



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE PSICOLOGIA

ACTIVACION PROGRESIVA SEPTAL PRODUCIDA POR
LA IMPREGNACION DE UN ANTIDEPRESIVO
TRICICLICO (GLORIMIPRAMINA)

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
LICENCIADO EN PSICOLOGIA

P R E S E N T A:
VERONICA MA. DEL C. ALCALA HERRERA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCION	2
Depresión	2
Teoría del Origen de la Depresión	8
Historia de la Psicofarmacología	9
Antidepresivos	18
Clorimipramina	24
JUSTIFICACION E HIPOTESIS	28
MATERIAL Y METODO	31
RESULTADOS	36
DISCUSION Y CONCLUSIONES	48
APENDICE I	53
Neuroquímica de la Depresión	
APENDICE II	60
El Area Septal	
BIBLIOGRAFIA	64

RESUMEN.

La Clorimipramina es el derivado sintético clorarado del antidepresivo tricíclico denominado imipramina. a pesar de que se le describe con mayor potencia ansiolítica, con menos efectos colaterales y con más rápida acción terapéutica que la imipramina (Uriarte, 1983, Kessler, 1982, Geygi, 1984) la experiencia clínica demuestra que existen variaciones individuales en la respuesta al fármaco y que ambos compuestos ejercen su acción después de una administración prolongada.

El presente estudio describe la acción de la Clorimipramina sobre la descarga unitaria extracelular del área septal de la rata, se eligió esta área por que se le ha descrito como una zona de autoestimulación, relacionada con la percepción del placer, por lo tanto involucrada con la conducta emocional. Se formaron 3 grupos, uno de ellos con tratamiento el cual fué empleado como control; al segundo se le administraron 1.25 mg/kg de clorimipramina vía I/P/ como dosis única; el tercer grupo recibió 2.5 mg/kg del fármaco repartidas en dos dosis al día durante 45 días. Las ratas fueron inmovilizadas con etilcarbamida (uretano 100 mg/100 g) y los registros fueron obtenidos por medio de electrodos metálicos afilados electrolíticamente.

La frecuencia promedio del grupo control fué baja (2.88 c/seg) con la administración aguda hubo un aumento en la frecuencia de descarga (4.31 c/seg). Cuando el fármaco fué administrado crónicamente produjo un aumento paulatino de la frecuencia de disparo del núcleo septal laterodorsal, mientras que en el núcleo septal lateral intermedio el núcleo septal medio y la fimbria septalis el incremento fué menor.

Esto indica que la Clorimipramina aumenta la probabilidad de disparo de las áreas septales de la rata. Siendo en el núcleo septal laterodorsal donde la acción del fármaco ejerce mayor efecto, ya que alrededor del día 20 se observa un aumento que no se presenta en las demás áreas registradas, siendo en este período (2 a 3 semanas) cuando los antidepresivos tricicliclos ejercen efectos terapéuticos. Por lo que se concluye que el tratamiento crónico tiene un efecto diferente a la acción aguda.

INTRODUCCION.

¿Que es la depresión?

La depresión es una alteración de la vida psíquica que afecta al humor orientándolo hacia la tristeza y el dolor moral.

Es difícil dar una definición adecuada de lo que es la depresión, ya que este término se ha empleado en diversos sentidos para describir un estado de ánimo, como un síntoma, como un síndrome o para designar un grupo específico de enfermedades. La designación tan variada de este término nos obliga a hacer una diferencia significativa, pues en esta tesis al referirnos a la depresión lo hacemos considerándola como entidad nosológica y no como un estado anímico cotidiano (emoción), el cual es común pero no es una perturbación patológica.

La depresión es una de las afecciones de las cuales se quejan más los pacientes psiquiátricos, se calcula que en la población existen entre un 3% y un 10% de pacientes que presentan algún tipo de depresión, siendo la depresión larvada una de las más frecuentes (Uriarte, 1983).

A la depresión se le diagnostica con facilidad cuando se presenta como malestar principal, pero suele suceder con mucha frecuencia que una gran cantidad de síntomas somáticos enmascaran el padecimiento real, por lo que es tratada durante largos períodos de tiempo sin obtener resultados favorables. La sintomatología, por lo tanto, juega un papel importante en el diagnóstico de este padecimiento, pero ésta suele ser muy variada y extensa, aunque en esencia sigan siendo los mismos síntomas, sólo cambiando en el grado en que se puedan presentar y las combinaciones de los mismos, ya que dependerá de la forma de reaccionar del individuo. Gillespie en 1929 menciona: "el grado de la depresión se halla en proporción directa con las frustraciones y recompensas del medio ambiente", llamándole a este fenómeno "de reactividad". Por estas razones sólo

vamos a enumerar la sintomatología general, característica de un paciente deprimido. Al referirnos a los tipos específicos en los cuales ha sido clasificada la depresión, se darán más detalles sobre la sintomatología. Luego entonces, se considera que los siguientes aspectos de la conducta emocional se alteran en la depresión:

1.- Estado de Animo.

Tristeza, insatisfacción, abatimiento, llanto, angustia.

2.- Pensamiento.

Pesimismo, ideas de culpabilidad, autoacusación, pérdida de interés y motivación, disminución de la eficacia y de la concentración, se siente rechazado. se pierde la iniciativa.

3.- Aspecto.

Negligencia en el aspecto personal, retardo psicomotor o inmovilidad, agitación, fatiga, inhibición.

4.- Somáticos.

Perdida del apetito, pérdida de peso, estreñimiento, sueño poco profundo, dolores y males, alteraciones de la menstruación, pérdida de la libido, cefaleas, problemas gastricos.

También es común que aparezcan:

a) Rasgos de Ansiedad;

Angustia, sudoración, agitación, mal humor.

b) Conducta Suicida;

Pensamientos, amenazas e intentos.

FORMAS DE DEPRESION:

Depresión Reactiva

En este tipo de depresiones, una de las características más importantes es que el sujeto tiene consciencia del trastorno del que padece. En este caso la acción de una influencia (noxa) externa o interna, provoca una respuesta que no guarda paralelismo con la noxa. Se habla por lo tanto de una depresión patológica, cuando por su intensidad, duración o contenido, la depresión ya no puede explicarse por un motivo razonable. Los antidepressivos tricíclicos han sido utilizados en este tipo de cuadros, con resultados poco satisfactorios, algunos terapeutas los han empleado como apoyo en la psicoterapia, ya que hace más accesible el diálogo con el paciente.

Depresión por Agotamiento.

Kielholz fue quien hizo esta subdivisión y se entiende por tal afección la culminación de un cuadro depresivo provocado por tensiones emocionales de larga duración. La sintomatología característica es la exagerada consciencia de responsabilidad, pedantería, excesiva meticulosidad, amor propio y ética escrupulosas, a menudo en conexión con incapacidad de comunicación afectiva. La causa posible de este padecimiento, es la interrupción de la sobrecarga emocional afectiva intensa que se había prolongado en ocasiones durante años. También es conocida como depresión por relajación.

Depresión Neurotica

Kielholz (Geygi, 1970) considera a la depresión neurotica como un trastorno psíquico condicionado total o parcialmente por conflictos reprimidos y encapsulados que ocasionalmente o persistentemente se desarrolla con una sintomatología de predominio depresivo. La sintomatología característica de este padecimiento es una evidente plasticidad, la conducta del enfermo es lábil e intensamente dependiente del mundo que le rodea, a menudo se presenta irritabilidad, descontento, agresividad latente demanda de afectividad de los demás, debilidad,

incapacidad o retraimiento. Como es cotidiano encontrar en este tipo de enfermos, la sintomatología es variable e inestable, suelen mostrar trastornos somáticos.

Depresión del Exito.

La suele padecer aquella persona que ha dedicado gran parte de su tiempo a una tarea determinada y a la cual le ha invertido su energía física y mental en forma exagerada. después de lo cual cae en un cuadro depresivo..

Depresión Endógena.

Como se nombre lo indica, son aquellas depresiones - que tienen un origen biológico, el empleo de los antidepresivos son la evidencia máxima del funcionamiento de éstos sobre el sistema nervioso y de la existencia de un sustrato psicofisiológico en la depresión.

Depresión Involutiva.

Este cuadro depresivo se presenta en el período de vida comprendido entre los 45 a los 55 años. época en que la mujer llega a la menopausia, con una diversidad de trastornos y en el hombre aunque los cambios endócrinos no son bien conocidos, es en este período cuando deja de llevar el ritmo de actividad acostumbrado (jubilación, comienzan a presentarse enfermedades que jamás se habían padecido, etc.)

Este concepto no ha sido adecuadamente definido, por que puede atribuirse a una depresión endógena por presentar-- algunas fases tardías. Las características sintomatológicas - son de tinte paranoide, este es, sentimientos de ruina, daño, persecución, así como también hipocondria, que suele provocar confusiones en el diagnóstico por su semejanza con la esquizofrenia.

Depresión Crónica

Este tipo de pacientes experimentan esta enfermedad durante largos períodos. La sintomatología sigue siendo la misma. El tratamiento con antidepresivos tricíclicos es prometedor, pues las mejoras son evidentes y permiten la eliminación de los electrochoques.

Depresiones Larvadas.

En los últimos años son cada vez más los individuos de edad madura y avanzada, sobre todo entre los 45 y 55 años, que acuden al médico quejándose de trastornos de instauración lenta o repentina, que al principio puede manifestarse en la esfera somática. Las molestias típicas son: insomnio, trastornos abdominales, molestias de micción, prurito, pérdida del apetito, nerviosismo, diarrea, colon irritable, ardor gástrico, cefaleas, fatiga, vértigo, trastornos menstruales, pérdida la libido y de la potencia, taquicardia intermitente, opresión torácica, náusea, vomito, molestias pélvicas y, una serie de trastornos más que provocas que a menudo se confunda con otro tipo de enfermedades, solamente con un exámen minucioso de la sintomatología depresiva podrá revelarnos la enfermedad real del paciente. Los resultados con antidepresivos han sido favorables.

Depresiones Orgánicas.

Esta clasificación se refiere a aquellos pacientes que presentan algún trastorno afectivo de naturaleza orgánica como las demencias seniles, en la parálisis progresiva, en la epilipsia etc.

Depresión Sintomática.

Es un cuadro depresivo que acompaña a menudoa enfermedades (no asociada a trastornos del sistema nervioso) como ciertos estados infecciosos o postinfecciosos, a algunos traumas craneanos y tumores endocraneanos, cancer, deabetes, entre otras. Se ha tratado con antidepresivos tricíclicos -- en la mayoría de los casos se han obtenido buenos resultados.

Psicosis Maníaco-Depresiva.

En 1896 Emil Kreapellin dió el nombre de locura maniaco-depresiva a esta alteración patológica (Mendels, 1977). Este autor observó la periodicidad y el desenlace favorable de las etapas de efecto anormal que parecían oponerse y concluyó que eran de un mismo proceso patológico cuya causa era fisiológica. Muchos pacientes sólo presentan reacciones depresivas

recurrentes sin fase de excitación, algunos otros presentan sólo la exaltación, pero también aparecen los dos procesos unidos, por lo que actualmente se ha hecho una subclasificación, en el que se encuentra el tipo maníaco, el depresivo y el maníaco-depresivo (conocido también como depresión bipolar). En los estados maníacos el tratamiento con antidepresivos tricíclicos carece de importancia, ya que en estos casos el litio da buenos resultados, pero en los padecimientos bipolares los antidepresivos tricíclicos son apropiados.

Se ha tratado de hacer otras clasificaciones en base a puntajes de escalas que miden depresión, en relación con los metabolitos de algunas aminas, pero ninguno ha tenido éxito. por ejemplo, Abou-Salem en 1983 hizo una correlación entre la respuesta a las diferentes terapias antidepresivas y el tipo de depresión. Utilizando la escala de diagnóstico Newcastle fueron clasificados los estados depresivos dependiendo el puntaje obtenido (0-3;4-8,9-12). Se obtuvo con la terapia electroconvulsiva y con la administración de antidepresivos tricíclicos (entre ellos la clorimipramina) durante 4 semanas una relación curvilínea con los puntajes de Newcastle. Pacientes con puntajes medios(4-8) mostraron resultados significativamente más altos que los otros dos grupos (0-3;9-12). En cambio con la administración de carbonato de litio la correlación fué lineal con los puntajes de Newcastle. Estos investigadores concluyen que las diferencias en la respuesta a las distintas terapias antidepresivas reflejan lo heterogéneo que son los pacientes que sufren esta enfermedad afectiva.

TEORIA DEL ORIGEN DE LA DEPRESION.

La genesis de la depresión no ha sido totalmente esclarecida, cada tendencia da una explicación en base a sus principios La escuela psicoanalista tiene a su vez una variedad de interpretaciones que suelen ser en algunos casos muy complicadas y poco convincentes.

Abraham en 1911 (referido por Mendels, 1977) llevó a cabo el primer intento de dar una interpretación con respecto a la diferencia entre un sujeto deprimido, a un sujeto que tiene una pesadumbre (a lo que llaman duelo) y dice: mientras que un paciente depresivo se halla dominado por sus sentimientos de pérdida, culpa o baja autoestimación, el sujeto que lleva duelo está sólo constantemente preocupado por la pérdida de alguien Freud, considera que es evidente la pérdida de un objeto amado, esto no significa la necesaria muerte de una persona querida. Otros autores (Klein, 1948, Benedek, 1956) atribuyen el estado depresivo, a conflictos en los primeros años de vida, relacionados con la atención materna.

Kolb (1978) menciona que las raíces de la depresión se encuentran en la culpa inconsciente que surge de la dificultades interpersonales, posiblemente en un tipo de ambivalencia inconsciente y hostilidad dirigidos hacia personas que representan devoción forzada o autoridad (como lo sería la madre) y hacia personas de quienes depende la propia seguridad.

Por otro lado, se encuentran las concepciones biológicas sobre la depresión y se apoyan en el reciente empleo de psicofármacos, en las que el papel más importante recae sobre las aminas biógenas. Todos los antidepresivos: los tricíclicos los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) el carbonato de lítio y las anfetaminas actúan sobre la noradrenalina, serotonina y dopamina que como ya se sabe están involucradas en el funcionamiento del sistema nervioso.

HISTORIA DE LA PSICOFARMACOLOGIA.

Un psicofármaco es una droga que actúa específica-- mente sobre el sistema nervioso, es utilizada especialmente en el tratamiento de trastornos mentales.

El concepto de psicofármaco es muy reciente, empezó a usarse en los años 50's, pues fué en esta década que se de sarrollaron una serie de fármacos que vinieron a revolucionar a la psiquiatría. Los psicofármacos se dividen, para mayor - cmprensión, dependiendo de su acción sobre el sistema nervio- so, existen por un lado, aquellos que alteran la conducta y el proceso anatomo-funcional realcionado con el pensamiento, y por otro lado, aquellos fármacos que lo "normalizan". De esta for ma, si nos remontamos varios años tras, nos percatamos del uso de gran número de sustancias que alteran la conducta.

Se han empleado esta sustancias por diferentes civi lizaciones, en las ceremonias mágico-religiosas, para modificar el proceso anatómico-funcional que se relaicono con el pensa- meinto de paciente y/o el abrujo (o sacerdote). Unas de las - drogas más empleadas es el cáñamo o Cannabis Sativa (antes cla sificado Cannabis Indico). Todas las partes de la planta tienen propiedades psicoactivas pero la mayor concentración de estas se encuentra en la flor y en las hojas. La resina del cáñamo se le conoce con el nombre de hashish, nombre que se le da en Africa, en el lejano Oriente se le llama chagas. Otros nombres que le dan son bhang, ganja, en México y Estados Unidos se le denomina mariguana. Aunque puede desarrollarse en cualquier zona de clima templado, se le puede encontrar en Africa, en la In- dia, en el Medio Oriente, en parte de Estados Unidos y muy es pecialmente en México, siendo ésta la droga más consumida. -- Puede ser ingerida, ya sea en té, como condimento de ensaladas pastillas, dulces, siendo la forma más común el fumarla conjun tamente con tabaco o sola. Su acción dependerá de la forma en que sea ingerida, comienza a sentirse el efecto de 15 a 30 mi- nutos después de la administración, durando estos 2 o 4 horas. En México se le dan popularmente a la mariguana más de 50 so-

brenombres, entre los que podemos encontrar más usualmente: mata, café grifa, yerba, la verde, juanita, diosa verde, pasto - mari, mary jane, oro verde etc. y a los usuarios: grifo, moto, mariguano, pasado, macizo, tronado, cruzeto, conectado, trole, quemador, atizado y un sin fin de nombres. Con esto se puede constatar el uso tan difundido en nuestro país.

