

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Colegio de Ciencias y Humanidades

Unidad Académica de los Ciclos Profesional y de Posgrado

Instituto de Investigaciones Biomédicas



CONDUCTA EMOCIONAL Y PROGESTINAS.

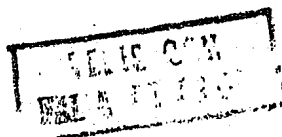
T E S I S

Que para obtener el Título de
DOCTOR EN CIENCIAS FISIOLÓGICAS

P r e s e n t a

Esther García - Castells y Pérez

1984





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	i
INTRODUCCION	1
Antecedentes Clínicos	1
Antecedentes Experimentales	9
INTEGRACION NEUROFISIOLOGICA DE LA EMOCION ..	11
Patología del Sistema Límbico	16
HIPOTESIS	20
MODELO ANIMAL	22
PROGESTINAS Y CONDUCTA EMOCIONAL	29
Efectos a Largo Plazo	29
Predisposición Individual	40
CONCLUSIONES	48
BIBLIOGRAFIA	52

RESUMEN

El empleo de anticonceptivos orales con elevado contenido en progestinas se ha relacionado con depresiones emocionales en el 30% de las mujeres bajo tratamiento, sin embargo este efecto no ha sido considerado significativo debido a que en un porcentaje semejante de la población control ocurre lo mismo, particularmente durante la fase lútea del ciclo menstrual fisiológico cuando los niveles de progesterona se encuentran elevados.

En el presente trabajo se postula que estos cambios emocionales se deben a la acción directa de las progestinas, endógenas o exógenas, sobre el sistema nervioso central. Para explicar por qué los efectos ocurren sólo en parte de la población se dá apoyo experimental a la hipótesis de que existe una predisposición individual a reaccionar de manera indeseable ante estas hormonas, cuya base neurofisiológica radica en una alteración funcional del sistema límbico, en el cual se integra la conducta emocional.

Estudiando gatos hembras adultas en preparación crónica, con electrodos de profundidad implantados en ambos complejos amigdalinos y formación reticular mesencefálica, y con electrodos corticales en la corteza frontal se observó que la administración de 20 mg/kg de progesterona o de clormadinona durante cuatro días consecutivos, provocó un incremento en la frecuencia de descarga multineuronal de las estructuras profundas, que en el caso de la clormadinona se correlacionó con cambios significativos de la conducta emocional. En animales portadores de una disfunción experimental del sistema amigdalino, la administración crónica de ambas progestinas a dosis de 2-5 mg/kg, provocó incrementos en la descarga multiunitaria amigdalina y reticular que se asociaron a reacciones de furia, conducta alucinatoria y posteriormente a depresión de la conducta emocional.

Los resultados obtenidos se discuten en relación a la acción estimulante de estas hormonas sobre el sistema nervioso central; al hecho de que la depresión emocional no está correlacionada con depresión neuronal como se ha sugerido previamente, sino más bien a un estado de hiperexcitabilidad amigdalina y reticular; y a que la disfunción del sistema amigdalino puede explicar por qué los trastornos emocionales asociados en clínica a la acción de estas hormonas solo ocurren en parte de la población. Asimismo se hace hincapié en el hecho de que los efectos conductuales producidos por las hormonas con acción sobre el sistema nervioso central variarán dependiendo de la integridad funcional de este sistema.

INTRODUCCION

Durante los diversos períodos del desarrollo ontogénico caracterizados por cambios endócrinos profundos, ocurren modificaciones conductuales que han apoyado la existencia de una correlación psicoendócrina en el hombre. Sin embargo éstas son difíciles de establecer particularmente cuando los niveles de secreción hormonal no sufren cambios tan dramáticos y permanecen dentro de límites normativos (Rose, 1978). Este es el caso del tratamiento con anticonceptivos orales, durante el cual los niveles de las hormonas gonadales femeninas son semejantes en la población bajo medicación y sólo en parte de la misma se observan trastornos conductuales asociados (Weissman y col., 1973; Glick, 1967; Royal College of General Practitioners, 1974).

En el presente trabajo se analiza experimentalmente este problema y se postula una explicación de base neurofisiológica a dicha falta de correlación observada en clínica.

Antecedentes Clínicos

Los anticonceptivos orales son compuestos hormonales que dependiendo de su forma de administración suelen dividirse en tres grupos: los secuenciales, en los que se administra sólo estrógeno durante los 14-16 primeros días, seguido por una combinación de estrógeno-progestina durante los últimos 5-7 días del tratamiento mensual. Los de combinación o mixtos, en los que se administra una combinación fija de es-

trógeno-progestina durante todos los días de tratamiento. En los dos casos anteriores, después de tres semanas de administración hormonal ésta se suspende durante una semana reanudándose en seguida (García y col., 1973).

La administración continua de microdosis de progestina sola (0.5 mg. diarios) es el tercer tipo de anticonceptivo oral, que fué introducido en clínica por un grupo de investigadores mexicanos en el año de 1966 (Martínez-Manautou y col., 1966).

Se han reportado cuadros agudos de esquizofrenia al suspender el tratamiento con anticonceptivos mixtos (Keeler y col., 1964) o bien en estrecha asociación temporal con el empleo de preparaciones secuenciales (Daly y col., 1967; Idestrom, 1966).

Empleando diversas preparaciones se han reportado tanto cambios psicológicos indeseables como cambios benéficos o ningún cambio; los síntomas más comunes en el primer caso fueron sentimientos depresivos acompañados de letargia y una disminución en el interés sexual -- (Kane y col., 1967). Además se ha observado que los síntomas depresivos son más severos en aquellos casos en que existe historia previa de trastornos mentales y que su severidad aumenta a medida que el tratamiento se prolonga, particularmente cuando se administran compuestos con elevado contenido en progestinas (Lewis y col., 1969).

En un estudio de muestras apareadas con 46,000 mujeres se observó que el 30% de la población bajo tratamiento presentó cuadros depre-

sivos, pero el efecto no se consideró significativo debido a que en la población control la incidencia de depresión fué semejante (Royal College of General Practitioners, 1974). En efecto, se ha mostrado que la depresión emocional es la alteración psiquiátrica más común en la mujer durante los periodos premenstrual y menstrual del ciclo fisiológico - - (Dalton, 1969).

El primer estudio en relacionar el ciclo menstrual con el estado de ánimo apareció en 1942 (Benedek y col., 1942). En éste se analizaron las modificaciones psicodinámicas de 15 pacientes y se reportó que durante la primera mitad del ciclo se mostraban alertas y alegres; después de la ovulación se tronaban narcisistas y pasivas y durante el perodo premenstrual estaban tensas, agresivas y ansiosas.

Se ha descrito que los intentos de suicidio en la mujer también guardan cierta correlación con el ciclo menstrual, ya que son significativamente más frecuentes durante las etapas premenstrual y menstrual - (Mandell y col., 1967; Gómez Ruiz y col., 1978). Aún más las autopsias de mujeres suicidas han revelado que un elevado porcentaje entre ellas estaban menstruando al suicidarse (Ribeiro, 1962; Mac Kinnon y col., 1959).

En estudios sobre conducta delictiva se ha reportado que de todos -

los crímenes violentos cometidos por mujeres en París durante un año dado, 84% fueron cometidos durante la menstruación (Cooke, 1945). Un estudio semejante efectuado en Nueva York indicó que 62% de las reclusas estaban en el período premenstrual al delinquir (Morton, 1953).

