

34

Sesión del día 25 de abril de 1972

«LOCUS» DE ACCIÓN DE LA DESIPRAMINA

E. CUENCA, C. CABALLERO, F. G. VALDECASAS

INTRODUCCIÓN.—La desipramina, medicamento de introducción relativamente reciente, pertenece al grupo de antidepresivos tricíclicos, tipo imipramina. En efecto, esta sustancia se comporta farmacológica y bioquímicamente de forma similar a la imipramina (GARATTINI y cols., 1962; BICKEL y BRODIE, 1964; GLOWINSKI y AXELROD, 1964; VAN ROSSUM, 1966), aunque experimentalmente, la primera resulta más potente y de acción más rápida (BRODIE y cols., 1961; SULSER y cols., 1962). Debido a estas particularidades y a la aparición de desipramina en grandes cantidades tras la administración de imipramina, se pensó que el derivado monometilado (desipramina) sería el metabolito activo de la imipramina (SULSER y cols., 1962; DINGELL y cols., 1964). En relación a su mecanismo de acción se han sugerido diversas hipótesis: dopaminérgica (HAVLICEK y SKLENOSKY, 1967; CREVELING y cols., 1968), serotoninérgica (CARLSON, 1970), pero quizá la de mayor resonancia ha sido la que se basa en su propiedad de inhibir el proceso de recaptación de noradrenalina (CARLSSON y WALDECK, 1965; IVERSEN, 1965; TITUS y SPIEGEL, 1965; GLOWINSKI y AXELROD, 1964). Esta hipótesis cuadra perfectamente con la hipótesis catecolamínica de las alteraciones afectivas sugerida por JACOBSEN (1959) y ROSENBLATT y cols., (1960). No obstante, independientemente de que el bloqueo de la recaptación de catecolaminas, sea o no, el mecanismo responsable de su acción antidepresiva, el lugar en donde se lleva a cabo esta inhibición constituye un aspecto digno de ser investigado. Si bien se considera que los imipramínicos actúan a nivel de la membrana neuronal (CARLSSON, 1970, inhibiendo el mecanismo de transporte a través del cual las aminas biógenas liberadas de sus terminaciones nerviosas son recaptadas nuevamente, si los imipramínicos actuaran a nivel intra-neuronal, ¿no se obtendrían los mismos resultados? Para demostrar

esta posibilidad era necesario disponer de una sustancia con dos acciones intraneuronales y que fuera captada a través del mismo mecanismo que la noradrenalina. Si la desipramina, escogida como prototipo, inhibía ambas acciones podría pensarse que se debía al bloqueo de este proceso. Pero, si una de las acciones se conservaba y la otra, era inhibida, habría que aceptar que la captación no estaba impedida y que la inhibición de una de las acciones se debía a una interferencia intraneuronal.

De las posibles sustancias con dos acciones intraneuronales escogimos a la tranilcipromina, ya que por una parte, es un potente inhibidor de la MAO y por otra, posee acciones simpaticomiméticas indirectas. En trabajos anteriores demostramos que la desipramina inhibía la respuesta presora de la tranilcipromina en el gato y en la rata, pero, no impedía la inhibición de la MAO que produce en el corazón de la rata (CUENCA y cols., 1968a; CUENCA y cols., 1968b; CUENCA y cols., 1968c). No obstante, la consideración de que la actividad MAO, en el corazón de esta especie animal, es casi totalmente de origen extraneuronal invalidaba nuestro proceder. En efecto, la desipramina inhibía el proceso de captación intraneuronal de la tranilcipromina y por dicho motivo anulaba el efecto simpaticomimético indirecto. Sin embargo, al no modificar su captación extraneuronal, su acción inhibidora enzimática se conservaba. Estos resultados nos indujeron a utilizar el conducto deferente de rata, como reactivo biológico, para investigar la influencia de la desipramina sobre el efecto inhibidor de la MAO de la tranilcipromina. Escogimos esta estructura porque debido a su profusa inervación simpática, posee una proporción sustancial de actividad MAO intraneuronal (IVERSEN y cols., 1968). Si en estas condiciones experimentales, la desipramina inhibía la captación intraneuronal de la tranilcipromina, la inhibición enzimática sería menor que la obtenida en los animales tratados únicamente con tranilcipromina. En este trabajo se recogen los resultados obtenidos.