Según Norman Taylor, fué bien conocida en China, en el imperio de Shen Neng, cuyo libro de farmacia se escribió en el año 2737 antes de Cristo (Niето, 1984). En aquella época - el efecto de la mariguana estaba rodiada de misterio, la forma con la cual provocaba felicidad era tomada de mala manera. A los preparados de este fármaco se le llaman en China "mensajeros del placer" y "liberadores del pecado".

Marco Polo refiere en sus viajes por Persia que Hasan-i-Sabbah convertía en fanáticos seguidores a jóvenes a los cuales proporcionaba hashish, influyendo de esta forma para que asesinara a sujetos no gratos, se cree que de ahí proviene la palabra asesino (Niето, 1984) Por otro lado Napoleón cuando invadió Egipto, sus tropas presentaban indisciplina por el consumo de kif o mariguana, lo que hacía la prohibición de la droga y fué en esta época que se difundió en París.

Fué en siglo XIX cuando, en el famoso psiquiátrico de París, Charenton, donde uno de los más prestigiados psiquiatras, Esquirol, llevó a cabo una investigación sobre la marihuana. Conjuntamente con uno de sus colaboradores, Moreau, y un grupo de médicos, ingirieron hashish, haciendo después una reseña de las conductas y alteraciones psicopatológicas y comparandolo con alteraciones mentales clínicas, siendo este el primer estudio científico sobre psicosis experimental, los resultados fueron publicados en Paris en 1845 bajo el título "Du Hachisch et de l'alunation mental. Etudes psychologiques".

Otro tipo de alucinógenos que han utilizado los hombres desde la antigüedad son los hongos, entre los que podemos contar a la Amanita muscaria o agárico de las moscas. Este hongo se deriva de la familia de las amanitáceas, siendo estas muy venenosas en su mayoría, la amanita muscaria es muy tóxi-

ca, pero no mortal, sólo cuando es administrada en cantidades elevadas, se ha descrito que aproximadamente el 5% de los casos de intoxicación pueden ser letales (Historia Natural, 1972) el principio activo es el muscimol, que actúa sobre el sistema nervioso provocando alucinaciones. Este hongo ha sido utilizado en ritos religiosos aproximadamente 3000 años antes de Cristo, por pobladores del Río Indo a lo que ellos llamaban Soma, en el Reg Veda se describe, que en las ceremonias se bebían la orina de los intoxicados para embriagarse de nuevo ya que el principio activo de este hongo, se elimina sin alteración y provoca alucinaciones a los sujetos que la ingieren. También se conoce que fué utilizado en Siberia en el año de 1730 aproximadamente, para estimular a los sujetos asistentes a orgías (Niéto, 1984). Schiedeberg aisló la muscarina del hongo y conjuntamente con Koppe hicieron en 1869 el primer estudio farmacológico (Goodman, 1980).

Otro hongo que también ha sido empleado es el parásito de las mieses y del centeno, conocido como cornezuelo o ergot, al igual que el amanita muscaria produce alucinaciones. Como todos estos compuestos es utilizado en ceremonias religiosas, en Grecia hay testimonios de su empleo. En la historia se han descrito, en Europa y el Oriente, casos de intoxicaciones masivas por la ingestión de pan de centeno y otras cereales. Stoll aisló la substancia activa que llamó ergotina, conjuntamente con Hoffman (1959) aislaron otros compuestos, y un día al trabajar en su laboratorio con una de las substancias que sintetizó (en este caso LSD), en forma accidental inhaló el polvo provocando los efectos alucinógenos y enervantes (Thomsom, 1980). No es raro encontrar en México que los hongos han formado parte de su más remota historia, en las ceremonias religiosas, han sido extensamente utilizados, los aztecas provocaban un estado enervante en sus víctimas al sacrificio o a los sacerdotes que las efectuaban, estos hongos han sido citados en las crónicas españolas con el nombre de Teonanacatl, para referirse al hongo

"magico" mexicano y sus efectos son los característicos al los que Hofmann describió (LSD, fenciclidina). Este hongo a diferencia de los descritos anteriormente no es microscópico.

El LSD existe en diversas preparaciones como líquido (que es incoloro, inodoro e insaboro) en forma de polvo de coloración blanquesina, se puede encontrar también dentro de tabletas o capsulas. El transporte oculto de este compuesto es muy variado como en terrones de azaúcar, caramelos, bebidas, pues una dosis muy pequeña basta para producir los efectos alucinógenos (algunos microhongos) estos efectos comienzan a presentarse de 30 a 45 minutos, aumentando gradualmente hasta alcanzar el punto máximo a las 4 o 5 horas, la duración del efecto es aproximadamente de 8 a 10 horas.

El peyote es un cactus que crece en el Sur de Estados Unidos y en zonas desérticas de México y parte de Oaxaca, su compuesto activo es la mezcalina se obtiene de los capullos del cactus, estos pueden masticarse o pueden ser molidas hasta convertirlas en polvo. En la antigüedad fué empleada al igual que los demás compuestos, para eventos religiosos, bien conocido en México con el nombre de peyotl por los aztecas. Es una sustancia muy potente y peligrosa, al igual que el LSD. El psiquiatra alemán K. Beringer hizo estudios sobre el peyote en la clínica de Heidelberg en 1927, encontrando las semejanzas y diferencias entre los efectos psicológicos que provoca la mezcalina y la psicopatología de la esquizofrenia, estas experiencias fueron publicadas en un libro.

Ya hemos revisado aquellas sustancias que alteran el funcionamiento del proceso anatomo-funcional que esta relacionado con el pensamiento del individuo, ahora haremos un repaso a los compuestos que "lo normalizan".

Es difícil encontrar desde cuando se han empleado los fármacos como medicamentos. Hay datos que mencionan que en Grecia, ocho siglos antes de Hipócrates, vivió un pastor llamado Melampo, famoso por sus curaciones. Se cuenta que las hijas de Proteo (rey de Argos), habían emloquecido por no benerar a Dió

nisio y robar oro del altar de la Diosa Hera, por lo que vagaban por el campo mugiendo, pues habían sido convertidas en vacas. Melampo, fué llamado por Proteo para que curase a sus hijas. Su remedio fué bañarlas en las fuentes de Arcadia logrando así su curación (Nieto, 1984).

Hipócrates, conocido en la actualidad como "El padre de la medicina", recomendaba que fueran los mismos sujetos afectados a recoger el eléboro, a la región del monte Parnaso en donde había una gran variedad de esta planta. El eléboro es una planta herbácea perenne, muy difundida en Europa Meridional y llamada también "rosa de navidad". La eleborina es su principio activo, tiene propiedades cardiotónicas pero es muy irritante para el aparato digestivo. Otra planta que empleó Hipócrates, fué la mandrágora, para tratar la melancolía.

Una planta que sí parecía tener propiedades antipsicóticas fué la Rauwolfia Serpentina, planta originaria de la India y de Malasia. Su uso en la India como medicamento contra el insomnio, la demencia, la hipertensión y la mordedura de víbora (la cobra) (Goodman, 1980), picadura de insectos, epilepsia, disentería, fiebre y sobre todo, la locura (Nieto, 1984). Existen antecedentes del empleo de la rauwolfia en el libro sagrado de la India, el Ayur Veda, es conocida con el nombre de sarpagandha, en sanscrito, chota-chand o chandrika en indio y, - pagla-kadawa (que cura la locura) en el dialecto de Beliar (Nieto, 1984).

Plumier, botánico francés, le dió el nombre de Rauwolfia serpentina, en 1703, en honor al Dr. Leonhard Rauwolf, que no tuvo que ver en lo absoluto con el descubrimiento y conocimiento de dicha planta, según Goodman (1980). El Dr. Nieto (1983) menciona en su artículo, que el Dr. Rauwolf hizo en el siglo XVI un herbáreo que aún se conserva en la Universidad de Leyden. En 1931, se hizo la primera publicación formal sobre esta planta, por los médicos hindúes Sen y Bose, que hicieron

una descripción basta, de los efectos hipotensores y antipsicóticos. En aquel entonces, también hicieron un llamado a todos los médicos para que se interesaran en el estudio de esta droga, pero este llamado no fué escuchado, si se hubiese tomado en consideración esta propuesta, la psicofarmacología hubiera comenzado 20 años antes. Sólo en la India se dignó estudiar esta planta, pero no enfocada al efecto sobre la locura, sino sobre la hipotensión. En 1952, Schittler y Meller aislaron en forma pura la reserpina, compuesto activo de la rauwolfia. Hasta 1954, Kleine informó que dicha planta era útil en el tratamiento de pacientes psicóticos, descubriendo además su efecto sobre las aminas biógenas.

Otro gran descubrimiento lo llevó a cabo el químico Charpertier que en 1952, sintetizó la sustancia 4560 RP o cloropromacina, un derivado de la fenotiazina, Laborit describió que esta sustancia provocaba la tendencia a dormir y carencia de interés, tranquilidad y sedación, a este efecto le llamó lobotomía farmacológica. Este avance, provocó interés en los investigadores para seguir con el estudio de este tipo de compuestos, para el tratamiento de pacientes esquizofrénicos. Por lo que una serie de antipsicóticos salieron al mercado, como lo son el haloperidol (derivado de butirofenonas), los derivados de los tioxanteneos y benzoquinolizina, que a su vez producían efectos parkinsonicos. Los antipsicóticos hicieron que la psiquiatría avanzara a pasos enormes, pero aún había otro tipo de pacientes psiquiátricos que se quejaban de estados depresivos profundos.

La historia de la farmacología de los estados depresivos es tan antigua como la humanidad, ya en la Iliada, Homero hace mención de un cuadro depresivo, en la Odisea explica como tratarlo.

El tratamiento moderno de los síndromes depresivos, comenzaron con la aplicación de electrochoques, que perduró como tratamiento único durante 20 años, en ocasiones se utiliza actualmente, en la terapia de pacientes en depresión profunda con tendencias suicidas.

Pero no fué hasta la década de los 50's que se dió inicio al moderno tratamiento de la depresión por medio de los psicofármacos. Desarrollandose una serie de medicamentos, los cuales actúan de diferente manera dando una solución al problema. Se han probado y utilizado otros medicamentos pero no se han difundido por no ejercer un resultado más eficaz que los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO's).

Uno de ellos es el Carbonato de Litio, este fué descubierto por Cade en 1949, obteniendo resultados sobre la manía. En la práctica clínica es utilizado como antimaníaco, pues administrado conjuntamente con un antidepresivo tricíclico o con un neuroléptico (en el caso de psicosis maníaco-depresiva ya sea monopolar o bipolar, o psicosis equizofrénica, respectivamente), actúan potenciando los efectos del fármaco suministrado. En América el litio fué introducido por el Dr. Nieto en el año de 1960 y comunicado por primera vez en 1963. Representando otro gran paso en el tratamiento de trastornos afectivo (Nieto, 1984).

En el año de 1951, se descubrió la isoniacida y su derivado iproniacida, aplicandose en el tratamiento de pacientes tuberculosos. Las observaciones sobre la elevación del estado de ánimo en estos pacientes fué múltiple. Zeller y col. (1952) descubrieron que la iproniacida inhibe a la enzima monoaminoxidasa (MAO). Por su efecto tóxico sobre el hígado fué retirada del tratamiento de pacientes tuberculosos.

Fué hasta 1957, que Klein introdujo la iproniacida como antidepresivo, después de haber llevado a cabo una serie de investigaciones conjuntamente con las elaboradas por Crane. Rápidamente se empezó a recabar los éxitos obtenidos en pacientes con depresión psicótica, los cuales estaban internos y en pacientes de consulta externa, con algún tipo de depresión -- neurótica. Después de algún tiempo, la iproniacida, la fenipracida fueron retiradas del mercado por sus efectos tóxicos. Pues se observó que provocaba hipertensión y cuadros de hepatotoxicidad, que acarreó el desuso de estos antidepresivos.

En esa misma época, Kuhn estaba trabajando con una -

substancia llamada imipramina, atribuyéndole una acción sedante e hipnótica. Pero su sorpresa fué mayor, al encontrar que era más benéfica en aquellos pacientes deprimidos y no en los que padecían psicosis agitada. Al obtener esta acción antidepresora, Kuhn administró imipramina a 50 pacientes con deferentes tipos de cuadros depresivos para comprobar sus efectos y concluyó que en las depresiones endógenas este fármaco era eficaz, en cambio en aquellas depresiones con hiperactividad, agitación y ansiedad, este compuesto empeoraba el cuadro (Goodman, 1980). En 1957 Kuhn difundió su primera publicación, siendo esta una de las más completas.

Los derivados de la imipramina, empezaron a aparecer, algunos se les atribuyen una acción más rápida, con menos efectos colinérgicos, pero a pesar de esto, la imipramina sigue siendo de los antidepresivos tricíclicos más empleados en la práctica clínica. El problema más grave con respecto a estos medicamentos, es el tiempo tan largo que se llevan para ejercer su acción terapéutica, pues tardan de 2 a 3 semanas en presentar respuestas favorables, esto para los pacientes depresivos puede ser de graves consecuencias.

Por último están aquellos fármacos que fueron empleados para el tratamiento de la ansiedad y la angustia. Uno de estos compuestos lo fué el opio. Parece ser que los antiguos Sumerios (400 años A.C. aproximadamente) conocían los efectos del opio, pues en su ideograma para la representación de la adormidera se utilizaba la palabra "bul" (gozo) más "gil" (planta). Pero una referencia más exacta proviene de los escritos de Teofastro en el siglo III A. C., en el que se menciona al juego de la adormidera. Opio en griego significa "jugo", este se obtiene de la cápsula de la adormidera. El sumo de este jugo se remonta a la civilización egipcia, quienes lo utilizaban como calmante para los niños, remedio para dolores y para algunos trastornos mentales (Uriarte, 1983). Fué llevada al Oriente por los mercaderes árabes que conocían bien sus efectos. En el siglo XVI en Europa ya se tenía conocimiento de los efectos terapéuticos, que hasta nuestros días tienen validez, en el siglo XVIII fumar

el opio en el Oriente se hizo muy popular, con graves consecuencias (Nieto, 1984).

Fué hasta 1803, que Serturmer aisló un alcaloide del opio al que llamó "morfina", refiriéndose a Morfeo dios del sueño. Así empezó a utilizarse en la terapéutica, conjuntamente con otros alcaloides aislados derivados de la morfina. Pero se presentó un grave problema, el control del opio y el invento de la aguja hipodérmica, condujo al abuso de la morfina, provocando graves trastornos de adicción en el mundo.

Otro ansiolítico es el meprobamato, que fé introducido por Berger en 1954, el cual fue muy utilizado hasta que se dieron cuenta de sus efectos nocivos (la habituación semejante a los opiáceos): Sternback en 1949 sintetizó la clordiazepoxido (una benzodiacepina) que también fue de gran ayuda en este tipo de padecimientos

ANTIDEPRESIVOS.

Un antidepresivo es un compuesto farmacológico que por sus cualidades psicoestimulantes, se emplea en gran escala para el tratamiento de la depresión. También conocidos como timoanaléptico, por elevar el estado de ánimo y el humor.

Su empleo es reciente, en la década de los 50's el descubrimiento de estas substancias abrió un gran camino para el tratamiento de la depresión. dando una visión psicobiológica de la patología de los cuadros depresivos.

Hay dos grandes familias de antidepresivos, por un lado están los inhibidores de la Monoaminoxidasa (IMAO's) y por el otro la generación de los antidepresivos tricíclicos (ADT), con su representante, la imipramina, quedando un pequeño subgrupo, que corresponde a los nuevos antidepresivos (trazodona, mianserín, nomifensina y otros).

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO's)

La monoaminoxidasa (MAO), es una enzima degradativa importante de varias aminas biógenas (noradrenalina, dopamina, serotonina), lo que induce a pensar que el consiguiente aumento de los niveles cerebrales de serotonina (5-HT) y noradrenalina (NA) pueden ser un efecto importante en su acción antidepresora. En este grupo se hallan la iproniácida, la nialamina, la fenelzina, el escardoxadol y la tranilcipromina. Los IMAO's, fueron los primeros antidepresivos que salieron a la venta, por lo tanto utilizados en gran escala a pesar de no conocer bien sus efectos colaterales.