Las fluctuaciones periódicas en la vida emocional de la mujer se han asociado a las fluctuaciones cíclicas de las hormonas gonadales femeninas, que se ilustran en la figura 1.

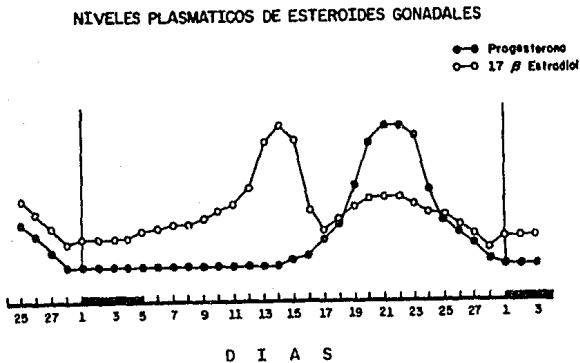


Figura 1. Modificada de Midgley y col., 1973. La barra negra indica la menstruación. Ver texto.

Durante la primera mitad de un ciclo de 28 días, después de la --

menstruación, los niveles plasmáticos de estrógenos se elevan, alcanzando un pico el día 14; caen y vuelven a elevarse de nuevo hacia el día 20 para decrecer finalmente durante el período premenstrual. En cambio los niveles de progesterona durante la primera mitad del ciclo son bajos, incrementándose después de la ovulación y alcanzando un máximo alrededor del día 20 para decaer bruscamente antes de la menstruación (Midgley y col., 1973).

Se ha reportado que casi todas las mujeres experimentan al menos cierto grado de irritabilidad, ansiedad y depresión durante las etapas premenstrual y menstrual; se ha observado también una disminución en la habilidad motora, en el tiempo de reacción y en los niveles de atención, lo cual predispone a la mujer a sufrir o provocar accidentes y a que se vea menguado su rendimiento intelectual (Dalton, 1969). Es importante señalar que estos cambios conductuales de la mujer afectan también a quienes forman parte de su grupo social (padres, hermanos, marido, hijos, compañeros de trabajo, etc.) hecho que dá proporciones enormes al problema.

Estudios efectuados en escuelas, fábricas, oficinas, hospitales y reclusorios, han mostrado los efectos del ciclo menstrual sobre muy variados aspectos de la vida social de la mujer. Se reveló que el 50% de las faltas de disciplina, tanto en estudiantes de secundaria como en reclusas, así como la disminución del rendimiento intelectual y de la

habilidad motora de estudiantes y oficinistas ocurran durante los períodos premenstrual y menstrual. Asimismo se vió que la mitad de las mujeres admitidas a hospitales psiquiátricos por padecimientos mentales agudos estaban en esos días críticos de su ciclo. Se señaló como -- importancia adicional que conociendo la fecha precisa del ciclo era posible predecir la evolución del padecimiento, de tal manera que, de una mujer admitida cuatro días antes de menstruar habría que esperar todavía un deterioro mayor, mientras que de otra paciente que ingresaba durante la menstruación se podría predecir que mejoraría en uno o dos días (Dalton, 1969).

Dalton (1969) postuló que los trastornos emocionales presentes en los períodos premenstrual y menstrual están asociados a "dismenorrea congestiva", a la cual considera como una variación del Síndrome -- Premenstrual, originalmente descrito por Frank (1931). En este tipo -- de dismenorrea, además del dolor abdominal que se inicia varios días antes de la menstruación, pueden presentarse náusea, anorexia y retención de líquidos que se asocian a irritabilidad, letargia y depresión. -- En la "dismenorrea espasmódica", en cambio, el dolor abdominal se i -- nicia con la menstruación, no ocurre retención de líquidos y los síntomas emocionales están ausentes. Su explicación a estas diferencias la basa en los niveles plasmáticos relativos de las hormonas gonadales -- circulantes: cuando el nivel de progesterona es menor al de estrógenos

ocurre la dismenorrea congestiva y por lo tanto los cambios emocionales, que atribuye a una alteración del balance de sodio y potasio. Como tratamiento sugiere la administración de progesterona. Esta hipótesis ha recibido cierto apoyo, así como severo rechazo, lo que ha llevado a afirmar que "las bases científicas y clínicas de este síndrome permanecen tan oscuras como lo estaban hace 50 años, cuando se describieron por primera vez" (Edwards, 1982).

Otros autores postulan que las progestinas son responsables de las reacciones emocionales indeseables asociadas tanto al tratamiento con anticonceptivos orales como al ciclo menstrual fisiológico. Al comparar los niveles de ansiedad y hostilidad entre un grupo de mujeres bajo tratamiento con anticonceptivos secuenciales y otro sin tratamiento, se encontraron fluctuaciones semejantes, esto es, incrementos durante el período de administración de progestinas así como durante la etapa post ovulatoria del ciclo menstrual fisiológico. En cambio en pacientes tratadas con anticonceptivos mixtos no se observaron fluctuaciones pero sí un nivel elevado y continuo de ansiedad y hostilidad (Bardwick, 1974).

Se ha reportado también que los niveles plasmáticos de monoaminoxidasa (MAO) son significativamente mayores después de la ovulación que durante la fase folicular del ciclo menstrual y niveles aún mayores en mujeres amenorreicas y postmenopáusicas, en las cuales después de ser tratadas con estrógenos, disminuyen significativamente (Klaiber

y col., 1971). Además se ha descrito que los anticonceptivos mixtos -- producen altos niveles de actividad endometrial de MAO, mientras que el mestranol (un compuesto estrogénico sintético) produce bajos niveles.

La actividad enzimática de la MAO, metaboliza a las catecolaminas cerebrales, hecho que ha llevado a postular que los niveles bajos de aminas biogénicas consecuentes a los elevados niveles de MAO pueden -- ser la causa de un decremento en la actividad del sistema nervioso central que pudiera traducirse conductualmente en depresión emocional -- (Bardwick, 1974).

Por otra parte se ha reportado que los niveles plasmáticos de las -- hormonas gonadales no guardan una correlación estrecha con el grado de alteración emocional observado (Rose, 1978), lo cual dificulta establecer los mecanismos desencadenantes. Así, debido a las limitaciones implícitas de la investigación clínica no ha sido posible discernir si las reacciones emocionales asociadas a la acción de las progestinas se deben a la acción directa de estas hormonas sobre el sistema nervioso central, o bien si son una reacción secundaria a los cambios fisiológicos que éstas producen en otros sistemas o constantes biológicas del -- organismo, lo cual ha llevado también a suponer que sean de origen psicológico (Fortin y col., 1973).

Antecedentes Experimentales

Los resultados de la experimentación animal acerca de los efectos de las progestinas sobre el sistema nervioso central y la conducta son en su mayoría producto de estudios agudos, y por lo tanto no es posible extrapolarlos al problema clínico que aquí nos ocupa, debido a que durante el ciclo menstrual o durante el tratamiento con anticonceptivos orales su acción se ejerce durante varios días al mes de manera continua. Menos razonable aún resulta extrapolar si se toma en cuenta que los fármacos con acción sobre este sistema producen efectos cambiantes a medida que su administración se continúa, pues entonces aparecen fenómenos de tolerancia, dependencia y abstinencia (Lipton y col., 1978).