MATERIAL Y MÉTODOS. — Todas las experiencias se han llevado a cabo en ratas Sprague-Dawley procedentes de nuestro estabulario y de un peso comprendido entre 250 y 300 gramos. Los animales se sacrificaron por decapitación y ambos conductos deferentes se extrajeron inmediatamente y se analizaron, o bien, se congelaron para ser analizados posteriormente. En total se emplearon 46 animales. La actividad MAO se determinó siguiendo el método de KRAJL (1965) que se basa en la aparición de 4-hidroxiquinolina que se forma por la ciclación espontánea del aldehído intermedio, formado por la desaminación oxidativa de la quinuramina. La actividad viene expresada en micromoles de 4-hidroxiquinolina formada por gramo de tejido y por hora a 37° C,

con aire como fase gaseosa. Los animales se distribuyeron en cinco lotes, uno, de control y cuatro, que se sometieron a tratamiento. A estos cuatro lotes se les administró tranilcipromina (5 mg/Kg) por vía intraperitoneal. En tres de ellos, 30 minutos antes de la administración de tranilcipromina, se inyectó desipramina intraperitonealmente a dosis de 1, 2 y 4 mg/Kg respectivamente. La determinación encimática se realizó una hora después de la inyección de tranilcipromina. Se utilizaron las siguientes sustancias: clorhidrato de desipramina y sulfato de tranilcipromina. Las dosis indicadas se refieren siempre a las sales empleadas. La significación estadística entre dos medias se calculó siguiendo el método de la «t» de Student. Los parámetros estadísticos necesarios se obtuvieron con una programadora Hispano-Olivetti, modelo 101.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN. — Los resultados obtenidos vienen recogidos en la tabla I. Como puede observarse la administración de desipramina, a dosis de 1, 2 y 4 mg/Kg, 30 minutos antes de la administración de tranilcipromina no modificó en absoluto la acción inhibidora de la MAO de esta última en el tejido investigado. Desde un punto de vista estadístico solamente existe diferencia entre la actividad encimática de los animales controles y los sometidos a tratamiento con tranilcipromina. Sin embargo, no existe ninguna diferencia entre los lotes a los que se administró desipramina previamente y el lote al que sólo se le inyectó tranilcipromina.

Estos resultados confirman los obtenidos anteriormente por nosotros (CUENCA y cols., 1968a), siguiendo el método de BOGDANSKI y cols. (1957), que utiliza como sustrato la serotonina y la actividad encimática se basa en la desaparición de esta. El método de KRAJL (1965), utilizado en este trabajo es realmente más expresivo de la actividad MAO ya que como señalamos en el apartado correspondiente a material y métodos, se funda en la determinación de una sustancia (4-hidroxiquinolina) formada por intervención encimática de la MAO sobre la quinuramina. Los resultados obtenidos demuestran que la tranilcipromina ha ingresado en el espacio intraneuronal ya que de no ser así, la inhibición encimática obtenida en los animales tratados con desipramina debería ser menor. En efecto, como señalamos anteriormente el porcentaje de actividad MAO intraneuronal en el conducto deferente es una proporción sustancial de la actividad MAO total. Podría argumentarse que la entrada de la tranilcipromina al espacio intraneuronal, se lleva a cabo a través de un mecanismo diferente al que interviene en la captación de catecolaminas, por eso, la desipramina no la bloquea. En relación a esta posibilidad señalaremos que BRODIE y cols. (1968), demostraron que la administración de desipramina no prevenía la capta-

INFLUENCIA DE LA DESIPRAMINA (DMI) SOBRE LA INHIBICIÓN DE LA MAO PRODUCIDA POR LA TRANILCIPROMINA (TCP) EN EL CONDUCTO DEFERENTE DE LA RATA

TRATAMIENTO	$\mu\text{moles 4 HOQ/g/hr} +$ medias \pm E. S.	P	Actividad MAO
Controles	2,042 \pm 0,246 (10) *		100
TCP (5 mg/kg)	0,1263 \pm 0,009 (14) *	0,001	6,18
DMI (1 mg/kg) + TCP (5 mg/kg)	0,1216 \pm 0,009 (14) *	N. S.	5,95
DMI (2 mg/kg) + TCP (5 mg/kg)	0,1174 \pm 0,042 (4) *	N. S.	5,74
DMI (4 mg/kg) + TCP (5 mg/kg)	0,1105 \pm 0,031 (4) *	N. S.	5,41

+ Actividad MAO expresada en μmoles de 4-hidroxiquinolina formados por gramo de tejido por hora, con aire en la fase gaseosa, a 37°.