Se han empleado principalmente para tratar la depresión y algunos estados de fobia y ansiedad. La acción más útil de estos antidepresivos, es elevar el estado de ánimo de este tipo de pacientes, en algunos casos se suele presentar respuestas hipomaniacas o maniacas que se manifiestan por agitación y locuacidad, éstas pueden ser debidas a que el fármaco actúa en el curso natural de la enfermedad o bien un efecto tóxico. El

efecto terapéutico de los IMAO's puede tardarse semanas para observar respuestas favorables (Goodman, 1980). Se ha encontrado que pacientes que responden mejor al tratamiento, son aquellos que se quejan de insomnio por la noche, sintiéndose mejorados en la mañana, o aquellos cuya personalidad no tiene manifestaciones psicopatológicas. Se ha encontrado que los IMAO's son efectivos bloqueadores del sueño REM, por lo que se han utilizado en la terapéutica de la narcolepsia.

En estudios referentes a la actividad enzimática - en pacientes depresivos y normales, no se han encontrado diferencias significativas. Es importante señalar que la mayoría de los estudios realizados, se han enfocado a encontrar las diferencias entre metabolismo de estas enzimas, en pacientes con diferentes tipos de trastornos afectivos.

Ahora bien, la MAO se aloja en la mitocondria de la célula y se han descrito dos o más tipos de MAO mitocondrial, la MAO tipo A y la tipo B, que fueron identificadas por Johnston (1968), demostrando diferentes sensibilidades a la inhibición en el cerebro de la rata (referido por Gershon, 1982). Las proporciones de MAO tipo A y B son variables, sin embargo la MAO plaquetaria humana es más o menos estable y parece que consiste solamente en la forma tipo B_a en sus sustratos y características inhibitorias. DE la actividad de la MAO plaquetaria es heredable por lo que es relativamente estable a los cambios que se producen y no está en relación con el estado clínico del enfermo (referido por Gershon, 1982). Los reportes de Landowski y cols (1975) encontraron que la MAO plaquetaria de sujetos con depresión bipolar, era inferior a la de los sujetos controles, aumentando a niveles semejantes después del tratamiento. También se han reportado otros efectos, que no han sido corroborados, pues son contradictorios, aunque en todos los estudios han encontrado a la MAO plaquetaria afectada en los trastornos afectivos, estos resultados no explican el significado de los cambios.

La absorción de estos medicamentos es fácil cuando se administra por vía oral, no se conoce con que rapidez comien

za a inhibir a la monoaminoxidasa. Se cree que la vida de los IMAO's en el cuerpo es muy corta, pero se piensa que es duradera su acción ya que la inactivación de la enzima es irreversible por lo que algunas manifestaciones colaterales se siguen presentando después de algunos días (Goodman, 1980).

En la actualidad su uso es limitado pues produce lesiones hepáticas después de una larga administración. Cuando es suministrada en cantidades tóxicas, puede ser letal, ya que actúa en el hígado, cerebro y aparato cardiovascular. Si ocurre una sobredosis, las manifestaciones se observan después de haber transcurrido horas (Goodman, 1980) ó hasta una semana después, aunque la respuesta terapéutica ocurra después de varias semanas. Los síntomas son: agitación, alucinaciones, hiperreflexia, hiperperxia, convulsione, taquicardia, dilatación pupilar, en algunos casos suelen presentarse crisis de hipertensión (Uriarte, 1983).

Antidepresivos Tricíclicos (ADT)

La imipramina que es el representante de los ADT, fué descubierta por Kuhn en 1957. A partir de entonces se han sintetizado una serie de derivados de la imipramina entre los que podemos contar la amitriptilina, la desimipramina, ampliamente estudiadas, la clorimipramina, la trimipramina.

Se ha encontrado que la administración de ADT a sujetos normales, trae como consecuencia una serie de trastornos antagónicos a los que se pensaría que podría provocar, por ser estos elevadores del estado de ánimo, los sujetos normales manifiestan somnolencia, tienden a estar tranquilos, la presión arterial disminuye un poco y sienten aturdimiento, también se presentan efectos colinérgicos como resequedad de boca, visión borrosa. Si continua la administración el cuadro empeora, sintiéndose inseguros, cansados, torpes, sentimientos de infelicidad, aumentando la ansiedad, en pruebas de ejecución su respuesta se ve empobrecida, hay problemas en la concentración y el pensamiento. Lo interesante es que en los sujetos depresivos estos actúan favorablemente, pero con una desventaja, deben transcurrir

de dos a tres semanas para que se manifiesten cambios favorables (Appleton, 1967, Uriarte, 1983, Lydiard, 1984, Klein y Davis, 1969). E por qué de este efecto no esta esclarecido. Pero aún en el paciente deprimido aparecen efectos colaterales semejantes a los que ocurren en poblaciones sanas que ingieren ADT. Se han tratado muchos tipos de padecimientos con ADT, desde - las típicas depresiones, hasta enuresis, pero en donde producen mayor efectividad ha sido en el tratamiento de depresiones endógenas, Klein y cols (1982), indican que la imipramina es útil en el tratamiento de pacientes fóbicos, Carey (1975), Hording (1973), Marshall (1975) y Wualter (1973) refieren el tratamiento de los paeintes fóbicos con clorimipramina, tanto oral como intravenoso y lo describen más efectivo que la imipramina, esto también ocurre en enfermedades obsesivas (referido por Klein y cols., 1982).

La administración de los ADT puede ser por via oral, que es la más común y por via intramuscular, ninguno de los dos métodos difiere en su efectividad y absorción, pero en algunas ocasiones suele presentarse la necesidad de utilizar algún tipo de administración específica. Las variaciones en el porcentaje de ADT absorbido depende de las diferencias individuales, por que el medicamento se metaboliza en diferente proporción en los órganos por los cuales pasa.

La mayoría de los estudios han tratado de determinar alguna correlación entre la acción antidepresora y la concentración del ADT en la sangre, pero los resultados han sido muy variados, en algunos casos totalmente opuestos, por ejemplo: en los estudios sobre las variaciones plasmáticas de los ADT señalan que esta variación puede ser de 10 a 20 veces en pacientes que ingirieron la misma dosis. La administración continua, trae como consecuencia, que los ADT se mantengan constantes en el plasma, pero esto no quiere decir que seran igualmente eficaces en diferentes personas. Una parte muy importante en el tratamiento, es la administración adecuada, esto es, que la dosis que se le da al paciente entre en el rango terapéutico a lo que los médicos llaman "ventana terapéutica", pues sino es así el tra-

tamiento no tendrá efecto.

La acción anticolinérgica de los ADT se describe con detalle en la revisión que se hace sobre clorimipramina, es importante destacar que hasta ahora no se ha podido diferenciar - cuales de estos síntomas son netamente colinérgicos y cuales son manifestaciones de los cuadros depresivos.

La interacción con otros medicamentos puede alterar más el tratamiento que los estímulos medio-ambientales, por los cambios que provocan en la concentración de ADT en el plasma, algunas de estas sustancias pueden ser los barbitúricos, las anfetaminas, los neurolépticos entre otros (Uriarte, 1983). Por último el mecanismo de acción se revisará con detalle en el apéndice "neuroquímica de la depresión", por ahora sólo indicaremos que los ADT bloquean la recaptura de noradrenalina (NA) y serotonina (5-HT).

Con respecto a los nuevos ADT (mianserina, nomifensina, trazodona, amoxapina entre otros), han sido poco estudiados en comparación con los ADT clásicos. Se ha descrito que tienden a acortar el tiempo en el cual producen beneficios por lo que acortan el riesgo de suicidio durante las fases críticas de la depresión (Davis y Vogel, 1981, Lydiard y Gelenberg, 1981). También se caracterizan por tener menos efectos colaterales, por lo que son óptimos para el tratamiento de depresiones en la edad avanzada.

La Amoxapina es un tricíclico derivado de la loxapina (un neuroléptico), marcado comercialmente como antipsicótico un antidepresivo eficaz (Kane, 1984). Estudios clínicos han demostrado que la amoxapina tiene una acción rápida, entre 4 y 7 días (Lydiard, 1984). Aparentemente este nuevo fármaco es un potente inhibidor de la recaptura de la NA, pero tiene efectos en otros sistemas como todos los fármacos. (Kane, 1984, Richelson, 1984).

La Nomifensina también es un potente bloqueador de la NA (Richelson, 1984), se le describe como agonista de la DA Y NA. Richelson (1984) menciona que la nomifensina es poco afín a los receptores muscarínicos. Se ha visto que tiene un buen efecto an

siolítico, no funciona en la enuresis infantil como los ADT - clásicos , pero da muy buenos resultados en la mayoría de las depresiones.

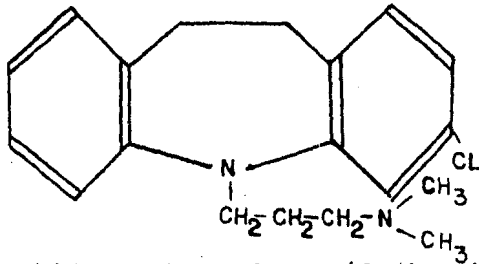
Al mianserin se le atribuye un efecto terapéutico semejante a los ADT conocidos y se le recomienda para las depresiones endógenas, larvadas, involutivas, para todas aquellas en las que los ADT han sido comprobados. Este fármaco no es un buen bloqueador de la recaptura de la NA, aunque se le ha encontrado la propiedad de tener mayor afinidad a los receptores Histamínicos, pero esto no nos explica adecuadamente su acción como antidepresivo (Richelson, 1984). Es útil en la ansiedad, tensión emocional, síntomas psicossomáticos y depresión de todo tipo, incluyendo melancolía involutiva (Uriarte, 1983).

Por último la trazodona es un medicamento que difiere totalmente a la estructura química de los ADT. Este compuesto es el primero de una verdadera "nueva generación de anti-depresivos". Según Riblet et al (1981) inhibe la recaptura de la serotonina, Glassman (1984) describe que la trazodona no bloquea la recaptura de la NA ni de la 5-HT como los clásicos antidepresivos, sino que con la administración crónica afecta los receptores de las dos aminas antes mencionadas. Richelson (1984) lo clasifica como un pésimo bloqueador de NA, mientras que es un buen bloqueador de los receptores adrenérgicos α_1 y α_2 .

Al igual que todos los antidepresivos antes descritos la respuesta terapéutica es más rápida e igual de eficaces que los ADT potentes (imipramina, amitriptilina, clorimipramina) y con pocos efectos colaterales.

CLORIMIPRAMINA

La Clorimipramina o Clomipramina, conocida comercialmente como Anafranil (Geygi, 1984), es un nuevo antidepresivo tricíclico compuesto por una imipramina incluyendo un átomo de cloro adherido a uno de sus anillos.



Fórmula® Clorhidrato de 3-cloro-5-(3-dimetilamino)-propil 10,11 dihidro- 5H-dibenzo (b,f) acepina.

Este antidepresivo fué elaborado para obtener una acción más intensa y rápida que la imipramina. Influye globalmente sobre el síndrome depresivo, en especial en la distimia, la impulsividad y la angustia. Los laboratorios que la elaboran indican que el efecto se instaura generalmente en la primera semana, siendo esto dudoso y con pocas pruebas, aunque los --nuevos antidepresivos fueron elaborados para obtener mejores resultados y menos efectos colaterales (Richelson, 1984).

Este medicamento actúa favorablemente en depresiones endógenas, neuróticas, involutivas, orgánicas, larvadas - (Geygi, 1984) en aquellos cuadros depresivos en los cuales la imipramina ya ha sido comprobada su acción. Se ha observado que la clorimipramina tiene mayor capacidad ansiolítica que la imipramina, pero no es muy grande la diferencia de este efecto (Uriarte, 1983). Aunque se ha empleado en pacientes con ansiedad fóbica y con enfermedades obsesivas, con buenos resultados (Klein y cols, 1982).

La aplicación intravenosa debe hacerse gota a gota, durante la cual se experimente una agradable sensación de somnolencia, esto se considera una acción sedante refleja (Geygi, 1984) la administración promedio-normal es de 50-75 mg, también se ha tratado a pacientes con medicación oral y los resul

han sido favorables (Uriarte, 1983). La administración durante el embarazo no es aconsejable. Antes de comenzar cualquier tratamiento se debe verificar la tensión arterial ya que se ha encontrado que los antidepresivos tricíclicos tienen efectos hipotensores y en especial la clorimipramina (Uriarte, 1983).

Se han descrito abundantes efectos colaterales de la imipramina, ya que los antidepresivos tricíclicos tienen una influencia semejante, en la literatura se ven reproducidas -- las descripciones de la sintomatología. En el siguiente cuadro se trata de hacer un resumen de los efectos más representativos.

Sistema Cardiovascular.

palpitaciones, vértigo, tendencias al colapso, descenso de la tensión arterial, hipotensión ortostática, taquicardia, arritmia.

Sistema Respiratorio.

son muy poco frecuentes. sequedad de la mucosa nasal y bucal, dificultades para respirar.

Trastornos Gastrointestinales.

nausea, vómito, estreñimiento, íleo paralítico, diarrea.

Cefaleas y Vertigos.

consistentes : en sopor, sensación de pesadez, son frecuentes las sensaciones de opresión en banda

Hipersecreción Sudoral.

en forma de sensaciones agudas de calor que se presentan en la zona facial o en la parte superior del cuerpo, en un 29% de pacientes.

Apetito y Peso Corporal.

el apetito se ve mejorado o normalizado conjuntamente con la pérdida de peso (Geygi, 1984) aunque otros autores describen una pérdida de peso (Uriarte, 1983) en algunos casos.

Trastornos de la Micción.

atonía vesical, disuria, oliguria, disminución de la excreción de orina (principalmente en ancianos de sexo

masculino).

Sexualidad.

puede presentarse impotencia, frigidez y pérdida de la libido en muy pocos casos (1%, Geygi, 1970)

Piel

se presenta prúrito, exantemas y fotosensibilidad.

Sistema Nervioso.

exalta los reflejos, parestesia, temblor, que se presenta por oscilaciones finas en algunos casos, el electroencefalograma se ve poco alterado (Geygi, 1970): se han presentado casos de crisis convulsivas, debido posiblemente a una predisposición del paciente.

Desenlaces Letales.

en la bibliografía se han descrito casos aislados, que posiblemente no pueden ser atribuidos a la causa única de la ingestión de ADT (Geygi, 1970).

La lista de efectos secundarios es muy larga, pero no se ha logrado establecer la diferencia entre los síntomas anticolinérgicos y las manifestaciones del síndrome depresivo. La terapéutica de los efectos secundarios se ha tratado con diversos métodos: reducción de la dosis, cambio de antidepresivo, combinación con otro tipo de fármaco y por lo general los efectos desaparecen a los pocos días de tratamiento.

No se debe administrar a sujetos con hipersensibilidad a los compuestos tricíclicos, glaucoma, tendencia a las convulsiones, insuficiencias cardíacas, infarto agudo del miocardio, hipertrofia prostática, cuando se están utilizando inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO's) y se comienza el tratamiento con IMAO's, es recomendable suspender el tratamiento y dejar pasar por lo menos 14 días.

La clorimipramina pertenece al grupo de antidepresivos de vida media-larga, pues la eliminación de este medicamento es de 23 horas aproximadamente (Richelson, 1984), este tipo de drogas se acumula en todo el cuerpo con varias dosis y se elimina lentamente.

Se ha observado que los ADT con una cadena terciaria bloquean la captación de serotonina (5-HT) en los cortes de cerebro (Aghajanian, 1982). Wang y Aghajanian (1977) trabajaron con clorimipramina aplicandola ya sea por iontoforesis a las células de la amígdala o por inyección intraperitoneal, esto provocando una potenciación de la inhibición producida por la estimulación del núcleo del rafe dorsalis. Ya desde 1969 Hoffer, colaborador de Bloom, encuentra que cuando la noradrenalina aplicada a las células de Purkinje por iontoforesis, tiene lugar una depresión uniforme y poderosa de las descargas (referido por Bloom, 1982) Bloom (1981) encuentra que el litio y la desmetilimipramina en dosis agudas produce el aumento de pausas largas que se observan durante la actividad espontánea de estas mismas células. Aunque en realidad este fenómeno no nos explica el efecto de los anti depresivos tricíclicos y por otra parte su acción puede diferir en otro sitio del cerebro.

Pocos han sido los trabajos llevados a cabo en México con la clorimipramina. En 1970 y 1971 el Dr. Hector Lara Tapia, realizó algunos estudios con pacientes depresivos del Servicio de Psiquiatría del Instituto Nacional de Neurología (SSA), -- siendo esta la muestra más grande que se ha estudiado en México con este fármaco. Los resultados fueron alentadores ya que el 82.88% de los casos respondieron adecuadamente, los efectos -- secundarios fueron bajos y el fármaco se toleró adecuadamente.

