35	0
IT38	10	1.12 ± 0.12	6.74 ± 0.71	7.17 ± 0.87	20
IT39	25	1.22 ± 0.04	6.22 ± 1.82	6.93 ± 1.69	0
IT40	25	2.24 ± 0.47	7.92 ± 1.21	9.85 ± 1.92	0
IT41	25	1.16 ± 0.07	8.51 ± 1.38	9.18 ± 1.42	0
IT42	25	1.74 ± 0.22	7.23 ± 1.77	8.04 ± 1.83	0
IT43	25	1.70 ± 0.23	9.26 ± 2.53	9.80 ± 2.55	0
IT44	25	1.98 ± 0.64	9.08 ± 2.84	9.71 ± 2.80	0
DIAZEPAM	20	-	-	-	100*

SUERO	-	1.41 ± 0.17	8.81 ± 1.08	9.21 ± 1.07	0
IT45	25	1.57 ± 0.31	6.28 ± 1.52	6.77 ± 1.48	20
IT50	25	1.69 ± 0.47	8.83 ± 3.77	9.68 ± 3.72	0
IT51	25	1.62 ± 0.50	8.12 ± 3.16	8.99 ± 2.87	0
IT52	25	1.15 ± 0.17	7.69 ± 0.86	7.89 ± 0.81	0
IT53	25	1.10 ± 0.08	5.91 ± 0.72	6.11 ± 0.71	20
IT54	25	1.28 ± 0.19	8.93 ± 1.59	9.19 ± 1.50	0
IT55	25	1.51 ± 0.22	7.45 ± 1.62	7.94 ± 1.61	0
IT56	25	1.51 ± 0.23	7.91 ± 1.35	13.98 ± 5.29	20
IT57	25	1.42 ± 0.12	8.24 ± 0.96	8.66 ± 0.96	20
IT58	25	1.61 ± 0.28	7.79 ± 2.16	9.68 ± 2.75	0
IT59	25	1.23 ± 0.29	7.63 ± 3.76	8.24 ± 3.72	0
DIAZEPAM	20	-	-	-	100*

* p < 0.05; ** p < 0.01; t₁ (tiempo de convulsión); t₂ (tiempo de estiramiento); t₃ (tiempo de muerte)

TABLA 15. EFECTO SOBRE LAS CONVULSIONES INDUCIDAS POR CARDIAZOL

PRODUCTO	DOSIS mg/kg p.o.	t ₁ (min) x ± E	t ₂ (min) x ± E	t ₃ (min) x ± E	% SUPERVIVENCIA
SUERO	-				
IT33	100	1.13 ± 0.08	5.49 ± 0.76	5.84 ± 0.75	0
IT34	66	1.35 ± 0.20	4.90 ± 0.80	5.14 ± 0.81	0
IT35	100	1.32 ± 0.15	4.52 ± 1.30	4.73 ± 1.27	0
IT36	100	1.35 ± 0.16	5.10 ± 0.72	5.33 ± 0.74	0
IT37	74	1.06 ± 0.07	4.95 ± 1.83	5.44 ± 1.77	0
IT38	20	1.29 ± 0.17	3.46 ± 0.77	4.17 ± 0.70	0
IT39	36	1.24 ± 0.07	5.71 ± 1.69	6.08 ± 1.70	0
IT40	100	1.16 ± 0.07	6.96 ± 1.04	7.20 ± 1.00	0
IT41	100	1.59 ± 0.22	6.57 ± 2.43	8.44 ± 2.83	0
IT42	100	4.48 ± 1.50	11.72 ± 3.44	11.92 ± 3.38	40
IT43	50	1.29 ± 0.07	5.60 ± 1.00	5.77 ± 1.29	20
IT44	100	1.50 ± 0.18	6.78 ± 1.36	7.17 ± 1.39	0
DIAZEPAM	20	1.28 ± 0.18	3.12 ± 0.65*	7.29 ± 2.53	100*

SUERO	-				
IT50	100	1.23 ± 0.04	5.09 ± 1.09	5.65 ± 1.21	0
IT51	100	1.05 ± 0.03*	4.59 ± 0.55	5.77 ± 0.70	0
IT52	100	1.41 ± 0.34	7.68 ± 1.23	7.93 ± 1.22	0
IT53	32	1.23 ± 0.09	4.98 ± 0.89	5.36 ± 0.88	0
IT54	100	1.00 ± 0.09	5.83 ± 1.41	6.17 ± 1.42	0
IT55	100	1.49 ± 0.26	5.44 ± 0.23	5.93 ± 0.30	0
IT56	100	1.05 ± 0.08	7.46 ± 1.08	7.74 ± 1.04	0
IT57	100	1.19 ± 0.14	4.08 ± 1.49	5.57 ± 1.99	0
DIAZEPAM	20	0.94 ± 0.08*	6.05 ± 0.99	6.69 ± 1.01	100*

* p < 0.05; ** p < 0.01; t₁ (tiempo de convulsión); t₂ (tiempo de estiramiento); t₃ (tiempo de muerte)

TABLA 16. EFECTO SOBRE LAS CONVULSIONES INDUCIDAS POR ESTRICNINA

PRODUCTO	DOSIS mg/kg p.o.	t ₁ (min) x ± E	t ₂ (min) x ± E	t ₃ (min) x ± E	% SUPERVIVENCIA
SUERO	-	3.38 ± 0.26	4.73 ± 0.58	6.85 ± 1.08	0
IT33	25	3.60 ± 0.28	4.45 ± 0.52	5.16 ± 0.83	0
IT34	25	3.43 ± 0.23	4.13 ± 0.43	5.78 ± 1.10	0
IT35	25	4.38 ± 0.51	5.72 ± 1.13	7.11 ± 1.09	0
IT36	25	5.18 ± 1.40	4.47 ± 1.08	4.71 ± 1.07	20
IT37	25	4.47 ± 0.66	5.31 ± 0.61	13.48 ± 6.56	20
IT38	10	4.09 ± 0.37	5.17 ± 0.67	6.86 ± 0.97	20
IT39	25	4.90 ± 0.69*	5.96 ± 0.89	8.37 ± 1.83	0
IT40	25	3.90 ± 0.67	3.64 ± 0.32	4.94 ± 0.63	20
IT41	25	3.17 ± 0.20	3.40 ± 0.17	4.59 ± 0.95	0
IT42	25	3.28 ± 0.41	3.89 ± 0.30	4.74 ± 0.52	20
IT43	25	3.21 ± 0.34	3.56 ± 0.38	4.99 ± 0.97	20
IT44	25	3.36 ± 0.10	3.75 ± 0.14	6.21 ± 1.06	20
DIAZEPAM	20	7.38 ± 0.43**	7.59 ± 0.32**	-	100*
<hr/>					
SUERO	-	2.88 ± 0.19	3.55 ± 0.31	5.69 ± 0.87	0
IT45	25	2.36 ± 0.05	2.90 ± 0.15	4.21 ± 0.99	0
IT50	25	3.25 ± 0.27	3.73 ± 0.38	4.86 ± 0.59	0
IT51	25	2.94 ± 0.17	4.10 ± 0.32	8.23 ± 1.25	0
IT52	25	2.46 ± 0.30	2.65 ± 0.27	3.28 ± 0.29	0
IT53	25	2.67 ± 0.47	3.21 ± 0.85	3.89 ± 0.78	0
IT54	25	3.10 ± 0.53	3.34 ± 0.52	4.07 ± 0.72	0
IT55	25	3.38 ± 0.53	3.38 ± 0.54	11.77 ± 4.60*	40
IT56	25	3.47 ± 0.37	4.66 ± 0.72	6.09 ± 1.21	0
IT57	25	4.25 ± 0.22**	5.55 ± 0.41**	7.76 ± 1.76	0
IT58	25	3.96 ± 0.39*	5.10 ± 0.32*	8.54 ± 2.21	0
IT59	25	3.87 ± 0.19**	5.84 ± 0.37**	11.84 ± 2.79*	0
DIAZEPAM	20	6.01 ± 0.50**	7.62 ± 0.69**	-	100*
IMIPRAMINA	25	2.65 ± 0.68	3.22 ± 0.49	4.06 ± 0.60	0

* p < 0.05; ** p < 0.01; t₁ (tiempo de convulsión); t₂ (tiempo de estiramiento); t₃ (tiempo de muerte)

TABLA 17. EFECTO SOBRE LAS CONVULSIONES INDUCIDAS POR ESTRICNINA

PRODUCTO	DOSIS mg/kg p.o.	t ₁ (min) x ± E	t ₂ (min) x ± E	t ₃ (min) x ± E	% SUPERVIVENCIA
SUERO	-	3.66 ± 0.54	4.05 ± 0.27	4.34 ± 0.28	0
IT33	100	4.92 ± 1.30	7.41 ± 2.28	7.95 ± 2.27	0
IT34	66	3.15 ± 0.19	3.56 ± 0.29	4.15 ± 0.30	0
IT35	100	2.58 ± 0.14	2.99 ± 0.12**	3.39 ± 0.12*	0
IT36	100	3.31 ± 0.18	3.59 ± 0.24	4.10 ± 0.16	0
IT37	74	3.32 ± 0.80	3.84 ± 0.71	4.53 ± 0.66	0
IT38	20	3.86 ± 0.32	4.31 ± 0.33	5.56 ± 0.85	0
IT39	36	4.32 ± 0.52	4.97 ± 0.63	6.28 ± 0.82	20
IT40	100	3.65 ± 0.64	4.51 ± 1.06	5.37 ± 1.33	0
IT41	100	3.19 ± 0.20	3.97 ± 0.38	5.36 ± 0.53	0
IT42	100	3.80 ± 0.67	4.75 ± 0.93	6.21 ± 1.45	0
IT43	50	4.29 ± 0.47	6.21 ± 0.80*	8.49 ± 1.40*	20
IT44	100	3.69 ± 0.37	4.75 ± 0.58	5.67 ± 1.01	0
DIAZEPAM	20	5.17 ± 0.68	5.94 ± 0.74*	-	100*
<hr/>					
SUERO	-	3.58 ± 0.60	4.07 ± 0.58	4.92 ± 0.70	0
IT50	100	2.22 ± 0.25	2.38 ± 0.22*	2.54 ± 0.21*	0
IT51	100	2.53 ± 0.22	2.72 ± 0.20	3.00 ± 0.23*	0
IT52	100	2.80 ± 0.19	3.19 ± 0.23	3.42 ± 0.22	0
IT53	32	4.12 ± 0.12	5.82 ± 0.62	6.09 ± 0.59	0
IT54	100	3.18 ± 0.23	3.73 ± 0.39	3.99 ± 0.38	0
IT55	100	3.41 ± 0.12	3.89 ± 0.16	6.30 ± 0.89	0
IT56	100	4.04 ± 0.21	5.43 ± 0.72	9.83 ± 2.66	20
IT57	100	4.07 ± 0.50	6.08 ± 0.75	6.69 ± 1.05	0
DIAZEPAM	20	5.63 ± 0.56*	5.75 ± 0.57	-	100*

* p < 0.05; ** p < 0.01; t₁ (tiempo de convulsión); t₂ (tiempo de estiramiento); t₃ (tiempo de muerte)

TABLA 18. INTERACCIÓN CON LA OXOTREMORINA (0.5 mg/kg i.p.)

PRODUCTO	DOSIS mg/kg p.o.	TEMBLOR x ± E 30 min	SALIVACIÓN x ± E 30 min	VARIACIÓN DE TEMPERATURA x ± E (°C)	
				30 min	60 min
SUERO	-	3.00 ± 0.00	2.94 ± 0.05	4.76 ± 0.17	6.94 ± 0.24
IT33	25	3.00 ± 0.00	3.00 ± 0.00	6.61 ± 0.39**	8.95 ± 0.69**
IT34	25	3.00 ± 0.00	2.80 ± 0.20	7.12 ± 0.22**	7.98 ± 0.61
IT35	25	2.83 ± 0.16	2.50 ± 0.50	7.23 ± 0.45**	8.30 ± 0.97*
IT36	25	3.00 ± 0.00	3.00 ± 0.00	5.85 ± 0.28**	9.33 ± 0.38**
IT37	25	2.83 ± 0.16	2.16 ± 0.00*	5.78 ± 0.16**	8.28 ± 0.38**
IT38	10	3.00 ± 0.00	3.00 ± 0.00	6.21 ± 0.18**	9.08 ± 0.38**
IT39	25	3.00 ± 0.00	2.83 ± 0.16	6.25 ± 0.40**	8.56 ± 0.38**
IT40	25	3.00 ± 0.00	2.33 ± 0.33	7.13 ± 0.22**	9.15 ± 0.73**
IT41	25	3.00 ± 0.00	2.66 ± 0.21	6.06 ± 0.44**	9.60 ± 0.48**
IT42	25	3.00 ± 0.00	2.66 ± 0.33	6.43 ± 0.43**	8.03 ± 0.86
IT43	25	3.00 ± 0.00	2.33 ± 0.42	5.41 ± 0.31	6.58 ± 0.55
IT44	25	3.00 ± 0.00	3.00 ± 0.00	5.30 ± 0.29	7.27 ± 0.33
ATROPINA	10	0.00 ± 0.00**	0.00 ± 0.00**	1.61 ± 0.28**	0.85 ± 0.28**
SUERO	-	2.72 ± 0.13	2.61 ± 0.14	5.44 ± 0.24	5.71 ± 0.50
IT45	25	2.33 ± 0.33	2.83 ± 0.16	6.83 ± 0.47*	5.90 ± 0.38
IT50	25	3.00 ± 0.00	3.00 ± 0.00	6.38 ± 0.31	8.41 ± 0.12**
IT51	25	2.66 ± 0.33	2.33 ± 0.33	6.37 ± 0.40	7.01 ± 0.64
IT52	25	2.83 ± 0.16	3.00 ± 0.00	6.86 ± 0.32**	6.63 ± 0.67
IT53	25	2.83 ± 0.16	2.50 ± 0.34	5.61 ± 0.19	4.28 ± 0.54
IT54	25	3.00 ± 0.00	2.66 ± 0.33	6.18 ± 0.34	6.87 ± 0.80
IT55	25	3.00 ± 0.00	3.00 ± 0.00	6.41 ± 0.25*	9.40 ± 0.29**
IT56	25	2.00 ± 0.26*	1.66 ± 0.49	5.76 ± 0.53	5.21 ± 0.93
IT57	25	2.33 ± 0.33	2.33 ± 0.21	6.20 ± 0.53	6.60 ± 0.67
IT58	25	2.33 ± 0.21	3.00 ± 0.00	6.46 ± 0.54	7.06 ± 0.36
IT59	25	2.50 ± 0.22	2.16 ± 0.31	5.45 ± 0.52	4.61 ± 0.72
ATROPINA	10	0.00 ± 0.00**	0.00 ± 0.00**	2.31 ± 0.22**	1.28 ± 0.29**

* p < 0.05; ** p < 0.01

TABLA 19. INTERACCIÓN CON LA OXOTREMORINA (0.5 mg/kg i.p.)

PRODUCTO	DOSIS mg/kg p.o.	TEMBLOR		SALIVACIÓN		VARIACIÓN DE TEMPERATURA	
		x ± E 30 min	x ± E 30 min	x ± E 30 min	x ± E 60 min	x ± E 30 min	x ± E 60 min
SUERO	-	3.00 ± 0.00	2.72 ± 0.13	5.30 ± 0.20	6.16 ± 0.21	5.30 ± 0.20	6.16 ± 0.21
IT33	100	3.00 ± 0.00	2.50 ± 0.22	5.46 ± 0.57	5.98 ± 0.63	5.46 ± 0.57	5.98 ± 0.63
IT34	66	3.00 ± 0.00	3.00 ± 0.00	7.00 ± 0.30**	8.41 ± 0.41**	7.00 ± 0.30**	8.41 ± 0.41**
IT35	100	3.00 ± 0.00	2.33 ± 0.21	6.15 ± 0.48	7.26 ± 0.42*	6.15 ± 0.48	7.26 ± 0.42*
IT36	100	2.66 ± 0.21	2.66 ± 0.21	5.16 ± 0.35	6.88 ± 0.51	5.16 ± 0.35	6.88 ± 0.51
IT37	74	2.66 ± 0.21	2.16 ± 0.31	4.03 ± 0.23**	4.45 ± 0.43**	4.03 ± 0.23**	4.45 ± 0.43**
IT38	20	2.83 ± 0.16	2.33 ± 0.33	5.88 ± 0.53	6.58 ± 0.50	5.88 ± 0.53	6.58 ± 0.50
IT39	36	3.00 ± 0.00	2.00 ± 0.36	5.98 ± 0.43	6.36 ± 0.47	5.98 ± 0.43	6.36 ± 0.47
IT40	100	3.00 ± 0.00	2.66 ± 0.21	5.88 ± 0.43	6.48 ± 0.40	5.88 ± 0.43	6.48 ± 0.40
IT41	100	2.83 ± 0.16	2.16 ± 0.40	5.83 ± 0.15	6.80 ± 0.17	5.83 ± 0.15	6.80 ± 0.17
IT42	100	2.83 ± 0.16	2.66 ± 0.21	5.41 ± 0.16	6.05 ± 0.22	5.41 ± 0.16	6.05 ± 0.22
IT43	50	2.50 ± 0.22	2.50 ± 0.22	5.18 ± 0.61	6.38 ± 0.35	5.18 ± 0.61	6.38 ± 0.35
IT44	100	3.00 ± 0.00	2.66 ± 0.21	5.43 ± 0.57	6.63 ± 0.77	5.43 ± 0.57	6.63 ± 0.77
ATROPINA	10	0.00 ± 0.00**	0.00 ± 0.00**	1.94 ± 0.23**	1.27 ± 0.26**	1.94 ± 0.23**	1.27 ± 0.26**
SUERO	-	2.91 ± 0.09	2.63 ± 0.15	4.68 ± 0.35	5.26 ± 0.32	4.68 ± 0.35	5.26 ± 0.32
IT45	100	3.00 ± 0.00	2.83 ± 0.16	5.00 ± 0.52	7.25 ± 0.42**	5.00 ± 0.52	7.25 ± 0.42**
IT50	100	2.83 ± 0.16	1.16 ± 0.31**	3.98 ± 0.44	5.55 ± 0.39	3.98 ± 0.44	5.55 ± 0.39
IT51	100	3.00 ± 0.00	1.00 ± 0.26**	4.98 ± 0.34	7.10 ± 0.33**	4.98 ± 0.34	7.10 ± 0.33**
IT52	100	2.66 ± 0.21	2.33 ± 0.21	5.08 ± 0.37	7.23 ± 0.45**	5.08 ± 0.37	7.23 ± 0.45**
IT53	32	3.00 ± 0.00	2.00 ± 0.36	5.06 ± 0.26	7.43 ± 0.19**	5.06 ± 0.26	7.43 ± 0.19**
IT54	100	2.83 ± 0.16	2.33 ± 0.33	5.06 ± 0.39	6.91 ± 0.61*	5.06 ± 0.39	6.91 ± 0.61*
IT55	100	2.50 ± 0.34	1.83 ± 0.48	5.65 ± 0.96	6.18 ± 1.11	5.65 ± 0.96	6.18 ± 1.11
IT56	100	2.16 ± 0.31	1.33 ± 0.42*	5.16 ± 0.30	5.50 ± 0.32	5.16 ± 0.30	5.50 ± 0.32
IT57	100	2.60 ± 0.24	1.60 ± 0.40*	5.90 ± 0.62	6.74 ± 0.57*	5.90 ± 0.62	6.74 ± 0.57*
IT58	100	2.66 ± 0.21	1.83 ± 0.40	5.68 ± 0.30	6.51 ± 0.15*	5.68 ± 0.30	6.51 ± 0.15*
IT59	100	2.50 ± 0.22	2.00 ± 0.36	4.71 ± 0.24	6.13 ± 0.61	4.71 ± 0.24	6.13 ± 0.61
ATROPINA	10	0.00 ± 0.00**	0.00 ± 0.00**	1.83 ± 0.31**	0.96 ± 0.45**	1.83 ± 0.31**	0.96 ± 0.45**

* p < 0.05; ** p < 0.01

TABLA 20. INTERACCIÓN CON DOSIS BAJA DE APOMORFINA (3 mg/kg s.c.)

PRODUCTO	DOSIS mg/kg p.o.	ESTEREOIPIA x ± E	CLIMBIING x ± E	Δ T ₅₀ (°C) x ± E
SUERO	-	7.70 ± 0.28	5.85 ± 0.08	1.83 ± 0.17
IT33	25	8.33 ± 0.42	6.00 ± 0.00	3.33 ± 0.42**
IT34	25	6.66 ± 0.49	5.83 ± 0.16	2.78 ± 0.46*
IT35	25	6.83 ± 0.54	5.66 ± 0.21	2.36 ± 0.31
IT36	25	7.00 ± 0.51	5.66 ± 0.33	2.91 ± 0.42**
IT37	25	8.00 ± 0.63	6.00 ± 0.00	1.65 ± 0.34
IT38	10	6.33 ± 0.56*	5.50 ± 0.34	2.48 ± 0.37
IT39	25	6.33 ± 0.21*	6.00 ± 0.00	1.15 ± 0.11
IT40	25	6.16 ± 0.41**	6.00 ± 0.00	2.03 ± 0.57
IT41	25	6.16 ± 0.41**	6.00 ± 0.00	2.41 ± 0.34
IT42	25	6.16 ± 0.41**	5.50 ± 0.34	2.90 ± 0.52*
IT43	25	6.50 ± 0.22	5.66 ± 0.21	2.00 ± 0.82
IT44	25	5.33 ± 0.33**	5.16 ± 0.54	2.83 ± 0.48*
HALOPERIDOL	1	0.00 ± 0.00**	0.00 ± 0.00**	0.57 ± 0.37**

SUERO	-	7.61 ± 0.31	5.72 ± 0.13	2.03 ± 0.19
IT45	25	6.00 ± 0.00**	5.50 ± 0.22	1.52 ± 0.25
IT50	25	7.00 ± 0.36	6.00 ± 0.00	2.72 ± 0.47
IT51	25	8.83 ± 0.16	6.00 ± 0.00	1.45 ± 0.17
IT52	25	7.83 ± 0.60	5.66 ± 0.33	1.72 ± 0.37
IT53	25	9.00 ± 0.00*	6.00 ± 0.00	2.11 ± 0.34
IT54	25	5.83 ± 0.31**	5.33 ± 0.42	2.90 ± 0.46
IT55	25	7.66 ± 0.61	5.83 ± 0.16	2.53 ± 0.40
IT56	25	5.00 ± 0.44**	5.50 ± 0.50	2.21 ± 0.49
IT57	25	5.00 ± 0.68**	5.33 ± 0.49	2.26 ± 0.34
IT58	25	6.16 ± 0.31*	5.83 ± 0.16	2.95 ± 0.58
IT59	25	6.00 ± 0.93	5.16 ± 0.54	2.83 ± 0.27
HALOPERIDOL	1	0.00 ± 0.00**	0.00 ± 0.00**	0.75 ± 0.68*

* p < 0.05; ** p < 0.01; ΔT_x = T₀ - T_{30 min}

TABLA 21. INTERACCIÓN CON DOSIS BAJA DE APOMORFINA (3 mg/kg s.c.)