Además, la literatura sobre el tema es heterogénea y confusa, de modo que resulta difícil integrar en un esquema conceptual coherente los diversos efectos reportados para explicar las alteraciones emocionales referidas anteriormente. Por una parte se sostiene su acción depresora sobre la actividad eléctrica cerebral en aparente correlación con efectos hipnóticos o anestésicos (Selye, 1942; Beyer y col., 1967; Ramirez y col., 1967; Komisaruk y col., 1967; Spiegel y col., 1945; Costa y col., 1952) y por la otra se describe facilitación de la conducta maternal (Lehrman, 1961), sexual (Sawyer y col., 1959) y emocional (García Castells y col., 1980), así como su incapacidad de bloquear la

respuesta condicionada de evitación a choques eléctricos (Gyermek y - col. , 1967), datos que difícilmente pueden ensamblarse con el concepto de depresión del sistema nervioso central y mucho menos con el de anestesia.

Es posible que estas discrepancias se deban al empleo de distintos diseños experimentales orientados a resolver hipótesis diversas, de aquí la motivación del presente trabajo cuyo propósito es contribuir con datos experimentales a ampliar los conocimientos acerca de la patología emocional asociada a las progestinas.

INTEGRACION NEUROFISIOLOGICA DE LA EMOCION

La emoción es una respuesta compleja en la que convergen fenómenos neurovegetativos, motores, conductuales y afectivos, por lo cual - en su integración participan diversas estructuras cerebrales. Las diversas teorías de la emoción son de hecho complementarias entre sí, - pues la diferencia entre ellas radica fundamentalmente en el énfasis que cada una ha dado al componente emocional estudiado. Para ejemplificar esto valga revisar brevemente aquéllas más discutidas.

En los tiempos modernos la emoción se sitúa en los campos de la biología y de la psicología con los trabajos de Darwin (1872) y James (1884). En su trabajo clásico "The Expression of Emotion in Man and Animals" Darwin coleccionó abundantes datos para mostrar que tanto en diversas razas humanas como en distintas especies de vertebrados superiores se manifiestan expresiones emocionales semejantes, lo cual enfocó a definir la utilidad adaptativa de esta conducta.

Poco después William James publicó su teoría de la emoción, y dada la semejanza con aquélla de Carl Lange publicada sólo un año después, se explica que actualmente ambas se conozcan como una sola: La Teoría de James-Lange.

James sostenía que un objeto estimulaba a uno o más órganos sensoriales llegando impulsos aferentes a la corteza cerebral, en donde el ob

jeto era percibido. Impulsos nerviosos partían entonces hacia los músculos y vísceras alterándolos de diversas maneras, y nuevos impulsos partían de regreso a la corteza cerebral, donde el objeto percibido se convertía en "objeto sentido emocionalmente". La sensación de tales cambios viscerales era para James la emoción. A diferencia de James, Lange atribuye las emociones a los cambios vasomotores.

Sherrington (1900) refutó estas teorías al demostrar que la respuesta emocional se integraba independientemente de los cambios viscerales. Empleando perros a los que seccionaba la médula espinal y ambos nervios vagos, dejando a los animales sin sensaciones cutáneas o viscerales por debajo de los hombros, y aislando también la conexión de todo el aparato circulatorio corporal de los "órganos de la conciencia", observó que el "temperamento emocional" de los animales no se alteraba.

Posteriormente Cannon (1927) propuso su teoría talámica de la emoción, ya que observó en gatos decorticados un cuadro de furia intensa, también llamada furia falsa porque carecía de orientación, se evocaba por estímulos insignificantes y sólo se relacionaba con la expresión emocional. Su teoría puede resumirse como sigue: Una situación externa estimula a los receptores iniciándose impulsos aferentes hacia la corteza cerebral; la llegada de éstos se asocia con procesos condicionados que determinan la dirección de la respuesta. Entonces, bien sea por estimulación a través de la corteza, o bien por estimulación directa de --

los receptores el tálamo está listo para descargar, siendo condición para que ésto suceda que sea liberado de la influencia inhibitoria de la corteza.

Bard (1928) demostró que el hipotálamo posterior era la estructura responsable de la expresión emocional, ya que la transección del cerebro por arriba de la región tuberal daba toda la respuesta emocional, - mientras que seccionando a la altura de los cuerpos mamilares sólo aparecían manifestaciones parciales. Los experimentos en animales decorticados sugerían a Bard que la corteza tenía una influencia inhibitoria sobre el hipotálamo, sin embargo mencionó que normalmente puede ejercer también una influencia excitatoria aumentando en forma importante el número de circunstancias capaces de ser estímulos emocionales, a través de los procesos de aprendizaje o condicionamiento.

Basado en las conexiones anatómicas de las estructuras cerebrales hasta entonces relacionadas con la emoción, Papez (1937) propuso un circuito que satisfacía las observaciones reportadas, y posteriormente MacLean (1949) demostró experimentalmente la relación entre las vísceras y el área límbica propuesta por Papez, llamándole entonces "cerebro visceral", la base de las emociones.

Actualmente el sistema límbico se conoce como un conjunto de estructuras corticales (giro parahipocámpico, circunvolución del hipocampo, circunvolución del cíngulo, polo temporal, área insular ante-

rior y superficie orbitomedial del lóbulo frontal) y subcorticales (amígdala, septum, núcleos anteriores del tálamo, área preóptica, hipotálamo y cuerpos mamilares) que como unidad funcional es responsable de integrar y modular la conducta emocional (Jänig, 1983) (Fig. 2).

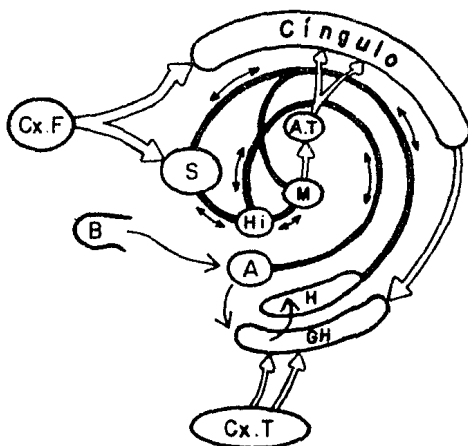


Figura 2. Conexiones aferentes y eferentes del sistema límbico. Cx. F: corteza frontal; Cx. T: corteza temporal; AT: núcleos anteriores del tálamo; S: septum; Hi: hipotálamo; M: cuerpos mamilares; A: amígdala; H: hipocampo; GH: giro parahipocámpico. Modificado de Jänig, 1983.

Por ser de interés fundamental para el presente trabajo es necesario mencionar que cuando se altera farmacológicamente el estado funcional del sistema límbico los efectos conductuales producidos dependerán no sólo de las propiedades del fármaco administrado, sino también y direc

tamente del estado funcional o patológico en que se encuentre el sistema nervioso central en ese momento (Guzmán Flores y col., 1983). Así se ha descrito que la administración endovenosa de quipazina produce en el gato una intensa reacción de furia orientada hacia la esfera visual, - respuesta que se modifica de diversas maneras dependiendo de la integridad anatómica o funcional del sistema nervioso central (Salas y col., - 1966). Bajo preparación de encéfalo aislado (seccionando la médula es-pinal a nivel de la primera vértebra cervical) la quipazina produjo todo el componente facial de la reacción de furia, demostrándose una vez - más que la información visceral no participa en la integración de la respuesta emocional. En el animal decorticado, la quipazina produjo un cuadro de rigidez de descerebración y una inhibición de la reacción de furia con lo cual se demostró que esta droga no actuaba en el hipotálamo y - que por lo tanto este cuadro emocional se integraba en otras áreas cerebrales. Al interrumpir periféricamente la información visual mediante la colocación de lentes opacos, se observó que la reacción de furia des-aparecía, ocurriendo lo mismo si se lesionaba la corteza visual o los colículos superiores, presentándose en estos tres casos la furia sóloamen-te al estimular auditivamente al animal. Al lesionar bilateralmente el - polo temporal, involucrándose ambos complejos amigdalinos, la quipa-zina produjo conducta de atención, también orientada hacia la esfera visual, pero carente del contenido emocional. Estos resultados ponen de manifiesto la función integradora del sistema nervioso central y hacen

evidente que la respuesta emocional producida por administración de quipazina requiere de la integridad de las vías sensoriales específicas, del procesado cortical de la información aferente, de su integración a nivel de los núcleos amigdalinos y finalmente de su expresión a través del hipotálamo.