El mismo Dr. Lara ha realizado estudios con sujetos que padecían narcolepsia, obteniendo también respuestas favorables. Ya que varios autores (Klein y cols, 1984) describen a la clorimipramina como supresor de la fase REM del sueño, así como también que tiende a alargar la latencia del REM.

JUSTIFICACION E HIPOTESIS

La depresión es un estado complejo del organismo, en el cual el sistema nervioso central está involucrado en forma relevante. Desde hace unas décadas se ha considerado al sistema límbico como el responsable de la conducta emocional, relacionada con la autopreservción del organismo, la alimentación, lucha y fuga, con el apareamiento, procreación y cuidado de la cría. Pero pocos estudios han sido realizados en zonas de este sistema con respecto a la depresión. Por lo que es de sumo interés el estudio de las áreas que han sido descritas como zonas de placer o de autoestimulación, conocidos como los núcleos septales (Olds y cols., 1954)/ Por otro lado los antidepresivos, compuestos con la capacidad de elevar el estado de ánimo de los pacientes con depresiones endógenas principalmente, tampoco han sido estudiados sus efectos sobre estructuras del sistema límbico sino sobre células del cerebelo (Bloom, 1981) pero estos resultados no podrían explicar las enfermedades afectivas, ya que no son estructuras involucradas en la conducta emocional. Ya desde 1973 y 1976 Klein menciona que es posible encontrar en los pacientes depresivos una afección en la capacidad para experimentar placer o responder afectivamente a la expectación del placer, postulando con esto, una disfunción del centro del placer en el cerebro, y que es posible que los ADT tengan su efecto reparador en este centro (referido por Katz, 1982)

Los ADT son los más empleados actualmente en la práctica clínica, esto debido a su escasa hepatotoxicidad y por - provocas menos complicaciones cardiovasculares. Pero a pesar de ser más efectivos que los IMAO's, el problema clínico importante al iniciar el tratamiento es el retardo en la acción terapéutica del fármaco, que para los clásicos tricíclicos este atraso es de 2 a 3 semanas (Klein y Davis, 1969, Lydiard y cols, 1984, Appleton, 1967, Geygi, 1970, 1984) Esta latencia en el efecto benéfico del tratamiento es muy variable, no ha podido ser correlacionado con el tipo de depresión padecida, ni con

la metabolización del fármaco, por lo que es para los pacientes que sufren una fase depresiva crítica un riesgo latente de sui cidio. El tratar de encontrar alguna variable que pueda ser correlacionada con esta efecto retardado o esclarecer el mecanismo de acción puede ser un camino para descubrir la forma de acelerar este proceso.

Los estudios en animales y humanos cotidianamente - son con la administración aguda del fármaco, es obvio que esta información es escueta, pues si sabemos de antemano que los ADT tardan de 2 a 3 semanas en observar efectos, es imposible ver el efecto terapéutico con una sola dosis. Por lo que este estudio en el que se trabajó con la administración crónica del fármaco puede dar respuestas más sólidas sobre este problema.

El objetivo de este trabajo es por lo tanto, tratar de determinar el mecanismo de acción de un derivado de la imipramina (clorimipramina) con el análisis de registros unitarios extracelulares, obtenidos en estructuras límbicas, tomando como modelo los núcleos septales, que son estructuras conocidas en cuanto a su relación con la conducta emocional.

Es posible que los ADT actúen pues en aquellas áreas donde se presenta el fenómeno de autoestimulación, Sin querer hacer con esto, un estudio frenológico de esta área con respecto al sistema límbico, sino todo lo contrario, tomar en consideración las conexiones con la migdala y otras estructuras, que están involucradas en la regulación de las emociones, enriqueciendo el conocimiento sobre el mecanismo de acción de los antidepresivos y sobre la anatomo-fisiología de la depresión.

Durante un largo tiempo se creyó que la conducta só lo estaba relacionada con los efectos provocados por el medio ambiente, sin tomar en consideración a lo que Skinner llamo "la caja negra". Actualmente los psicólogos también se han dedicado al estudio del sistema nervioso (caja negra), pues es ahí donde es procesada toda la información que llega al organismo por lo que si esta no está funcionando adecuadamente, el estímulo

no es procesado correctamente y la respuesta, por lo tanto será defectuosa.

Este trabajo trata de encontrar la disfunción en una de las enfermedades afectivas que atacan a un porcentaje elevado de la población: la depresión.

Sabemos también que un gran número de conductas han sido estudiadas a través del empleo de fármacos, para el psicólogo el empleo de estos está vedado, pero no el conocimiento de la acción de estos, sobre la conducta y es sustrato anatómico-fisiológico que la sustenta. En suma el psicólogo debe conocer el funcionamiento del sistema nervioso para atacar adecuadamente los problemas que se le presenten en su trabajo profesional y esta tesis es una colaboración para adquirir dicho conocimiento.

MATERIAL Y METODO.

Sujetos.

Se utilizaron 46 ratas machos de la cepa Wistar, con un peso promedio de 300 gr, de 3 a 5 meses y con alimentación ad-libitum.

Fueron distribuidas en tres grupos: el grupo I estuvo constituido por 12 ratas controles; el segundo grupo estuvo integrado por siete ratas a las cuales se les administró una sola dosis del antidepressivo (1.25 mg/kg via i.p.), a este grupo se le denominó agudo; el tercer grupo estuvo compuesto por 27 ratas, a las cuales se les mantuvo en tratamiento de clorimipramina durante 45 días (administración crónica) con una dosis de 2.5 mg/kg via i.p. distribuidas en dos inyecciones al día, espaciadas por 12 horas (8-9AM y 20:00-21:00 hrs). Es importante hacer notar que los registros de las ratas fueron agudos en todas las situaciones, esto es que las ratas eran sacrificadas después del registro, en ningún caso fueron implantados los microelectrodos. Con tratamiento crónico nos referimos a que se hizo el registro de una rata con la administración de un solo día (2,5 mg/kg) siendo sacrificada, esto se repitió con otra rata con 2 días de tratamiento, y se repitió la secuencia con todas las ratas crónicas.

Intervención Quirúrgica.

Todas las ratas intervenidas quirúrgicamente fueron inmovilizadas con etilcarbamida (uretano 100 mg/100 gr) administrada intraperitonealmente.

En el caso del grupo control y del grupo con tratamiento crónico, se administró la dosis y se esperó un tiempo adecuado para que la rata quedase inmovilizada y comenzar la cirugía. En el grupo agudo, primeramente se administró 1.25 mg/kg de clorimipramina via i. p. y después de 30 minutos se le aplicó la solución de etilcarbamida para inmovilizarla y empezar la cirugía. Después de que la rata fué inmovilizada, se utilizó el aparato estereotáxico para fijar su cabeza y a continuación se realizó un trépano, tomando el bregma de la rata como

referencia y lateral al seno venoso sagital.

Registro Unitario

Después de terminada la cirugía y sin desmontar a la rata del aparato estereotáxico, se colocó en una caja faradizada, en donde se procedió a hacer todas las conexiones necesarias para el registro de la señal.

Se utilizaron microelectrodos de metal afilados electrolíticamente, estos fueron fabricados con una aguja de acero inoxidable, ya que esta se puede aguzar sumergiéndola de manera repetida en una solución ácida (HCL:40%) y al mismo tiempo se hace pasar corriente eléctrica a través de la aguja, después de este proceso se aísla con un barniz especial, por último se probó la resistencia de cada microelectrodo, siendo óptimos cuando esta era de 100Megaohms. El microelectrodo fué fijado en la torre del estereotáxico que está conectado al micromanipulador, por medio de este el electrodo es descendido 3 mm aproximadamente que corresponde a la localización de las áreas septales, de esta forma la preparación estaba lista para comenzar el registro.

La señal obtenida del electrodo se envió a un preamplificador (modelo Grass P-15) y se visualizó en un osciloscopio, simultáneamente la señal se monitoreo auditivamente. Se obtuvo una grabación en cinta magnética, con un contador electrónico digital se midió --en línea-- la frecuencia de disparo de la célula registrada, siendo la duración de los registros entre 2 y 3 horas.

Al dar por terminado el experimento se lesionó con corriente directa el último punto de registro con un estimulador (Grass modelo S-88) y se hizo una perfusión via cardíaca; finalmente el cerebro se colocó en formaldehído al 100% para análisis histológico, con una técnica rápida para visualizar electrodos fué hecho el análisis (Guzman-Flores y cols, 1958).

Análisis de Datos

Los datos después de ser vaciados a las hojas de frecuencia, fueron separados en cuatro grupos dependiendo la profundidad estereotáxica a la cual se encontró la célula. Así --

pues, cada situación (control, aguda y crónica) tenía un grupo de células registradas a diferentes profundidades (-HA: 2.1-3.0, -HB: 3.1-4.0, -HC: 4.1-5.0, -HD: 5.1-6.5), tomando como cero el contacto con la corteza cerebral (fig. 1). En particular, la situación crónica en la cual se registraron hasta 45 días de tratamiento, se dividió a su vez en 6 grupos (1-5, 6-10, 11-15, 16-20, 21-25, 26-45 días) para ver el efecto del fármaco a través del tiempo.

En este trabajo fué utilizado el Analisis Factorial de Varianza (ANOVA) ya que esta prueba estima la variación producida por los efectos de la variable independiente (tratamiento) sobre la variable dependiente (frecuencia de descarga del septum), en donde la variable independiente tiene dos o más niveles. Siendo óptima para este trabajo ya que se pudo obtener la evolución de la acción del fármaco en distintos sitios registrados. Por lo tanto, con esta prueba estadística, se pudo obtener la comparación de cada una de las situaciones (control, inyección aguda y crónica) a las diferentes profundidades estereotáxicas.

Por otro lado, esta prueba se aplicó a tres grupos de datos obtenidos de la información inicial, de la forma siguiente:

1.- Frecuencia Relativa:

Representa la frecuencia en ciclos por segundo obtenida en 50 segundos para cada célula, agrupadas tanto por la profundidad como por la situación a la que fueron expuestas.

2.- Frecuencia Absoluta:

Estos datos muestran la cantidad de descarga cuando la hay, esto es, se trabajó con los datos de la célula únicamente cuando se encontraba activa (descargando) y descartando el tiempo en que no hubo actividad (silencios), con un tiempo de analisis de 1 segundo.

3.- Silencios.

Representa el tiempo en el cual la célula no descargaba, se midió el número de veces que la célula permanecía sin disparar utilizando un tiempo de análisis de 1 segundo.

4.- Frecuencia Relativa Acumulada:

se refiere al número de disparos neurales obtenidos de un tiempo de análisis de 50 segundos, mientras que en la frecuencia relativa el tiempo de análisis fué de 1 seg (ver cuadros I y II respectivamente).

Se obtuvo la siguiente información a través de la prueba ANOVA ;

a) Tratamiento.

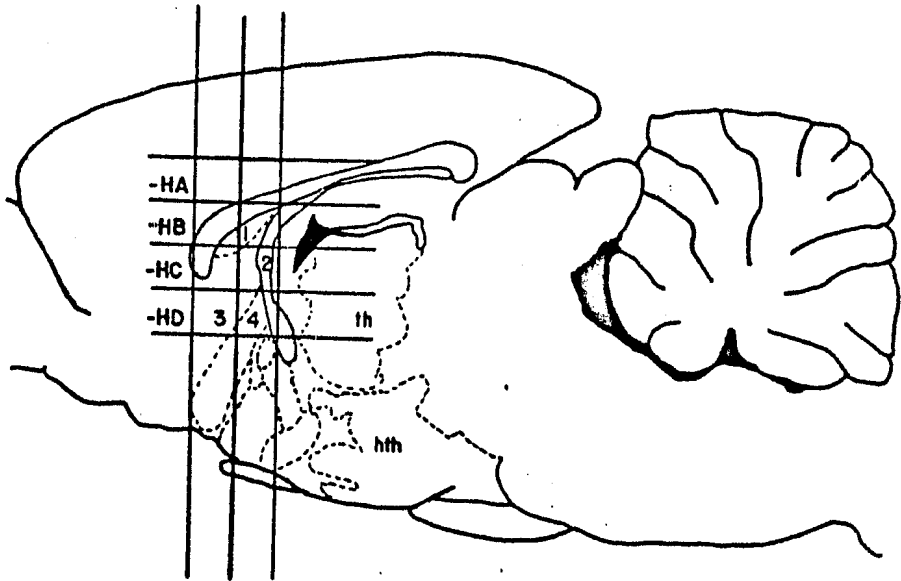
Los renglones de cada tabla nos proporcionan los resultados del suministro del antidepresivo durante 45 día.

b) Profundidad.

En las columnas (se refiere con una "c" en los cuadros) de cada cuadro se observa la acción del fármaco en las 4 profundidades registradas.

c) Interacción Tratamiento-profundidad.

En cada celda se encuentran los resultados de la interacción del tratamiento con la profundidad, esto es la acción del fármaco en las distintas profundidades a lo largo del tiempo.



- 1: n. sept. lat. dor.
- 2: n. sept. fimb.
- 3: n. sept. lat. int.
- 4: n. sept. med.

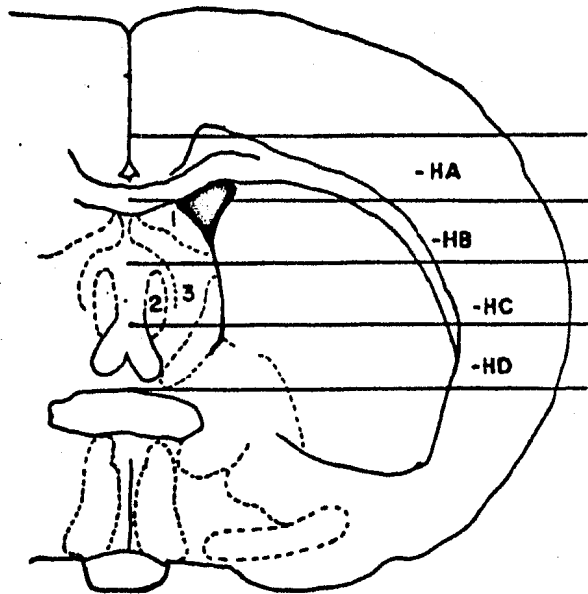


fig. 1 En la parte superior se muestra un corte sagital y en la inferior un conte transversal del cerebro de rata, en donde se señala las cuatro áreas en las cuales se registró y los núcleos septales que abarca.

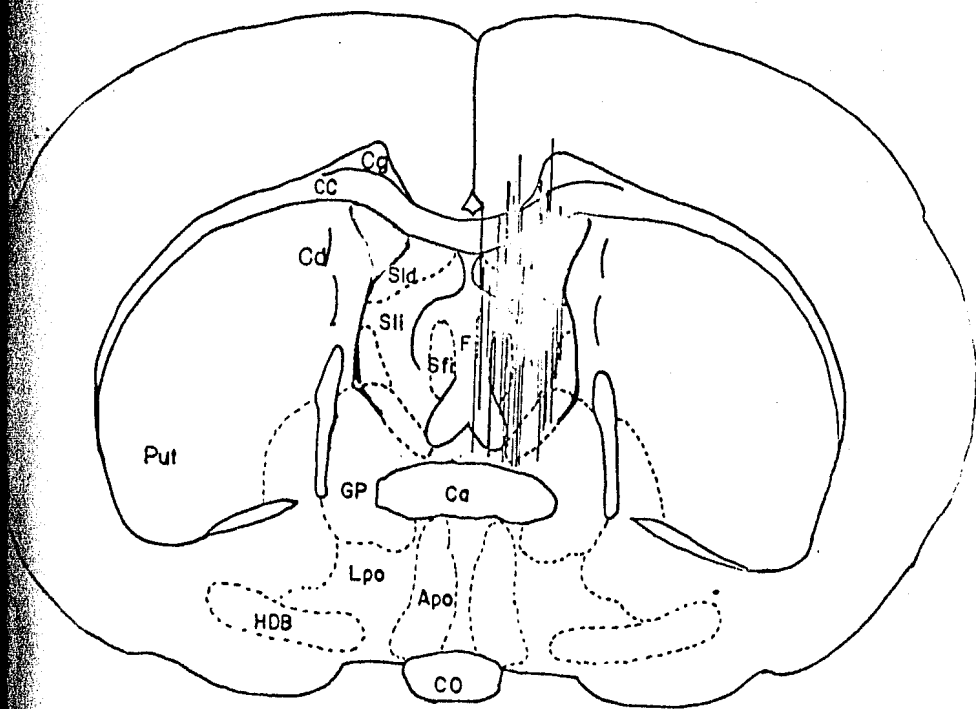


Fig. 5 Control histológico del área de registro unitario, Las barras verticales representan la trayectoria de los electrodos en los punto en que se obtuvo registro. Número total de células registradas 523. Apo - Area preoptica; Ca-Comisura anterior; CC-corpus callosum; Cd - Nucleus caudatus ; Cg Cinguli; CO-Chiasma Opticum; F-Fornix; GP. Globus Pallidus; HDB-Banda Diagonal de Broca; Lpo Area preoptica lateralis; Put-Putamen; Sfi Nucleus septum fimbrialis; Sld Nucleus Septum laterodorsalis; Sli nucleus septum lateralis intermedialis.