PRODUCTO	DOSIS mg/kg p.o.	ESTEREOISOTIPIA x ± E	CLIMBING x ± E	Δ T ₃₀ (°C) x ± E
SUERO	-	7.16 ± 0.38	5.83 ± 0.16	2.85 ± 0.35
IT33	100	5.00 ± 0.63	5.50 ± 0.34	3.61 ± 0.45
IT34	66	5.16 ± 0.54**	5.66 ± 0.21	4.23 ± 0.41*
IT35	100	5.83 ± 0.70	5.83 ± 0.16	3.58 ± 0.60
IT36	100	4.50 ± 0.56**	5.00 ± 0.51	4.30 ± 0.79
IT37	74	4.50 ± 0.72**	5.33 ± 0.49	2.75 ± 0.42
IT38	20	5.16 ± 0.75	5.16 ± 0.54	2.13 ± 0.62
IT39	36	4.00 ± 0.51**	4.33 ± 0.61*	3.11 ± 0.53
IT40	100	5.50 ± 0.56	5.16 ± 0.40	3.46 ± 0.19
IT41	100	5.16 ± 0.60*	4.83 ± 0.54	2.58 ± 0.53
IT42	100	4.66 ± 0.61**	5.50 ± 0.34	2.43 ± 0.42
IT43	50	5.16 ± 0.48**	5.50 ± 0.50	2.43 ± 0.48
IT44	100	4.16 ± 0.60**	4.33 ± 0.99	4.01 ± 0.17*
HALOPERIDOL	1	0.00 ± 0.00**	0.00 ± 0.00**	- 0.35 ± 0.20**
SUERO	-	7.16 ± 0.54	6.00 ± 0.00	2.46 ± 0.31
IT45	100	4.33 ± 0.56**	5.16 ± 0.65	3.45 ± 0.31
IT50	100	6.67 ± 0.33	6.00 ± 0.00	3.30 ± 0.49
IT51	100	5.33 ± 0.33*	5.33 ± 0.21*	3.25 ± 0.37
IT52	100	6.50 ± 0.34	6.00 ± 0.00	4.06 ± 0.63*
IT53	32	5.00 ± 0.51*	5.66 ± 0.33	2.25 ± 0.42
IT54	100	4.33 ± 0.61**	4.66 ± 0.84	2.63 ± 0.14
IT55	100	5.67 ± 0.21*	6.00 ± 0.00	2.66 ± 0.29
IT56	100	3.66 ± 0.42**	5.00 ± 0.45*	3.01 ± 0.25
IT57	100	5.50 ± 0.92	4.83 ± 0.65	2.61 ± 0.58
IT58	100	4.43 ± 0.49**	3.66 ± 0.99*	3.93 ± 0.56*
HALOPERIDOL	1	0.00 ± 0.00**	0.00 ± 0.00**	- 0.30 ± 0.26**

* p < 0.05; ** p < 0.01; ΔT_x = T₀ - T₃₀ min

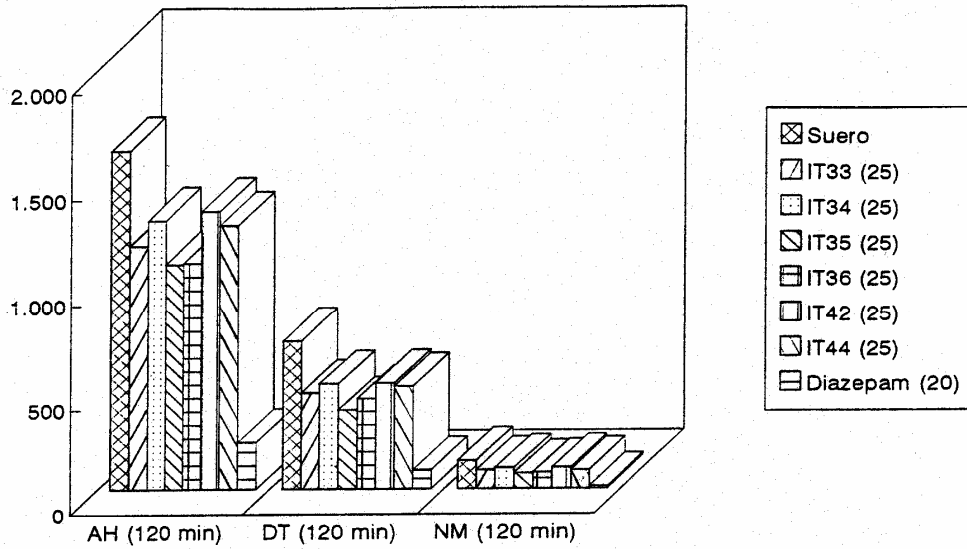


Fig.9.- Efectos sobre la actividad motora espontánea

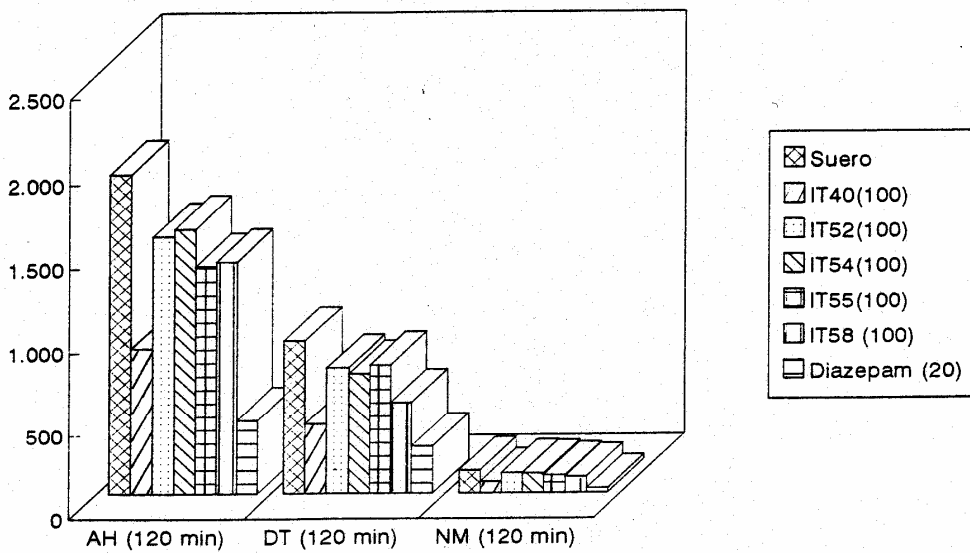


Fig.10.- Efectos sobre la actividad motora espontánea

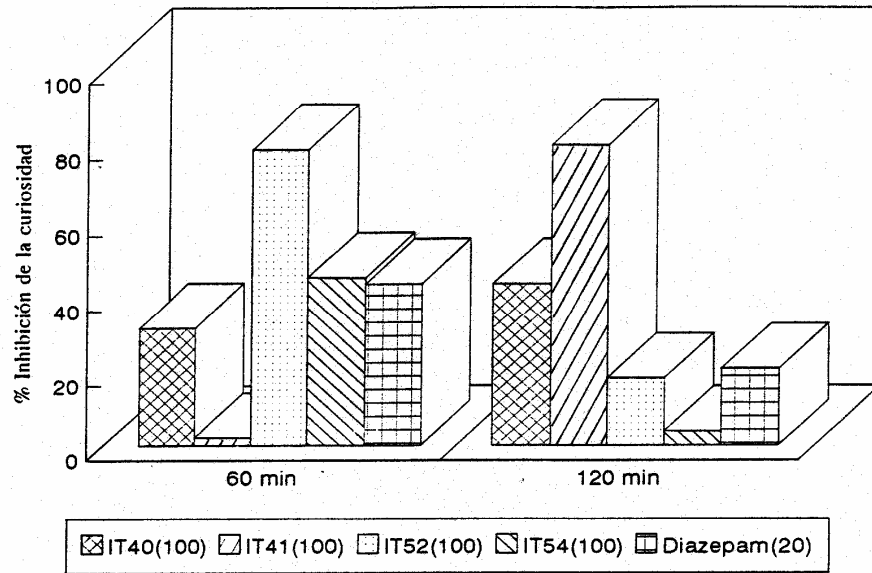


Fig.11.- Test de la evasión

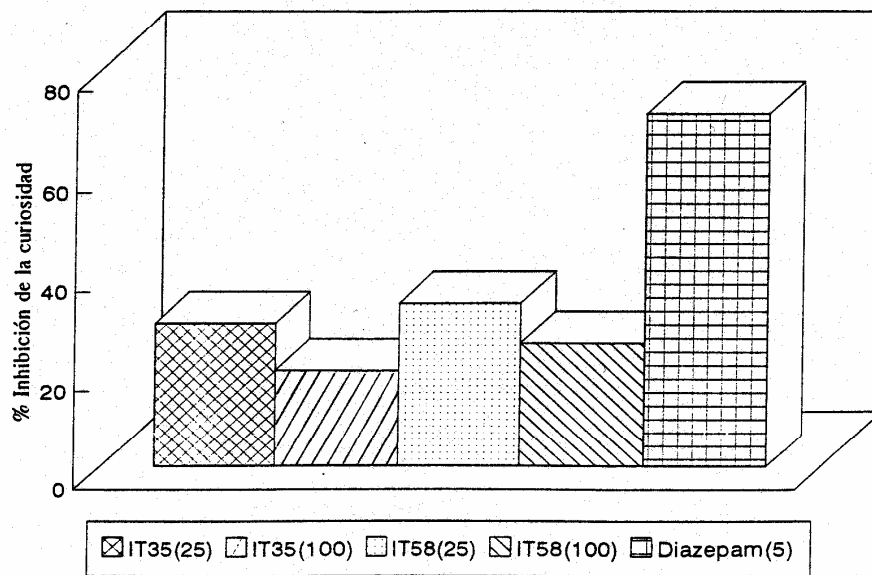


Fig.12.- Test de la "planche à trous"

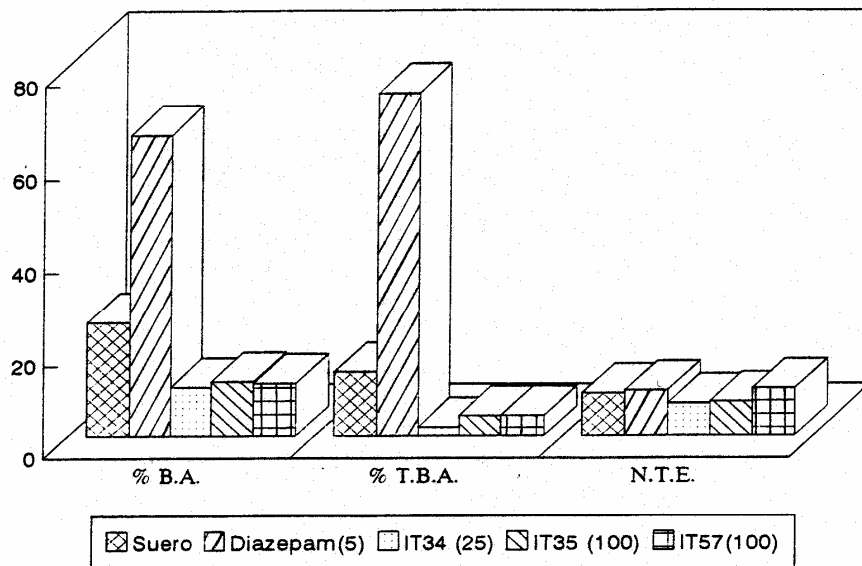


Fig.13.- Test del "plus-maze"

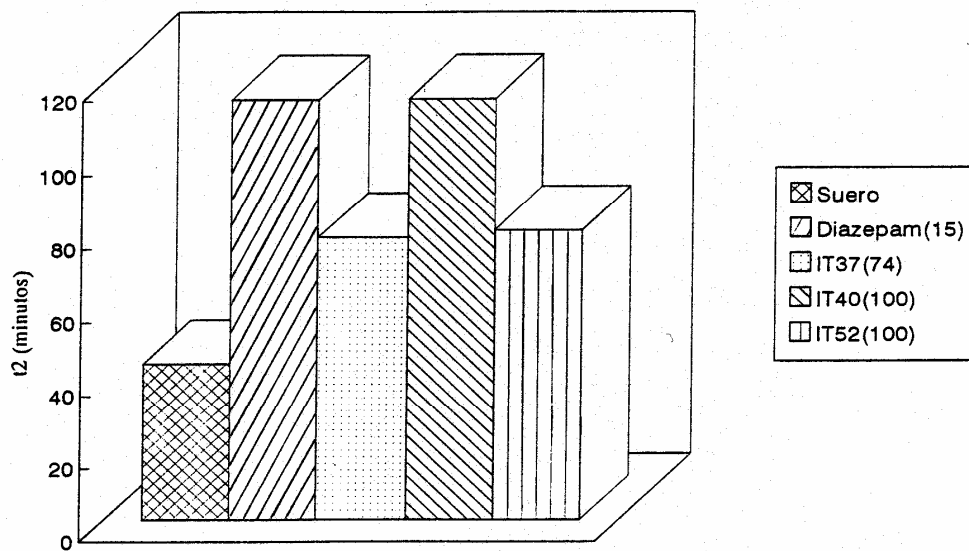


Fig.14.- Efecto sobre el sueño inducido por barbitúricos

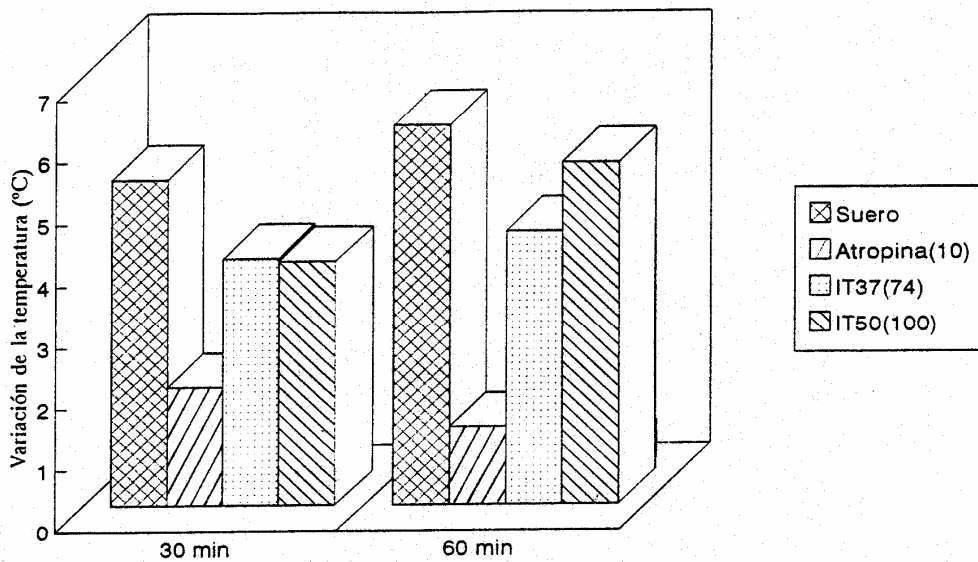


Fig.15.- Antagonismo a la hipotermia inducida por la Oxotremorina

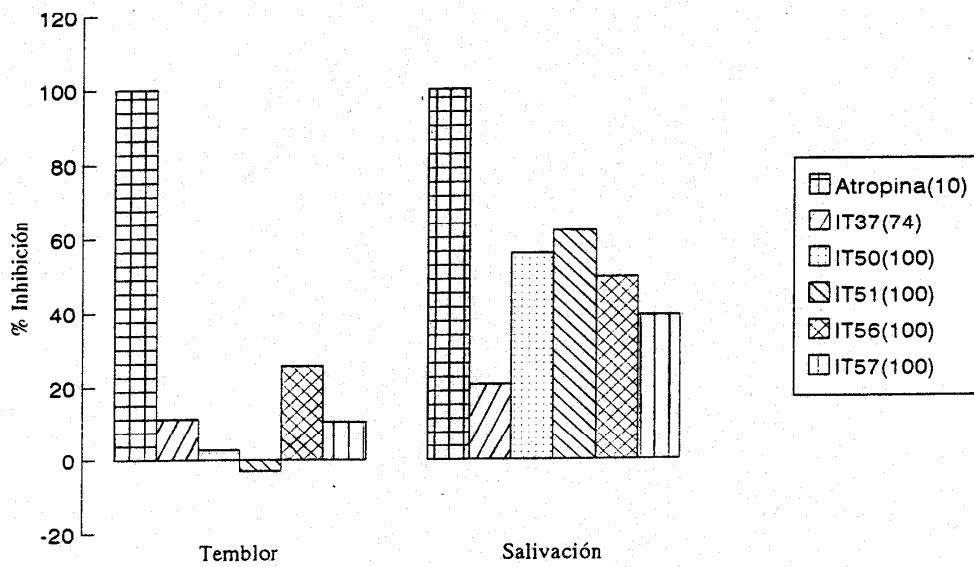


Fig.16.- Antagonismo al temblor y la salivación inducida por Oxotremorina

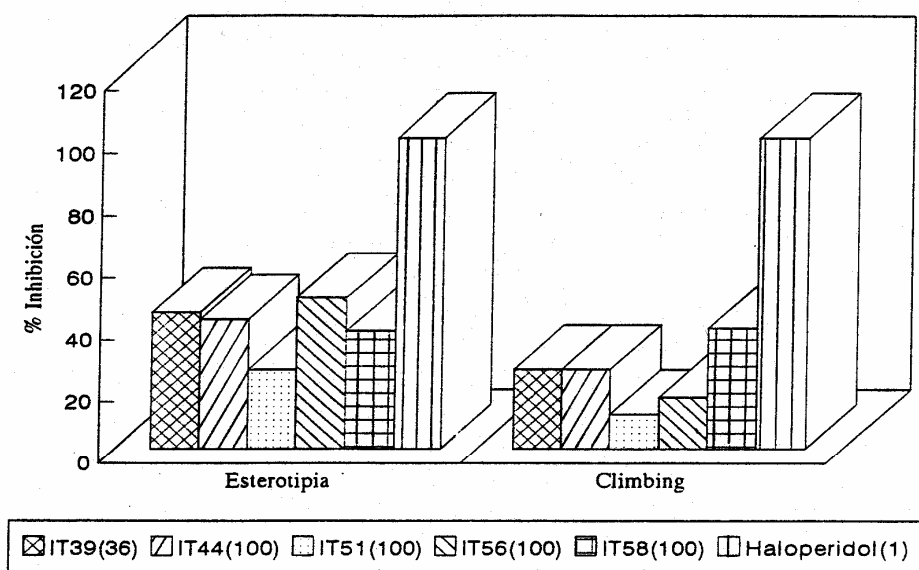


Fig.17.- Antagonismo a dosis bajas de Apomorfina (3 mg/kg s.c.)

3.3.2.- TESTS ESPECÍFICOS DE ACTIVIDAD ANTIDEPRESIVA

3.3.2.1.- Antagonismo a la Tetrabenacina

Los resultados obtenidos tras la realización de este test clásico para evidenciar la actividad antidepresiva de los compuestos en estudio se muestran en las Tablas 22 y 23, y Figuras 18 y 19.

En general, los productos ensayados no sólo no antagonizan sino que incluso potencian el efecto hipotermizante de la Tetrabenacina. Sólo el compuesto IT34 a la dosis de 66 mg/kg p.o. muestra una moderada actividad antidepresiva al antagonizar de forma significativa todos los efectos inducidos por la Tetrabenacina en los animales de experimentación. Esta acción sobre la temperatura no es resultado de una acción hipotérmica directa, ya que este compuesto no altera la temperatura corporal por sí mismo.

No obstante, algunos compuestos estudiados sí antagonizan la ptosis y/o la depresión motora inducida por la Tetrabenacina. Podemos destacar, en este sentido, a los compuestos IT36 e IT37 a la dosis más alta, que antagonizaron significativamente tanto la ptosis parpebral como la depresión motora. Asimismo, los productos IT38, IT41, IT45, IT51 e IT54 presentaron este mismo comportamiento, aunque sólo el antagonismo de la ptosis alcanzó significación estadística. Debemos comentar que, por lo general,

los productos que antagonizan conjuntamente la ptosis y la acinesia tienen un efecto noradrenérgico y/o dopaminérgico (Bourin, 1990).

Por otra parte, los compuestos IT33, IT50 e IT58 a la dosis más alta, antagonizaron exclusivamente la depresión motora de los animales de experimentación alcanzando valores entre un 40 y un 60% de actividad (aunque sólo el IT58 logró significación estadística), lo que puede indicar que nos encontramos ante posibles estimulantes dopaminérgicos.

A su vez, los productos IT40, IT56 e IT57 a la dosis de 100 mg/kg p.o. antagonizaron preferentemente la ptosis inducida por la Tetrabenacina ejerciendo un efecto nulo sobre la actividad motora. Este comportamiento nos podría sugerir una cierta actividad α adrenérgica o serotoninérgica de estos productos (Bourin, 1990).

No hay que olvidar, no obstante, que este test no es específico y puede ser sensible a moléculas que no tienen acción antidepresiva, por lo que hay que confirmar los resultados obtenidos con otras pruebas.

3.3.2.2.- Test de antagonismo a dosis altas de Apomorfina

El antagonismo a la hipotermia producida por dosis altas de Apomorfina (16 mg/kg s.c.), nos puede ayudar a definir el carácter antidepresivo de los nuevos productos en estudio. La hipotermia

es antagonizada por fármacos que inhiben preferentemente la recaptación de la noradrenalina, mientras que los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina son inactivos (Bourin, 1990).

De los resultados obtenidos (Tablas 24 y 25, Figura 20), podemos destacar que sólo los productos IT37, IT39, IT44 y en menor medida el IT36 a la dosis de 25 mg/kg p.o., antagonizaron de forma significativa la hipotermia inducida por la Apomorfina, aunque sin alcanzar los valores mostrados por los antidepresivos de referencia. Además, no mantuvieron este efecto cuando se ensayaron a la dosis más alta, a excepción del IT37 que antagonizó ligeramente la hipotermia pero sin alcanzar significación estadística.

3.3.2.3.- Interacción con la Yohimbina

Los resultados obtenidos tras la realización de este test se recogen en la Tabla 26. De ellos podemos deducir los escasos efectos de los nuevos productos en estudio al interaccionar con el antagonista de receptores α_2 -noradrenérgicos. No obstante, los compuestos IT37 e IT38, lograron un porcentaje de mortalidad de un 40%, sensiblemente inferior al mostrado por antidepresivos clásicos, como la Imipramina y la Viloxacina, que alcanzaron un 95 y 100% de mortalidad respectivamente. Está demostrado que las sustancias más activas en este test son las que, por un

mecanismo u otro, aumentan la cantidad de noradrenalina postsináptica (como los inhibidores de la recaptación de la NA), si bien los inhibidores de la recaptación de 5-HT son también moderadamente activos en este test (Bourin, 1990).