El hecho de que la conducta emocional se integre a nivel de los núcleos amigdalinos recibe apoyo experimental de los estudios realizados por Gloor (1955) mediante estimulación eléctrica de los mismos. La estimulación de este complejo produce una gran variedad de respuestas - neurovegetativas, motoras y conductuales que aparentemente carecen de relación entre sí, y que son evocadas más específicamente por cada una de las áreas cerebrales hacia las cuales se proyecta directa o indirectamente. Los efectos autonómicos (simpáticos y parasimpáticos), motores (chupeteo, masticación, ipsilaterales de la cara, conversivos de la cabeza, flexores y extensores de las extremidades) y conductuales (alerta, miedo, furia) observados por la estimulación eléctrica específica de las distintas áreas de proyección amigdalinas, y presentes también por estimulación de este complejo, sugieren su participación en la integración de la respuesta emocional.

Patología del Sistema Límbico

Por ser la conducta emocional una conducta adaptativa, las características de la respuesta emitida dependerán del significado particular de -

los estímulos desencadenantes y por consiguiente estarán adecuadas a la situación generada en el medio ambiente. Pero si existe una alteración en los mecanismos nerviosos que integran esta conducta, las respuestas emocionales no cumplirán con su función adaptativa y serán inadecuadas a los estímulos que las generan. Esta proposición la ilustran ciertos cuadros clínicos caracterizados por alteraciones funcionales del lóbulo temporal que involucran al complejo amigdalino, padecimiento que cursa con diversas alteraciones de la conducta cuyo denominador común es una labilidad en las respuestas emocionales, que suelen ser exageradas o limitadas y que están frecuentemente asociadas a conducta agresiva, psicopática y alucinatoria (Velasco Suárez y col., 1965; Mark y col., 1970; Blummer y col., 1977).

La epilepsia del lóbulo temporal se caracteriza por alteraciones electroencefalográficas, frecuentemente acompañadas de patología estructural en estas áreas cerebrales, asociadas a crisis psicomotoras y generalizadas, y a cambios conductuales que en ocasiones semejan cuadros psicóticos (Blummer y col., 1977).

Se ha reportado que tanto los síntomas neurológicos como los conductuales de este padecimiento, están asociados entre sí de manera inversa, de tal manera que en ciertos casos el problema fundamental -- son las frecuentes crisis mientras que en otros lo son las alteraciones de conducta, y que en los primeros las alteraciones electroencefalográficas son evidentes pero que en los segundos no (Guzmán Flores y col.,

1976). También existe evidencia de que el tratamiento anticonvulsivante precipita cuadros psicóticos, mientras que el tratamiento de los síntomas psicóticos desencadena crisis neurológicas (Sherwin, 1977). Estos hechos han llevado a apoyar la teoría de la exclusión mutua entre la sintomatología neurológica y psiquiátrica originalmente propuesta por Meduna (1938).

En enfermos con este tipo de padecimiento, e implantados con electrodos de profundidad con fines diagnósticos y terapéuticos, se ha descrito que existen diferencias en la excitabilidad entre ambos complejos amigdalinos que se hacen evidentes por su estimulación eléctrica (Guzmán Flores y col., 1976). En los pacientes con predominancia de sintomatología neurológica se presentan signos eléctricos anormales tanto en los registros eléctricos de superficie como en los de profundidad. En estos casos, la estimulación eléctrica de ambas amígdalas produce una postdescarga que se propaga inmediatamente al lado contralateral, presentándose la sintomatología neurológica propia de su enfermedad y automatismos conductuales al suspenderse la postdescarga. En cambio, en los pacientes con predominio de problemas psiquiátricos se observan pocos o ningún signo electroencefalográfico de epilepsia psicomorfa, tanto en los registros de superficie como en los de profundidad. La estimulación eléctrica del lado de mayor alteración estructural, o lesionado, a una intensidad supraumbrales para producir postdescarga, provoca potenciales de baja frecuencia y alto voltaje que se propagan rá

pidamente al lado contralateral; en cambio, después de estimular éste último, o sea el foco en espejo, se provoca una postdescarga con características semejantes a las observadas durante la estimulación del lado lesionado, pero en este caso de larga duración, que se propaga con mayor latencia hacia la otra amígdala, presentándose entonces la sintomatología psiquiátrica propia de su padecimiento. Otra característica importante en estos casos fué la observación de que el lado lesionado presentó un umbral más elevado que el contralateral para provocar la postdescarga.

Es importante señalar que en los casos en que predomina la sintomatología psiquiátrica sobre la neurológica, el diagnóstico es difícil de establecer debido a que no se detectan generalmente alteraciones del lóbulo temporal mediante los exámenes neurológicos, electroencefalográficos o radiográficos de rutina (Sherwin, 1977).

HIPOTESIS

En la revisión de trabajos clínicos presentada en la introducción de esta tesis se hace referencia a la asociación observada entre el tratamiento con anticonceptivos orales y diversos trastornos emocionales, particularmente cuadros depresivos. Gran parte de la bibliografía sobre el tema sugiere que tales efectos colaterales pueden atribuirse a la acción de las progestinas contenidas en dichas preparaciones hormonales, sin embargo esto no ha podido demostrarse ya que los efectos emocionales indeseables se observan sólo en parte de la población bajo tratamiento. Por otra parte se describió como durante los períodos premenstrual y menstrual del ciclo fisiológico ocurren trastornos emocionales semejantes, y también sólo en ciertas mujeres, lo cual algunos autores atribuyen a la acción de la progesterona. Ambos hechos sugieren que las progestinas, endógenas o exógenas, desencadenan dicha patología psiquiátrica por su acción directa sobre el sistema límbico, en el cual se integra la conducta emocional. Sin embargo esta hipótesis resulta incompleta por sí sola ya que no explica por qué este tipo de depresiones emocionales ocurren sólo en parte de la población.

Como se mencionó anteriormente, las sustancias con acción sobre el sistema nervioso central producen efectos diversos y cambiantes dependiendo de la integridad anatómica y funcional de este sistema, por lo tan

to puede suponerse que la acción de las progestinas sobre el sistema límbico producirá cuadros depresivos sólo en aquéllos casos en que exista una alteración funcional en este sistema. A continuación se pretende dar apoyo experimental a esta hipótesis.

MODELO ANIMAL

Se ha descrito previamente un modelo animal en el cual se reproducen las características de alteración funcional de los núcleos amigdalinos observadas en los enfermos con epilepsia del lóbulo temporal que cursan su padecimiento subclínicamente. Por ser de importancia fundamental para este trabajo conviene referir brevemente la técnica empleada en producirlo, así como los cambios conductuales y electrográficos agudos y crónicos asociados a esta preparación. (Guzmán Flores y col. 1967; Díaz y col., 1967; García Castells y col., 1969; Guzmán Flores y col., 1976).