R E S U L T A D O S .

Fueron registradas 523 neuronas a partir de 46 ratas.

1. Evolución del Tratamiento en el Tiempo.

1.1. Grupo Control.

A este grupo se le incluye en este apartado, pues en todas las gráficas y cuadros aparece al inicio, siendo también nuestro punto de comparación. La frecuencia relativa tuvo un promedio de 2.88 c/s ($EE=0.06$), mientras que la frecuencia absoluta fué de 4.84 c/s ($EE=0.09$), presentando períodos de silencio con una duración de 2.13 seg ($EE=0.06$). Siendo característico de estas células el presentar lapsos prolongados de silencio y poca frecuencia de descarga, así como también era difícil la localización de estas, pues su descarga era muy lenta.

1.2. Grupo con Tratamiento Agudo.

En la situación aguda, la frecuencia relativa fué de 4.31 c/s ($EE=0.11$) que resultó ser mayor en relación con el grupo control, por lo tanto, también la frecuencia absoluta se incrementó (6.77 c/s, $EE=0.14$), el tiempo en que la célula no disparó no se modificó en comparación con el control (2.09 seg, $EE=0.09$). El comportamiento de la célula fué distinto al control pues la frecuencia aumentó pero la duración de los silencios se mantuvo semejante. (fig. 2A, cuadros: II, III, IV).

1.3. Grupo con Tratamiento Crónico.

La evolución de la administración del fármaco fué totalmente distinta a las situaciones anteriores. Al comienzo del tratamiento se observó un cambio importante, al acortarse el tiempo en el cual la célula se mantenía en silencio (1.26seg, $EE=0.06$) sin tener modificaciones a lo largo del tratamiento. La frecuencia relativa, al inicio, se mostró semejante a la situción aguda, presentando un decremento alrededor del día 10 y aumentando la frecuencia en forma importante a partir del día 15 (7.91, $EE=0.14$) hasta alcanzar su máximo puntaje al finalizar

el tratamiento, en el que la célula elevó su descarga hasta -9.90 c/s (EE=0.14; fig.2A). Es en este período en el cual se han observado los efectos terepéuticos de la clorimipramina. En forma semejante a la frecuencia relativa, la frecuencia ab soluta tiene un trayecto paralelo a esta, que alrededor del día 30 muestra el punto máximo (11.29 c/s, EE=0.23) Es rele--vante señalar que la frecuencia de descarga de las células sep tales va aumentando a lo largo del tiempo. ocurriendo las ele--vaciones más importantes después de transcurridas 2 o 3 semanas.

2. Resultados Totales del Análisis por Profundidad Estereotáxica.

Al aplicar la ANOVA, también se obtuvo la comparación de los datos dependiendo de la profundidad a la cual se localizaron las células, los resultados revelan un comportamiento dis tinto de la actividad registrada en el área septal.

2.1. Profundidad Estereotáxica 2.1-3.0 (-HA)

Como se puede apreciar en la figura 2B; la frecuencia relativa y absoluta están incrementadas, mientras que la ausencia de disparo se observa disminuida, siendo en esta porción - donde se encontraron las frecuencias más elevadas y la duración de los silencios más cortos, esto indica, que la célula además de descargar con mayor frecuencia, dispara mayor número de veces haciendo con esto que la duración de los silencios sea menor. En esta porción registrada se encuentran localizadas la cir--cunvolución del cíngulo y el cuerpo calloso, no siendo estas es tructuras nuestro objetivo.

2.2. Profundidad Estereotáxica 3.1-4.0 (-HB)

En esta zona se encuentran localizados el núcleo -- septal laterodorsal y el núcleo septal fimbrialis (en su parte superior). Siendo esta porción la que se ve mayormente afec--tada en comparación con las profundidades -HC y -HD en las cua--les también se registraron núcleos septales. La actividad de la célula está aumentada y la duración de los silencios tuvo un - leve decremento. Observándose la respuesta al fármaco en esta - profundidad.

2.3. Profundidad Estereotáxica 4.1-5.0 (-HC)

En esta porción del cerebro se registraron el núcleo septal lateral intermedio y la parte media del núcleo septal fimbrialis. En los que se puede observar que la frecuencia de descarga no aumentó del mismo modo que las neuronas registradas en las alturas -HA y -HB. La duración de los silencios fué ligeramente mayor en relación con las dos profundidades anteriores, no siendo importante este aumento. Estas células son por lo tanto menos activadas por el fármaco.

2.4. Profundidad Estereotáxica 5.1-6.5 (-HD)

Como se puede apreciar en la misma fig. 2B el comportamiento de estas células es muy semejante a las células de la profundidad -HC. En esta altura se encuentra localizada la porción inferior del núcleo septal lateral intermedio y el núcleo septal medio. Esto nos señala que el fármaco no estuvo afectando a estos núcleos.

3. Efecto de fármaco a distintas profundidades en su interacción con el tratamiento

Como característica general se puede observar que en el grupo control la frecuencia de descarga es escasa, siendo difícil el encontrar células para el registro. En el grupo agudo se encontró un aumento de la descarga. Pero fué en el tratamiento crónico donde se presentaron los mayores cambios. Con respecto al comportamiento de la célula cuando no descargaba - en el grupo control el tiempo de silencio fue mayor, disminuyendo con el tratamiento agudo, pero fué en el tratamiento crónico en donde las células se encontraban más silentes, sin tener grandes variaciones, (fig. 3 y 4).

3.1. Profundidad Estereotáxica 2.1-3.0 (-HA) :

A partir de la primera aplicación el incremento de la frecuencia de descarga evidente (3.41 c/s, EE=0.29), pero al seguir el tratamiento este aumento fué todavía mayor, llegando a el punto máximo alrededor del día 30, la ausencia de disparo de la célula se ve poco modificada con respecto al grupo control aunque hubo una tendencia a la disminución de

3.2. Profundidad Estereotáxica 3.1-4.0 (-HB)

En esta zona es donde aparecen los cambios más importantes ya que en la frecuencia absoluta y relativa se observó una elevación moderada de la descarga, después de la primera aplicación del fármaco, que no mostró cambios relevantes hasta alrededor del día 20, en el que aparece un incremento considerable de la frecuencia de descarga, aumentando todavía más alrededor del día 30. El comportamiento de la célula en silencio fué, que al comenzar el tratamiento crónico disminuyó la ausencia de descarga, manteniendo una diferencia de aproximadamente un segundo con respecto al grupo control.

3.3. Profundidad Estereotáxica 4.1-5.0 (-HC)

A esta altura la frecuencia absoluta y relativa sólo tuvo una elevación que se modificó escasamente a lo largo del tratamiento crónico, en relación al control. La duración del tiempo sin descarga celular, disminuyó al igual que en las demás profundidades, en relación con el grupo control y agudo, sin que se modificara a lo largo del tratamiento crónico (fig. 3 y 4).

3.4. Profundidad Estereotáxica 5.1-6.5 (-HD)

Como se puede apreciar en la última grafica de las figuras 3 y 4, los cambios en la actividad de estas células se vió poco modificada a lo largo del tiempo, después de haber aumentado la descarga ya no cambió tan evidentemente como en el grupo -HB, al igual que el grupo -HC el tiempo de silencios disminuyó.

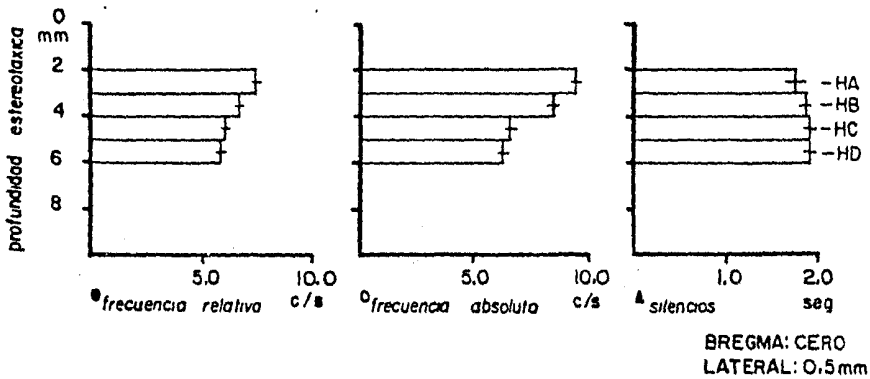
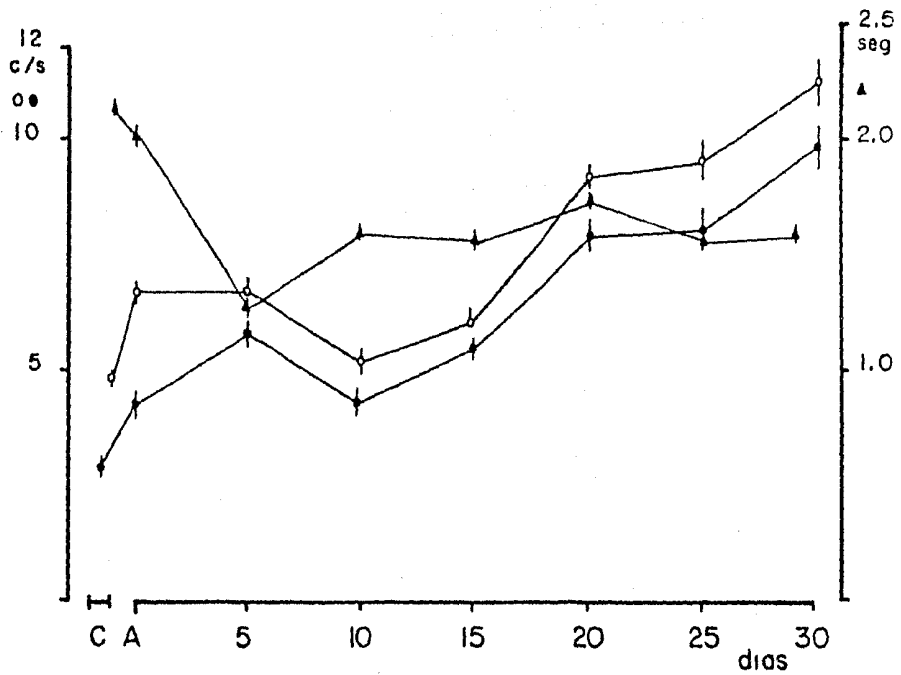


Fig. 2A. Efecto de la administración crónica de clorimipramina sobre la descarga y la ausencia de disparo. La abscisa representa la situación a la que fué expuesto el sujeto; Cpo. control (C), Gpo. agudo (A), y situación crónica (representada con los días de administración). En la ordenada del lado izquierdo se muestra la frecuencia de descarga en ciclos por segundo y en la ordenada de la derecha se indica el tiempo en segundos de los silencios. Con círculos oscuros (●) se designa a la frecuencia relativa, con círculos vacíos (○) se presenta a la frecuencia absoluta, con triángulos (▲) se indica al tiempo que se mantuvo en silencio la célula.

Fig. 2B. Efecto de la administración de clorimipramina en las diferentes profundidades registradas. En la abscisa de la gráfica de la frecuencia relativa y absoluta, se indica la frecuencia de descarga en ciclos por segundo; en la abscisa de los silencios se indica el tiempo en segundos. La ordenada muestra las cuatro profundidades que se registraron.

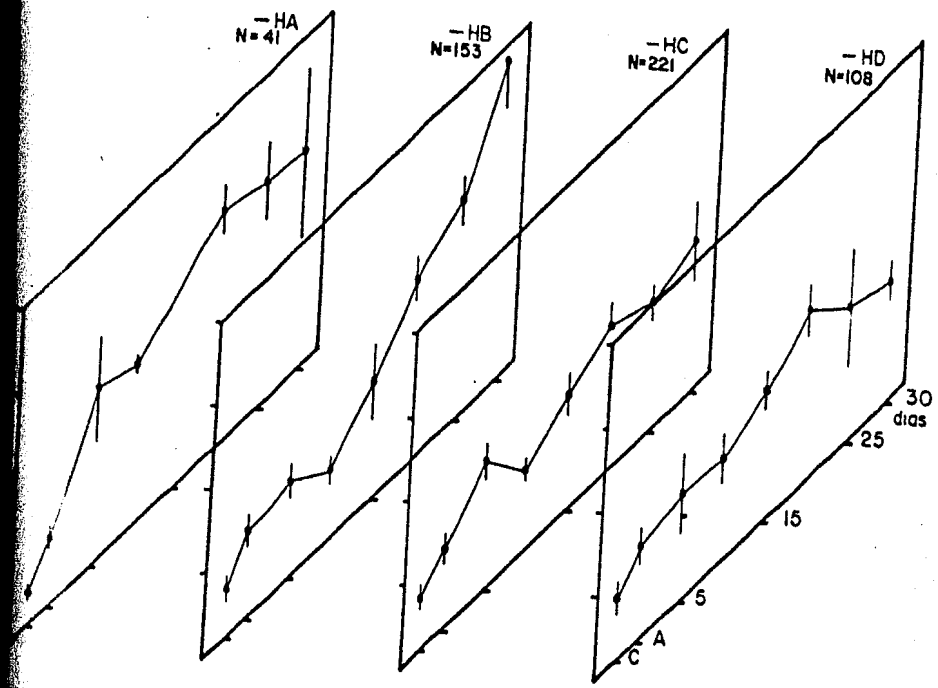


Fig. 3 Evolución temporal de la administración de clorimipramina sobre la frecuencia de descarga en las diferentes profundidades registradas. Con un tiempo de análisis de 50 seg. En la abscisa se muestra los grupos, Control, Agudo y Crónico (este último representado por los días de administración) En la ordenada se indica la frecuencia de descarga de la célula. La N señala el número de células registradas.

CUADRO I. FRECUENCIA RELATIVA ACUMULADA
(50 seg)

		-HA 2.1-3.0	-HB 3.1-4.0	-HC 4.1-5.0	-HD 5.1-6.5	\bar{X}_r
GPO. CONTROL	\bar{X} EE	78.00 24.29	117.30 31.43	118.02 23.87	151.20 35.74	129.30
GPO. ACUDO	\bar{X} EE	116.20 42.16	195.65 27.58	197.60 34.76	225.60 48.46	203.20
1 a 5 días	\bar{X} EE	430.50 145.31	235.40 27.24	227.05 38.36	263.50 103.42	291.90
6 a 10 días	\bar{X} EE	391.60 140.23	159.20 27.24	192.20 27.43	249.50 64.94	216.00
11 a 15 días	\bar{X} EE	70.30 11.58	278.50 93.80	280.20 48.83	313.70 41.93	277.20
16 a 20 días	\bar{X} EE	569.00 56.78	429.20 46.22	345.00 53.29	412.20 62.63	397.10
21 a 25 días	\bar{X} EE	536.30 96.23	520.00 61.78	303.00 35.91	319.00 146.57	401.80
26 a 45 días	\bar{X} EE	469.50 215.86	751.10 100.56	364.60 84.99	288.60 41.73	494.90
	\bar{X}_c	370.00	324.10	241.90	228.30	

Esta nomenclatura se repite en todos los cuadros.