3.3.2.4.- Interacción con 5-Hidroxitriptófano

El test de potenciación del 5-HTP se utilizó para evaluar la actividad *in vivo* de los productos en estudio sobre la serotonina. Los síntomas del síndrome serotoninérgico resultante de la administración a roedores de una dosis umbral de 5-HTP (50 mg/kg i.p.) pueden ser potenciados por inhibidores de la MAO o de la recaptación de la serotonina (Van Dijk et al., 1978).

Tras la realización del test (Tabla 27) se encontró que los productos no potenciaron las sacudidas de cabeza, a diferencia de la Fluoxetina, fármaco que inhibe preferentemente la recaptación de la serotonina.

Algunos autores sugieren que el recuento simultáneo de varias conductas proporcionan una indicación más cuantitativa de activación del receptor serotoninérgico central (Koek et al., 1992), ya que algunos efectos, como por ejemplo el temblor o la conducta estereotipada, pueden enmascarar la expresión de otros, tales como las sacudidas de cabeza. Siguiendo estas sugerencias, al considerar el síndrome en su conjunto (Tabla 27, Figura 21), encontramos que varios de los compuestos producen una

potenciación estadísticamente significativa del mismo, destacando en este aspecto los compuestos IT35, IT50, IT52, IT53, y, en menor medida, IT40, IT43, IT44 e IT57, si bien en ningún caso se logra alcanzar los valores presentados por la Fluoxetina.

Por otro lado, se llevó a cabo el estudio del posible antagonismo de las sacudidas de cabeza inducidas por 5-HTP a 250 mg/kg i.p. al considerar que este efecto está mediado por receptores 5-HT₂ y que su antagonismo puede ser útil en la depresión, ya que algunas experiencias indican que la potencia con que ciertos antidepresivos se unen a dichos receptores se correlaciona bien con su eficacia antidepresiva (Koek et al, 1992; Shank et al., 1987). Como puede observarse en la Tabla 28 y Figura 22, sólo el producto IT39 bloquea significativamente las sacudidas de cabeza inducidas por dosis ED₉₀ de L-5HTP, presentando valores similares a los de la Amitriptilina, un antidepresivo con actividad antagonista sobre los receptores 5-HT₂. También hay que mencionar al IT40 e IT53 que, aunque no alcanzan significación estadística, producen una inhibición de casi un 60%.

Como a la dosis de 5-HTP utilizada se produce no sólo sacudidas de cabeza sino otros efectos del síndrome, pareció oportuno considerar a éste en su conjunto al objeto de cuantificar la potencia inhibidora. Considerados los resultados de esta forma, vemos en la Tabla 28 y Figura 22 que, además del IT39, el IT42

alcanza también significación estadística.

De todo ello parece deducirse que los productos IT40 e IT53 poseen dos propiedades antagónicas en relación con su potencial antidepressivo a nivel clínico, por un lado un aumento de la actividad serotoninérgica y, por otro, un efecto antagonista de los receptores 5-HT₂. No obstante, la eficacia de Clomipramina como antidepressivo sugiere que ambas propiedades contribuyen a la efectividad como timoléptico. Además, ha de tenerse en cuenta que este ensayo es sensible no sólo a antagonistas selectivos de 5-HT₂, sino también a antagonistas 5-HT₂ con propiedades adicionales bloqueadoras de catecolaminas o a agonistas parciales (Koeck et al., 1992).

3.3.2.5.- Interacción con psicoestimulantes: D-Anfetamina

En general, como puede observarse en la Tabla 29, los productos ensyados no ejercen efectos potenciadores de la actividad motora inducida por la Anfetamina, al no modificar ninguno de los parámetros establecidos para la medida de dicha actividad. En nuestra experiencia, a diferencia de los resultados encontrados en otros trabajos, la Tianeptina potencia la hipermotilidad anfetamínica. Estas discrepancias pueden ser debidas a diferente metodología o a la distinta raza de los animales de experimentación.

3.3.2.6.- Depresión por desesperación comportamental: Test de Porsolt

El test de Porsolt es una prueba conductual clásica para detectar productos con posible actividad antidepresiva. Como se desprende de los resultados obtenidos (Tablas 30 y 31, Figuras 23, 24 y 25), en general los nuevos productos en estudio, a las dos dosis ensayadas, resultaron ser activos en este test, alcanzando la mayoría de ellos significación estadística.

Entre ellos podemos destacar al compuesto IT51 que, a las dos dosis, logró un porcentaje de reducción del tiempo de inmovilidad similar al presentado por los antidepresivos de referencia. Asimismo, el IT35 y, en menor medida, los productos IT37, IT40, IT42 e IT55 a la dosis de 25 mg/kg p.o., así como los compuestos IT38 e IT50 y, algo menos, el IT45 e IT58 a la dosis más alta, mostraron una importante reducción del tiempo de inmovilidad, aunque sin alcanzar los valores obtenidos por la Imipramina y la Viloxacina.

Debemos comentar que esta reducción del tiempo de inmovilidad no se relaciona con efectos estimulantes, ya que los fármacos no modifican la actividad motora a las dosis activas en este test.

3.3.2.7.- Discusión general

Los productos en estudio son activos en varios tests útiles

para el "screening" de fármacos antidepresivos. Tras la realización del antagonismo a los efectos inducidos por la Tetrabenacina, una de las pruebas clásicas para evidenciar actividad antidepresiva, encontramos que sólo el compuesto IT34 antagoniza de forma significativa todos los efectos inducidos por la misma. No obstante, este compuesto no mostró posteriormente efecto positivo en las demás pruebas específicas de actividad antidepresiva, por lo que podría considerarse un falso positivo.

La mayoría de los productos ensayados antagonizan la depresión motora y/o la ptosis inducida por Tetrabenacina (alcanzando valores entre un 40 y 60 %), lo que nos podría sugerir una cierta actividad dopaminérgica o bien α -adrenérgica o serotoninérgica de estos productos.

Cuando se llevó a cabo el test de Porsolt, vimos que casi todos los productos redujeron significativamente el tiempo de inmovilidad, destacando entre ellos el compuesto IT51 que, a las dos dosis ensayadas, mostró valores similares a los presentados por los antidepresivos de referencia. Asimismo, los productos IT45 e IT58 mostraron actividad antidepresiva en el test de Porsolt y el antagonismo a la Tetrabenacina.

Por otro lado, los compuestos IT40 e IT50 fueron efectivos en tres pruebas: el antagonismo a la Tetrabenacina, potenciación de los efectos inducidos por 5-HTP y el test de Porsolt. El IT38, por su parte, antagonizó los efectos inducidos por la Tetrabenacina,

potenció la letalidad de la Yohimbina y redujo el tiempo de inmovilidad en el test de Porsolt.

Mención especial merece el compuesto IT37, que resultó ser activo en cuatro pruebas: antagonismo a la Tetrabenacina, antagonismo de la hipotermia inducida por Apomorfina, interacción con la Yohimbina y el test de Porsolt.

Estos productos no presentaron acción sedante o estimulante en los animales de experimentación, a excepción del IT37 e IT40 que ejercieron efectos sedantes, ya que potenciaron las dosis infrahipnóticas de barbitúricos, además de producir una disminución de la actividad motora espontánea (IT40) y de la temperatura corporal (IT37), y una cierta actividad miorrelajante en el test de la tracción (IT37). Por otro lado, estos productos mostraron escasos o nulos efectos anticolinérgicos, por lo que estarían desprovistos de los efectos adversos atropínicos que se encuentran frecuentemente en la clínica con los antidepresivos tricíclicos.

Hay que comentar que, si bien los productos en estudio presentan en los modelos animales de depresión una actividad menor que los antidepresivos utilizados como referencia, esto no puede interpretarse como una característica negativa. De hecho estos modelos parecen ser sensibles particularmente a sustancias que afectan la recaptación de las monoaminas, pudiendo nuestros compuestos tener un mecanismo de acción diferente. Además, no

se ha encontrado una correlación precisa entre las proporciones de potencia en estos tests y el rango de dosis terapéutica en humanos.

En resumen, varios de los compuestos en estudio muestran propiedades antidepresivas con un perfil psicofarmacológico favorable, estando desprovistos de los efectos adversos atropínicos que podrían limitar su uso en la terapéutica humana.

TABLA 22. INTERACCIÓN CON LA TETRABENACINA

PRODUCTO	DOSIS mg/kg p.o.	PTOSIS		% ACT. MOTORA	VARIACIÓN DE LA TEMPERATURA x ± E (°C)		
		x ± E	30 min		30 min	60 min	120 min
SUERO	-	3.15 ± 0.11	0.00	2.30 ± 0.18	2.76 ± 0.29	6.18 ± 0.64	
IT33	25	2.80 ± 0.35	20.00	3.57 ± 0.44**	4.44 ± 0.73*	4.92 ± 0.77	
IT34	25	3.10 ± 0.27	10.00	3.83 ± 0.49**	5.93 ± 0.79**	6.95 ± 0.88	
IT35	25	2.90 ± 0.38	20.00	3.98 ± 0.39**	5.71 ± 0.64**	7.43 ± 0.70	
IT36	25	3.10 ± 0.27	20.00	3.43 ± 0.40**	4.86 ± 0.43**	5.32 ± 0.50	
IT37	25	3.20 ± 0.20	10.00	3.00 ± 0.57	4.50 ± 0.58**	6.26 ± 0.59	
IT38	10	3.00 ± 0.31	0.00	4.62 ± 0.44**	6.30 ± 0.63**	7.56 ± 0.86	
IT39	25	3.00 ± 0.26	20.00	3.44 ± 0.34**	4.85 ± 0.41**	6.26 ± 0.57	
IT40	25	2.90 ± 0.23	10.00	2.23 ± 0.41	4.46 ± 0.31**	7.36 ± 0.46	
IT41	25	2.30 ± 0.21**	30.00	1.90 ± 0.28	4.00 ± 0.47*	5.24 ± 0.63	
IT42	25	2.70 ± 0.30	10.00	3.03 ± 0.54	4.23 ± 0.57*	5.85 ± 0.81	
IT43	25	2.60 ± 0.22	30.00	3.10 ± 0.29*	4.61 ± 0.35**	6.06 ± 0.50	
IT44	25	2.50 ± 0.31	20.00	3.78 ± 0.44**	5.26 ± 0.39**	7.50 ± 0.34	
IMIPRAMINA	25	0.00 ± 0.00**	80.00*	0.69 ± 0.28**	1.00 ± 0.34**	1.65 ± 0.34**	
SUERO	-	3.40 ± 0.16	0.00	2.27 ± 0.27	3.68 ± 0.47	5.12 ± 0.51	
IT45	25	2.70 ± 0.15**	0.00	2.75 ± 0.44	4.21 ± 0.52	4.15 ± 0.63	
IT50	25	2.60 ± 0.22**	10.00	2.40 ± 0.42	4.55 ± 0.72	5.65 ± 0.83	
IT51	25	3.40 ± 0.22	0.00	2.07 ± 0.37	3.95 ± 0.55	4.45 ± 1.07	
IT52	25	2.80 ± 0.25	0.00	3.10 ± 0.28	4.27 ± 0.42	4.64 ± 0.63	
IT53	25	3.20 ± 0.13	0.00	2.86 ± 0.36	5.35 ± 0.52*	7.32 ± 0.82*	
IT54	25	3.10 ± 0.18	0.00	3.04 ± 0.27	4.94 ± 0.40	6.51 ± 0.59	
IT55	25	2.80 ± 0.29	10.00	3.23 ± 0.37	5.30 ± 0.65	5.85 ± 0.73	
IT56	25	3.00 ± 0.21	10.00	3.03 ± 0.38	4.46 ± 0.42	5.42 ± 0.70	
IT57	25	3.33 ± 0.16	0.00	3.28 ± 0.31*	5.21 ± 0.48	6.01 ± 0.69	
IT58	25	2.40 ± 0.35**	0.00	3.00 ± 0.40	4.45 ± 0.67	4.62 ± 0.63	
IT59	25	2.60 ± 0.26*	30.00	2.62 ± 0.35	3.97 ± 0.35	5.15 ± 0.52	
LIANEPTINA	25	2.70 ± 0.15*	0.00	2.66 ± 0.35	4.01 ± 0.53	4.60 ± 0.73	
VILOXACINA	25	0.30 ± 0.15**	80.00*	0.46 ± 0.25**	1.10 ± 0.19**	1.31 ± 0.37**	

* p < 0.05; ** p < 0.01

TABLA 23. INTERACCIÓN CON LA TETRABENACINA

PRODUCTO	DOSIS mg/kg p.o.	PTOSIS x ± E 30 min	% ACT. MOTORA 30 min	VARIACIÓN DE LA TEMPERATURA x ± E (°C)		
				30 min	60 min	120 min
SUERO	-	3.37 ± 0.14	0.00	2.97 ± 0.24	4.37 ± 0.45	5.69 ± 0.55
IT33	100	2.60 ± 0.24	40.00	3.24 ± 0.45	3.72 ± 0.49	5.26 ± 0.74
IT34	66	2.00 ± 0.31**	80.00*	2.66 ± 0.26	2.34 ± 0.50*	4.46 ± 0.39
IT35	100	2.80 ± 0.20	20.00	3.82 ± 0.34	4.84 ± 0.28	6.44 ± 0.47
IT36	100	1.80 ± 0.20**	80.00*	3.24 ± 0.15	4.38 ± 0.35	6.32 ± 0.50
IT37	74	2.00 ± 0.00**	60.00*	2.94 ± 1.18	3.94 ± 0.38	5.64 ± 0.54
IT38	20	2.40 ± 0.24**	40.00	2.50 ± 0.34	3.28 ± 0.56	4.78 ± 0.92
IT39	36	2.60 ± 0.51	20.00	3.70 ± 0.59	4.16 ± 0.91	4.56 ± 1.19
IT40	100	1.80 ± 0.37**	20.00	4.00 ± 0.49	6.30 ± 0.46*	10.22 ± 0.48**
IT41	100	2.20 ± 0.37**	40.00	4.70 ± 0.52**	6.10 ± 0.95	8.16 ± 0.95*
IT42	100	3.80 ± 0.20	0.00	4.38 ± 0.40*	5.48 ± 0.09	7.96 ± 0.25
IT43	50	3.60 ± 0.24	20.00	4.36 ± 0.49*	6.06 ± 0.36	8.42 ± 0.34*
IT44	100	3.60 ± 0.24	0.00	4.78 ± 0.28**	6.40 ± 0.20*	9.05 ± 0.33**
TIANEPTINA	100	3.80 ± 0.20	0.00	3.80 ± 0.46	4.28 ± 0.70	4.90 ± 0.69
VILOXACINA	100	0.40 ± 0.30**	50.00*	1.77 ± 0.27**	2.73 ± 0.43*	3.68 ± 0.69*
SUERO	-	3.11 ± 0.20	0.00	2.71 ± 0.22	3.51 ± 0.37	5.22 ± 0.50
IT45	100	2.00 ± 0.00**	40.00	2.78 ± 0.37	3.40 ± 0.37	5.94 ± 0.61
IT50	100	3.00 ± 0.31	40.00	3.38 ± 0.22	5.00 ± 0.26	7.34 ± 0.47*
IT51	100	2.00 ± 0.00**	40.00	2.70 ± 0.56	3.10 ± 0.71	5.42 ± 0.61
IT52	100	3.40 ± 0.24	0.00	3.90 ± 0.72*	7.70 ± 0.85**	11.08 ± 0.76**
IT53	32	2.40 ± 0.24	20.00	2.06 ± 0.53	3.20 ± 0.41	5.90 ± 0.59
IT54	100	2.20 ± 0.20*	40.00	2.90 ± 0.44	3.44 ± 0.54	5.14 ± 0.60
IT55	100	2.40 ± 0.51	20.00	3.58 ± 0.91	5.56 ± 1.06*	4.68 ± 0.76
IT56	100	2.00 ± 0.00**	20.00	2.98 ± 0.37	3.34 ± 0.20	4.96 ± 0.33
IT57	100	2.00 ± 0.00**	20.00	2.66 ± 0.44	3.80 ± 0.56	3.86 ± 0.74
IT58	100	2.80 ± 0.37	60.00*	2.68 ± 0.48	3.96 ± 0.61	4.36 ± 0.96
IT59	100	3.00 ± 0.31	0.00	3.14 ± 0.28	3.94 ± 0.45	4.30 ± 0.36
IMIPRAMINA	100	0.30 ± 0.21**	50.00*	1.78 ± 0.30*	1.98 ± 0.32*	2.96 ± 0.27**

* p < 0.05 ; ** p < 0.01

TABLA 24. INTERACCIÓN CON DOSIS ALTA DE APOMORFINA (16 mg/kg s.c.)

PRODUCTO	DOSIS mg/kg p.o.	ESTEREOISOMERÍA x ± E	CLIMBING x ± E	Δ T ₃₀ (°C) x ± E
SUERO	-	7.16 ± 0.30	6.00 ± 0.00	3.94 ± 0.17
IT33	25	5.50 ± 0.56*	5.66 ± 0.33	4.23 ± 0.42
IT34	25	6.50 ± 0.50	5.83 ± 0.16	3.00 ± 0.57
IT35	25	6.33 ± 0.42	5.66 ± 0.21	3.48 ± 0.35
IT36	25	5.66 ± 0.76*	4.83 ± 0.60	2.73 ± 0.67*
IT37	25	3.66 ± 0.42**	2.33 ± 0.56**	1.88 ± 0.53**
IT38	10	6.83 ± 0.31	5.66 ± 0.21	3.85 ± 0.27
IT39	25	6.83 ± 0.54	4.83 ± 0.60	2.40 ± 0.45**
IT40	25	6.33 ± 0.76	5.83 ± 0.16	3.85 ± 0.26
IT41	25	7.00 ± 0.44	6.00 ± 0.00	3.21 ± 0.44
IT42	25	7.00 ± 0.58	5.66 ± 0.21	4.16 ± 0.39
IT43	25	6.16 ± 0.40	5.33 ± 0.42	3.66 ± 0.35
IT44	25	7.16 ± 0.48	6.00 ± 0.00	2.53 ± 0.35**
TLANEPTINA	25	5.58 ± 0.23	6.00 ± 0.00	4.88 ± 0.29*

SUERO	-	7.08 ± 0.40	5.75 ± 0.25	3.85 ± 0.28
IT45	25	5.16 ± 0.60*	5.33 ± 0.49	2.98 ± 0.53
IT50	25	5.50 ± 0.34*	5.33 ± 0.49	4.50 ± 0.37
IT51	25	5.83 ± 0.79	5.66 ± 0.21	3.83 ± 0.37
IT52	25	6.33 ± 0.56	6.00 ± 0.00	4.53 ± 0.19
IT53	25	5.66 ± 0.84	5.50 ± 0.34	4.70 ± 0.39
IT54	25	4.50 ± 0.67**	5.50 ± 0.50	3.06 ± 0.50
IT55	25	5.83 ± 0.16	5.83 ± 0.16	4.30 ± 0.24
IT56	25	6.00 ± 0.68	5.66 ± 0.21	2.91 ± 0.62
IT57	25	5.33 ± 0.56*	5.83 ± 0.16	3.95 ± 0.40
IT58	25	4.83 ± 0.87	4.16 ± 0.75	4.20 ± 0.58
IT59	25	5.16 ± 0.40**	5.16 ± 0.48	3.03 ± 0.41
IMIPIRAMINA	25	5.50 ± 0.22*	5.66 ± 0.21	2.55 ± 0.23**
VILOXACINA	25	5.00 ± 0.63*	6.00 ± 0.00	- 0.55 ± 0.33**

* p < 0.05; ** p < 0.01; ΔT_x = T₀ - T_{30 min}

TABLA 25. INTERACCIÓN CON DOSIS ALTA DE APOMORFINA (16 mg/kg s.c.)