La inyección intracerebral de una solución de penicilina, conteniendo 1000 u.i. en un volumen de .05 ml. de solución isotónica de cloruro de sodio en uno de los núcleos amigdalinos del gato, produce en unos cuantos minutos (1 - 5) espigas de frecuencia y voltaje bajos en la amígdala inyectada, que aumentan progresivamente en número y amplitud. Posteriormente éstas aparecen en la amígdala contralateral, corteza cerebral y formación reticular, presentándose en estas estructuras trenes de espigas de alto voltaje y gestándose una crisis generalizada (Fig. 3). Una vez pasada esta primera crisis, el número de espigas registradas en la amígdala inyectada disminuye, mientras que en el complejo amigdalino contralateral aumentan progresivamente hasta descargarse de manera independiente, esto es, sin presentarse espigas en el

complejo amigdalino inyectado, llegando a producirse asimismo crisis generalizadas.

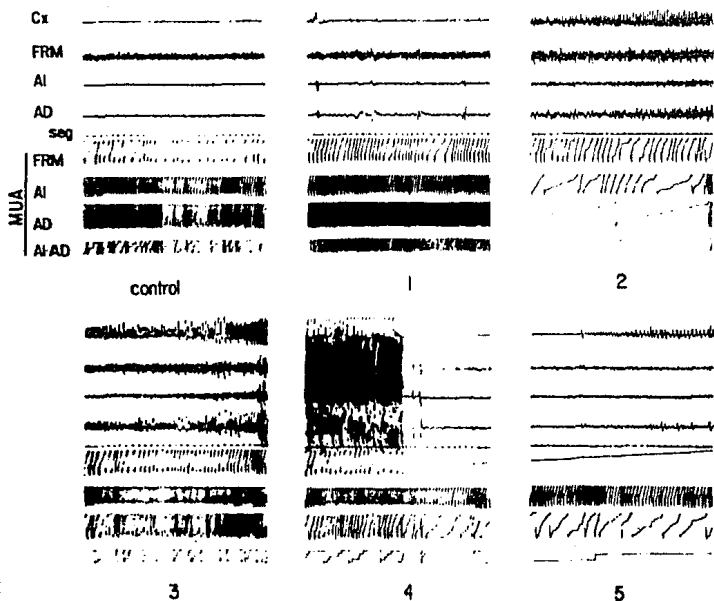


Figura 3. Alteraciones electrográficas producidas por la inyección intracerebral de penicilina en el complejo amigdalino derecho del gato. Cx: corteza frontal; FRM: formación reticular mesencefálica; AI: amígdala izquierda; AD: amígdala derecha; MUA: actividad multiunitaria. Se indica el registro control; 1: inmediatamente después de la inyección. 2: 20 minutos después de la inyección. 3: el inicio de la primera crisis. 4: crisis y final de la misma. 5: post-crisis.

Las crisis disminuyen en intensidad y frecuencia con el transcurso del tiempo desapareciendo espontáneamente, sin embargo en algunos casos aumentan progresivamente hasta hacerse casi continuas y es necesario administrar una dosis anestésica de barbitúricos con el objeto de evitar la muerte de los animales.

Una vez pasado este período agudo las crisis generalizadas no se presentan espontáneamente y las alteraciones electroencefalográficas descritas desaparecen, siendo imposible detectar cambios permanentes del sistema amigdalino mediante este tipo de registros.

La actividad multiunitaria registrada simultáneamente con el EEG muestra que la aplicación de penicilina produce inmediatamente un incremento significativo en el complejo amigdalino inyectado y pocos o ningún cambio en el complejo amigdalino contralateral. Sin embargo después de la primera crisis, éste último, o sea el foco en espejo, eleva su frecuencia de descarga y se mantiene de manera casi permanente en niveles superiores a aquéllos de la amígdala inyectada.

Durante el período inicial de espigas aisladas, los animales presentan movimientos de masticación, contracciones hemifaciales homolaterales al lado inyectado y crisis de marcha o carrera en círculo hacia el lado contrario. Al presentarse las espigas de alto voltaje en el núcleo amigdalino contralateral, los fenómenos motores descritos ocurren hacia el lado contrario, esto es, los movimientos de carrera se dirigen -

hacia el lado inyectado y las contracciones hemifaciales se presentan en el lado correspondiente al foco en espejo. En ambos casos se observan también síntomas neurovegetativos, tales como midriasis, salivación y piloerección.

Los trenes de espigas se correlacionan con actitudes estereotipadas de furia, consistentes en protrusión de las uñas, piloerección, vocalización y reacciones de huida; siguiendo a estas manifestaciones conductuales ocurren períodos de catatonía, durante los cuales los animales permanecen en posiciones fijas e invariables durante varios minutos.

Durante el inicio de las crisis electrográficas se presentan contracciones hemifaciales homolaterales al complejo amigdalino con descarga de espigas predominante, así como rotación de la cabeza y del cuerpo hacia el lado contrario; salivación espesa profusa, midriasis y finalmente contracciones tónicas y mioclónicas de intensidad variable. Una vez terminado el período agudo ninguna de estas alteraciones vuelve a presentarse espontáneamente.

La conducta de los animales durante el período crónico no presenta alteraciones fácilmente perceptibles, por lo cual es necesario explorarla con detalle. En general se observa un incremento en la tendencia de establecer contacto físico con los objetos y las personas que los rodean en una actitud tranquila, elevando la cola y frotándose suavemente. Se observa también un ligero incremento en la exploración de los objetos

tanto olfatoria como oral. Como se mencionó anteriormente estos -- cambios son muy sutiles, y de hecho es difícil distinguir a un animal in tacto de otro bajo esta preparación.

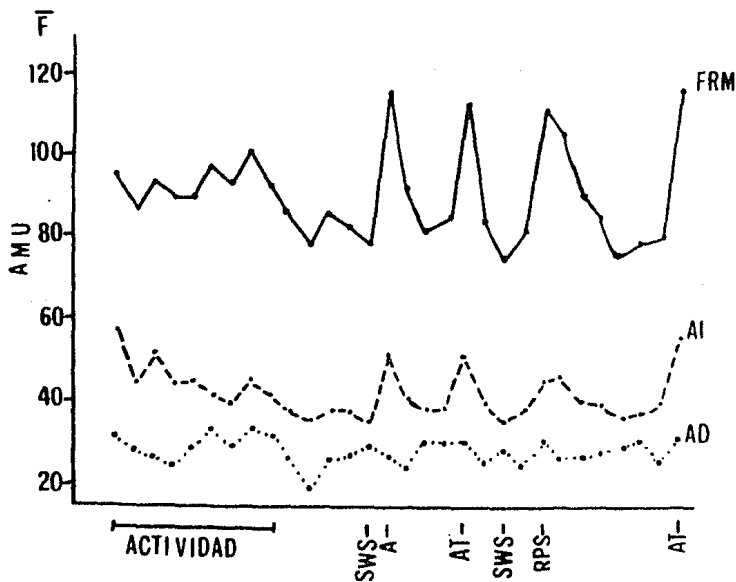


Figura 4. Frecuencia promedio de la descarga multiunitaria en un animal inyectado con penicilina en el complejo amigdalino derecho, durante el período crónico. La figura corresponde a un registro de 150 minutos ininterrumpidos. Se indican los distintos estados conductuales: SWS: sueño de ondas lentas; A: actividad; AT: atención; RPS: sueño paradójico. FRM: formación reticular mesencefálica; AI: amígdala izquierda; AD: Amígdala derecha.