\bar{X}_c = representa la media por columna (profundidad)

\bar{X}_r = representa la media por renglón (tratamiento)

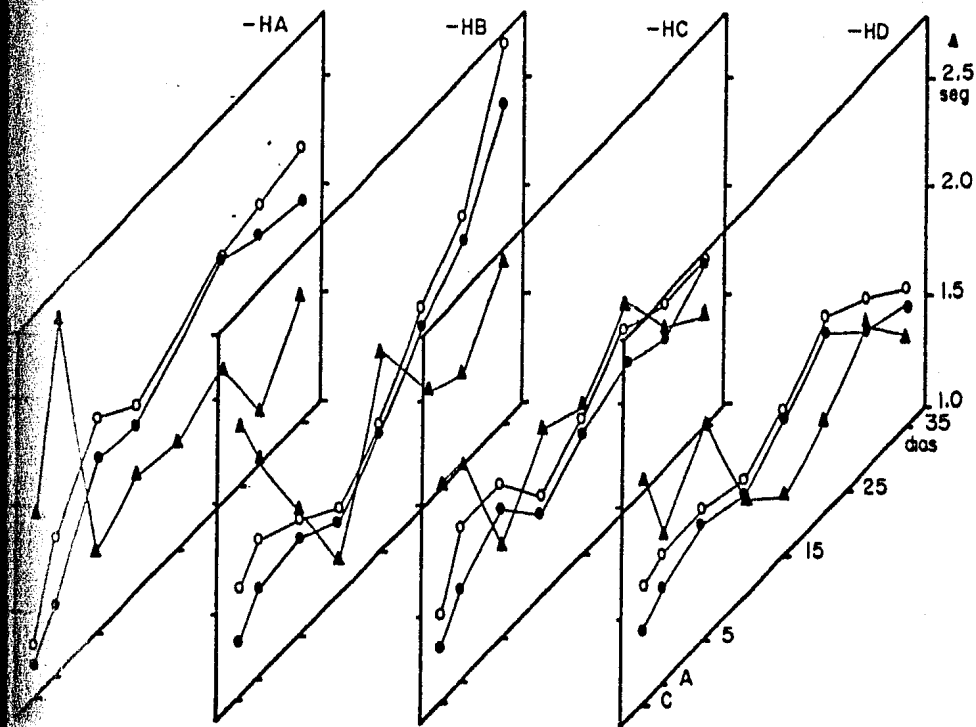


Fig. 4 Efecto del fármaco a distintas profundidades en su interacción con el tratamiento. En las cuatro alturas aparece una elevación de la frecuencia de descarga después de la primera dosis administrada, sólo en la profundidad -HB ocurre una elevación a lo largo del tiempo. Siendo en esta profundidad donde se registró el núcleo septal laterodorsal. (●) frecuencia relativa; (○) frecuencia absoluta; (▲) silencios.

CUADRO II. FRECUENCIA RELATIVA
(tiempo de análisis 1 seg.)

		-HA 2.1-3.0	-HB 3.1-4.0	-HC 4.1-5.0	-HD 5.1-6.5	\bar{Y}_r
GPC. CONTROL	\bar{X} EE	1.58 0.17	2.71 0.12	2.52 0.08	3.48 0.12	2.88 0.06
GPO. AGUDO	\bar{X} EE	3.41 0.29	4.28 0.15	4.40 0.18	4.15 0.19	4.31 0.11
1 a 5 días	\bar{X} EE	8.66 0.49	4.71 0.13	6.16 0.16	5.27 0.33	5.84 0.12
6 a 10 días	\bar{X} EE	7.83 0.54	3.19 0.12	3.84 0.17	4.99 0.34	4.32 0.12
11 a 15 días	\bar{X} EE	1.41 0.19	5.57 0.31	5.61 0.18	6.27 0.17	5.54 0.12
16 a 20 días	\bar{X} EE	11.38 0.74	8.58 0.21	6.90 0.20	8.24 0.34	7.94 0.14
21 a 25 días	\bar{X} EE	10.73 0.48	10.40 0.29	6.06 0.27	6.38 0.46	8.04 0.18
26 a 45 días	\bar{X}	10.32 0.61	15.05 0.46	7.29 0.29	5.63 0.21	9.90 0.22
	\bar{X}_c EE	7.43 0.19	6.65 0.09	5.01 0.07	4.85 0.08	

CUADRO III. FRECUENCIA ABSOLUTA
(tiempo de análisis 1 seg.)

		-HA 2.1-3.0	-HB 3.1-4.0	-HC 4.1-5.0	-HD 5.1-6.5	\bar{x}_r
GPO. CONTROL	\bar{x} EE	2.48 0.23	5.10 0.18	4.16 0.12	5.63 0.16	4.84 0.09
GPO. AGUDO	\bar{x} EE	6.65 0.42	6.52 0.18	7.20 0.27	6.08 0.20	6.77 0.14
1 a 5 días	\bar{x} EE	10.24 0.54	5.50 0.13	7.38 0.15	6.31 0.33	6.73 0.13
6 a 10 días	\bar{x} EE	8.81 0.58	4.05 0.13	4.70 0.20	5.66 0.37	5.20 0.14
11 a 15 días	\bar{x} EE	1.56 0.20	5.83 0.32	6.33 0.19	6.81 0.17	6.06 0.12
16 a 20 días	\bar{x} EE	1.44 0.73	9.45 0.21	8.48 0.21	9.16 0.33	9.22 0.14
21 a 25 días	\bar{x} EE	12.12 0.50	11.54 0.29	7.55 0.33	8.01 0.53	9.53 0.20
26 a 45 días	\bar{x} EE	12.73 0.16	17.73 0.47	7.95 0.31	6.52 0.20	11.29 0.23
	\bar{x}_c EE	9.37 0.22	8.44 0.11	6.67 0.09	6.39 0.09	

CUADRO IV. SILENCIOS
(tiempo de análisis 1 seg)

		-HA 2.1-3.0	-HB 3.1-4.0	-HC 4.1-5.0	-HD 5.1-6.5	\bar{x}_r
ROL	\bar{x} EE	1.16 0.19	2.16 0.14	2.13 0.10	2.06 0.11	2.13 0.06
10	\bar{x} EE	2.43 0.33	1.74 0.12	2.80 0.15	0.93 0.10	2.09 0.09
15	\bar{x} EE	0.65 0.10	0.96 0.10	0.76 0.09	1.73 0.43	1.26 0.06
20	\bar{x} EE	0.92 0.22	0.71 0.07	1.77 0.18	0.70 0.11	1.59 0.08
25	\bar{x} EE	0.71 0.22	1.33 0.35	1.16 0.14	0.58 0.09	1.56 0.15
30	\bar{x} EE	0.93 0.25	0.72 0.09	1.09 0.10	0.60 0.13	1.73 0.08
35	\bar{x} EE	0.43 0.07	1.05 0.13	1.09 0.08	0.82 0.14	1.55 0.06
45	\bar{x} EE	0.78 0.16	0.86 0.10	0.92 0.12	0.60 0.10	1.59 0.06
	\bar{x}_c EE	1.76 0.09	1.86 0.05	1.91 0.05	1.90 0.07	

DISCUSION Y CONCLUSIONES.

La conclusión más importante de este trabajo es que el antidepresivo tricíclico Clorimipramina administrado a dosis 1.5 mg/kg produce un incremento en la frecuencia de disparo que involucra particularmente al núcleo septal laterodorsal de la rata.

La mayor parte de los estudios en neurofarmacología han sido realizados después de la administración aguda y única de algún fármaco determinado. De acuerdo con nuestros resultados parece conveniente que toda investigación neurofarmacológica se haga por períodos prolongados de tratamiento. Si bien es cierto que la administración aguda de clorimipramina produce por sí sola el aumento de la frecuencia de disparo de - prácticamente toda el área septal, con administración crónica es posible determinar una serie de cambios que van a depender del sitio anatómico del que se está obteniendo el registro. Así por ejemplo en el núcleo septal laterodorsal y en una pequeña región vecina a este núcleo, ubicada por encima de él, el aumento de la frecuencia inicia una linealidad en la pendiente progresiva y sostenida. En la farmacoterapéutica clínica de la depresión se observa que precisamente después de la segunda semana de tratamiento con antidepresivos del tipo de los tricíclicos, estos empiezan a surtir efectos (Appleton 1967, Klein y Davis, 1969, Lydiard y cols, 1984, Geygi, 1970, 1984). Precisamente esta observación clínica nos permite proponer que en el mecanismo de acción de este tipo de compuestos está involucrado el antes aludido incremento de disparo septal. Mucho se ha discutido de que los antidepresivos, siendo derivados químicos de la dibenzozapina tengan en realidad un efecto farmacológico; sin embargo estudios bien controlados en los que se comparan antidepresivos con placebos, demuestran sin lugar a dudas que, en primer lugar la latencia de efectos es real y, en segundo que el tratamiento con placebo tiene poco o ningún efecto en el - tratamiento de la depresión.

El mecanismo de acción molecular de la imipramina se ha centrado sobre la base de un aumento de la función noradrenérgica (Axelrod, 1971, Richelson, 1984) mientras que su derivado, la clorimipramina se ha relacionado con la función serotoninérgica (Richelson, 1984, Kessler, 1982). No obstante conocemos muy poco de la acción de los antidepresivos a nivel neurotransmisor para el caso de tratamientos crónicos. Es de esperarse que los resultados sean diferentes. Esta afirmación se basa en el hecho de que aún psicofármacos capaces de modificar la percepción sensorial (alucinógenos) tienen una vida media en el organismo sumamente breve: los efectos aparecen cuando el compuesto en cuestión o bien ya no se encuentra en el organismo o bien existe en cantidades mínimas. Lo que este fenómeno está señalando es que en los efectos de los psicofármacos es poco aplicable el enunciado de estructura-función. En otras palabras la estructura química tiene alguna relación con el efecto agudo de la sustancia; mientras que el efecto a largo plazo puede estar más relacionado con acciones en cadena. Tomando como hecho que el efecto agudo de la clorimipramina es efectivamente el aumentar la función serotoninérgica es adecuado asumir que con la administración prolongada de las mismas dosis no solo sea afectado este neurotransmisor. La función sináptica se sustenta de varios procesos entre los que destaca la función de la membrana, entendida bajo el aspecto de las proteínas que la constituyen, las que forman canales, receptores y bombas (calcio, sodio, potasio y magnesio) entre otros. Aquí es en donde en última instancia podrían actuar numerosos psicofármacos los que explica latencias tan largas en sus efectos y su forma de actuar tan opuesta en el tratamiento agudo y crónico.

Es decir el mecanismo de acción a largo plazo de los psicofármacos del tipo de los aquí estudiados pudo ser mejor comprendido si se toma en cuenta la plasticidad del sistema nervioso. De esta manera el efecto agudo sea probablemente sólo el punto de partida de una cadena de acciones que afectan a prácticamente todo el sistema nervioso en forma irreversible: Claude Bernard acuñó el término homeostasis para referirse a los

procesos que permiten la conservación del equilibrio funcional del organismo. La depresión parece ser la consecuencia de alguna falla intrínseca a procesos homeostáticos cerebrales. Pero, no es posible asumir que los antidepresivos restablezcan ese equilibrio, lo cual en realidad sólo ocurre cuando se está bajo tratamiento y por algún período más o menos prolongado posterior a la administración del fármaco. Lo que está señalando que de alguna manera el desequilibrio ya existente en los procesos homeostáticos se restablece.

Otros estudios han encontrado que la imipramina -- produce una disminución de la frecuencia de disparo del cerebelo (Bloom, 1981), lo que está sugiriendo que los antidepresivos actúan a diferentes niveles y porciones del sistema nervioso en forma distinta. Como fue mencionada antes es posible asumir efectos en cadena.

De entre las conexiones más importantes de los núcleos septales está la amigdalina, las hipotalámicas, y las corticales frontales (Issacson, 1976, Jacobowitz, 1982, Powell, 1967). Mientras que los núcleos septales y sus fibras, el fascículo prosencefálico (que conecta a estos núcleos con el hipotálamo) y algunas áreas hipotalámicas en sí son susceptibles del fenómeno de autoestimulación (Olds y Milner, 1954, Routtenberg y Lindy, 1965), la estimulación eléctrica de la amígdala produce respuestas automáticas y reacciones de ataque y huida, entre otras, pero no fenómenos de autoestimulación. Por otro lado la ceguera psicológica producida por la extirpación de la amígdala y la cual produce una incapacidad para reconocer el significado de los objetos (Klüver y Bucy, 1937, 1938, 1939), en tanto que la lesión del septum suele producir animales feroces (Grady y Nauta, 1953, Slotnick, McMullen y Fleischer, 1974). Lo anteriormente expuesto demuestra que las conexiones amígdalo-septo-hipotálamo forman un subsistema dentro del sistema límbico en el que la amígdala y los núcleos septales tienen una función antagónica y el hipotálamo representa la sílida de esta interacción, los que en sentido descendente dará origen a la respuesta motora autónoma y en

sentido ascendente las conexiones límbica--corticales da lugar a la sensación emocional. Una de las pruebas de uso común empleadas para medir la potencia de los antidepresivos es la supresión de la conducta muricida en la rata (Horovitz, 1965, 1967, 1966-A) lo cual también ocurre por la destrucción de la amígdala (Horovitz, 1966-B, 1966-C) mientras que esta conducta se incrementa por la estimulación eléctrica de la misma. Estos datos en conjunto con los anatomo-funcionales del circuito amígdalo-septo-hipotalámico, sugieren que el aumento de la frecuencia de disparo de los núcleos septales podría estar relacionado con la liberación de las neuronas que forman este núcleo a través de inhibir el disparo de la neurona amígdalina dando lugar a un proceso de desinhibición septal, que aguarda investigación futura.

Por último cabe mencionar que existen diversos modelos animales que pretenden reproducir la depresión del humano, Por ejemplo el aislamiento social en primates sub-humanos (Harlow, 1959), o por factores sociales de formación de grupos en sujetos susceptibles (Guzmán-Flores y col., *) y otros. Sin embargo no tenemos noticia de reportes electrofisiológicos de la acción de antidepresivos en estos modelos. Con base en el postulado de que tanto las variaciones medioambientales como los fármacos varían en su acción dependiendo del estado previo del sistema nervioso, podría esperarse que el efecto de los fármacos antidepresivos fuese distinto en sujetos sanos y deprimidos. De hecho se ha reportado esta diferencia de acciones en el aparato circulatorio, en la función renal, la presencia de algunos trastornos gastrointestinales entre otros (Muller y cols, 1961, Abraham y col, 1963, Geygi, 1970, 1984) pero nuevamente la mayor parte de estas experiencias han ocurrido bajo esquemas agudos de tratamiento y desconocemos si existe o no coincidencia de efectos entre sujetos sanos y deprimidos, sometidos ambos a tratamiento crónico. En efecto el paciente deprimido que inicia su tratamiento reporta una serie de molestias relacionadas a la esfera vegetativa y sedación, pero no efectos sobre la depresión en sí (Fuentes y col, 1961, Hsu e Yap, 1965); efectos que tam-

se observan en los sujetos sanos (Simacio y col, 1964). Como quiera que sea los antidepresivos tricíclicos constituyen un grupo de fármacos con acción contundente, aunque transitoria en todo el organismo en lo general y en lo particular en el sistema nervioso, cuya acción involucra procesos plásticos neurales lo que explica la prolongada latencia de efectos.

* Comunicación personal

A P E N D I C E I

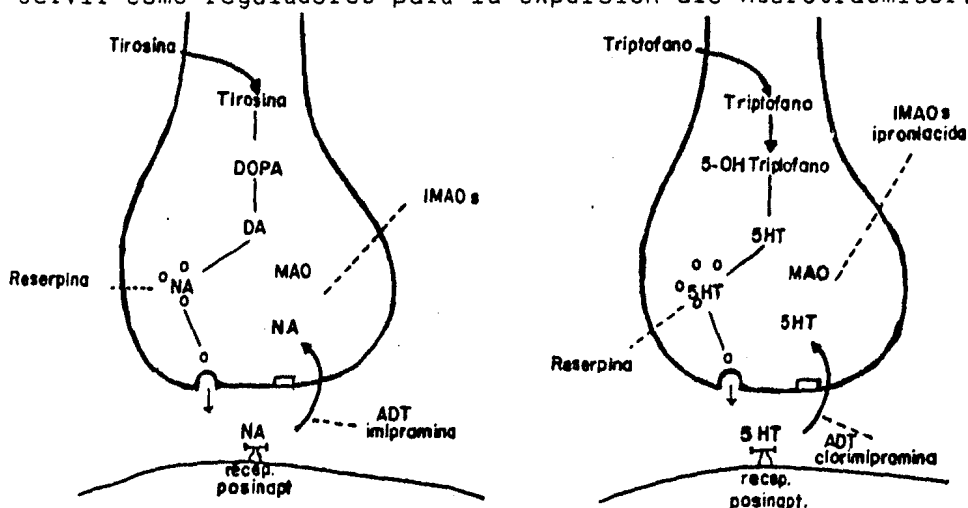
NEUROQUIMICA DE LA DEPRESION

La hipótesis catecolamínica de la depresión surgió por primera vez en 1965, elaborada por Joseph Schildkraut, quien describió la relación de una deficiencia funcional de neurotransmisores a nivel de importantes receptores adrenérgicos centrales para la depresión mientras que para la manía se veían elevados la funcionalidad del neurotransmisor. Una de las evidencias que hicieron surgir esta hipótesis, fueron los efectos de la reserpina (para el tratamiento de pacientes hipertensos) sobre pacientes a los cuales se les administraban dosis elevadas, provocando con esto, una depresión farmacológica. Se consideró que este tipo de depresión inducida por reserpina no se podía distinguir clínicamente de las depresiones que aparecen en forma natural en el hombre.