PRODUCTO	DOSIS mg/kg p.o.	ESTEROTIPIA x ± E	CLIMBING x ± E	▲ T ₃₀ (°C) x ± E
SUERO	-	6.78 ± 0.36	5.77 ± 0.13	2.76 ± 0.36
IT33	100	5.83 ± 0.65	5.83 ± 0.16	2.85 ± 0.53
IT34	66	5.83 ± 0.65	5.33 ± 0.42	1.91 ± 0.55
IT35	100	7.33 ± 0.61	6.00 ± 0.00	2.08 ± 0.22
IT36	100	7.00 ± 0.36	6.00 ± 0.00	1.86 ± 0.29
IT37	74	8.00 ± 0.45	5.83 ± 0.16	1.51 ± 0.25
IT38	20	6.50 ± 0.62	5.50 ± 0.34	2.35 ± 0.54
IT39	36	4.50 ± 0.56**	4.66 ± 0.56	2.70 ± 0.56
IT40	100	5.33 ± 0.61	5.50 ± 0.34	3.53 ± 0.47
IT41	100	6.83 ± 0.40	6.00 ± 0.00	3.83 ± 0.38
IT42	100	6.16 ± 0.65	4.83 ± 0.75	3.30 ± 0.37
IT43	50	5.50 ± 0.67	5.83 ± 0.16	3.45 ± 0.43
IT44	100	7.00 ± 0.63	6.00 ± 0.00	4.33 ± 0.96
IMIPRAMINA	100	7.08 ± 0.43	5.66 ± 0.22	0.36 ± 0.29**
VILOXACINA	100	7.33 ± 0.92	5.00 ± 1.00	0.30 ± 0.59**

SUERO	-	7.16 ± 0.36	5.91 ± 0.08	2.18 ± 0.39
IT45	100	7.16 ± 0.54	6.00 ± 0.00	3.36 ± 0.84
IT50	100	5.83 ± 0.65	6.00 ± 0.00	3.71 ± 0.49*
IT51	100	6.83 ± 0.54	6.00 ± 0.00	4.08 ± 0.59*
IT52	100	4.50 ± 0.67**	5.33 ± 0.66	4.26 ± 0.38**
IT53	32	5.66 ± 0.56	6.00 ± 0.00	3.10 ± 0.25
IT54	100	6.16 ± 0.87	5.83 ± 0.16	3.81 ± 0.84
IT55	100	6.16 ± 0.16	6.00 ± 0.00	2.83 ± 0.36
IT56	100	6.66 ± 0.42	6.00 ± 0.00	5.06 ± 0.76**
IT57	100	6.33 ± 0.56	5.16 ± 0.31	2.35 ± 0.70
IT58	100	6.50 ± 0.34	6.00 ± 0.00	1.85 ± 0.67
IT59	100	6.16 ± 0.70	5.83 ± 0.16	1.71 ± 0.72
IMIPRAMINA	100	7.33 ± 0.37	5.83 ± 0.16	- 0.28 ± 0.41**
TIANEPTINA	100	5.16 ± 0.79*	5.83 ± 0.16	2.33 ± 0.57

* p < 0.05; ** p < 0.01; ▲ T_x = T₀ - T_{30 min}

TABLA 26. INTERACCIÓN CON LA YOHIMBINA

PRODUCTO	DOSIS mg/kg p.o.	% MORTALIDAD
IT33	100	20
IT34	66	20
IT35	100	30
IT36	100	20
IT37	74	40
IT38	20	40
IT39	36	20
IT40	100	0
IT41	100	0
IT42	100	0
IT43	50	0
IT44	100	0
IT45	100	0
IT50	100	10
IT51	100	20
IT52	100	0
IT53	32	20
IT54	100	20
IT55	100	0
IT56	100	20
IT57	100	10
IT58	100	20
IT59	100	10
IMIPRAMINA	100	95*
TIANEPTINA	100	50*
VILOXACINA	100	100*

* p < 0.05

TABLA 27. POTENCIACIÓN DEL EFECTO INDUCIDO POR EL 5-HTP (50 mg/kg)

PRODUCTO	DOSIS mg/kg p.o.	SACUDIDAS CABEZA x ± E	SÍNDROME x ± E
SUERO	-	1.00 ± 0.39	0.90 ± 0.28
IT33	100	0.20 ± 0.20	0.40 ± 0.40
IT34	66	1.80 ± 1.31	1.00 ± 0.54
IT35	100	0.00 ± 0.00	4.00 ± 0.77**
IT36	100	1.80 ± 1.31	1.20 ± 0.73
IT37	74	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
IT38	20	2.20 ± 1.01	1.80 ± 0.80
IT39	36	1.00 ± 0.31	1.00 ± 0.31
IT40	100	0.80 ± 0.37	3.00 ± 0.45**
IT41	100	1.40 ± 0.51	1.20 ± 0.37
IT42	100	1.20 ± 0.97	0.80 ± 0.58
IT43	50	0.60 ± 0.40	3.20 ± 0.20**
IT44	100	0.40 ± 0.40	2.80 ± 0.73*
FLUOXETINA	100	5.60 ± 1.90*	18.70 ± 0.82**
IMIPRAMINA	100	1.60 ± 0.93	10.40 ± 3.26**

SUERO	-	1.20 ± 0.39	0.80 ± 0.32
IT50	100	2.60 ± 1.16	3.60 ± 0.44**
IT51	100	3.20 ± 1.18	2.00 ± 0.89
IT52	100	0.20 ± 0.20	5.00 ± 0.31**
IT53	32	0.20 ± 0.20	4.20 ± 1.06*
IT54	100	0.00 ± 0.00*	2.20 ± 1.20
IT55	100	0.40 ± 0.24	0.40 ± 0.24
IT56	100	1.60 ± 0.68	1.20 ± 0.49
IT57	100	2.80 ± 0.80	2.60 ± 0.68*
IT58	100	0.80 ± 0.58	2.40 ± 0.68
FLUOXETINA	100	3.90 ± 0.75**	19.80 ± 1.18**
TIANEPTINA	100	0.00 ± 0.00*	0.00 ± 0.00

* p < 0.05; ** p < 0.01

TABLA 28. INHIBICIÓN DEL EFECTO INDUCIDO POR EL 5-HTP (250 mg/kg)

PRODUCTO	DOSIS mg/kg p.o.	SACUDIDAS CABEZA x ± E	SÍNDROME x ± E
SUERO	-	17.00 ± 3.16	11.60 ± 0.60
IT33	100	15.80 ± 6.98	7.80 ± 3.47
IT34	66	11.20 ± 5.26	6.80 ± 2.46
IT35	100	25.20 ± 4.87	15.20 ± 1.96
IT36	100	20.80 ± 4.79	13.40 ± 2.96
IT37	74	11.60 ± 2.97	10.80 ± 1.62
IT38	20	13.00 ± 4.93	8.20 ± 1.93
IT39	36	6.40 ± 2.36*	6.40 ± 1.63**
IT40	100	7.00 ± 4.29	5.40 ± 2.64
IT41	100	15.60 ± 6.18	10.40 ± 2.38
IT42	100	10.60 ± 5.39	6.00 ± 1.95**
IT43	50	22.00 ± 6.25	12.40 ± 0.68
IT44	100	9.00 ± 4.12	8.25 ± 3.42
TIANEPTINA	100	1.40 ± 0.98**	0.60 ± 0.50**

SUERO	-	16.80 ± 4.51	11.30 ± 0.73
IT45	100	10.60 ± 2.13	9.80 ± 2.08
IT50	100	32.60 ± 16.25	15.80 ± 3.58
IT51	100	13.00 ± 3.11	8.20 ± 1.59
IT52	100	13.80 ± 9.18	11.80 ± 3.24
IT53	32	6.80 ± 2.82	8.20 ± 1.07
IT54	100	16.40 ± 10.42	9.40 ± 1.12
IT55	100	29.00 ± 8.58	10.80 ± 1.96
IT56	100	19.80 ± 5.10	7.60 ± 1.72
IT57	100	13.40 ± 4.57	10.80 ± 2.54
IT58	100	19.00 ± 3.16	15.60 ± 1.28**
AMITRIPTILINA	50	6.60 ± 3.23*	20.80 ± 0.58**
IMIPRAMINA	100	3.20 ± 2.68**	19.60 ± 0.87**

* p< 0.05; ** p< 0.01

TABLA 29. INTERACCION CON LA ANFETAMINA (5 mg/kg i.p.)

PRODUCTO	DOSIS mg/kg p.o	ACTIVIDAD HORIZONTAL x ± E	DISTANCIA TOTAL x ± E	NÚMERO DE MOVIMIENTOS x ± E
SUERO	-	2859.65 ± 213.09	1185.30 ± 110.48	177.50 ± 7.35
SUERO + ANFETA.	-	5289.60 ± 496.94+	2756.90 ± 273.89+	250.70 ± 8.93+
IT33	100	6154.20 ± 981.78	3300.20 ± 289.68	248.20 ± 9.09
IT34	66	5095.67 ± 622.59	3108.67 ± 365.60	249.17 ± 6.52
IT35	100	5555.80 ± 965.71	2968.00 ± 520.45	239.80 ± 14.60
IT36	100	4101.17 ± 589.80	2662.67 ± 358.58	232.16 ± 7.09
IT37	74	4604.00 ± 999.80	1795.20 ± 657.64	212.80 ± 31.55
IT38	20	5562.50 ± 693.11	2896.17 ± 443.34	251.83 ± 11.87
IT39	36	5646.50 ± 545.68	3100.83 ± 334.96	248.83 ± 8.06
IT40	100	5543.17 ± 999.85	3116.33 ± 925.07	200.50 ± 19.17*
IT41	100	5593.00 ± 653.71	3661.00 ± 356.17	248.50 ± 14.00
IT42	100	5122.00 ± 983.04	2102.00 ± 275.66	259.83 ± 7.76
IT43	50	4439.50 ± 601.60	2322.50 ± 444.08	231.83 ± 16.83
IT44	100	4326.00 ± 991.81	1945.33 ± 459.16	242.00 ± 30.26
IMIPRAMINA	100	5992.37 ± 465.21	3606.00 ± 201.75	225.62 ± 14.82
TIANEPTINA	100	7468.00 ± 276.51*	5426.55 ± 759.06**	139.12 ± 14.26**
<hr/>				
SUERO	-	2963.05 ± 214.25	1136.95 ± 103.61	174.85 ± 7.08
SUERO + ANFETA.	-	5277.40 ± 490.37+	3101.60 ± 327.46+	240.35 ± 8.67+
IT50	100	5652.00 ± 997.20	3017.67 ± 475.55	226.66 ± 12.01
IT51	100	5462.00 ± 655.70	3311.83 ± 504.03	248.00 ± 5.70
IT52	100	5395.50 ± 967.97	2329.00 ± 357.41	256.16 ± 6.21
IT53	32	6934.45 ± 673.57	4156.18 ± 359.66	227.54 ± 12.69
IT54	100	3721.33 ± 850.49	2208.50 ± 376.56	222.66 ± 13.83
IT55	100	6165.91 ± 453.92	3998.50 ± 274.76	229.58 ± 13.59
IT56	100	6280.54 ± 526.92	3711.00 ± 285.99	244.25 ± 8.65
IT57	100	5332.17 ± 675.64	3074.08 ± 421.50	215.33 ± 12.27
IMIPRAMINA	100	5316.00 ± 835.66	3561.78 ± 554.17	229.44 ± 11.26
TIANEPTINA	100	6993.22 ± 426.55*	6239.78 ± 630.50**	173.75 ± 11.34**

* p < 0.05; ** p < 0.01 con respecto a suero + anfetamina; + p < 0.01 con respecto al suero

TABLA 30. TEST DE PORSOLT

PRODUCTO	DOSIS mg/kg p.o.	DURACIÓN DE LA INMOVILIDAD (s) x ± E	% VARIACIÓN
SUERO	-	182.73 ± 3.82	-
IT33	25	161.74 ± 5.24**	- 11.48
IT34	25	170.79 ± 11.04	- 6.53
IT35	25	148.82 ± 15.19**	- 18.56
IT36	25	173.04 ± 7.27	- 5.30
IT37	25	154.64 ± 9.99**	- 15.37
IT38	10	166.89 ± 9.88	- 8.67
IT39	25	171.06 ± 4.33	- 6.38
IT40	25	151.92 ± 11.40**	- 16.86
IT41	25	155.66 ± 17.05**	- 14.81
IT42	25	153.67 ± 9.31**	- 15.90
IT43	25	160.75 ± 3.77**	- 12.03
IT44	25	166.27 ± 11.39	- 9.01
VILOXACINA	25	145.54 ± 9.59**	- 20.35

SUERO	-	182.10 ± 4.77	-
IT45	25	173.26 ± 6.47	- 4.85
IT50	25	176.63 ± 7.05	- 3.00
IT51	25	145.07 ± 9.24**	- 20.33
IT52	25	174.00 ± 4.12	- 4.45
IT53	25	172.16 ± 8.07	- 5.46
IT54	25	158.02 ± 9.24*	- 13.22
IT55	25	151.25 ± 11.14**	- 16.94
IT56	25	164.92 ± 6.59	- 9.43
IT57	25	155.56 ± 9.45*	- 14.57
IT58	25	174.72 ± 7.09	- 4.05
IT59	25	166.68 ± 9.90	- 8.47
IMIPRAMINA	25	141.22 ± 5.19**	- 22.45
TIANEPTINA	25	147.56 ± 15.27**	- 18.97

* p < 0.05; ** p < 0.01

TABLA 31. TEST DE PORSOLT

PRODUCTO	DOSIS mg/kg p.o.	DURACIÓN DE LA INMOVILIDAD (s) x ± E	% VARIACIÓN
SUERO	-	184.60 ± 3.76	-
IT33	100	159.11 ± 5.92**	- 13.87
IT34	66	166.40 ± 9.79*	- 9.84
IT35	100	171.51 ± 9.72	- 7.09
IT36	100	173.30 ± 5.76	- 6.12
IT37	74	163.99 ± 7.79*	- 11.16
IT38	20	149.76 ± 14.20**	- 18.87
IT39	36	179.98 ± 9.29	- 7.38
IT40	100	175.50 ± 7.99	- 4.93
IT41	100	157.81 ± 6.99**	- 14.51
IT42	100	157.18 ± 11.40**	- 14.88
IT43	50	163.71 ± 10.55*	- 11.31
IT44	100	166.73 ± 4.07*	- 9.68
VILOXACINA	100	139.66 ± 11.31**	- 24.34

SUERO	-	184.12 ± 3.48	-
IT45	100	154.13 ± 16.38*	- 16.29
IT50	100	148.80 ± 21.09*	- 19.18
IT51	100	148.91 ± 8.10**	- 19.12
IT52	100	172.03 ± 11.23	- 6.56
IT53	32	174.55 ± 7.69	- 5.20
IT54	100	175.19 ± 9.44	- 4.85
IT55	100	184.13 ± 7.59	0.00
IT56	100	160.66 ± 5.60**	- 12.74
IT57	100	159.55 ± 4.55**	- 13.34
IT58	100	151.47 ± 8.32**	- 17.73
IT59	100	169.82 ± 7.42	- 7.76
IMIPRAMINA	100	112.11 ± 6.76**	- 39.11
TIANEPTINA	100	134.66 ± 10.77**	- 26.86

* p < 0.05; ** p < 0.01

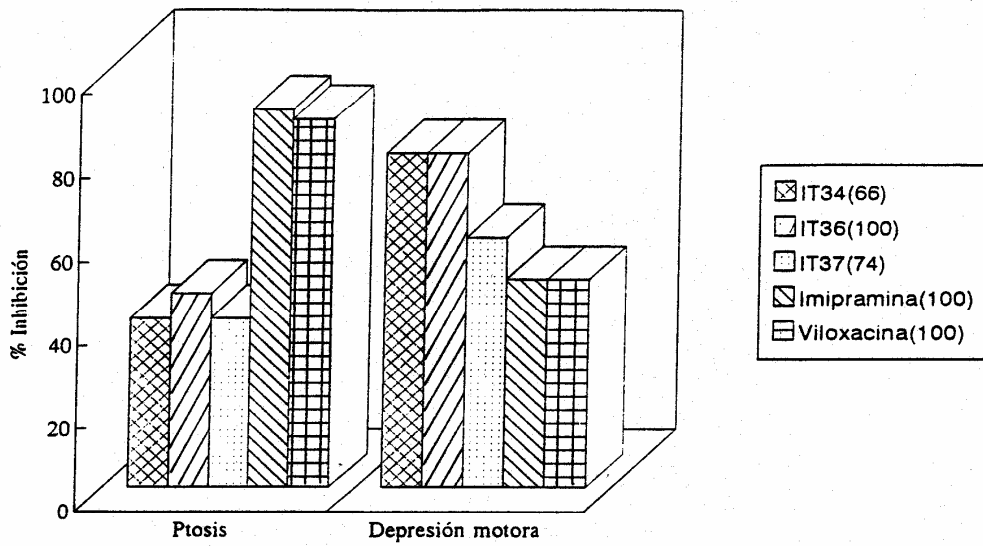


Fig.18.- Antagonismo a la ptosis y depresión motora inducida por Tetrabenacina

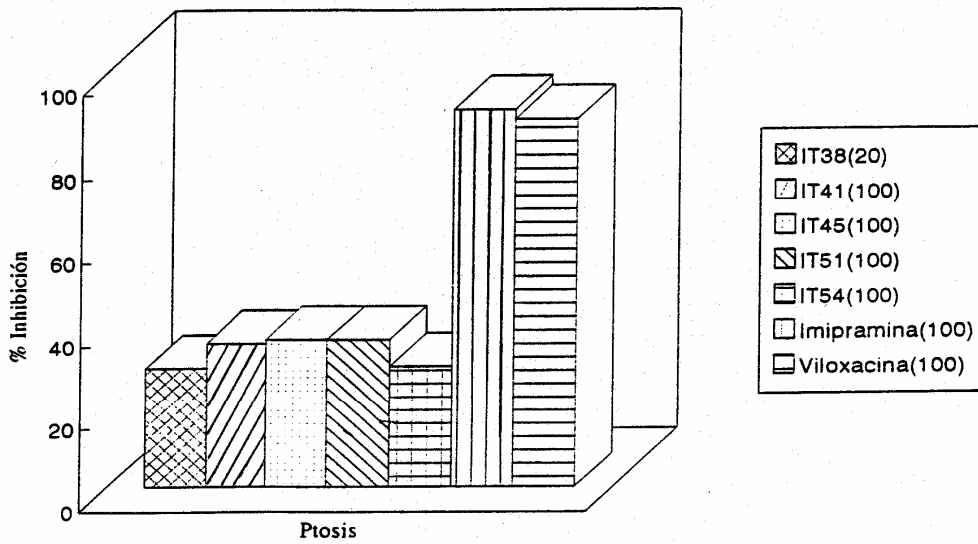


Fig.19.- Antagonismo a la ptosis inducida por Tetrabenacina

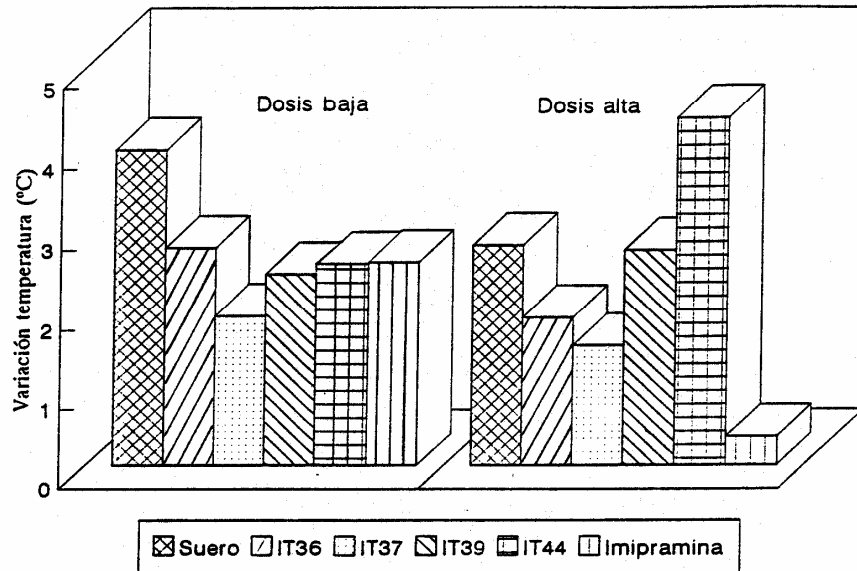


Fig.20.- Antagonismo a la hipotermia inducida por Apomorfina (16 mg/kgs.c.)

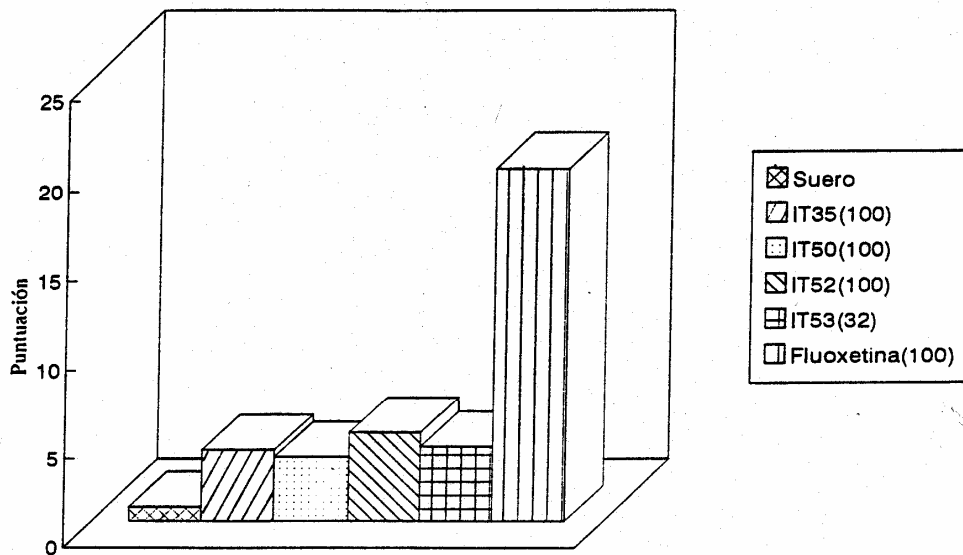


Fig.21.- Potenciación del síndrome inducido por 5-HTP (50 mg/kg)

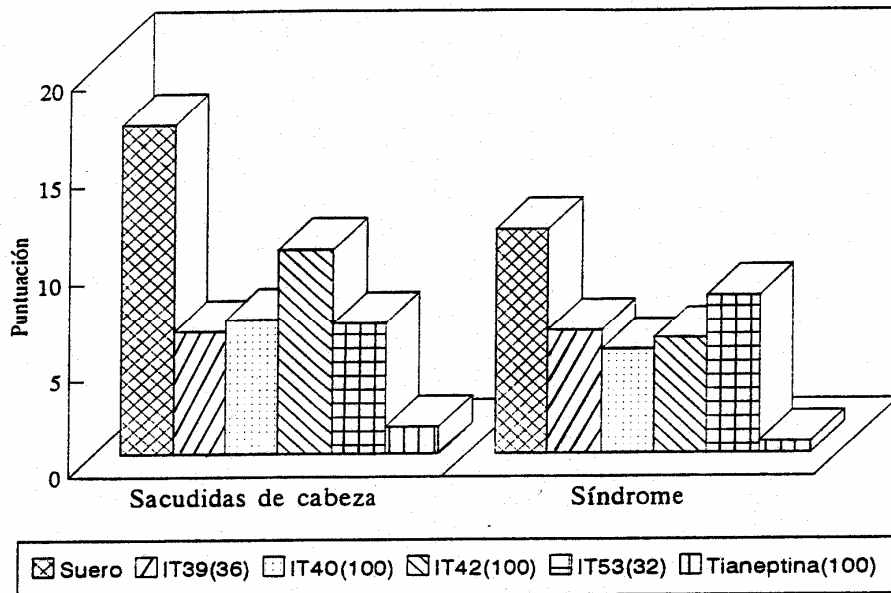


Fig.22.- Inhibición del efecto inducido por el 5-HTP (250 mg/kg)