Los registros de la actividad multiunitaria durante el período crónico son la única evidencia electrográfica de que la inyección intracerebral de penicilina en el complejo amigdalino ha provocado una reorganización funcional del sistema. En estos registros se observa una asimetría en la frecuencia de descarga entre ambos núcleos amigdalinos como se muestra en la figura 4. Como puede observarse, la formación reticular guarda una estrecha correlación con los distintos estados conductuales, hecho que también se observa en la amígdala izquierda, esto es, en la contralateral a la inyectada.

Esta preparación también cursa con diferencias en la excitabilidad entre ambos núcleos amigdalinos que son comparables a las descritas anteriormente para los casos clínicos de epilepsia del lóbulo temporal con predominancia de síntomas psiquiátricos (Guzmán Flores y col., 1976).

En un gato intacto la estimulación eléctrica de uno u otro complejo amigdalino provoca una crisis electrográfica caracterizada por potenciales de alto voltaje y baja frecuencia de muy corta duración, así como contracciones hemifaciales homolaterales a la amígdala estimulada, masticación, chupeteo y movimientos conversivos de la cabeza y del cuerpo hacia el lado contralateral al estimulado. Al suspender la estimulación, los animales caminan con marcha estereotipada en círculo sin responder a los estímulos del medio ambiente, manteniendo la mirada fija en actitud de atención. En cambio, en los gatos inyectados

intracerebralmente con penicilina se observa una asimetría funcional entre ambos núcleos. En la amígdala inyectada se observa una elevación en el umbral para provocar crisis generalizadas. Después de una crisis, los animales muestran períodos breves de crisis psicomotoras durante las cuales los animales no responden a los estímulos del medio ambiente, desarrollando automatismos conductuales alternados con períodos de atención. En cambio, después de estimular la amígdala contralateral, o sea el foco en espejo, se observa un umbral más bajo para producir crisis generalizadas, después de las cuales se presentan alteraciones conductuales complejas y muy prolongadas, tales como reacción de furia, coprofagia y compulsión a comer y beber cuanto se encuentre a su alcance.

Aunque este modelo no puede considerarse como un modelo de epilepsia en el sentido estricto de la palabra ya que no se presentan crisis espontáneas durante el período crónico, sí puede considerarse un modelo que reproduce las características funcionales de la patología amigdalina que en el hombre cursa subclínicamente.

PROGESTINAS Y CONDUCTA EMOCIONAL

Efectos a Largo Plazo

Los siguientes experimentos se realizaron con el fin de determinar los efectos electrográficos y conductuales producidos por la administración crónica de progestinas durante cuatro días consecutivos.

Las hormonas empleadas fueron progesterona y clormadinona. Esta última es una progestina cuya potencia anovulatoria y progestacional es 40 veces mayor que aquélla de la progesterona (Kincl y col., 1963) y que ha sido empleada en clínica como el componente de progestina en un anticonceptivo oral secuencial (García y col., 1973) y en el régimen de microdosis (Martínez-Manautou y col., 1966). El objeto de emplearla en estos estudios fué determinar si dicha potencia era comparable a su potencia de acción sobre el sistema nervioso central.

Se usaron 10 gatos hembras adultas implantadas con electrodos de profundidad, bipolares y concéntricos en ambos núcleos amigdalinos y en la formación reticular mesencefálica; algunos animales también se implantaron en el hipotálamo ventromedial. Como electrodos corticales se emplearon agujas de acero inoxidable colocadas sobre la corteza frontal.

La actividad multilinear registrada de los núcleos profundos del cerebro se analizó con un dispositivo electrónico previamente descrito (Guzmán-Flores y col., 1975) que selecciona los trenes de descarga con frecuencia progresivamente creciente, ya que se ha demostrado que -

éstos son los patrones de actividad multineuronal con mayor significación funcional. Además del análisis individual de cada una de las estructuras profundas, se analizó la descarga sincrónica por coincidencia de ambos núcleos amigdalinos, la cual guarda una estrecha correlación con los distintos patrones de la conducta emocional en el gato (Guzmán Flores y col., 1970). La salida del procesador de la actividad multiunitaria de cada una de las estructuras profundas así como aquella de la descarga sincrónica de ambos complejos amigdalinos se alimentó al mismo polígrafo empleado para el registro del EEG, obteniéndose simultáneamente todos los registros.

Cada animal se registró dos o tres horas diarias a lo largo de un período control de dos meses, y además se evaluó tanto su conducta espontánea como aquella ante la manipulación del investigador o ante la presencia de otro gato en la cámara de observación. Antes de cada registro se alimentaba a los animales con su ración diaria.

Una vez habituados a la manipulación diaria y después de haber comido, los animales mostraban al iniciar el registro un período breve de actitudes de exploración y de limpieza para adoptar posteriormente posiciones de reposo, registrándose después uno o dos ciclos de sueño (sueño de ondas lentas seguido de sueño paradójico). En la figura 5 se ilustran los cambios electrográficos asociados a estos períodos conductuales.

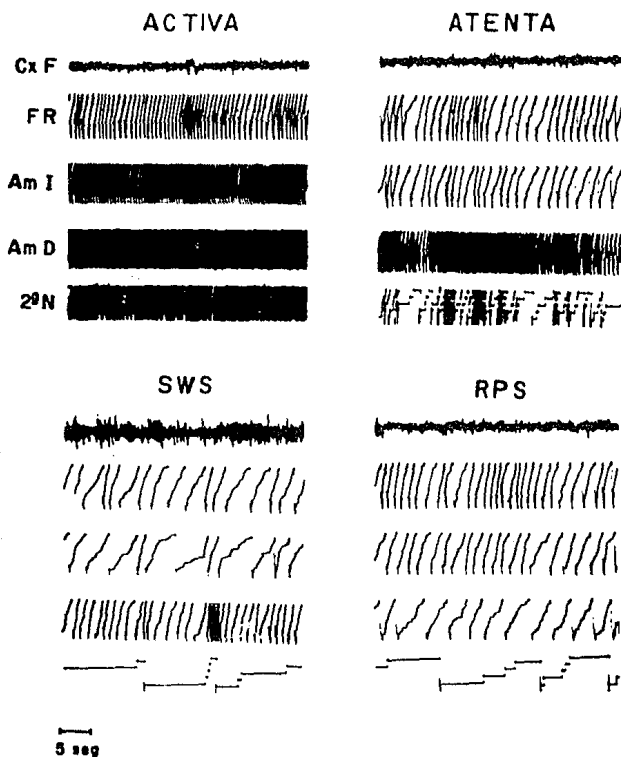


Figura 5. Cambios electrográficos asociados a diferentes estados conductuales. Cx F: corteza frontal; FR: formación reticular mesencefálica; Am I: amígdala izquierda; Am D: amígdala derecha; 2°N: descarga sincrónica de ambas amígdalas. SWS: sueño de ondas lentas; RPS: sueño no paradójico. Para explicación ver texto.

El período inicial de actividad, como lo muestra la figura, se caracterizó por un registro electroencefalográfico desincronizado que co

respondió con una descarga elevada de la actividad multiunitaria de las estructuras profundas. Durante los períodos de atención y estando los animales en reposo, el EEG continuaba desincronizado pero la actividad multiunitaria fué menor, disminuyendo aún más durante el sueño de ondas lentas. Durante el sueño paradójico el EEG se desincronizó y la actividad multiunitaria de la formación reticular se elevó y alcanzó niveles semejantes a los observados durante los períodos de atención y en ocasiones mayores.