Un dato muy importante fué la observación de que la sedación que provoca la reserpina se relacionaba con el descenso de los niveles de dopamina, serotonina y noradrenalina (DA, 5-HT, NA). Resultó que las drogas que producían depleción o inactivación de la NA central producían sedación o depresión, mientras que las que la aumentaban o la potenciaban frecuentemente eran antidepresivos. Como todos estos datos fueron recabados por medio de los efectos inducidos por fármacos, es necesario entender claramente como se ha llegado a tales conclusiones, revisando brevemente la sinapsis noradrenérgica y serotonérgica.

En primer término, se sintetizan las aminas a partir de un precursor ya sea fenilalanina o triptofano para la noradrenalina y serotonina respectivamente. Ahora bien, la reserpina actúa sobre las vesículas, que son pequeñas bolsas donde se almacena el neurotransmisor, impidiendo la retención de las aminas dentro de éstas, lo que produce mayor cantidad de neurotransmisor dentro de la célula, siendo este degradado por las enzimas respectivas. El daño que se causa sobre la vesículas es irreversible. Los inhibidores de la MAO (IMAO's) actúan degradando a la enzima monoaminooxidasa mitocondrial, produciendo con esto que la cantidad de neurotransmisor libre este elevado ya que no es de-

gradado por dicha enzima, lo que produce una estimulación pos-sináptica mayor. La acción de los antidepresivos tricíclicos (ADT) es la de bloquear la recaptura de NA y 5-HT en el espacio sináptico, incrementando la cantidad de aminas que llegan al receptor posináptico. Los receptores son proteínas especializadas que se encuentran en la membrana de la célula posináptica, lugar donde va a llegar el neurotransmisor. Cuando el receptor recibe información una enzima (adenilciclasa) se pone en marcha automáticamente para empezar una conversión de ATP en AMP cíclico, este va a actuar sobre la maquinaria bioquímica para desencadenar la respuesta fisiológica. Es necesario mencionar que también existen receptores en la célula presináptica, que van a servir como reguladores para la expulsión del neurotransmisor.



Por lo cual, según la hipótesis catecolaminérgica, menciona que algunos, se no todos los cuadros depresivos están asociados con una deficiencia absoluta o relativa de catecolaminas, particularmente de NA y 5-HT en receptores adrenérgicos cerebrales funcionalmente importantes. Con esto querría decir que la función de los antidepresivos es incrementar la potencia funcional de las aminas que están involucradas en la depresión, pero como recalca Schildkraunt: "esta hipótesis es a lo sumo, una sobresimplificación reduccionista de un estado biológico muy complejo".

Con lo que hemos revisado hasta el momento, nos lleva a pensar que esta hipótesis concuerda, ya que los fármacos antidepresivos son eficaces, pero ya veremos que cada individuo

es independiente, es por esto que hay una clasificación extensa de los diferentes trastornos depresivos y por lo tanto, la acción de los antidepresivos no es la misma.

Los investigadores se han dedicado a tratar de demostrar por diversos medios la validez de la hipótesis catecoláminica. Revisemos Algunos estudios importantes.

La mayoría de los investigadores consideran al 3-metoxi-4-hidroxifeniltilenglicol (MHPG) como el metabolito principal de la NA en el sistema nervioso central, de los mamíferos. Por lo que ha sido extensamente estudiado en los pacientes con trastornos afectivos, tanto en la orina como en el líquido cefalorraquídeo (LCR), la fracción de MHPG urinario que deriva de NA y se origina en el sistema nervioso central es dudosa, aunque algunos resultados indican que esta fracción es del 50%. Schildkraut y cols. (1982) reportan haber encontrado los niveles de MHPG urinario relativamente menores en pacientes deprimidos y mayor durante los períodos maníacos. Maas (1982) encontró que los pacientes depresivos excretaban menos MHPG que los sujetos normales, aunque los niveles de éste distan de ser absolutos en el grupo de pacientes depresivos. Ahora bien, los depresivos unipolares y bipolares son muy distintas biológicamente por lo que han tratado de encontrar algunas diferencias para poder dar el diagnóstico y tratamiento adecuado. Se ha correlacionado la disminución en la excreción de MHPG en pacientes con depresiones bipolares, sin embargo Mass, Delcon-Jones, y cols. descubrieron que también en pacientes con depresión unipolar están disminuidas. Con respecto al LCR en pacientes con depresión se ha visto que el MHPG está disminuido. Aunque el significado biológico de estos cambios es todavía muy confuso. En pacientes tratados con electrochoques, se han encontrado incrementos del MHPG, después de restablecimiento.

Con respecto a la respuesta al fármaco también el MHPG ha sido estudiado, en 1968 Mass reporta haber descubierto que los pacientes que excretaban menores cantidades de MHPG respondían clara e inequívocamente al tratamiento con imipramina, aquellos pacientes que no respondían a la imipramina el MHPG se encontraba a niveles normales o superiores y el grupo que presentó

una respuesta intermedia a la imipramina se encontraron niveles altos y bajos de MHPG. Schildkraut señaló que los pacientes que excretaban cantidades normales o superiores de MHPG respondían a la amitriptilina.

También se han hecho estudios sobre el ácido homovanílico (HVA) un metabolito desaminado O-metilado de la dopamina, que puede ser localizado en el líquido cefalorraquídeo (LCR) lumbar y proporciona información sobre el metabolismo de la dopamina. Schildkraut (1982) ha observado que en una serie de estudios, se ha descrito que los niveles basales de HVA en el LCR son menores en los pacientes depresivos que en sujetos controles en otras observan niveles elevados en pacientes maníacos en relación a los controles o depresivos, también han encontrado iguales o menores niveles en pacientes maníacos e hipomaníacos. Hay comparaciones de grupos maníacos con pacientes bipolares y en los primeros el nivel de HVA del LCR está más elevado que el segundo grupo. La causa de estas diferencias es incierta, pero podemos justificarla debido a que las medidas de estos niveles, en un momento dado no reflejan necesariamente los índices de producción de metabolitos durante un intervalo de tiempo, así como también los métodos empleados para obtener estas medidas.

Otro tipo de estudio son los que reportan el nivel de catecolaminas en el tejido cerebral posmortem. En algunos trabajos han encontrado a la NA, DA y 5-HT disminuidos en pacientes depresivos pero no murieron por suicidio. Moses y Robiens (1975) analizaron zonas cerebrales, no encontraron los niveles de DA y NA disminuidos en suicidas con relación a los controles (referido por Schildkraut, 1982) no hay forma de dar una explicación biológica a este tipo de diferencias, pues hay muchas variables que pudieron influir en los resultados.

Por otra parte, sugieren una hipótesis indolamínica de los trastornos afectivos, en la que el sustrato afectado es la 5-HT. Los tipos de estudio que apoyan a esta hipótesis son muy semejantes a los que ya se mencionaron, en donde se encuentra una deficiencia de 5-HT en el sistema nervioso de pacientes depresivos, pero también encuentran algunos autores dudosa esta

hipótesis. En el caso de que la 5-HT estuviese disminuida la administración de triptofano y de 5-hidroxitriptofano (precursores de la 5-HT) aumentaría la cantidad de 5-HT y por lo tanto se aumentaría su funcionalidad, pero esto no ocurre así, más bien produce un efecto soporífero, aunque algunos estudios sugieren que el triptofano administrado conjuntamente con IMAO's o ADT potencian el efecto de dichos fármacos. Señalan que el triptofano más clorimipramina produce más efecto que la clorimipramina sola, el triptofano más clorimipramina o desimipramina, no produce más efecto que los ADT solos, el triptofano más la amitriptilina o imipramina no se produce ningún efecto distinto que al administrar los ADT solos (Pare, 1963). Todos los datos antes mencionados, son referidos por Murphy (1982) y aclara que son difíciles de interpretar.

Estudios en los cuales se medía el nivel del antidepresivo en el plasma fueron iniciados por Hammer y Sjöquist en 1967 (citados por Glassman, 1982), en los que se observaron niveles distintos del antidepresivo entre individuos, posiblemente debido por los sistemas enzimáticos microsomiales hepáticos. Lo que hace interesante estos estudios son la relación entre el nivel de ADT en la sangre y la respuesta terapéutica. El primer trabajo demostrativo fue realizado por Asberg y cols, (1971) el cual observó que cuando los niveles plasmáticos de nortriptilina eran bajos, un porcentaje pequeño de pacientes respondían y a medida que estos aumentaban, mayor número de pacientes respondían al tratamiento, pero se estos niveles de ADT seguían elevándose la respuesta clínica empezaba a disminuir. Por lo que Asberg sugirió una correlación entre los niveles plasmáticos de nortriptilina y la respuesta clínica sería curvilínea, estos resultados no fueron corroborados por todos pues presentaban algunas fallas metodológicas.

Por último nos falta tratar los estudios más recientes, en los cuales estas hipótesis son reduccionistas. Estas teorías sobre la disminución y aumento en la funcionalidad de los neurotransmisores, siguió siendo apoyada por las firmas farmacéuticas que siguieron produciendo antidepresivos que bloquea

ran la 5-HT y NA. Encontraron que algunos ADT bloqueaban preferentemente la NA y otros la 5-HT sin que esto estuviera relacionado con el efecto terapéutico, haciéndose más evidente esta observación cuando comenzaron a salir al mercado los nuevos anti-depresivos (trazodona, nomifensina etc) siendo algunos poco -- bloqueadores de la NA y 5-HT. Por ejemplo la nortriptilina es un potente bloqueador de la NA, mientras que la trazodona bloquea a esta amina en forma insignificante, y las dos tienen efectos iguales al tratar la depresión (Richelson, 1984). Fué entonces que se trató de dar otra explicación al fenómeno.

Benesova y Nahunck (1971) responsabilizaron a la Ach como el neurotransmisor afectado en la depresión ya que todos los ADT tienen un efecto anticolinérgico muscarínico (Uriarte, 1983). El receptor muscarínico de la Ach también se ha relacionado con la memoria y el aprendizaje, por lo que Janowsky y col. (1972) sugieren que los receptores deben de estar envueltos en esta enfermedad (referido por Richelson, 1984). Compuestos más afines a este receptor son la amitriptilina, la protriptilina, la butriptilina y la clorimipramina, estos dos últimos son ADT nuevos.

La histamina es un neurotransmisor putativo del cerebro, el cual tiene dos tipos de receptores: Histamina- H_1 que está envuelto con las reacciones de alergia y la Histamina- H_2 que está involucrada con la secreción de ácido gástrico. Estudios en animales han demostrado que algunos antidepresivos son excelentes antagonistas del receptor H_1 y que se han utilizado en aquellos casos en donde existen problemas de alergia y dermatológicos. Entre los antidepresivos utilizados se encuentra la doxapina, la amitriptilina y la trimipramina. Sobre el receptor Histamina H_2 se creyó por varios años que los antidepresivos eran potentes antagonistas, pero recientes observaciones se llevaron a cabo en preparaciones de células intactas y se encontró que es un débil antagonista del receptor Histamina+ H_2 (Kanba y Richelson, 1983)

Los receptores alfa-adrenérgicos se subdividen en α_1 y α_2 . Los compuestos afines al receptor α_1 -adrenérgico

incluyen a los nuevos antidepresivos: trimipramina y mianserina. Sobre el receptor alfa₂-adrenérgico, los antidepresivos con mayor afinidad también pertenecen a la nueva generación de antidepresivos como le es la mianserina y la trazodona. Por otro lado, parece ser que también los Beta-receptores adrenergicos estan afectados, según Costa (1983), menciona que el tratamiento crónico decremanta la funcionalidad de los receptores alfa₂ presinapticos provocando, posiblemente que se facilite la baja regulación de los Beta-receptores. Siendo esto un reflejo de un mecanismo compensatorio.

Se ha discutido mucho sobre los efectos farmacológicos de los antidepresivos. Principalmente por tener una latencia larga de efecto. Se ha descrito que los antidepresivos y la terapia electroconvulsiva, cuando es aplicada cronicamente en ratas, produce una desensibilización de ciertos receptores, acompañado de una reducción de los mismos (Sulser, 1983). Con este tipo de observaciones se ha postulado una nueva hipótesis de la depresión la cual se basa en los receptores catecolaminérgicos, menciona: "la depresión esta asociada a una sepersensibilidad de los receptores y la manía a una subsensibilidad de los mismos". Por lo que los antidepresivos trabajan reduciendo la sensibilidad de los receptores, esto explicaría en parte la demora de los efectos terapéuticos, pues debe darse un cambio químico en estos para que se disminuyan o se desensibilizen (Richelson, 1984).

A pesar de esta nuevas hipótesis, quedan muchos puntos que definir, pues hasta aquí los receptores son los nuevos responsables de los trastornos afectivos. Con esta conclusión se vuelve a caer en el punto que Schildkraut sobre el hecho de que se hipótesis es una sobresimplificación reduccionista de un estado muy complejo del organismo.

APENDICE II
EL AREA SEPTAL

El septum es una pequeña estructura que forma parte del Sistema Límbico. Se encuentra localizada en los mamíferos no primates, por debajo de la porción anterior del cuerpo calloso y por delante del hipotálamo redimentario, mientras que en los primates se localiza por delante de la comisura anterior en la base del cerebro.

La citoarquitectura del área septal de la rata es bastante homogénea, es común encontrar células de un tamaño mediano. Esta área ha sido dividida en : porción anterior, los núcleos de la banda diagonal y la zona de células gigantes, sólo observadas en el núcleo medial.

Las aferencias y eferencias del área septal son varias por un lado el septum está estrechamente relacionado con el sistema olfatorio y por el otro, forma parte del sistema límbico. Es a esta área donde llegan fibras del tubérculo olfatorio a través de la estría olfatoria medial. De la región septal parten conexiones hacia el epítalamo que terminan en la habénula a la que alcanza a través de la estría medularis, generalmente estas conexiones son ipsilaterales aunque algunas fibras llegan a la habénula del hemisferio opuesto. Las conexiones entre la región septal y el hipotálamo se establecen a través del haz medial del cerebro anterior, que está poco desarrollado en el hombre y los primates. Varios núcleos están conectados con el área septal: el núcleo ventromedial (López, 1983), el tálamo medio, el núcleo anteroventral (Isaacson, 1976). Al hipocampo llega una importante cantidad de fibras a través del fórnix, hasta el momento forma la conexión más importante tanto por la cantidad de fibras como por la información transmitida. Freeman y Patel (1968) estimularon al hipocampo dorsal y registraron al septum, encontraron seis componentes en el registro, que sugieren seis rutas diferentes hacia el septum. Powell et al (1968) estimuló el hipocampo ventral, produciendo potenciales provocados en fibras de la banda diagonal y en el núcleo accumbens septi. La amígdala también se encuentra conectada en forma importante con el septum a través de la estria terminalis es una banda delgada de fibras

Primbram y Kruger basandose en varios estudios consi
deran que el sistema límbico puede dividirse en tres sistemas:

- a) El sistema olfatorio primario, que comprende el tuberculo olfatorio, el área de la banda dagonal, la corteza periforme y el núcleo corticomediale de la amígdala y sus conexiones con el núcleo olfatorio.
- b) Este sistema esta formado por la corteza prefrontal de las áreas subcallosas, los núcleos septales, y los núcleos del complejo basolateral de la amígdala, que se han relacionado con las funciones olfatorias, gustativas, metabólicas y socioemocionales.
- c) Constituido por la formación hipocampal, el fórnix y el área septal.

Y que a su vez estan interconectados los tres sistemas. Estos autores mencionan que el sistema olfatorio no tiene una función básicamente olfatoria sino que existen una serie de respuestas ya que no se puede considerar las diferentes zonas del cerebro con una función determinada.

Nauta (1958, 1960) considera que el sistema límbico está dividido en dos niveles principales: la región telencefálica formada por estructuras del sistema límbico ubicadas en la parte medio basal del hemisferio y comprende al septum, el hipocampo y la amígdala; la región mesencefálica compuesta por la formación reticular, entre estas dos áreas se encuentra una estructura nodal que las interconecta, el hipotálamo. Nauta se basa en datos morfológicos para hacer esta subdivisión, describe que las interconexiones entre estas áreas van a producir la respuesta emocional integrada.

Como se puede observar el septum forma parte importante en el funcionamiento del sistema límbico pues aunque Papez (1937) no lo incluyó en su circuito, ahora ya se ha comprobado con múltiples experimentos, si intervención en la conducta emocional.