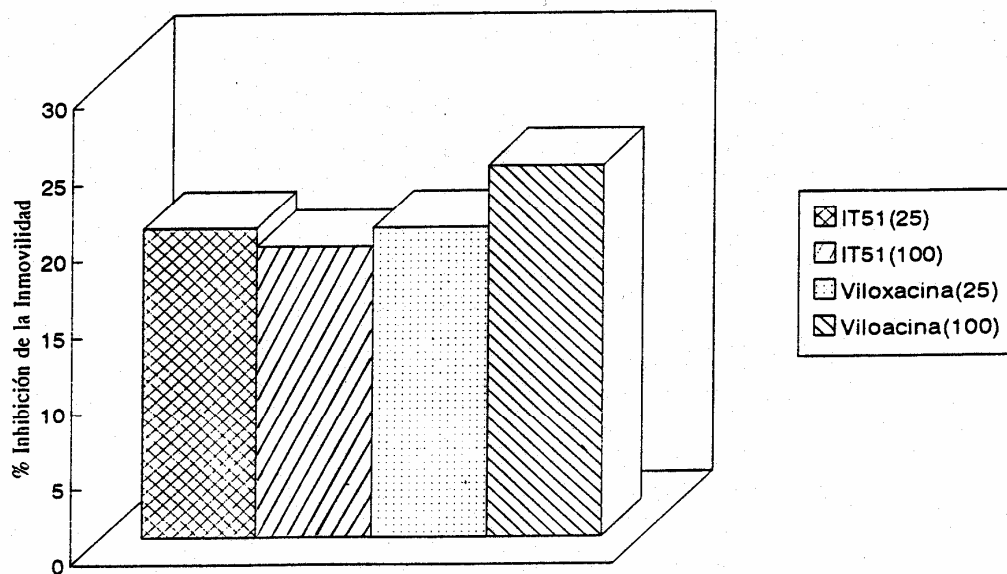


Fig.23.- Test de Porsolt

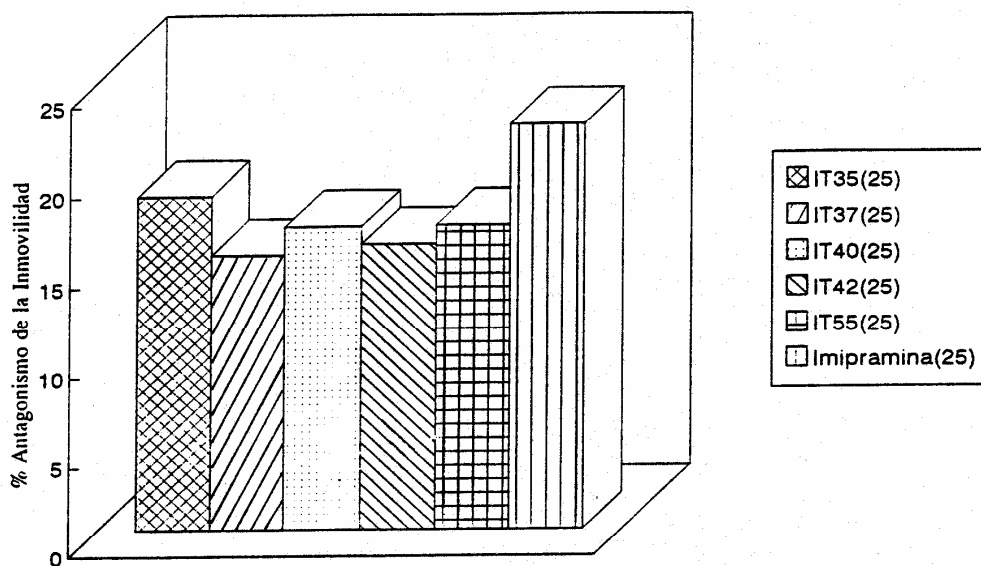


Fig.24.- Test de Porsolt

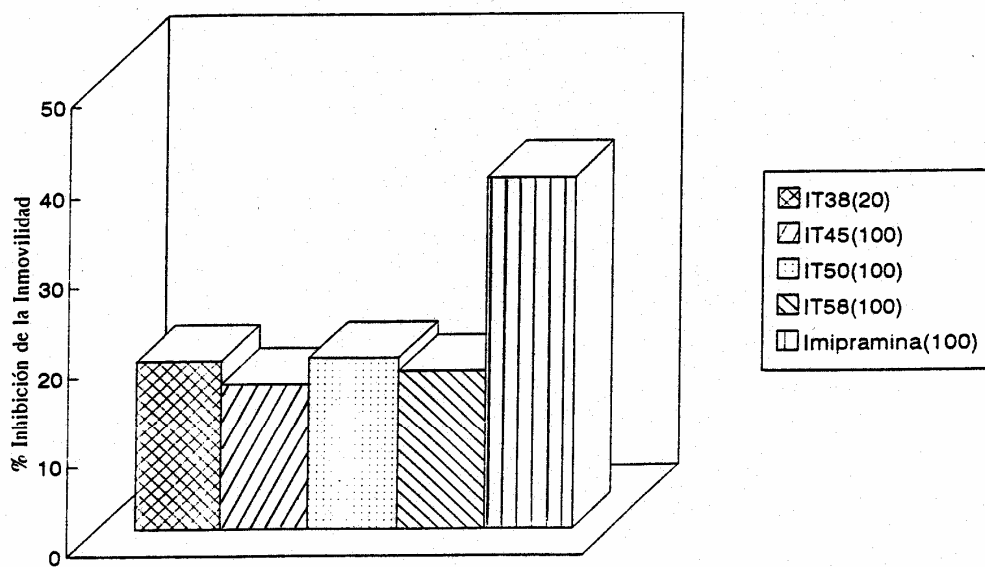


Fig.25.- Test de Porsolt

3.3.3.- TESTS DE ACTIVIDAD ANALGÉSICA Y ANTIINFLAMATORIA

3.3.3.1.- Actividad analgésica

Teniendo en cuenta que algunos antidepresivos parecen ser efectivos en el dolor crónico, hemos estudiado la posible actividad analgésica que pudieran presentar los nuevos productos en estudio, utilizando para ello dos pruebas, el test de Siegmund y el test del "tail-flick".

Como puede observarse en las Tablas 32 y 33 y en las Figuras 26 y 27, un importante número de compuestos presentaron actividad en el test de Siegmund, destacando los productos IT40, IT53, IT54 e IT57 que, a las dos dosis, reducen significativamente el número de estiramientos producidos por la fenilquinona en los animales de experimentación, presentando valores de protección del mismo orden que los mostrados por los analgésicos de referencia. Asimismo, los productos IT37, IT41, IT52 e IT56, que a la dosis de 25 mg/kg p.o. presentaron una actividad moderada, cuando se ensayaron a la dosis más alta mostraron una actividad analgésica comparable a la mostrada por los antiinflamatorios no esteroídicos de referencia. Por otra parte, los compuestos IT45 e IT51 a la dosis de 25 mg/kg p.o. mostraron valores de protección importantes (> 60%), si bien a la dosis más alta, aunque presentaron una actividad notable, no lograron significación estadística.

Para determinar el posible efecto analgésico central de estos

compuestos se realizó el test del "tail-flick". En él se observó (Tablas 34 y 35, Figura 28) que sólo algunos de los productos aumentaron el tiempo de reacción de los animales de experimentación. En este sentido destacan los productos IT37, IT52, IT54 e IT57 que, a la dosis más alta, alcanzaron significación estadística, manteniendo su efecto a los 120 minutos de la administración. Asimismo, el producto IT41 a la dosis de 100 mg/kg p.o. aumentó significativamente el tiempo de reacción, pero sólo a la primera hora de la administración.

3.3.3.2.- Actividad antiinflamatoria

Para detectar la posible actividad antiinflamatoria de los nuevos productos se estudió el efecto sobre el proceso inflamatorio inducido por Tetradecanoil-forbol-acetato (TPA), cuyos resultados se recogen en la Tabla 36 y Figura 29.

En general los compuestos ensayados mostraron una importante actividad antiinflamatoria a nivel tópico, al inhibir significativamente el edema inducido por el TPA, destacando los productos IT42 e IT51 que alcanzaron un nivel de protección del orden de los presentados por los fármacos utilizados como referencia (aproximadamente un 70%). Asimismo, los productos IT33, IT35, IT43, IT45, IT50 e IT58 presentaron un porcentaje de protección que superó el 50%.

3.3.3.3.- Discusión general

De los resultados obtenidos podemos deducir que la mayoría de los nuevos compuestos en estudio presentan una importante acción analgésica y antiinflamatoria, destacando los productos IT37, IT40, IT41, IT42, IT45, IT51, IT52, IT53, IT54, IT56 e IT57, siendo interesante continuar los estudios en este campo para perfilar mejor su actividad.

TABLA 32. TEST DE FENILQUINONA

PRODUCTO	DOSIS mg/kg p.o.	NÚMERO DE ESTIRAMIENTOS x ± E	% PROTECCIÓN
SUERO	-	21.38 ± 1.85	-
IT33	25	13.60 ± 5.71	36.39
IT34	25	15.50 ± 3.29	27.50
IT35	25	14.00 ± 3.76	34.52
IT36	25	13.50 ± 3.30	36.85
IT37	25	12.28 ± 1.25**	42.56
IT38	10	13.50 ± 3.62	36.85
IT39	25	12.50 ± 2.50*	41.53
IT40	25	8.83 ± 3.50**	58.70
IT41	25	12.12 ± 3.52*	43.31
IT42	25	11.37 ± 2.55**	46.82
IT43	25	12.37 ± 1.93**	42.47
IT44	25	13.75 ± 1.43*	35.68
PIROXICAM	25	3.25 ± 1.49**	84.80

SUERO	-	22.23 ± 1.69	-
IT45	25	7.50 ± 1.96**	66.26
IT50	25	12.50 ± 2.60*	43.77
IT51	25	8.33 ± 2.68**	62.53
IT52	25	11.28 ± 3.27**	49.26
IT53	25	8.50 ± 1.04**	61.76
IT54	25	7.00 ± 2.29**	68.51
IT55	25	22.33 ± 4.34	0.00
IT56	25	13.60 ± 3.58*	38.82
IT57	25	10.75 ± 2.17**	51.64
IBUPROFEN	25	7.00 ± 0.96**	68.51

* p < 0.05; ** p < 0.01

TABLA 33. TEST DE FENILQUINONA

PRODUCTO	DOSIS mg/kg p.o.	NÚMERO DE ESTIRAMIENTOS x ± E	% PROTECCIÓN
SUERO	-	23.50 ± 2.37	-
IT33	100	11.88 ± 1.88**	49.44
IT34	66	10.50 ± 2.90**	55.32
IT35	100	12.75 ± 3.27*	45.74
IT36	100	15.50 ± 2.59	34.04
IT37	74	7.50 ± 2.02**	68.08
IT38	20	15.50 ± 2.84	34.04
IT39	36	21.50 ± 3.12	8.51
IT40	100	10.75 ± 3.17*	54.25
IT41	100	10.25 ± 5.31**	56.38
IT42	100	12.50 ± 2.02*	46.81
IT43	50	13.50 ± 3.38*	42.55
IT44	100	15.57 ± 1.95*	33.74
PIROXICAM	50	5.90 ± 0.95**	74.89

SUERO	-	23.00 ± 2.62	-
IT45	100	15.00 ± 4.30	34.78
IT50	100	12.50 ± 3.86*	45.65
IT51	100	11.75 ± 6.81	48.91
IT52	100	8.80 ± 2.06**	61.74
IT53	32	7.00 ± 1.08**	69.56
IT54	100	8.25 ± 2.09**	64.13
IT55	100	20.00 ± 7.12	13.04
IT56	100	8.25 ± 1.79**	64.13
IT57	100	9.00 ± 3.69*	60.87
IT58	100	24.00 ± 1.87	0.00
IBUPROFEN	50	7.75 ± 1.79**	66.30

* p < 0.05; ** p < 0.01

TABLA 34. TEST DEL TAIL-FLICK

PRODUCTO	DOSIS mg/kg p.o	$t_0^{(s)}$ $\bar{x} \pm E$	$t_1^{(s)}$ $\bar{x} \pm E$	$t_2^{(s)}$ $\bar{x} \pm E$
SUERO	-	2.01 \pm 0.19	2.22 \pm 0.24	2.86 \pm 0.18
IT33	25	2.39 \pm 0.22	2.93 \pm 0.53	3.01 \pm 0.70
IT34	25	1.83 \pm 0.20	2.79 \pm 0.34	2.66 \pm 0.35
IT35	25	2.14 \pm 0.28	2.78 \pm 0.53	2.36 \pm 0.13
IT36	25	2.18 \pm 0.38	2.56 \pm 0.37	2.29 \pm 0.34
IT37	25	2.56 \pm 0.08	2.93 \pm 0.61	2.87 \pm 0.38
IT38	10	2.26 \pm 0.20	3.14 \pm 0.62	2.91 \pm 0.55
IT39	25	2.54 \pm 0.16	2.38 \pm 0.16	3.75 \pm 0.70
IT40	25	2.26 \pm 0.15	3.35 \pm 0.42*	2.54 \pm 0.24
IT41	25	1.98 \pm 0.26	2.66 \pm 0.13	2.60 \pm 0.50
IT42	25	1.83 \pm 0.28	2.70 \pm 0.33	2.06 \pm 0.24*
IT43	25	2.03 \pm 0.28	3.32 \pm 0.57	3.14 \pm 0.23
IT44	25	2.24 \pm 0.24	2.54 \pm 0.50	2.98 \pm 0.28
MORFINA+	10	2.37 \pm 0.18	4.77 \pm 0.37**	4.10 \pm 0.35**
SUERO	-	2.01 \pm 0.21	2.38 \pm 0.17	2.37 \pm 0.22
IT45	25	2.54 \pm 0.18	2.27 \pm 0.30	2.63 \pm 0.24
IT50	25	2.45 \pm 0.15	2.67 \pm 0.29	2.99 \pm 0.25
IT51	25	1.75 \pm 0.15	2.21 \pm 0.41	1.72 \pm 0.34
IT52	25	2.36 \pm 0.25	3.09 \pm 0.28*	3.15 \pm 0.33
IT53	25	2.24 \pm 0.21	3.48 \pm 0.59*	3.48 \pm 0.51**
IT54	25	2.27 \pm 0.14	2.70 \pm 0.19	2.67 \pm 0.20
IT55	25	2.20 \pm 0.36	2.38 \pm 0.19	2.56 \pm 0.35
IT56	25	2.02 \pm 0.31	3.08 \pm 0.58	2.35 \pm 0.24
IT57	25	2.65 \pm 0.15	3.14 \pm 0.28*	2.57 \pm 0.27
MORFINA+	10	2.24 \pm 0.14	5.46 \pm 0.22**	4.39 \pm 0.30**

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ con respecto al suero+ La morfina fue ensayada a la dosis de 10 mg/kg i.p.
 t_x = tiempo que tarda el ratón en sacudir la cola antes (t_0), a la hora (t_1) y a las 2 horas (t_2) de la administración.

TABLA 35. TEST DEL TAIL-FLICK

PRODUCTO	DOSIS mg/kg p.o	$t_0^{(s)}$ $\bar{x} \pm E$	$t_1^{(s)}$ $\bar{x} \pm E$	$t_2^{(s)}$ $\bar{x} \pm E$
SUERO	-	2.51 \pm 0.12	2.38 \pm 0.16	2.53 \pm 0.13
IT33	100	2.24 \pm 0.28	2.65 \pm 0.33	2.52 \pm 0.24
IT34	66	2.09 \pm 0.24	2.42 \pm 0.24	1.93 \pm 0.16*
IT35	100	2.16 \pm 0.27	3.29 \pm 0.47*	3.24 \pm 0.57
IT36	100	2.07 \pm 0.25	2.72 \pm 0.71	3.12 \pm 0.65
IT37	74	2.11 \pm 0.22	3.28 \pm 0.33*	4.21 \pm 0.51**
IT38	20	2.14 \pm 0.23	2.60 \pm 0.26	2.64 \pm 0.29
IT39	36	2.19 \pm 0.35	2.61 \pm 0.31	2.65 \pm 0.41
IT40	100	2.00 \pm 0.31	2.33 \pm 0.23	2.81 \pm 0.33
IT41	100	2.32 \pm 0.16	4.16 \pm 0.30**	2.79 \pm 0.34
IT42	100	2.18 \pm 0.21	2.79 \pm 0.28	2.90 \pm 0.22
IT43	50	2.28 \pm 0.17	2.80 \pm 0.29	2.82 \pm 0.27
IT44	100	1.84 \pm 0.21	2.61 \pm 0.77	3.46 \pm 0.85
MORFINA+	10	2.19 \pm 0.23	5.55 \pm 0.26**	4.11 \pm 0.37**
SUERO	-	2.18 \pm 0.20	2.47 \pm 0.17	2.33 \pm 0.18
IT50	100	2.16 \pm 0.27	3.02 \pm 0.19	2.86 \pm 0.20
IT51	100	1.78 \pm 0.25	2.24 \pm 0.15	2.79 \pm 0.21
IT52	100	2.70 \pm 0.13	3.92 \pm 0.55**	4.93 \pm 0.41**
IT53	32	2.10 \pm 0.18	2.14 \pm 0.19	2.66 \pm 0.28
IT54	100	2.61 \pm 0.23	3.80 \pm 0.73*	4.89 \pm 0.54**
IT55	100	2.27 \pm 0.14	2.93 \pm 0.29	2.70 \pm 0.35
IT56	100	2.18 \pm 0.17	3.16 \pm 0.60	3.45 \pm 0.26**
IT57	100	2.05 \pm 0.27	3.85 \pm 0.36**	4.41 \pm 0.52**
MORFINA+	10	2.03 \pm 0.18	5.68 \pm 0.14**	3.93 \pm 0.31**

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ con respecto al suero

+ La morfina fue ensayada a la dosis de 10 mg/kg i.p.

 t_x = tiempo que tarda el ratón en sacudir la cola antes (t_0), a la hora (t_1) y a las 2 horas (t_2) de la administración.

TABLA 36. ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA: EFECTO SOBRE EL PROCESO INFLAMATORIO INDUCIDO POR TETRADECANOIL-FORBOL-ACETATO (TPA)

PRODUCTO	DOSIS mg/oreja	PESO DE EDEMA x ± E (mg)	% PROTECCIÓN
SUERO	-	11.24 ± 1.16	-
IT33	1	5.50 ± 0.82**	51.06
IT34	1	7.10 ± 1.05*	36.83
IT35	1	4.93 ± 1.37**	56.14
IT36	1	7.55 ± 0.99	32.83
IT37	1	6.13 ± 1.01*	45.46
IT38	1	9.88 ± 0.42	12.10
IT39	1	11.18 ± 0.72	0.53
IT40	1	6.28 ± 1.09*	44.13
IT41	1	7.30 ± 0.74*	35.05
IT42	1	3.83 ± 0.39**	65.92
IT43	1	4.35 ± 0.92**	61.30
IT44	1	5.63 ± 1.02*	49.91
IT45	1	4.73 ± 0.89**	57.92
IT50	1	4.93 ± 1.17**	56.14
IT51	1	2.35 ± 0.49**	79.09
IT52	1	7.10 ± 0.82*	36.83
IT53	1	8.35 ± 0.27	25.71
IT54	1	8.70 ± 1.16	22.60
IT55	1	10.78 ± 0.44	4.09
IT56	1	8.18 ± 0.52	27.22
IT57	1	6.55 ± 1.59*	41.72
IT58	1	4.60 ± 0.94**	59.07
BETAMETASONA	0.2	2.45 ± 0.31**	78.20
DEXAMETASONA	0.2	8.43 ± 1.33	25.00
IBUPROFEN	1	6.87 ± 1.45*	38.88

* P < 0.05; ** P < 0.01

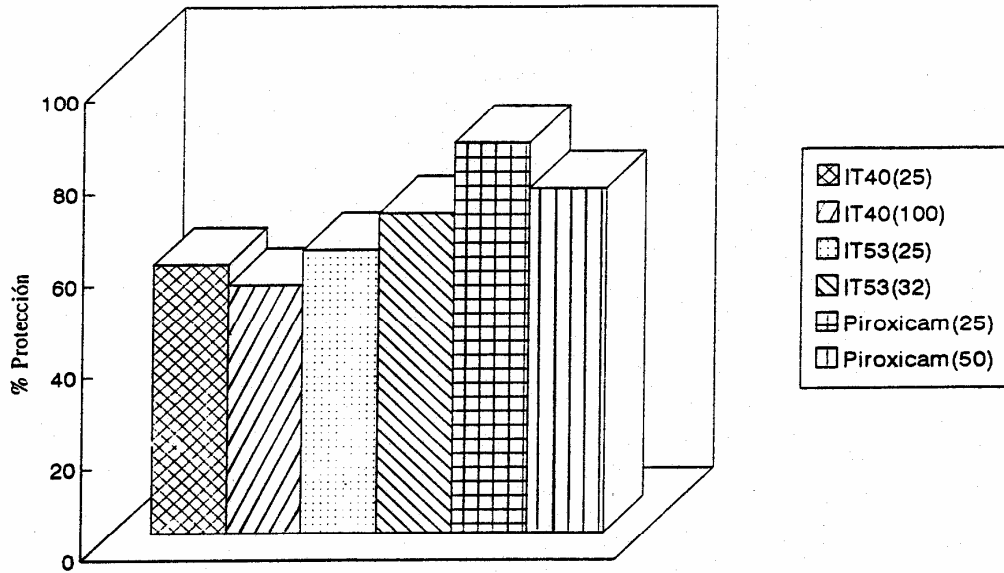


Fig.26.- Actividad analgésica: Test de Siegmund

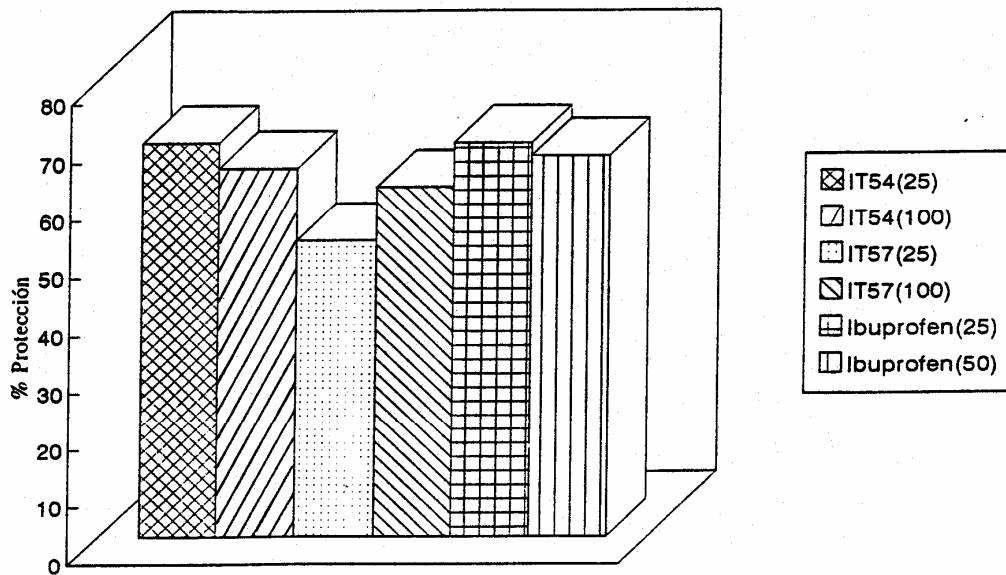


Fig.27.- Actividad analgésica: Test de Siegmund

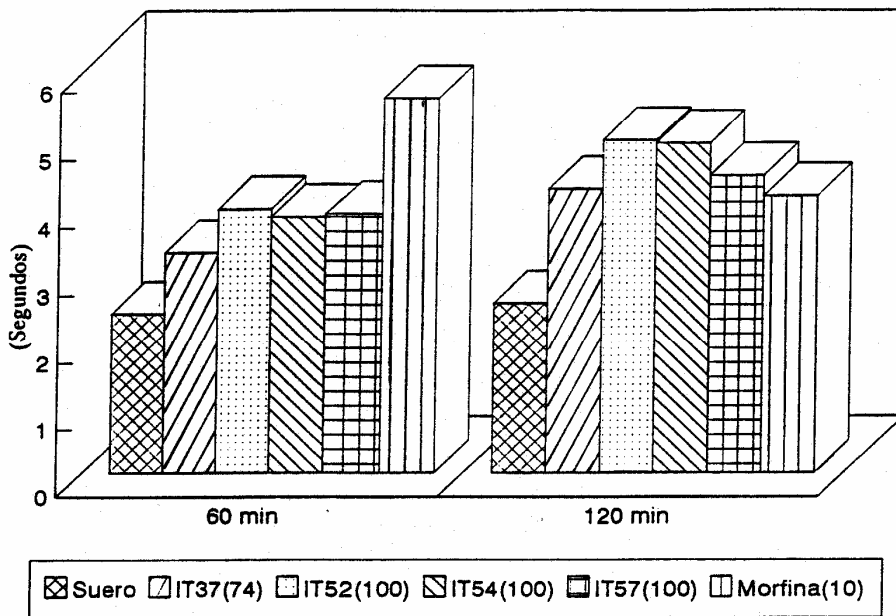


Fig.28.- Actividad analgésica: Test del "Tail-Flick"

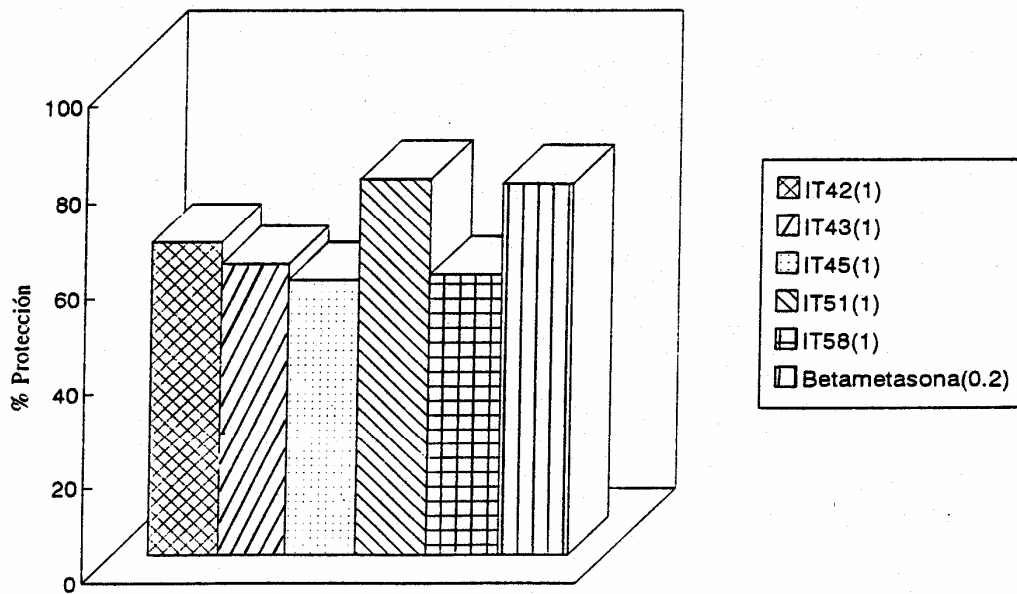


Fig.29.- Actividad antiinflamatoria

IV. CONCLUSIONES

1.- La nueva serie en estudio puede ser considerada globalmente poco tóxica, dado que sus valores de DL_{50} son superiores en la mayoría de los casos a 300 mg/kg p.o., siendo el producto más tóxico de la serie el IT38, que presenta una DL_{50} de 80 mg/kg p.o.