La progesterona se administró por vía intraperitoneal durante cuatro días consecutivos a dosis de 20 mg/kg de peso. El período agudo de la primera dosis se caracterizó por la aparición de ondas lentas en todas las estructuras registradas y por incremento en la actividad multiunitaria de las estructuras profundas, caracterizado por ocurrir en forma de ráfagas. Estos cambios electrográficos se ilustran en la figura 6.

Los cambios electrográficos observados se correlacionaron con posiciones de reposo en actitudes semejantes a las adoptadas por los animales durante el sueño espontáneo, con los ojos cerrados. Ante la estimulación auditiva o táctil los animales abrían los ojos, levantaban la cabeza e inmediatamente regresaban a la actitud anteriormente descrita.

A partir de la tercera dosis de progesterona las ondas lentas conti

PROGESTERONA (20MG/KG)

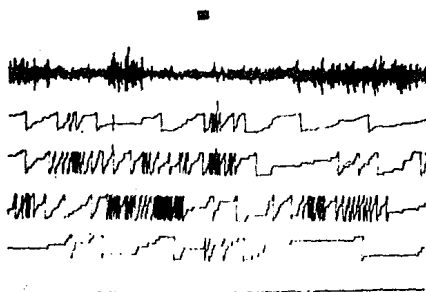
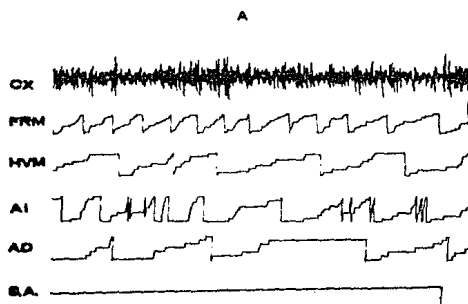


Figura 6. Cambios electrográficos agudos producidos por la administración de la primera dosis de progesterona (20 mg/kg). A: registro control durante sueño de ondas lentas. B: bajo los efectos de la hormona. CX: corteza frontal; FRM: formación reticular mesencefálica; HVM: hipotálamo ventro medial; AI: amígdala izquierda; AD: amígdala derecha; SA: descarga sincrónica de ambas amígdalas. Para explicación ver texto.

nuaban registrándose, pero ya no correspondieron a actitudes de reposo sino a períodos de atención alternados con movimientos de exploración. Estos cambios conductuales se asociaron a mayor descarga multiunitaria de los núcleos amigdalinos, como se ilustra en la siguiente figura.

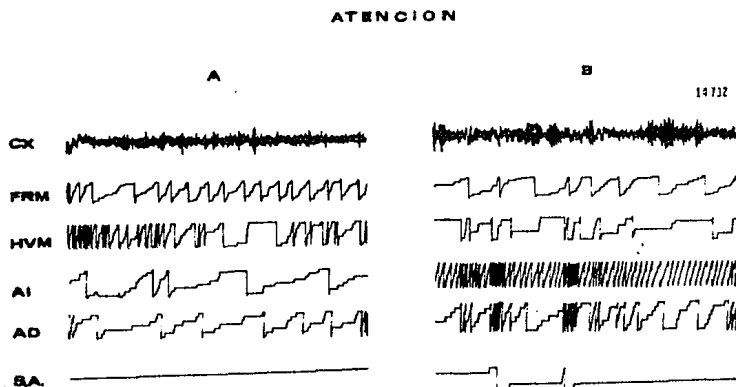


Figura 7. Efectos electrográficos producidos por 4 dosis de progesterona. Se muestran registros tomados durante períodos de atención. A: registro control. B: bajo los efectos de la hormona. Las siglas son semejantes a las empleadas en la figura anterior. Nótese el incremento en la frecuencia de descarga multiunitaria de ambos complejos amigdalinos.

Al suspender el tratamiento con progesterona, entre el quinto y -- sexto día después de haber iniciado la administración, se incrementó

la actividad motora y no se registraron los ciclos de sueño como se observaron durante los días del período control.

La administración de clormadinona a dosis de 5 mg/kg (i. p.) durante cuatro días consecutivos no provocó ondas lentas en las estructuras registradas pero sí un incremento significativo de la actividad multiunitaria de los núcleos amigdalinos que fué progresivo en días sucesivos de tratamiento y que alcanzó los niveles más altos 2 o 3 días después de suspendido éste.

Dosis de 20 mg/kg de peso de clormadinona produjeron espigas en ambos núcleos amigdalinos correlacionados con una serie de alteraciones autonómicas, tales como midriasis, salivación, taquipnea y piloerección. En dos casos se presentaron crisis generalizadas severas -- (Fig. 8) que provocaron que el sockett que sostenía los electrodos se desprendiera y que uno de los animales muriera.

En los tres animales restantes tratados con estas dosis altas de clormadinona, a partir de la segunda administración se observó conducta alucinatoria así como reacciones de furia, ataque y defensa; estas últimas ocurrían tanto ante la manipulación del investigador como ante la presencia de otro gato en la cámara de observación.

Desde la cuarta dosis y continuando hasta cuatro días después de haber suspendido el tratamiento hormonal, se enconchaban en un rincón de la cámara de observación en actitudes de indiferencia, esto es, sin -

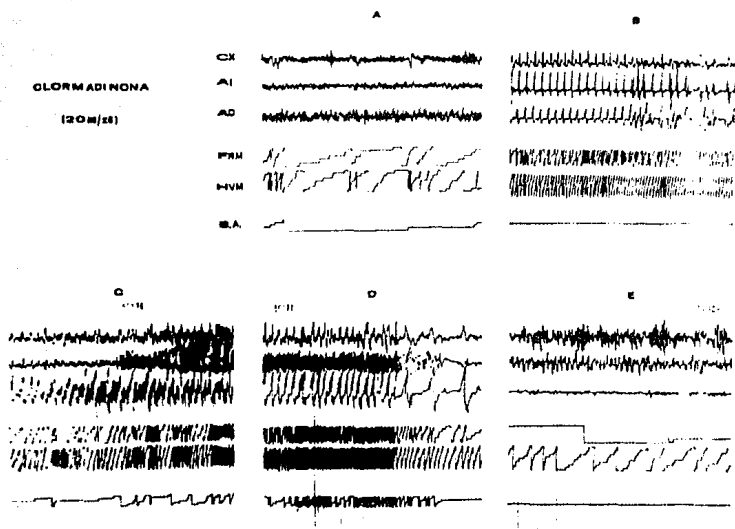


Figura 8. Se ilustran las crisis electrográficas producidas en un animal después de una sola administración de clormadinona (20 mg/kg). Las siglas son semejantes a las empleadas en las figuras anteriores. A: registro control; B, C y D: desarrollo de la crisis; E: post crisis.

responder a ningún tipo de estimulación sensorial. Presentaban asimismo anorexia severa y un temblor fino continuo en todo el cuerpo. Sumado a ésto se observó que los ciclos de sueño normalmente registrados durante el período control no se presentaron.

Estos resultados indican que la administración de progesterona o de clormadinona produce estimulación del sistema amigdalino que

se manifiesta electrográficamente por un incremento en la frecuencia de descarga multiunitaria de estos núcleos. Cuando se administraron dosis elevadas de clormadinona estos cambios electrográficos se correlacionaron con sintomatología conductual y neurovegetativa semejante a la provocada por la estimulación eléctrica de estos núcleos (Gloor, - 1955) lo cual indica el efecto de activación directa que estas progestinas ejercen sobre la amígdala.