Fué un accidente que el Dr. James Olds descubriera las propiedades recompensadoras de la estimulación cerebral, él estaba investigando si la estimulación eléctrica de la formación reticular podría aumentar el estado de alerta y de este modo facilitar el proceso de aprendizaje. Olds acompañado de Milner implantaron electrodos en el cerebro de un grupo de ratas y dejaron que los animales se administraran la estimulación, presionando una palanca, ya que estos animalillos se encontraban en una caja de Skinner, creada por éste para inducir el condicionamiento operante. Así pues, los doctores Olds y Milner reportaron en 1954 que los animales presionaban fácilmente la palanca, con una frecuencia de más de 700 veces en una hora. En otras investigaciones encontraron que la zona que estaban estimulando pertenecía al área septal y en algunas del hipotálamo, así como también en el haz prosencefálico medial, aunque se han reportado otras localizaciones: ganglios basales, tálamo, formación reticular, corteza límbica. (Issacson, 1976).

Fallon y cols, (1978) describe al área septal constituida químicamente por fibras noradrenérgicas que entran de la parte medular del tegmento lateral y la porción medular dorsal. El núcleo de la banda diagonal y el núcleo septal lateral se encuentran moderadamente inervados por fibras noradrenérgicas, están poco inervados el núcleo septal medial, el núcleo septo fimbrial, la parte dorsal del núcleo intersital y la estría terminalis.

Según Dahlström y Fuxe en 1964 (Jacobowitz, 1982) hicieron un convenio para designar los grupos celulares catecolaminérgicos, dividiendo al sistema noradrenérgico en dos fascículos: fascículo noradrenérgico dorsal y fascículo noradrenérgico ventral, al cual le designaron de A1 hasta A7. Y al sistema dopaminérgico lo dividieron en : mesolímbico y nigro-estriado correspondiéndole las vías A8-A14.

Ahora bien, el fascículo ventral (A1, A5, A7) inerva el área septal, el núcleo intersital de la estría terminalis, al área preóptica, al hipotálamo, el área periventricular, el cuerpo mamilar y la sustancia negra. En la vía dopaminérgica el grupo

A10 forma la vía mesolímbica hacia la corteza, en esta vía se incluyen el área septal, y posiblemente también la habénula y el tractus diagonalis . También el grupo A14 inerva al núcleo septal lateral. Sobre el sistema serotoninérgico no hay evidencia clara de su ubicación en el área septal, sólo se han encontrado proyecciones de Rafe (5-HT) hacia áreas límbicas (habénula).

Klein (1973,1976) describe a la depresión endomórfica por un deterioro claro, penetrante, de la capacidad para experimentar placer o para responder afectivamente a la expectativa del placer, y postula que este tipo de depresión resulta de una disfunción del " centro del placer " en el cerebro, atribuyendoselo a el área hipotalámica. PUES esta depresión responde muy bien a los ADT, proponiendo que estos medicamentos pueden estar teniendo un efecto reparador en el centro del placer (Katz, 1982). Klein sólo tomó al hipotálamo como centro del placer, pero sabemos que estos puntos se pueden localizar en varias áreas del sistema límbico, entre las que podemos mencionar esta le Septum.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Abou-Salem, M. T. y Cooppen, A. Clasificación de depresión y response to antidepressive therapies. Brit. J. Psychiat. 143, 601-603, 1984.
- 2.- Aghajanian, G. K. y Wang, R. Y. Fisiología y farmacología de las neuronas serotoninérgicas centrales. Lipton, M.A., Di Mascio, A., Killman, K.T. Psicofarmacología. A los 30 años de progreso. Ed: ESPAXS, España, 1982, cap. 15, p.p. 211-224.
- 3.- Angst, J., Theobald, W., Bleuler, M. y Kuhn R. Tofranil. GEIGYSA (ed), Stämpfli y Cie. S. A., Suiza, 1970.
- 4.- Appleton, W.S. A guide to the use of psychoactive agents. S. Dis. Nerv. syst., 28, 609-613, 1967.
- 5.- Axelrof, J. Noradrenalina; fate and control of its biosynthesis. Science, 173, 598-606, 1971.
- 6.- Bigger, J. T., Shepard, K. J., Glassman, A. H. y Perel, M. J. Efectos cardiovasculares de los antidepresivos tricíclicos. Lipton, M.A., Di Mascio, A., Killman, K.T. Psicofarmacología. A los 30 años de progreso. Ed: ESPAXS, España, 1982, cap. 96, p.p. 1159-1174.
- 7.- Bloom, F.E., Rogers, J., Schulman, J.A., Schultz, J. y Siggins, G.R. Receptor plasticity inferential changes after chronic treatment with lithium, desmetilimipramine, or ethanol detected by electrophysiological correlates. En: Neurocereceptores. Basic and clinical aspect. wadin, E. Bunney, W.E. y Davis, J.M., Wiley, J. 1981, p.p. 37-54.
- 8.- Bloom. F. E. Sistemas noradrenérgicos centrales; fisiología y farmacología. Lipton, M.A., Di Mascio, A., Killman, K.T. Psicofarmacología. A los 30 años de progreso. Ed: ESPAXS, España, 1982, cap. 12, p.p. 171-182.
- 9.- Brady, J.V. y Nauta, W.J.H. Subcortical mechanisms in emotional behavior; affective changes following septal forebrain lesions in the albino rat. J. Comp. Physiol. Psychol. 46, 339-346, 1953.
- 10.- Brady, J.V. y Nauta, W.J.H. Subcortical mechanisms in emotional behavior septal and habenular lesions in the albino rat. J. Comp. Physiol. Psychol. 48, 412-420, 1955.
- 11.- Carlson, N.R. Fisiología de la conducta. CECSA, México, 1982, cap. 16, p.p. 439-470.

- 12.- Charney, D., Heninger, G. y Sternberg, D.E. Alpha-2 adrenergic receptor sensitivity and the mechanism of action of antidepressant therapy. Brit. J. Psychiat. 142, 265-275, 1983.
- 13.- Clark, B' The use of Tofranil (Imipramine) for depressive states in private psychiatric outpatient practice; a preliminary evaluation. S. Afr. Med. J., 33, 990-993 (1959)
- 14.- Cole, J., O., Schatzberg, A.F. y Frazier, S.H. Depression; Biology, Psychodynamics y Treatment, Plenum Press, U.S.A. 1976.
- 15.- Fallon, J.H., Kosiell, D.A., y Moore, R. Y. Catecholamine in ervation of the basal forebrain II. Amygdala, suprarhinal cortex y entorhinal cortex. J.Comp. Neurol, 180, 509-532, 1978.
- 16.- Freeman y Patel. Extraneuronal potential fields evoked in septal region of cat by stimulation of fornix. Electroencephalography an clinical neurophysiology 24, 444-457, 1968.
- 17.- Fuente Muñiz, R. de la, Foncerrada, M., Martínez Ced, E., Santamaría, M.J. Tratamiento de las "formas menores" de la depresión mediante la imipramina (Tofranil). Bibliogr. med. int. 21, 237-243, 1961.
- 18.- Gelenberg, J.A. New antidepressant drugs; A Clinical Perspective. Psychopharmacol. bull. 20(2), 291-294, 1984.
- 19.- Gershon, E. S. Busqueda de Marcas genéticas en los trastornos afectivos. Lipton, MA. Di Mascio, A., Killman, K.T. Psicofarmacología. A los 30 años de progreso. Ed; ESPAXS, España, 1982, cap. 84, p.p. 1339-1356.
- 20.- Glassman, A. The newer antidepressant drugs and their cardiovascular effects. Psychopharmacol bull. 20(2), 272-279, 1984.
- 21.- Glassman, A.H. y Pere, J. M. Niveles sanguíneos de antidepressivos tricíclicos y resultado clínico; revisión de una temática. Lipton, M.A., Di Mascio, A., Killman, K.T. Psicofarmacología. a los 30 años de progreso. Ed; ESPAXS, España 1982, Cap. 84, 1027-1032.
- 22.- Goddman, L.S. y Gilman, A. Bases farmacológicas de la terapéutica. Interamericana, Mexico, 1980.
- 23.- Guzmán-Flores, C., Alcaráz, M. Y Fernández-Guardiola, A. A rapid procedure to localize electrodes in experimental neurophysiology. Bol. Inst. Estud. Méd. Biol. Méx., 16, 29-31, 1958.
- 24.- Guzmán, G. El uso de los hongos en Mesoamérica. Ciencia y Desarrollo. 59, 17-29, 1984.

- 25.- Hofmann, A. Psychotomimetic drugs, Chemical and pharmacological aspects. Acta Physiol Pharmac. Neer. 8,240-258,1958.
- 26.- Horovitz, Z.P. The amygdala and depression. Antidepressant drugs. Proc. 1st Symp. Milan 1966, Int. Congr. Ser. No. 122 p.p. 121-129. (Excerpta Medica Foundation, Amsterdam 1967)
- 27.- Horovitz, Z.P. Ragozziono, P.W., Leaf, R.C. Selective Block of rat mouse-killing by antidepressants. Life Sc. 4,1909-1912, 1965.
- 28.- Horovitz, ZP. Relationship of the amygdala to the mechanism of action of two types of antidepressants (Thiazenone and imipramine). Rec. Advanc. Biol. Psychol. 8,21-31, 1966,
- 29.- Horovitz, Z.P., Piala, J.J. High, J.P., Borke, K.C., Leaf, R.C. Effects of drugs on the mouse killing (murucide) test and its relationship to amygdaloid function. Int. J. Neuro pharmacol. 5,405-411, 1966.
- 30.- Horovitz, ZP. y Leaf, R.C. The effects of direct injections of psychotropic drugs on the amygdalae of rats and relationship to antidepressant site of action. Neuro-Psycho-Pharmacology, Proc 5th meet. C.I.N.P. Washington 1966, Int. Congr. Ser. N. 129 p. 1042 (Excerpta Medica Foundation, Amsterdam 1967)
- 31.- Hsu, J.J., Yap, A.T. Depression. Lifts with two drug therapy. Med. word, News. 6;5,27, 1965.
- 32.- Isaacson., R.L. The Limbic System. Plenum Press, USA,1976.
- 33.- Isnel, T.R., Alterman, L. y Murphy.D. Antiobsessive and Antidepressant Effects of Clomipramine in the treatment of obsessive compulsive disorder. Psychopharmacol bull. 18, 115-117,1982.
- 34.- Jacobowitz, D.M. Vias monoaminérgica en el sistema nervioso central. Lipton, M.A., Di Mascio, A., Killman, K.F. Psicofarmacología. A los 30 años de progreso. Ed; ESPAXS, España, 1982.
- 35.- Kanba, S., y Richelson, E. Antidepressants are weak competitive antagonists of Histamine H₂ receptors in dissociated brain tissue. Eur. J. Pharmacol. 94,313-,1983.
- 36.- Kane, J.M. y Leberman, J. The efficacy of amoxapine, maprotiline y trazodone in comparison to imipramine and amitriptyline; A review of literature. Psychopharmacol. bull. 20 (2),240-249,1984.
- 37.- Katz, M. M. y Hirschfeld R.M.A. Fenomenología y clasificación de la depresión. Lipton, M.A., Di Mascio, A., Killman, K.T. Psicofarmacología. A los 30 años de progreso. Ed; ESPAXS España, 1982, cap. 109, p.p. 1327-1338.

- 38.- Klein, E., Hetez, A. y Lavie, P. Effects of clomipramine infusion on sleep in depressed patients. Neuropsychobiology, 11, 85-88, 1984.
- 39.- Klein, D.F., Zitrin, C.M. y Woerner, M. Antidepresivos, - ansiedad, pánico y fobia. Lipton, M.A., Di Mascio, A. Killman, K. T. Psicofarmacología. A los 30 años de progreso. Ed: ESPAXS, España, 1982, cap. 127, p.p. 1563-1574.
- 40.- Klerman, G.L. Antidepressant drug therapy: A historical perspective. Psychopharmacol. bull. 20, 211-212, 1984.
- 41.- Kolb, C.L. Psiquiatría Clínica Moderna. Prensa Médica Mexicana, México, 1978.
- 42.- Kessler, K.A. Antidepresivos tricíclicos, mecanismo de acción y utilización clínica. Lipton, M.A., Di Mascio, A. Killman, K.T. Psicofarmacología. A los 30 años de progreso. Ed: ESPAXS, España, 1982, cap. 117, p.p. 1439-1454.
- 43.- Kuhar, M. J. Vías colinérgicas centrales, aspectos fisiológicos y farmacológicos. Lipton, M.A., Di Mascio, A., Killman, K.T. Psicofarmacología. A los 30 años de progreso. Ed: ESPAXS, España, 1982, cap. 17, p.p. 241-247.
- 44.- Lara, T. H. y Grajales, A. A. Consideraciones Clínicas sobre el tratamiento de la depresión con clorimipramina. Neurología-Neurocirugía-Psiquiatría, 11(2), 159-167, 1976.
- 45.- Lara, T. H., Lara, T.L. y Grajales, A.A. Modificaciones de la depresión con clorimipramina. Psiquiatría Social e América Latina. Anais dos VI Congreso Latino Americano de Psiquiatría. I Congreso Brasileiro de Psiquiatría. p.p. 385-391, 1971.
- 46.- Lindvall, O., y Björklund, A. Dopamine and Norepinephrine containing neuron system; Their Anatomy in the rat Brain. Prers C. Ensen, Chemical Neuroanatomy. Raven Press, New York, 1983, p.p. 229-255.
- 47.- Lopez, A. L. Anatomía funcional del sistema nervioso. Limusa, México, 1983, pp. 563-615.
- 48.- Lydiard, B.R., Pottash, A. L. C., Gold, S. M. Speed of onset of action of the new antidepressants. Psychopharmacol. bull. 20 (2), 258-271, 1984.
- 49.- Mass, J. W. Implicaciones clínicas de las diferencias farmacológicas entre los antidepresivos. Lipton, M. A., Di Mascio, A., Killman, K.T. Psicofarmacología. A los 30 años de progreso. Ed: ESPAXS, España, 1982, cpa. 88, p.p. 1069-1076.
- 50.- Mendels, J. La Depresión. Herder, España, 1977.

- 51.- Murphy, D. L., Campbell, I. y Costa, J. L. Estado actual de la hipótesis indoloamínica de los trastornos afectivos. Lipton, M. A., Di Mascio, A., Killman, K.T. Psicofarmacología. A los 30 años de progreso. Ed: ESPAXS, España, 1982, cap. 113, p.p. 1381-1396.
- 52.- Nieto, D. Historia de la psicofarmacología. Contreras, C. M., Cortinas de Nava, C., y Barraquán, L. A., (Eds). Avances en el mecanismo de acción de fármacos. Masson, México, 1984.
- 53.- Noback, C. R. y Demarest, R. J. Sistema Nervioso Humano. McGraw Hill, México, 1982.
- 54.- Olds, J., y Milner, P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. J. comp. physio. psychol., 47,419-427, 1954.
- 55.- Perry, E. K., Marschall, E.E., Blessed, G., Tomlinson, B. E. y Perry, R. H. Decreased imipramine binding in the brains of patients with depressive illness. Brit. J. Psychiat. 142, 188-192, 1983.
- 56.- Powell, E. W., Clark, W.M., y Makawa, J. An evoked potential study of limbic projections to nuclei of the septum. Electroencephalography and clinical neurophysiology. 15, 266-273, 1968.
- 57.- Pribram, K. H., y Kruger, L. Functions of the "olfactory brain". Ann. N. Y. Acad Sci, 58,109-138, 1954.
- 58.- Riblet, L.A., y Taylor, D. P. Pharmacology and neurochemistry of trazodone. J. clin. Psychopharmacol 1(6);Suppl. 17S-22S, 1981.
- 59.- Richelson, E. The newer antidepressant; Structures, pharmacokinetic, pharmacodynamics and proposed mechanisms of action. Psychopharmacol bull. 20; 213-223, 1984.
- 60.- Schildkraut, J. J. Estado actual de la hipótesis catecolaminica de los trastornos afectivos. Lipton, M.A., Di Mascio, A., Killman, K. T. Psicofarmacología. A los 30 años de progreso. Ed: ESPAXS, España, 1982, cap. 112, p.p 1367-1380.
- 61.- Selser, F. Mode of action of antidepressant drugs. J. Clin. psychiatry, 44 (5); 14-20, 1983.
- 62.- Thompson, R. F. Introducción a la psicología fisiológica Harla, Mexico, 1978, cap. 9.
- 63.- Uriarte, V. Psicofarmacología. Trillas, México, 1983.