2.- Los productos en estudio mostraron escasos o nulos efectos en el test de Irwin, actividad exploratoria, miorrelajante y anticonvulsivante.

3.- Igualmente, los distintos compuestos estudiados están dotados de escasos efectos anticolinérgicos tanto a nivel periférico como central, lo que nos hace pensar que presentarán menores efectos indeseables atropínicos a nivel clínico.

4.- En general, los compuestos ensayados ejercieron efectos depresores sobre la actividad motora espontánea a la 2ª hora de la administración, un ligero efecto hipotermizante a la 1ª hora de administración y un aumento significativo del sueño inducido por dosis hipnótica de Pentobarbital sódico, confirmándose el efecto sedante para los productos IT37, IT40 e IT52 tras la realización del test de dosis infrahipnótica de barbitúrico.

5.- Por su parte, los compuestos IT56 e IT57 a 25 mg/kg p.o. mostraron un moderado efecto psicoestimulante motor, acompañado en el caso del IT56 por un aumento significativo de la temperatura corporal.

6.- Tras la realización del test de "plus-maze", encontramos que la mayoría de los compuestos presentaron carácter ansiogénico, destacando en este aspecto los compuestos IT34, IT35 e IT57.

7.- De todos los productos estudiados, sólo el IT39, IT51, IT56 e IT58 antagonizaron la conducta trepadora inducida por dosis bajas de Apomorifna, sugiriendo una cierta acción neuroléptica para estos compuestos que consideramos debería ser confirmada con pruebas complementarias.

8.- Por lo que se refiere a la actividad antidepresiva, el análisis global de los resultados nos permite concluir que uno de los compuestos de mayor interés a las dosis ensayadas es el IT37, que resultó ser activo en cuatro de las seis pruebas utilizadas para evaluar dicha actividad: antagonismo de la depresión motora y ptosis inducida por Tetrabenacina, antagonismo de la hipotermia inducida por Apomorfina, potenciación de la letalidad de la Yohimbina y disminución del tiempo de inmovilidad en el test de Porsolt.

9.- No debe descartarse, en este sentido, a los productos IT38, IT40, e IT50, que presentaron actividad en tres de las seis pruebas específicas de antidepresivos, si bien, en ningún caso, fue superior a la presentada por los fármacos de referencia.

10.- Mención aparte merece el compuesto IT51, que aunque sólo fue activo en el test de antagonismo a la Tetrabenacina y el de Porsolt, en este último mostró valores similares a los presentados por los antidepresivos de referencia.

11.- Del estudio de la actividad analgésica y antiinflamatoria se observa que la mayoría de los productos ensayados poseen una interesante actividad, similar en algunos casos a la mostrada por los fármacos de referencia, lo que nos anima a continuar los estudios en este campo para perfilar mejor su actividad.

12.- De la consideración en conjunto de todo lo que antecede podemos concluir que varios de los compuestos en estudio presentan propiedades antidepresivas de interés, desprovistos de los efectos adversos atropínicos típicos de los antidepresivos tricíclicos y con una importante actividad analgésica y antiinflamatoria, siendo necesarias pruebas complementarias para determinar mejor dichas acciones.

V. BIBLIOGRAFÍA

- Ad Sitsen, J.M. and Montgomery, S.A. (1994). The pharmacological treatment of depression and its problems. In: J.A. den Boer and J.M. Ad Sitsen (Eds.), *Handbook of Depression and Anxiety. A Biological Approach*, Marcel Dekker, Inc., New York, pp. 349-377.
- Amrein, R., Hetzel, W., Stabl, M. and Schmid-Burgk, W. (1993). RIMA - A new concept in the treatment of depression with moclobemide. *International Clinical Psychopharmacology* 7, 123-132.
- Anderson, I.M. and Tomenson, B.M. (1994). The efficacy of selective serotonin re-uptake inhibitors in depression: a meta-analysis of studies against tricyclic antidepressants. *Journal of Psychopharmacology* 8 (4), 238-249.
- Angst, J. and Ernst, C. (1993). Current concepts of the classification of affective disorders. *International Clinical Psychopharmacology* 8, 211-215.
- Angst, J. (1994). The history and concept of recurrent brief depression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 244, 171-173.
- Artigas, F. (1990). Neuroquímica y neurofarmacología serotoninérgica: su relación con los estados depresivos. En: E. Alvarez, M. Casas, R. Noguera y C. Udina (Coords.), *Fármacos Antidepresivos*, Promociones y Publicaciones Universitarias S.A., Barcelona, pp. 47-62.
- Asberg, M., Traskman, L. and Thoren, P. (1976). 5-HIAA in the cerebrospinal fluid. A biochemical suicide predictor ?

Archives of General Psychiatry 33, 1193-1197.

Åsberg, M. and Mårtensson, B. (1993). Serotonin selective antidepressant drugs: Past, present, future. *Clinical Neuropharmacology* 16 (Suppl. 3), S32-S44.

Asnis, G.M., McGinn, L.K. and Sanderson, W.C. (1995). Atypical depression: clinical aspects and noradrenergic function. *American Journal of Psychiatry* 152 (1), 31-36.

Ayd, F.J. (1991). The early history of modern psychopharmacology. *Neuropsychopharmacology* 5 (2), 71- 84.

Baldessarini, R.J. (1986). Las drogas en el tratamiento de los trastornos psiquiátricos. En: *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Séptima Edición. Goodman y Gilman*, Editorial Médica Panamericana, S.A., Buenos Aires, Argentina, pp. 378- 431.

Baldwin, D., Bullock, T., Montgomery, D. and Montgomery, S. (1991). 5-HT reuptake inhibitors, tricyclic antidepressant and suicidal behaviour. *International Clinical Psychopharmacology* 6 (Suppl.3), 49-56.

Ballenger, J.C. (1994). Pharmacological treatment of panic disorder. In: J.A. den Boer and J.M. Ad Sitsen (Eds.), *Handbook of Depression and Anxiety. A Biological Approach*, Marcel Dekker, Inc., New York, pp. 275-289.

Ballús, C. (1992). Psicosis. En: *Medicina Interna. Vol. II. 12ª Edición. Farreras-Fozman*, Ediciones Doya, S.A., Barcelona, España, pp. 1546-1551.

- Banerjee, S.P., Kung, L.D., Riggi, S.J. and Chanda S.K. (1977). Development of beta-adrenergic receptor subsensitivity by antidepressant. *Nature* 268, 455-456.
- Beasley, C.M., Masica, D.N. and Potvin, J.H. (1992). Fluoxetine: a review of receptor and functional effects and their clinical implications. *Psychopharmacology* 107, 1-10.
- Beaumont, G. (1988). Adverse effects of tricyclic and non-tricyclic antidepressants. *International Clinical Psychopharmacology* 3 (2), 55-61.
- Benfield, P., Heel, R.C. and Lewis, S.P. (1986). Fluoxetine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in depressive illness. *Drugs* 32, 481-508.
- Benfield, P. and Ward, A. (1986). Fluvoxamine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in depressive illness. *Drugs* 32, 313-334.
- Benkelfat, C. (1993). Serotonergic mechanisms in psychiatric disorders: new research tools, new ideas. *International Clinical Psychopharmacology* 8 (Suppl. 2), 53-56.
- Benkert, O. and Hippus, H. (1981). Antidepressivos y sales de litio. En: *Farmacoterapia Psiquiátrica*, EUNSA, Pamplona, pp. 29-135.
- Benkert, O., Gründer, G. and Wetzel, H. (1992). Dopamine autoreceptor agonists in the treatment of schizophrenia and

major depression. *Pharmacopsychiatry* 25, 254-260.

- Benkert, O., Wetzel, H. and Szegedi, A. (1993). Serotonin dysfunction syndromes: a functional common denominator for classification of depression, anxiety, and obsessive-compulsive disorder. *International Clinical Psychopharmacology* 8 (Suppl. 1), 3-14.
- Bergstrom, R.F., Lemberger, L., Farid, N.A. and Wolen, R.L. (1988). Clinical pharmacology and pharmacokinetics of fluoxetine: a review. *British Journal of Psychiatry* 153 (Suppl. 3), 47-50.
- Beskow, J. (1990). Depression and suicide. *Pharmacopsychiatry* 23, 3-8.
- Bieck, P.R., Antonin, K. -H. and Schmidt, E. (1993). Clinical pharmacology of reversible Monoamine Oxidase-A inhibitors. *Clinical Neuropharmacology* 16 (Suppl. 2), S34-S41.
- Blackwell, B. (1981a). Adverse effects of antidepressant drugs. Part 1: Monoamine oxidase inhibitors and tricyclics. *Drugs* 21, 201-219.
- Blackwell, B. (1981b). Adverse effects of antidepressant drugs. Part 2: "Second generation" antidepressants an rational decision making in antidepressant therapy. *Drugs* 21, 273-282.
- Blier, P., de Montigny, C. and Chaput, Y. (1987). Modifications of the serotonin system by antidepressant treatments: implications for the therapeutic response in major depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 7 (6) Suppl., S24-S53.

- Blier, P., de Montigny, C. and Chaput, Y. (1988). Electrophysiological assessment of the effects of antidepressant treatments on the efficacy of 5-HT neurotransmission. *Clinical Neuropharmacology* 11 (Suppl. 2), S1-S10.
- Bonate, P.L. (1991). Serotonin receptor subtypes: functional, physiological, and clinical correlates. *Clinical Neuropharmacology* 14 (1), 1-16.
- Borsini, F. (1994). Balance between cortical 5-HT_{1A} and 5-HT₂ receptor function. Hypothesis for a faster antidepressant action. *Pharmacological Research* 30 (1), 1-11.
- Bossier, J.R., Tardy, J. and Diverres, J.C. (1960). Une nouvelle méthode simple pour explorer l'activité tranquillisante: Le test de la chiminée. *Medicine Experimentale* 3, 81-84.
- Bossier, J.R. (1961). Tentative de pharmacologie prévisionnelle dans la domaine des neuroleptiques: actions sédative centrale et adrénotique de la N(dimétoxy-3,4phénétyle)N'(chloro-2-phényl) piperazine. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie* 133, 29.
- Boissier, J.R. and Simon, P. (1962). La réaction d'exploration chez la souris. *Thérapie* 17, 1225-1232.
- Bourgeois, M., Delalleau, B., Féline, A., Ginestet, D., Léo, H. and Van Amerongen, P. (1991). Etude de la tianeptine dans les épisodes dépressifs majeurs avec mélancolie et signes d'endogénité. *La Presse Médicale* 20 (37), 1837-1843.

- Bourin, M. (1983). Les tests permettant de prévoir chez l'animal l'activité antidépressive de la nouvelle molécule. In: *Les Antidépresseurs*, Ellipses, Paris, pp. 35-51.
- Bourin, M. (1990). Is it possible to predict the activity of a new antidepressant in animals with simple psychopharmacological tests?. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 4, 49-64.
- Bowers, M.B. (1972). Cerebrospinal fluid 5-HIAA and HVA following probenecid in unipolar depressives treated with amitriptyline. *Psychopharmacology* 23, 26-33.
- Bowman, W.C and Rand, M.J. (1984). Control central de la actividad muscular. Drogas utilizadas en caso de espasticidad, parkinsonismo y epilepsia. En: *Farmacología. Bases Bioquímicas y Patológicas. Aplicaciones Clínicas*, Ed. Interamericana, Méjico D.F., pp. 18.1-18.29.
- Briley, M. and Moret, C. (1993). Neurobiological mechanisms involved in antidepressant therapies. *Clinical Neuropharmacology* 16, (5), 387-400.
- Brogden, R.N., Heel, R.C., Speight, T.M. and Avery, G.S. (1981). Trazodone: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in depression and anxiety. *Drugs* 21, 401-429.
- Brown, S.-L., Steinberg, R.L. and van Praag, H.M. (1994). The pathogenesis of depression: reconsideration of neurotransmitter data. In: J.A. den Boer and J.M. Ad Sitsen

(Eds.), *Handbook of Depression and Anxiety. A Biological Approach*, Marcel Dekker, Inc., New York, pp. 317-347.

- Burton, S.W. (1991). A review of fluvoxamine and its uses in depression. *International Clinical Psychopharmacology* 6 (Suppl. 3), 1-21.
- Byerley, W.F., Reimherr, F.W., Wood, D.R. and Grosser, B.I. (1988). Fluoxetine, a selective serotonin uptake inhibitor, for the treatment of outpatients with major depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 8 (2), 112-115.
- Carretero, M. (1994). Tratamiento de la depresión. *Offarm* 13 (4), 46-47.
- Castillo, P. (1990). Mianserina un "clásico-moderno" entre los antidepresivos. En: E. Alvarez, M. Casas, R. Noguera y C. Udina (Coords.), *Fármacos Antidepresivos*, Promociones y Publicaciones Universitarias S.A., Barcelona, pp. 313-324.
- Claassen, V. (1983). Review of the animal pharmacology and pharmacokinetics of fluvoxamine. *British Journal of Clinical Pharmacology* 15, 349S-355S.
- Coccaro, E.F. and Siever, L.J. (1985). Second generation antidepressants: a comparative review. *Journal of Clinical Pharmacology* 25 (4), 241-260.
- Cole, J.O. (1988). The drug treatment of anxiety and depression. *Medical Clinics of North America* 72 (4), 815-830.
- Coppen, A. and Swade, C. (1988). 5-HT and depression: the

present position. In: M. Briley and G. Fillion (Eds.), *New Concepts in Depression*, Pierre Fabre Monograph Series 2, MacMillan Press, London, pp. 120-136.

Cott, J.M., Kurtz, N.M., Robinson, D.S., Lancaster, S.P. and Copp, J.E. (1988). A 5-HT_{1A} ligand with both antidepressant and anxiolytic properties. *Psychopharmacology Bulletin* 24 (1), 164-167.

Cowen, P.J. (1989). Neuroendocrine relationships to amine function in depression. In: K.F. Tipton and M.B.H. Youdim (Eds.), *Biochemical and Pharmacological Aspects of Depression*, Taylor & Francis Ltd., London, New York and Philadelphia, pp. 83-103.

Cowen, P.J. (1993). Serotonin receptor subtypes in depression: evidence from studies in neuroendocrine regulation. *Clinical Neuropharmacology* 16 (Suppl. 3), S6-S18.

Crome, P. (1982). Antidepressant overdose. *Drugs* 23, 431-461.

Crow, T.J., Cross, A.J., Cooper, S.J., Deakin, J.F.W., Ferrier, I.N., Johnson, J.A., Joseph, M.H., Owen, F., Poulter, M., Lofthouse, R., Corsellis, J.A.N., Chambers, D.R., Blessed, G., Perry, E.K., Perry, R.H. and Tomlinson, B.E. (1984). Neurotransmitter receptors and monoamine metabolites in the brain of patients with Alzheimer-type dementia and depression, and suicides. *Neuropharmacology* 23, 1561-1569.

Cuenca, E. y Cuenca-Söderberg, O. (1990). Fluvoxamina. Aspectos farmacológicos y clínicos. *Anales de Psiquiatría*, 1-22.

- Curzon, G. (1988). Serotonergic mechanisms of depression. *Clinical Neuropharmacology* 11 (Suppl.2), S11-S20.
- Cusack, B., Nelson, A. and Richelson, E. (1994). Binding of antidepressants to human brain receptors: focus on newer generation compounds. *Psychopharmacology* 114, 559-565.
- Chaput, Y., Blier, P. and de Montigny, C. (1988). Acute and long-term effects of antidepressant serotonin (5-HT) reuptake blockers on the efficacy of 5-HT neurotransmission: electrophysiological studies in the rat central nervous system. In: J. Mendlewicz and H.M. Van Praag (Eds.), *Advances in Biological Psychiatry vol 17*, Karger, Basel, pp. 1-17.
- Charney, D.S. Krystal, J.H., Southwick, S.M. and Delgado, P.L. (1994). The role of noradrenergic function in human anxiety and depression. In: J.A. den Boer and J.M. Ad Sitsen (Eds.), *Handbook of Depression and Anxiety. A Biological Approach*, Marcel Dekker, Inc., New York, pp. 473- 495.
- Davis, B.A. and Boulton, A.A. (1994). The trace amines and their acidic metabolites in depression - an overview. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 18, 17-45.
- De Angelis, L. (1979). Animal techniques for evaluating benzodiazepine drugs. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology* 1 (3), 129-155.
- De Montigny, C., Chaput, Y. and Blier, P. (1993). Classical and novel targets for antidepressant drugs. In: J. Mendlewicz, N.

Brunello, S.Z. Langer and G. Racagni (Eds.), *New pharmacological approaches to the therapy of depressive disorders, vol. 5*, International Academy for Biomedical and Drug Research, Basel, Karger, pp. 8-17.

Demotes-Mainard, F., Galley, P., Manciet, G., Vinson, G. and Salvadori C. (1991). Pharmacokinetic of the antidepressant tianeptine at steady state in the elderly. *Journal of Clinical Pharmacology* 31, 174-178.

De Young, L.M., Kheifets, J.B., Ballaron, S.J. and Young, J.M. (1989). Edema and cell infiltration in the phorbol ester treated mouse ear are temporally separate and can be differentially modulated by pharmacologic agents. *Agents and Action* 26, 335.

Deakin, J.F.W., Pennell, I., Upadhyaya, A.J. and Lofthouse, R. (1990). A neuroendocrine study of 5-HT function in depression: evidence for biological mechanisms of endogenous and psychosocial causation. *Psychopharmacology* 101, 85-92.

Deakin, J.F.W. (1994). The clinical anxiolytic and antidepressant efficacy of drugs with actions on serotonin systems. In: J.A. den Boer and J.M. Ad Sitsen (Eds.), *Handbook of Depression and Anxiety. A Biological Approach*, Marcel Dekker, Inc., New York, pp. 447-472.

Defrance, R., Marey, C. and Kamoun, A. (1988). Antidepressant and anxiolytic activities of tianeptine: an overview of clinical trials. *Clinical Neuropharmacology* 11 (Suppl. 2), S74-S82.

- Del Río, J. (1992). Fármacos antidepresivos y antimaniacos. En: J. Flórez, J.A. Armijo y A. Mediavilla (Drs.), *Farmacología Humana* 2^a ed., Ediciones Científicas y Técnicas S.A., Masson, Salvat Medicina, Barcelona, pp. 457-489.
- Delagrangé, P., Bouyer, J-J., Montaron, M-F., Duran, C., Mocaër, E. and Rougeul, A. (1990). Action of tianeptine on focalization of attention in cat. *Psychopharmacology* 102, 227-233.
- Delalleau, B., Dulciere, C., Le Moine, P. and Kamoun, A. (1988). Analysis of the side effects of tianeptine. *Clinical Neuropharmacology* 11 (Suppl. 2), S83-S89.
- Derby, L.E., Jick, H. and Dean, A.D. (1992). Antidepressant drug and suicide. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 12 (4), 235-240.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-III-R* 3rd ed. rev., (1987), American Psychiatric Association, Washington DC.
- Díaz Martín, J.A. (1991). Nuevos sistemas heterocíclicos. Síntesis de Tieno y Pirazolo (2,1) Benzotiazepinas S,S-Dióxidos como potenciales agentes antidepresivos. *Tesis Doctoral*, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Complutense de Madrid, pp. 41-123.
- Dorman, T. (1992). Sleep and paroxetine: a comparison with mianserin in elderly depressed patients. *International Clinical Psychopharmacology* 6 (Suppl. 4), 55-58.