* Los valores expresados entre paréntesis indican el número de muestras de tejido analizadas.
 Todas las sustancias fueron administradas i. p.
 El tiempo transcurrido entre la administración de DMI y de TCP fue de 30 minutos.
 Las muestras de tejidos fueron analizadas 1 hora después de la TCP.

ción de otros agentes simpaticomiméticos indirectos, como la tiramina y anfetamina. No obstante, independientemente de que el proceso de captación de la tranilcipromina se realice a través de uno u otro mecanismo, nuestros resultados indican que no lo inhibe. Sin embargo, inhibe los efectos simpaticomiméticos indirectos de la tranilcipromina (CUENCA y cols., 1968a; CUENCA y cols., 1968b; CUENCA y cols., 1968c). Esta acción se debe posiblemente a una interferencia en el mecanismo de liberación de noradrenalina que produce la tranilcipromina y otros agentes simpaticomiméticos indirectos: tiramina, anfetamina, etcétera.

En *conclusión*, no puede afirmarse que esta acción intraneuronal de la desipramina sea también la causa del bloqueo de la recaptación de catecolaminas y de su manifiesta potenciación y también sería aventurado adscribirla al mecanismo responsable de la acción antidepresiva de la desipramina. No obstante, nuestros resultados constituyen una aportación más al conocimiento de las respuestas farmacológicas y bioquímicas de la desipramina.

Departamento de Farmacología y Terapéutica de la Facultad de Medicina de Cádiz. Centro Coordinador de Farmacología de Barcelona del Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de Barcelona

BIBLIOGRAFIA

- BICKEL, M. H., y BRODIE, B. B.: *Int. J. Neuropharmacol.*, 3, 611, 1964.
 BOGDANSKI, D. F., WEISSBACH, H., y UDENFRIEND, S.: *J. Neurochem.*, 1, 272, 1957.
 BRODIE, B. B., BICKEL, M. H., y SULSER, F.: *Med. Exp.* 5, 454, 1961.
 BRODIE, B. B., COSTA, E., GROPPETTI, A., y MATSUMOTO, C.: *Br. J. Pharmacol.*, 34, 648, 1968.
 CARLSON, A.: *Bayer-Symposium II* - Ed. Schuman, H. J. y Kronenberg, G. Springer-Verlag, pág. 223, 1970.
 CARLSON, A., y WALDECK, B.: *Pharm. Pharmacol.*, 17, 243, 1965.
 CREVELING, C. R., DALY, J., TOKUYAMA, T.: y WITKOP, B.: *Biochem. Pharmacol.*, 17, 65, 1968.
 CUENCA, E., LAPORTE, J., RIVERA, P., VALDECASAS, J. G., RODRÍGUEZ, L., y VALDECASAS, F. G.: *Neuropsychopharmacology*, VI, 270, 1968a.
 CUENCA, E., RIVERA, P., y VALDECASAS, F. G.: *Actas Soc. Esp. Cienc. Fisiol.*, 11, 21, 1968b.
 CUENCA, E., VALDECASAS, J. G., RIVERA, P., RODRÍGUEZ, L., LAPORTE, J., y VALDECASAS, F. G.: *Actas Soc. Esp. Cienc. Fisiol.*, 11, 17, 1968c.
 CUENCA, E., VALDECASAS, J. G., PUIG, M., y VALDECASAS, F. G.: *Actas Soc. Esp. Cienc. Fisiol.*, 11, 31, 1968d.
 DINGELL, J. V., SULSER, F., y GILLETTE, J. R.: *J. Pharmacol.*, 1943, 14, 1964.
 GARATTINI, S., GIACHETTI, A., JORDI, A., PIERI, L., y VALZELLI, L.: *J. Pharm. Pharmacol.*, 14, 509, 1962.
 GLOWINSKI, J., y AXELROD, J.: *Nature*, 204, 1.318, 1964.



BIBLIOTECA

- HAVLICEK, V., y SKLENOVSKY, A.: *Brain Res.*, 4, 345, 1967.
IVERSEN, L. L.: *J. Pharm. Pharmac.*, 17, 62, 1965.
IVERSEN, L. L., JARROT, B. y LANGER, S. Z.: *Brit. J. Pharmacol.*, 34, 693P, 1968.
JACOBSEN, E.: *Depression..* Ed. Davies, E. B., pág. 208, Cambridge University Press, 1959.
KRAJL, M.: *Biochem. Pharmacol.*, 14, 1683, 1965.
ROSENBLATT, S., CHANIEY, J. D., SOBOTKA, H. y KAUFMAN, M. R.: *J. Neurochem.*, 5, 172, 1960.
SULSER, F., WATTS, J., y BRODIE, B. B.: *Ann., N. Y. Acad. Sci.*, 96, 279, 1962.
TITUS, E. D., y SPIEGEL, H. E.: *Fed. Proc.*, 21, 179, 1965.
VAN ROSSUM, J.: *Actas IV Congreso Internacional de Psiquiatria*, pág. 2.129, Madrid, 1966.