- Dresse, A. and Scuvée-Moreau, J. (1988). Electrophysiological effects of tianeptine on rat locus coeruleus, raphe dorsalis, and hippocampus activity. *Clinical Neuropharmacology* 11 (Suppl. 2),S51-S58.
- Dresse, A., Scuvée-Moreau, J., Mocaër, E. and Poignant, J.C. (1991). Apport de l'électrophysiologie à l'étude de la tianeptine et d'autres antidépresseurs. *La Presse Medicale* 20 (37), 1807-1811.
- Ellis, P.M., Beeston, R., McInstosh, C.J., Salmond, C.E. and Cooke, R.R. (1992). Platelet ³H-imipramine binding during recovery from depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 86, 108-112.
- Farmer, A. and McGuffin, P. (1989). The classification of the depressions. Contemporary confusion revisited. *British Journal of Psychiatry* 155, 437-443.
- Fatehyab, S.A., Chandra, O. and Hasan M. (1980). Effects of an organophosphate (Dichlorvos) on open field behavior and locomotor activity: correlation with regional brain monoamine level. *Psychopharmacology* 68, 37-42.
- Fattaccini, C.M., Bolaños-Jiménez, F., Gozlan, H. and Hamon, M. (1990). Tianeptine, stimulates uptake of 5-hidroxitryptamine in vivo in the rat brain. *Neuropharmacology* 29 (1), 1-8.
- Fawcett, J. (1994). Antidepressants: Partial response in chronic depression. *British Journal of Psychiatry* 165 (Suppl. 26), 37-41.

- Fernstrom, M.H. and Kupfer, D.J. (1988). Antidepressant-induced weight gain: a comparison study of four medications. *Psychiatric Research* 26, 265-271.
- File, S. and Pellow, S. (1987). Behavioral pharmacology of minor tranquilizers. *Pharmacology and Therapeutics* 35, 265-290.
- Fineberg, N.A., Bullock, T., Montgomery, D.B. and Montgomery S.A. (1992). Serotonin reuptake inhibitors are the treatment of choice in obsessive compulsive disorder. *International Clinical Psychopharmacology* 7 (Suppl. 1), 43-47.
- Flórez, J., Armijo, J.A. y Mediavilla, A. (1987). Fármacos antidepresivos y antimaníacos. En: *Farmacología Humana, Tomo I*, EUNSA, Pamplona, pp. 395-408.
- Frank, R.G., Kashani, J.H., Parker, J.C., Beck, N.C., Brownlee-Duffeck, M., Elliott, T.R., Haut, A.E., Atwood, C., Smith, E. and Kay, D.R. (1988). Antidepressant analgesia in rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology* 15 (11), 1632-1638.
- Fuller, R.W. (1988). The pharmacology and therapeutic potential of serotonin receptor agonists and antagonists. *Advances in Drug Research* 17, 349-380.
- Fuller, R.W., Wong, D.T. and Robertson, D.W. (1991). Fluoxetine, a selective inhibitor of serotonin uptake. *Medicinal Research Reviews* 11 (1), 17-34.
- Garattini, S. and Samanin, R. (1988). Biochemical hypothesis on

antidepressant drugs: a guide for clinicians or a toy for pharmacologists?. *Psychological Medicine* 18, 287-304.

García-Sevilla, J.A., Zis A.P., Zelnick, T.C. and Smith, C.B. (1981). Tricyclic antidepressant drug treatment decreases α_2 -adrenoreceptors in human platelet membranes. *European Journal of Pharmacology* 69, 121-123.

García-Sevilla, J.A., Padró, D., Giralt, M.T., Guimón, J. and Areso, P. (1990). α_2 -Adrenoreceptor-mediated inhibition of platelet adenylate cyclase and induction of aggregation in major depression: effect of long-term cyclic antidepressant drug treatment. *Archives of General Psychiatry* 47, 125-132.

Gastó, C. y Vallejo, J. (1990). Mecanismo de acción de antidepresivos atípicos. En: E. Alvarez, M. Casas, R. Noguera y C. Udina (Coords.), *Fármacos Antidepresivos*, Promociones y Publicaciones Universitarias S.A., Barcelona, pp. 117-130.

Gelenberg, A.J. (1984). New antidepressant drug: a clinical perspective. *Psychopharmacology Bulletin* 20 (2), 291-294.

George, M.S. (1991). Obsessive-compulsive disorders. *International Clinical Psychopharmacology* 6 (Suppl. 3), 57-68.

Gerlach, M., Riederer, P. and Youdim, M.B.H. (1993). The mode of action of MAO-B inhibitors. In: I. Szelenyi (Ed.), *Inhibitors of Monoamine Oxidase B. Pharmacology and Clinical Use in Neurodegenerative Disorders*, Birkhäuser Verlag, Basel, Switzerland, pp. 183-200.

- Gershon, E.S. (1982). Búsquedas de marcas genéticas en los trastornos afectivos. En: M.A. Lipton, A. Di Mascio y K.F. Killan (Eds.), *Psicofarmacología a los Treinta Años de Progreso* (edición española), ESPAXS S.A., Barcelona, pp. 1339-1355.
- Glassman, A.H. (1984). The newer antidepressant drugs and their cardiovascular effects. *Psychopharmacology Bulletin* 20 (2), 272-279.
- Gleiter, C.H. and Nutt, D.J. (1989). Chronic electroconvulsive shock and neurotransmitter receptors, an update. *Life Sciences* 44 (15), 985-1006.
- Goodman, W.K., McDougle, C.J., Price, L.H., Riddle, M.A., Pauls, D.L. and Leckman, J.F. (1990). Beyond the serotonin hypothesis: a role for dopamine in some forms of obsessive compulsive disorder?. *Journal of Clinical Psychiatry* 51 (8, Suppl.), 36-43.
- Goodman, W.K., McDougle, C.J. and Price, L.H. (1992). The role of serotonin and dopamine in the pathophysiology of obsessive compulsive disorder. *International Clinical Psychopharmacology* 7 (Suppl. 1), 35-38.
- Goodwin, F.K. and Post, R.M. (1973). The use of probenecid in high doses for the estimation of central serotonin turnover in affective illness and addicts on metadone. In: J.D. Barchas and E. Usdin (Eds.), *Serotonin and Behaviour*, Academic Press, New York, pp. 469-475.
- Göthert, M. (1992). 5-Hydroxytryptamine receptors: an example for the complexity of chemical transmission of information in

the brain. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research* 42 (I), 238-246.

Grahame-Smith, D.G. (1992). Serotonin in affective disorders. *International Clinical Psychopharmacology* 6 (Suppl. 4), 5-13.

Guelfi, J.D. (1992). Efficacy of tianeptine in comparative trials versus reference antidepressants: an overview. *British Journal of Psychiatry* 160 (Suppl.), 72-75.

Gurpegui, M., Torres, R. y Cervera, S. (1990). Mecanismo de acción de antidepresivos tricíclicos. En: E. Alvarez, M. Casas, R. Noguera, C. Udina (Coords), *Fármacos Antidepresivos*, Promociones y Publicaciones Universitarias S.A., Barcelona, pp. 131-146.

Guscott, R. and Grof, P. (1991). The clinical meaning of refractory depression: a review for the clinician. *American Journal of Psychiatry* 148 (6), 695-704.

Haefely, W., Burkard, W.P., Cesura, A.M., Kettler, R., Lorez, H.P., Marín, J.R., Richards, J.G., Scherschlicht, R. and Da Prada, M. (1992). Biochemistry and pharmacology of Moclobemide, a prototype RIMA. *Psychopharmacology* 106, S6-S14.

Hamon, M., Bourgoin, S. and Golzan, H. (1989). Effet de la tianeptine sur la libération in vitro de [³H]5-HT et sur les divers types de récepteurs sérotoninergiques dans le système nerveux central chez le rat. *Journal de Psychiatrie Biologique et Thérapeutique* 3235, 46-51.

Healy, D. (1991). The marketing of 5-hydroxytryptamine:

Depression or anxiety?. *British Journal of Psychiatry* 158, 737-742.

Heel, R.C., Morley, P.A., Brogden, R.N., Carmine, A.A., Speight, T.M. and Avery, G.S. (1982). Zimelidine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in depressive illness. *Drugs* 24, 169-206.

Heninger, G.R. and Charney, D.S. (1987). Mechanism of action of antidepressant treatments: implications for the etiology and treatment of depressive disorders. In: H.Y. Meltzer (Ed.), *Psychopharmacology: the Third Generation of Progress*, Raven Press, New York, pp. 535-544.

Henry, J.A. (1991). Overdose and safety with fluvoxamine. *International Clinical Psychopharmacology* 6 (Suppl.3), 41-47.

Henry, J.A. (1992). Toxicity of antidepressants: comparison with fluoxetine. *International Clinical Psychopharmacology* 6 (6), 22- 27.

Heuser, I., Yassouridis A. and Holsboer, F. (1994). The combined dexamethasone/CRH test: A refined laboratory test for psychiatric disorders. *Journal of Psychiatry Research* 28 (4), 341-356.

Hindmarch, I. (1992). A review of psychomotor effects of paroxetine. *International Clinical Psychopharmacology* 6 (Suppl. 4), 65-67.

Hollister, L.E. (1981). Current antidepressant drugs: their clinical use. *Drugs* 22, 129-152.

- Hollister, L.E. (1986). Current antidepressants. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 26, 23-37.
- Hollister, L.E. and Claghorn, J.L. (1993). New antidepressants. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 32, 165-167.
- Hoyer, D. (1988). Functional correlates of serotonin 5-HT₁ recognition sites. *Journal of Receptor Research* 8 (1-4), 59-81.
- Hrdina, P.D. (1989). Imipramine binding sites in brain and platelets: role in affective disorders. *International Journal Clinical of Psychopharmacology Research* IX (2), 119-122.
- Hutchinson, D.R., Tong, S., Moon, C.A.L., Vince, M. and Clarke, A. (1992). Paroxetine in the treatment of elderly depressed patients in general practice: a double-blind comparison with amitriptyline. *International Clinical Psychopharmacology* 6 (Suppl. 4), 43-51.
- Hyttel, J. (1994). Pharmacological characterization of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI). *International Clinical Psychopharmacology* 9 (Suppl. 1), 19-26.
- Innis, R.B., Charney, D.S. and Heninger, G.R. (1987). Differential ³H-imipramine platelet binding in patients with panic disorder and depression. *Psychiatry Research* 21, 33-41.
- Irwin, S.G. (1959). Multidimensional screening-evaluative procedures. In: *Program notes. Gordon Research Conference on Medicinal Chemistry*, New London, 133.

- Jacobs, B.L. (1976). An animal behavior model for studying central serotonergic synapses. *Life Sciences* 19, 777-786.
- Jener, P.N. (1992). Paroxetine: an overview of dosage, tolerability and safety. *International Clinical Psychopharmacology* 6 (Suppl. 4), 69-80.
- Johnson, A.M. (1989). An overview of the animal pharmacology of paroxetine. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 80 (Suppl. 350), 14-20.
- Johnson, A.M. (1991). The comparative pharmacological properties of selective serotonin re-uptake inhibitors in animals. In: J.P. Feighner y W.F. Boyer (Eds.), *Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors. Perspectives in Psychiatry, vol. 1*, John Wiley, Chichester, pp. 37-70.
- Johnson, A.M. (1992). Paroxetine: a overview pharmacological. *International Clinical Psychopharmacology* 6 (4), 15-24.
- Joseph-Vanderpool, J.R. and Rosenthal, N.E. (1988). Phototherapy for seasonal affective disorder. *Drug Therapy*, 57-64.
- Joyce, P.R. (1994). The epidemiology of depression and anxiety. In: J.A. den Boer y J.M. Ad Sitsen (Eds.), *Handbook of Depression and Anxiety. A Biological Approach*, Marcel Denker, Inc., New York, pp. 57-69.
- Jue, S.G., Dawson, G.W. and Brogden, R.N. (1982). Amoxapine: a review of its pharmacology and efficacy in depressed states. *Drugs* 24, 1-23.

- Juvent, M., Douchamps, J., Delcourt, E., Kostuki, W., Dulcire, C., d'Hooge, D. and Herchuelz, A. (1990). Lack of cardiovascular side-effects of the new tricyclic antidepressant tianeptine: a double blind, placebo-controlled study in young healthy volunteers. *Clinical Neuropharmacology* 13 (1), 48-57.
- Kamerow, D.B. (1988). Anxiety and depression in the medical setting: an overview. *Medical Clinics of North America* 72 (4), 745-751.
- Kanazawa, I. (1994). Short review on monoamine oxidase and its inhibitors. *European Neurology* 34 (Suppl. 3), 36-39.
- Kato, G. and Weitsch, A.F. (1988). Neurochemical profile of tianeptine, a new antidepressant drug. *Clinical Neuropharmacology* 11 (Suppl.2), S43-S50.
- Kelly, J.P. and Leonard, B.E. (1994). The effect of tianeptine and sertraline in three animal models of depression. *Neuropharmacology* 33 (8), 1011-1016.
- Kishimoto, A., Mizukawa, R., Matsuzaki, F., Hazama, H., Kamase, H., Tanaka, K. and Kunimoto, N. (1994). Prophylactic effect of mianserin on recurrent depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 89, 46-51.
- Klerman, G.L. (1984). Antidepressant drug therapy: a historical perspective. *Psychopharmacology Bulletin* 20 (2), 211-212.
- Klerman, G.L. (1989). Depressive disorders. Further evidence for increased medical morbidity and impairment of social

functioning. *Archives of General Psychiatry* 46, 856-858.

Klerman, G.L. and Weissman, M.M. (1989). Increasing rates of depression. *Journal of American Medical Association* 261(15), 2229-2235.

Knegtering, H., Eijck, M. and Huijsman, A. (1994). Effects of antidepressants on cognitive functioning of elderly patients. *Drugs & Aging* 5 (3), 192-199.

Kneip, P.(1960). Kletter-Trieb und Letter-test. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie* 126, 238-246.

Koek, W., Jackson, A. and Colpaert, F.C. (1992). Behavioral pharmacology of antagonists at 5-HT₂/5-HT_{1C} receptors. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 16, 95-105.

Kulkarni, S.J., Arzi, A. and Kaul, P.N. (1980). Modification of drug-induced catatonia and tremors by quizapine in rats and mice. *Japanese Journal of Pharmacology* 30, 129-135.

Labrid, C., Moleyre, J., Poignant, J.C., Malen, C., Mocaër, E. and Kamoun, A. (1988). Structure-activity relationships of tricyclic antidepressants, with special reference to tianeptine. *Clinical Neuropharmacology* 11 (Suppl.2), S21-S31.

Labrid, C., Mocaër, E. and Kamoun, A. (1992). Neurochemical and pharmacological properties of tianeptine, a novel antidepressant. *British Journal of Psychiatry* 160 (Suppl. 15), 56-60.

- Lasnier, C., Marey, C., Lapeyre, G., Delalleau, B. and Ganry, H. (1991). Acceptabilité cardiovasculaire de la tianeptine. *La Presse Médicale* 20 (37), 1858-1863.
- Laux, G. (1993). Do MAO-B inhibitors have any role in the treatment of depression?. In: I. Szelenyi (Ed.), *Inhibitors of Monoamine Oxidase B. Pharmacology and Clinical Use in Neurodegenerative Disorders*, Birkhäuser Verlag, Basel, Switzerland, pp. 319-325.
- Lavian, G., Finberg, J.P.M. and Youdim, M.B.H. (1993). The advent of a new generation of monoamine oxidase inhibitors antidepressant: pharmacologic studies with moclobemide and brofaromine. *Clinical Neuropharmacology* 16 (Suppl. 2), S1-S7.
- Leatherman, M.E., Ekstrom, R.D., Corrigan, M., Carson, S.W., Mason, G. and Golden, R.N. (1993). Central serotonergic changes following antidepressant treatment: A neuroendocrine assessment. *Psychopharmacology Bulletin* 29 (2), 149-154.
- Lemberger, L., Fuller, R.W. and Zerbe, R.L. (1985). Use of specific serotonin uptake inhibitors as antidepressants. *Clinical Neuropharmacology* 8 (4), 299-317.
- Leonard, B.E. (1986). Antidepressant drugs. In: G.N. Woodruff (Ed.), *Mechanisms of Drugs Action Vol.1*, MacMillan Press, London, pp. 203-248.
- Leonard, B.E. (1989a). The amine hypothesis of depression: a

reassessment. In: K.F.Tipton and M.B.H. Youdim (Eds.), *Biochemical and Pharmacological Aspects of Depression*, Taylor & Francis Ltd., London, New York and Philadelphia, pp. 25-49.

Leonard, B. (1989b). Toxicity of antidepressants in overdose. *International Journal of Clinical Pharmacological Research* IX (2), 101-110.

Leonard, B.E. (1994). Effects of antidepressants on specific neurotransmitters: are such effects relevant to the therapeutic action?. In: J.A. den Boer and J.M. Ad Sitsen (Eds.), *Handbook of Depression and Anxiety. A Biological Approach*, Marcel Dekker, Inc., New York, pp. 379-404.

Levy, A.D. and Van de Kar, L.D. (1992). Endocrine and receptor pharmacology of serotonergic anxiolytics, antipsychotics and antidepressants. *Life Sciences* 51, 83-94.

Linnoila, M. (1988). Serotonin uptake inhibitors in other clinical indications. In: J. Mendlewicz and H.M. van Praag (Eds.), *Advances in Biological Psychiatry vol. 17*, Karger, Basel, pp. 100-103.

Lister, R.G. (1987). The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. *Psychopharmacology* 92, 180-185.

Lôo, H. and Deniker, P. (1988). Position of tianeptine among antidepressive chemotherapies. *Clinical Neuropharmacology* 11 (Suppl. 2), S97-S102.

López-Ibor, J.J. (1988). The involvement of serotonin in psychiatric

disorders and behaviour. *British Journal of Psychiatry* 153 (Suppl. 3), 26-39.

López-Ibor, J.J. (1992). Serotonin and psychiatric disorders. *International Clinical Psychopharmacology* 7 (Suppl. 2), 5-11.

Lu, R.-B., Ho, S.-L., Huang, H.-C. and Lin, Y.-T. (1988). The specificity of dexamethasone suppression test in endogenous depressive patients. *Neuropsychopharmacology* 1 (2), 157-162.

Luo, H. and Richardson, J.S. (1993). A pharmacological comparison of citalopram, a bicyclic serotonin selective uptake inhibitor, with traditional tricyclic antidepressants. *International Clinical Psychopharmacology* 8, 3-12.

Lydiard, R.B. and Ballenger, J.C. (1987). Antidepressants in panic disorder and agoraphobia. *Journal of Affective Disorders* 13, 153-168.

Mackinnon, A. and Mitchell, P.B. (1994). The genetics of anxiety and depression. In: J.A. den Boer and J.M. Ad Sitsen (Eds.), *Handbook of Depression and Anxiety. A Biological Approach*, Marcel Denker, Inc., New York, pp. 71-118.

Maes, M., Jacobs, M.-P., Suy, E., Minner, B. and Raus, J. (1989). Cortisol, ACTH, prolactin and beta-endorphin responses to fenfluramine administration in major-depressed patients. *Neuropsychobiology* 21, 192-196.

Magni, G. (1991). The use of antidepressants in the treatment of chronic pain: a review of the current evidence. *Drugs* 42 (5),

730-748.

- Magyar, K. (1993). Pharmacology of monoamine oxidase type B inhibitors. In: I. Szelenyi (ed.), *Inhibitors of Monoamine Oxidase B. Pharmacology and Clinical Use in Neurodegenerative Disorders*, Birkhäuser Verlag, Basel, Switzerland, pp. 125-143.
- Maj, M., Mastronardi, P., Palomba, U., Romano, M., Ventra, C. and Kemali, D. (1987). Platelet ³H-imipramine binding and response to minaprine in patients with major depression. *Pharmacopsychiatry* 21, 101-103.
- Mann, J.J., Stanley, M., Mc Bride, P.A. and Mc Ewen, B.S. (1986). Increased serotonin-2 and β adrenergic receptor binding, in the frontal cortex of suicide victims. *Archives of General Psychiatry* 43, 954-959.
- Mann, J.J. and Kapur, S. (1994). Elucidation of biochemical basis of the antidepressant action of electroconvulsive therapy by human studies. *Psychopharmacology Bulletin* 30 (3), 445-453.
- Marey, C., Ganry, H., Delalleau, B. and Kamoun, A. (1991). Effets thérapeutiques de la tianeptine chez des patients déprimés et anxieux avec ou sans alcoolisme associé. *La Presse Médicale* 20 (37), 1828-1836.
- Martin, G.R. and Humphrey, P.P.A. (1994). Receptors for 5-Hydroxytryptamine: Current perspectives on classification and nomenclature. *Neuropharmacology* 33 (3/4), 261-273.

- Martín, M. (1990). Bases farmacológicas para la clasificación de los nuevos antidepresivos no tricíclicos no IMAOs. En E. Alvarez, M. Casas, R. Noguera y C. Udina (Coords.), *Fármacos Antidepresivos*, Promociones y Publicaciones Universitarias S.A., Barcelona, pp. 197-208.
- Mass, J.W., Pekirmenjian, H. and Jones, F. (1973). The identification of depressed patients who have a disorder of noradrenaline metabolism and/or disposition. In: E. Usdin and S.H. Snyder (Eds.), *Frontiers in Catecholamine Research*, Pergamon Press, New York, pp. 1091-1096.
- Meana, J.J. and García-Sevilla, J.A. (1987). Increased α_2 adrenoreceptor density in the frontal cortex of depressed suicide victims. *Journal of Neural Transmission* 70, 377-381.
- Meana, J. y García-Sevilla, J. (1990). Sistema noradrenérgico y fármacos antidepresivos. En: E. Alvarez, M. Casas, R. Noguera y C. Udina (Coords.), *Fármacos Antidepresivos*, Promociones y Publicaciones Universitarias S.A., Barcelona, pp. 35-46.
- Meltzer, H. (1989). Serotonergic dysfunction in depression. *British Journal of Psychiatry* 155 (Suppl. 8), 25-31.
- Mellerup, E.T. and Plenge, P. (1990). Why some depressed patients may have low platelet ^3H -imipramine binding. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 82, 330-334.
- Mennini, T., Mocaër, E. and Garattini, S. (1987). Tianeptine, a selective enhancer of serotonin uptake in rat brain. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 336, 478-482.

- Micó, J.A. (1990). Modelos animales de screening de antidepresivos. En: E. Alvarez, M. Casas, R. Noguera y C. Udina (Coords.), *Fármacos Antidepresivos*, Promociones y Publicaciones Universitarias S.A., Barcelona, pp. 97-100.
- Michelson, D. and Gold, P.W. (1994). Stress responsive neurohormones in depression and anxiety. In: J.A. den Boer and J.M. Ad Sitsen (Eds.), *Handbook of Depression and Anxiety. A Biological Approach*, Marcel Denker, Inc., New York, pp. 529-542.
- Mocaër, E., Rettori, C. and Kamoun, A. (1988a). Pharmacological antidepressive effects and tianeptine-induced 5-HT uptake increased. *Clinical Neuropharmacology* 11 (2), S32-S42.
- Mocaër, E., Lagarde, D., Balzamo, E. and Milhaud, C. (1988b). Effects of tianeptine on sleep-wakefulness cycles and EEG in monkey. *Psychopharmacology* 96, 275
- Möller, H.-J., Wendt, G and Waldmeier, P. (1991). Brofaromine. A selective, reversible, and short-acting MAO-A inhibitor: Review of the pharmacological and clinical findings. *Pharmacopsychiatry* 24, 50-54.
- Möller, H.-J., Fuger, J. and Kasper, S. (1994). Efficacy of new generation antidepressants: meta-analysis of imipramine-controlled studies. *Pharmacopsychiatry* 27, 215-223.
- Montgomery S.A. (1988). The benefits and risks of 5-HT uptake inhibitors in depression. *British Journal of Psychiatry* 153 (Suppl. 3), 7-10.

- Montgomery, S.A. (1989). New antidepressants and 5-HT uptake inhibitors. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 80 (350), 107-116.
- Montgomery, S.A. and Fineberg, N. (1989). Is there a relationship between serotonin receptor subtypes and selectivity of response in specific psychiatric illnesses?. *British Journal of Psychiatry* 155 (Suppl. 8), 63-70.
- Montgomery, S.A. (1991). Clinical significance of 5-HT uptake inhibitors. *Human Psychopharmacology* 6, S3-S7.
- Montgomery, S.A. (1992). The advantage of paroxetine in different subgroups of depression. *International Clinical Psychopharmacology* 6 (Suppl. 4), 91-100.
- Montgomery, S.A. and Manceaux, A. (1992). Fluvoxamine in the treatment of obsessive compulsive disorder. *International Clinical Psychopharmacology* 7 (Suppl. 1), 5-9.
- Morand de Jouffrey, P. (1994). En: *La Depresión*, Acento Editorial, España, pp. 7-13.
- Nelson, D.R., Thomas, D.R. and Johnson, A.M. (1989). Pharmacological effects of paroxetine after repeated administration to animals. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 80 (Suppl. 350), 21-23.
- Nierenberg, A.A. (1990). Methodological problems in treatment resistant depression research. *Psychopharmacology Bulletin* 26 (4), 461-464.

- Nierenberg, A.A. and White, K. (1990). What next?: a review of pharmacologic strategies for treatment resistant depression. *Psychopharmacology Bulletin* 26 (4), 429-460.
- Nohria, V. (1983) A critical assesment of behavioural test procedures used to analyse dopaminergic and antidopaminergic drugs. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology* 5 (6), 357-364.
- Nutt, D. and Glue, p. (1989). Monoamine oxidase inhibitors: Rehabilitation from recent research?. *British Journal of Psychiatry* 154, 287-291.
- Pafet, G.E. and Barnes, J.M. (1964). Toxicity tests. In: D.R. Laurence and A.L. Bacharach (Eds.), *Evaluation of Drug Activities: Pharmacometrics*, Academic Press Inc., London LTD., pp. 135- 166.
- Paykel, E.S. (1989). Treatment of depression. The relevance of research for clinical practice. *British Journal of Psychiatry* 155, 754-763.
- Pellow, S., Chopin, P., File, S.E. and Briley, M. (1985). Validation of open-closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *Journal of Neuroscience Methods* 14, 149-167.
- Pellow, S. and File, S.E. (1986). Anxiolytic and anxiogenic drug effects on exploratory activity in an elevated plus-maze: a novel test of anxiety in the rat. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 24, 525-529.

- Peroutka, S.J. (1988). 5-Hydroxytryptamine receptor subtypes. *Annual Review Neuroscience* 11, 45-60.
- Pilc, A. (1987). The role of α_2 -adrenoceptors in the mechanism of action of antidepressant drugs. *Polish Journal of Pharmacology and Pharmacy* 39, 691-713.
- Pinder, R.M. (1990). Towards a third generation of antidepressant drugs. *Drugs News Perspect* 3, 364-368.
- Pinder, R.M. and Wieringa, J.H. (1993). Third-generation antidepressants. *Medical Research Reviews* 13 (3), 259-325.
- Pirmohamed, M., Kitteringham, N.R. and Park, B.K. (1992). Idiosyncratic reactions to antidepressants: a review of the possible mechanisms and predisposing factors. *Pharmacology and Therapeutics* 53, 105-125.
- Pletscher, A. (1991). The discovery of antidepressants: a winding path. *Experientia* 47, 4-8.
- Porsolt, R.D., Bertin, A. and Jalfre, M. (1977a). Behavioural despair in mice: a primary screening test for antidepressants. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie* 229, 327-336.
- Porsolt, R.D., Le Pichon, M. and Jalfre, M. (1977b). Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature* 266, 730-732.
- Porsolt, R.D. (1993). Serotonin: Neurotransmitter "a la mode". *Pharmacopsychiatry* 26 (1), 20-24.

- Potter, W.Z., Rudorfer, M.V., Lesieur, P., Risby, E.D. and Linnoila, M. (1988). Biochemical effects of selective serotonin-reuptake inhibitors in man. In: J. Mendlewicz and H.M. van Praag (Eds.), *Advances in Biological Psychiatry vol. 17*, Karger, Basel, pp. 18-30.
- Potter, W.Z., Rudorfer, M. and Manji, H. (1991). The pharmacologic treatment of depression. *New England Journal of Medicine* 325, 633-642.
- Price, L.H., Charney, D.S., Delgado, P.L. and Heninger, G.R. (1989). Lithium treatment and serotonergic function: neuroendocrine and behavioral response to intravenous tryptophan in affective disorder. *Archives of General Psychiatry* 46, 13-19.
- Price, L.H., Charney, D.S., Delgado, P.L. and Heninger, G.R. (1990). Lithium and serotonin function: implications for the serotonin hypothesis of depression. *Psychopharmacology* 100, 3-12.
- Price, L.H. and Heninger G.R. (1994). Lithium in the treatment of mood disorders. *The New England Journal of Medicine* 331 (9), 591-598.
- Puech, A.J., Chermant, R. et al. (1981). Antagonism of hypothermia and behavioural response to apomorphine: a simple rapid and discriminating test for screening antidepressant and neuroleptics. *Psychopharmacology* 75, 84-91.
- Quiton, R.M. (1963). The increase in toxicity of Yohimbine induced

by Imipramine and others drugs in mice. *British Journal of Pharmacology* 21, 51-66.

Rang, H.P., Dale, M.M. (1992). Fármacos utilizados en los trastornos afectivos. En: *Farmacología*. Churchill Livingstone, Alhambra Logman, S.A., España, pp. 716-740.

Richelson, E. (1984). The newer antidepressants: structures, pharmacokinetics, pharmacodynamics and proposed mechanisms of action. *Psychopharmacology Bulletin* 20 (2), 213-223.

Riederer, P., Laux, G., Saletu, B., Waldmeier, P., Fritze, J., DaPrada, M., Möller, H.J., Schmauss, M. and Przuntek, H. (1988). The new generation of selective monoamine oxidase-inhibitors: Biochemical, pharmacological and clinical perspectives. *Pharmacopsychiatry* 21, 283-284.

Robinson, D.S. (1984). Adverse reactions, toxicities and drug interactions of newer antidepressant: anticholinergic, sedative and other side effects. *Psychopharmacology Bulletin* 20 (2), 280-290.

Robinson, D.S. (1993). Serotonin receptor subtypes and affective disorders. *Clinical Neuropharmacology* 16 (Suppl. 3), S1-S5.

Rosenthal, N.E., Sack, D.A., Gillin, J.C., Lewy, A.J., Goodwin, F.K., Davenport, Y., Mueller, P.S., Newsome, D.A. and Wehr, T.A. (1984). Seasonal affective disorder: a description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Archives of General Psychiatry* 41, 72-80.

- Rosenthal, N.E. (1988). Light therapy in the treatment of affective disorders. In: T.B. Karasu (Ed.), *Psychiatric Treatment Manual*, 1st Edition, American Psychiatric Association Task Force, APA Press, Washington, D.C., pp. 1-16.
- Roth, J.A. (1993). Antidepresivos: fármacos utilizados en el tratamiento de las alteraciones del humor. En: *Farmacología. Smith/Reynard*, Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, Argentina, pp. 308-317.
- Rouillon, F., Lejoyeux, M. and Filteau, M.J. (1992). Efectos adversos del tratamiento a largo plazo de la depresión. En: S. Montgomery y F. Rouillon (Eds.), *Tratamiento a Largo Plazo de la Depresión. Perspectivas en Psiquiatría vol.3*, John Wiley & Sons Ltd., Chichester, pp. 93-124.
- Royer, R.J., Albin, H., Baurcand, D., Salvadori-Failler, C. and Kamoun, A. (1988). Pharmacokinetic and metabolic parameters of tianeptine in healthy volunteers and population with risk factors. *Clinical Neuropharmacology* 11 (Suppl. 2), S90-S96.
- Rudorfer, M.V., Golden, R.N. and Potter, W.Z. (1984). Second-generation antidepressants. *Psychiatric Clinics of North America* 7 (3), 519-534.
- Rudorfer, M.V. (1992). Monoamine oxidase inhibitors: reversible and irreversible. *Psychopharmacology Bulletin* 28 (1), 45-57.
- Sabanés, F. (1990). Utilización de los antidepresivos heterocíclicos. En: E. Alvarez, M. Casas, R. Noguera y C. Udina (Coords.),

Fármacos Antidepresivos, Promociones y Publicaciones Universitarias S.A., Barcelona, pp. 209-215.

- Sackeim, H.A. (1994). Central issues regarding the mechanisms of action of electroconvulsive therapy: directions for future research. *Psychopharmacology Bulletin* 30 (3), 281-308.
- Saligaut, C., Daoust, M., Chadelaud, M., Moore, N., Chretien, P. and Boismare, F. (1985). Oxotremorine-induced cholinergic syndrome: modifications by levodopa and/or oral cytidine diphosphocholine. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology* 7 (1), 5.
- Salvador, L. (1990). Clasificación de antidepresivos: IMAOs y tricíclicos. En: E. Alvarez, M. Casas, R. Noguera y C. Udina (Coords), *Fármacos Antidepresivos*, Promociones y Publicaciones Universitarias S.A., Barcelona, pp. 183-196.
- Sarai, K., Frazer, A., Brunswick, D. and Mendels, J. (1978). Desmethylimipramine induced decrease in beta-adrenergic receptor binding in rat cerebral cortex. *Biochemical Pharmacology* 27, 2179-2181.
- Schmidt, M.J., Fuller, R.W. and Wong, D.T. (1988). Fluoxetine, a highly selective serotonin reuptake inhibitor: a review of preclinical studies. *British Journal of Psychiatry* 153 (Suppl.3), 40-46.
- Sellers, E.M., Higgins, G.A. and Sobell, M.B. (1992). 5-HT and alcohol abuse. *Trends in Pharmacological Sciences* 13, 69-75.
- Shank, R.P., Gardocki, J.F., Schneider, C.R., Vaught, J.L., Setler,

- P.E., Maryanoff, B.E. and McComsey, D.F. (1987). Preclinical evaluation of McN-5707 as a potential antidepressant. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 242 (1), 74-84.
- Shukla, V.K., Garg, S.K., and Kulkarni, S.K. (1987). Antagonism by naloxone of anti-tremorine effect of bromocriptine in mice. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology* 9 (5), 303-306.
- Siegmund, E., Cadmus, R. and Lu, G. (1957). A method for evaluating both non narcotic and narcotic analgesic. *Proceedings of Society for Experimental Biology and Medicine* 95, 723.
- Siever, L.J. (1987). Role of noradrenergic mechanisms in the etiology of the affective disorders. In: H.Y. Meltzer (Ed.), *Psychopharmacology. The Third Generation of Progress*, Raven Press, New York, pp. 493-504.
- Siever, L.J., Kahn, R.S., Lawlor, B.A., Trestman, R.L., Lawrence, T.L. and Coccaro, E.F. (1991). Critical issues in defining the role of serotonin in psychiatric disorders. *Pharmacological Reviews* 43 (4), 509-525.
- Smith, D.H. and Vernier, V.G. (1978). Antidepressants. In: A.A. Rubin (Ed.), *New Drugs: Discovery and Development. Drug and the Pharmaceutical Sciences*. Marcel Dekker, Inc., New York, pp. 203-261.
- Smith, C.B., García-Sevilla, J.A. and Hollinsworth, P.J. (1981). Alpha 2 adrenoreceptors in rat brain and decreased after

long-term tricyclic antidepressant drug treatment. *Brain Research* 210, 413-418.

Smith, C.B. and Hollingsworth, P.J. (1989). Adrenergic receptors and mechanism of action of antidepressant treatments. In: K.F. Tipton and B.H. Youdim (Eds.), *Biochemical and Pharmacological Aspects of Depression*, Taylor & Francis Ltd., London, New York and Philadelphia, pp. 69-82.

Stahl, M., Mikkelsen, H., Amrein, R. and Schmid-Burgk, W. (1993). RIMA and moclobemide: a new concept for the treatment of depression. In: J. Mendlewicz, N. Brunello, S. Langer and G. Racagni (Eds.), *New Pharmacological Approaches to the Therapy of Depressive Disorders, International Academy for Biomedical and Drug Research vol.5*, Basel, Karger, pp. 18-36.

Stahl, S.M. (1984). Regulation of neurotransmitter receptors by desipramine and other antidepressant drugs: the neurotransmitter receptors hypothesis of antidepressant action. *Journal of Clinical Psychiatry* 45 (10), 37-44.

Stahl, S. (1994). Is serotonin receptor down-regulation linked to the mechanism of action of antidepressant drugs?. *Psychopharmacology Bulletin* 30 (1), 39-43.

Stanley, M. and Mann, J.J. (1983). Increased serotonin-2 binding sites in frontal cortex of suicide victims. *Lancet* 1, 214-216.

Stokes, P.E. and Sikes, C.R. (1991). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis in psychiatric disorders. *Annual Review of Medicine* 42, 519-531.

- Stravynski, A. and Greenberg, D. (1992). The psychological management of depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 85, 407-414.
- Stumpf, W.E. and Privette, T.H. (1989). Light, vitamin D and psychiatry: role of 1, 25 dihydroxyvitamin D₃ (solatriol) in etiology and therapy of seasonal affective disorder and other mental processes. *Psychopharmacology* 97, 285-294.
- Sugrue, M.F. (1983). Do antidepressants possess a common mechanism of action?. *Biochemical Pharmacology* 32 (12), 1811-1817.
- Sulser, F., Vetulani, J. and Mobley, P.L. (1978). Mode of action of antidepressant drugs. *Biochemical Pharmacology* 27, 257-261.
- Sulser, F., Janowsky, A.J., Okada; F., Manier, D.H. and Mobley, P.L. (1983). Regulation of recognition and action function of the norepinephrine (NE) receptor-coupled adenylate cyclase system in brain: implications for the therapy of depression. *Neuropharmacology* 22 (3B), 425-431.
- Tallarida, R.J. and Murray, R.B. (1986). In: *Manual of Pharmacologic Calculations with Computer Programs*, 2nd ed, Springer Verlag, New York, pp. 131-153.
- Thiebot, M.H., Martin, P.E. and Puech, A.J. (1992). Animal behavioural studies in the evaluation of antidepressant drugs. *British Journal of Psychiatry* 160 (Suppl. 15), 44-50.

- Thomas, R. (1991). Fluvoxamine and alcoholism. *International Clinical Psychopharmacology* 6 (Suppl. 3), 85-92.
- Thompson, E.B. (1990a). Bioscreening technique for antipsychotic activity. In: *Drug Bioscreening. Drug Evaluation Techniques in Pharmacology*, VCH Publishers, Inc., New York, pp. 33-52.
- Thompson, E.B. (1990b). Bioscreening technique for antidepressant activity. In: *Drug Bioscreening. Drug Evaluation Techniques in Pharmacology*, VCH Publishers, Inc., New York, pp. 79-89.
- Thompson, E.B. (1990c). Bioscreening technique for anticonvulsant activity. In: *Drug Bioscreening. Drug Evaluation Techniques in Pharmacology*, VCH Publishers, Inc., New York, pp. 15-32.
- Thompson, E.B. (1990d). Bioscreening technique for analgesic activity. In: *Drug Bioscreening. Drug Evaluation Techniques in Pharmacology*, VCH Publishers, Inc., New York, pp. 53-78.
- Tipton, K.F. (1989). Monoamine oxidase inhibitors as antidepressants. In: K.F. Tipton and M.B.H. Youdim (Eds.), *Biochemical and Pharmacological Aspects of Depression*, Taylor & Francis Ltd., London, New York and Philadelphia, pp. 1-24.
- Toro, J. (1990). Antidepressivos en la infancia y la adolescencia. En: E. Alvarez, M. Casas, R. Noguera y C. Udina (Coords.), *Fármacos Antidepressivos*, Promociones y Publicaciones Universitarias S.A., Barcelona, pp. 279-291.

- Tulp, M., Olivier, B., Schipper, P., Van der Poel, G., Mos, J. and van de Heyden, J. (1991). Serotonin reuptake blockers: is there preclinical evidence for their efficacy in obsessive-compulsive disorders?. *Human Psychopharmacology* 6, S63-S71.
- Turner R.A. (1965a). Quantal responses. Calculation of the ED₅₀. In: *Screening Methods in Pharmacology*, Academic Press, New York and London, pp. 60-68.
- Turner R.A. (1965b). Analgesics. In: *Screening Methods in Pharmacology*, Academic Press, New York and London, pp.100-117.
- Tyrer, P and Tyrer, J. (1994). Antidepressant drugs for treatment of anxiety disorders - and vice versa. In: J.A. den Boer and J.M. Ad Sitsen (Eds.), *Handbook of Depression and Anxiety. A Biological Approach*, Marcel Dekker, Inc., New York, pp. 497-514.
- Udina, C. (1990). Efectos indeseables de fármacos antidepresivos. En: E. Alvarez, M. Casas, R. Noguera y C. Udina (Coords.), *Fármacos Antidepresivos*, Promociones y Publicaciones Universitarias S.A., Barcelona, pp. 223-236.
- Vallejo, J. y Gastó, C. (1990). Mecanismo de acción de los IMAOs. En: E. Alvarez, M. Casas, R. Noguera y C. Udina (Coords.), *Fármacos Antidepresivos*. Promociones y Publicaciones Universitarias S.A., Barcelona, pp. 101-116.
- Van Dijk, J., Hartog, J. and Hillen, F.C. (1978). Non-tricyclic antidepressants. In: G.P Ellis and G.B. West (Eds.), *Progress*

in Medicinal Research, vol. 15, Elsevier/North-Holland Biomedical Press, pp. 262-320.

- Van Praag, H.M., Korf, J. and Schut, J. (1973). Central monoamines and depression: an investigation with the probenecid technique. *Archives of General Psychiatry* 28, 827-832.
- Van Praag, H.M. (1983). In search of the mode of action of antidepressants: 5-HTP/Tyrosine mixtures in depressions. *Neuropharmacology* 22 (3B), 433-440.
- Vetulani, J. and Sulser, F. (1975). Action of various antidepressant treatments reduces reactivity of noradrenergic cyclic-AMP generating systems in limbic forebrain. *Nature* 257, 459-496.
- Wakelin, J.S. (1988). The role of serotonin in depression and suicide: Do serotonin reuptake inhibitors provide a key?. In: J. Mendlewicz and H.M. van Praag (Eds.), *Advances in Biological Psychiatry vol. 17*, Karger, Basel, pp. 70-83.
- Waldmeier, P.C. (1993). Newer aspects of the reversible inhibitor of MAO-A and serotonin reuptake, brofaromine. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 17, 183-198.
- Walsh, T.D. (1983). Antidepressants in chronic pain. *Clinical Neuropharmacology* 6 (4), 271-295.
- Warnock, J.K. and Knesevich, J.W. (1988). Adverse cutaneous reactions to antidepressants. *American Journal of Psychiatry* 145 (4), 425-430.

- Warrington, S.J. (1992). Clinical implications of the pharmacology of serotonin reuptake inhibitors. *International Clinical Psychopharmacology* 7 (Suppl. 2), 13-19.
- Warrington, S.J. and Lewis, J. (1992). Cardiovascular effects of antidepressants: studies of paroxetine in healthy men and depressed patients. *International Clinical Psychopharmacology* 6 (Suppl. 4), 59-64.
- Wehr, T.A. (1989). Environmental triggers of seasonal depressions. In: A. Malan and B. Canguilhem (Eds.), *Living in the Cold II*, Colloque INSERM, John Libbey Eurotext Ltd., pp. 75-85.
- Westenberg, H.G.M. and den Boer, J.A. (1988). Clinical and biochemical effects of selective serotonin-uptake inhibitors in anxiety disorders. In: J. Mendlewicz and H.M. van Praag, *Advances in Biological Psychiatry vol. 17*, Karger, Basel, pp. 84-99.
- Willner, P. (1985). Antidepressants and serotonergic neurotransmission: An integrative review. *Psychopharmacology* 85, 387-404.
- Winokur, G. (1982). Manía y depresión: estudios familiares y genéticos en relación al tratamiento. En: M.A. Lipton, A. Di Mascio y K.F. Killan (Eds.), *Psicofarmacología a los Treinta Años de Progreso* (edición española), ESPAXS S.A., Barcelona, pp. 1357-1365.
- Wood, P.L. (1984). Animal models in analgesic testing. In: M. Kuhar and G. Pasternak (Eds.), *Analgesics: Neurochemical*,

Behavioral and Clinical Perspectives, Raven Press, New York, 175.

Wurtman, J.J. (1993). Depression and weight gain: the serotonin connection. *Journal of Affective Disorders* 29, 183-192.

Zohar, J., Mueller, E.A., Insel, T.R., Zohar-Kadouch, R.C. and Murphy, D.L. (1987). Serotonergic responsivity in obsessive-compulsive disorder: comparison of patients and healthy controls. *Archives of General Psychiatry* 44, 946-951.

Zohar, J. and Insel, T.R. (1987a). Obsessive-compulsive disorder: psychobiological approaches to diagnosis, treatment, and pathophysiology. *Biological Psychiatry* 22, 667-687.

Zohar, J. and Insel, T.R. (1987b). Drug treatment of obsessive-compulsive disorder. *Journal of Affective Disorders* 13, 193-202.

Zohar, J., Insel, T.R., Zohar-Kadouch, R.C., Hill, J.L. and Murphy, D.L. (1988). Serotonergic responsivity in obsessive-compulsive disorder: effects of chronic clomipramine treatment. *Archives of General Psychiatry* 45, 167-172.

Zuardi, A.W. (1990). 5-HT-related drugs and human experimental anxiety. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 14 (4), 507-510.