El grado de estimulación amigdalina inducido por ambas hormonas difiere significativamente tanto en los registros electrográficos como en los cambios motores y conductuales observados. A dosis elevadas y semejantes (20 mg/kg) en ambos casos, la progesterona indujo inicialmente conducta semejante a la del sueño espontáneo y más tardíamente hipermotilidad y abolición de los ciclos de sueño. En cambio la clormadinona produjo hipermotilidad, conducta agresiva y defensiva, conducta alucinatoria, enconchamiento postural asociado a falta de respuesta a la estimulación sensorial, crisis generalizadas y la muerte en uno de los animales por crisis tónicas y mioclónicas severas desde la primera administración. Así, la elevada potencia anovulatoria y progestacional de la clormadinona es comparable a su potencia de acción sobre el sistema nervioso central y por lo tanto mayor que la de la progesterona.

Es de particular interés en este trabajo señalar las diferencias en-

tre los resultados descritos aquí con aquéllos reportados por otros autores en experimentación animal aguda, ya que difieren significativamente.

Midiendo la pérdida del reflejo de enderezamiento se reportó que 2 mg. de progesterona administrados a ratas hembras inmaduras y parcialmente hepatectomizadas, producían anestesia (Selye, 1942). Trabajos posteriores han reportado que induce ondas lentas en diversas estructuras corticales y subcorticales (Beyer y col., 1967; Ramirez y col., 1967; Komisaruk y col., 1967; Gyermek y col., 1967) e inhibe el patrón eléctrico de despertar, tanto por estimulación sensorial (Komisaruk y col., 1967) como por estimulación eléctrica de la formación reticular o del hipotálamo (Kobayashi y col., 1962). Estos resultados han dado indudable apoyo a las conclusiones de Selye y es así que hasta la fecha la progesterona es considerada como una hormona con acción depresora sobre el sistema nervioso central. No obstante debe tenerse en cuenta que los trabajos que apoyan esta hipótesis han sido producto de investigación aguda y que en cada caso se han medido solo uno o dos parámetros, cuando se ha demostrado previamente que para evaluar la acción de drogas u hormonas sobre este sistema deben considerarse varias medidas simultáneas ya que por sí solas no son concluyentes.

Para ejemplificar ésto puede citarse que la pérdida del reflejo de enderezamiento también ocurre por la acción de alucinógenos o epilep-

tógenos, pero por mecanismos que no pueden llamarse de depresión - (Winters y col., 1967). El criterio electroencefalográfico, en el cual se presupone que la presencia de ondas lentas indica depresión y que desincronización implica activación también cuenta con ejemplos que lo invalidan por sí solo: se ha descrito que la administración de sustancias como la atropina produce ondas lentas, pero asociadas a conducta hipermótil (Wilker, 1952). El sueño de movimientos oculares rápidos, también llamado sueño paradójico, es otro ejemplo que ilustra esta aseveración porque se registra desincronización electroencefalográfica y conductualmente el sujeto presenta sueño y relajación muscular (Jouvet, 1965).

También se ha reportado que la administración aguda de progesterona eleva el umbral convulsivo (Costa y col., 1952; Spiegel y col., 1945), sin embargo se ha observado que al administrarla a largo plazo ocurre un efecto convulsivante moderado (Wooley y col., 1962), estudio que apoya la hipótesis de que los efectos de las progestinas cambian a medida que su administración se continúa.

Los cambios en la conducta emocional observados por la administración crónica de clormadinona se observaron sólo con dosis elevadas, y con progesterona no se presentó ningún cambio significativo en este tipo de respuestas. Por lo tanto en la sección siguiente se pretende dar apoyo experimental a la hipótesis de que las alteraciones emocionales

asociadas a la acción de las progestinas se debe a un factor de predisposición individual cuyas bases neurofisiológicas radican en una alteración funcional de los núcleos amigdalinos en los cuales se integran este tipo de respuestas.

Predisposición Individual

En cinco gatos hembras adultas portadoras de una disfunción amigdalina semejante a la descrita anteriormente (ver página 22), la administración de progesterona a dosis de 5 mg/kg (i.p.) durante cuatro días consecutivos produjo desde la primera dosis cambios electrográficos y conductuales importantes. Inicialmente se observó disminución de la actividad multiunitaria de la formación reticular y posteriormente incremento. En los núcleos amigdalinos se observaron incrementos progresivos, que hacia el final del tratamiento fueron en forma de trenes registrados particularmente en la descarga sincrónica de estos núcleos (Fig. 9).

Durante el período de tratamiento los animales se mostraban hiper^umóviles, presentaban reacciones intensas de furia, ataque y defensa, tanto ante la manipulación del investigador como ante la presencia de otro gato en la cámara de observación. Asimismo, al introducir algún

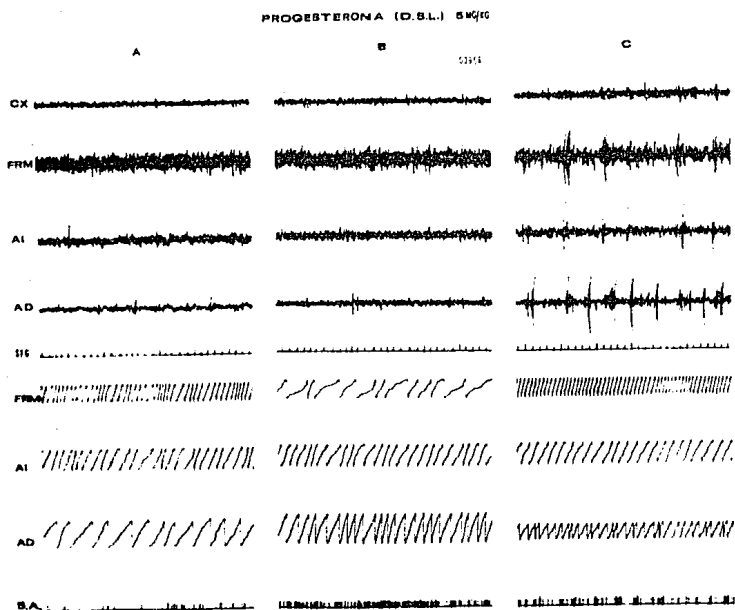


Figura 9. Cambios electrográficos producidos por la administración de 5 mg/kg de progesterona en un animal portador de una disfunción experimental del sistema amigdalino. A: control; B: tercer día de tratamiento; C: dos días después de suspendida la administración hormonal. Nótese las espigas en el registro C correlacionadas con incremento en la frecuencia de descarga multiunitaria de la formación reticular y con descarga en forma de trenes en la actividad sincrónica de ambos complejos amigdalinos (S. A.).

objeto en la cámara, por ejemplo un lápiz, el animal lo atacaba ferozmente, mordiéndolo hasta destrozarlo. También se presentaron perfodos de conducta alucinatoria que se alternaban con automatismos, fun-

damentalmente de tipo oral. Rascaban compulsivamente las paredes de corcho de la cámara de observación y los trozos desprendidos los tomaban con la boca, haciendo lo mismo con cuanto objeto se encontrara a su alcance.

Desde el cuarto día de tratamiento y hasta 2 o 3 días después de suspendido éste, la elevación de la descarga multiunitaria de los núcleos amigdalinos se correlacionó con elevación de la descarga reticular. Durante este período los animales permanecían enconchados en un rincón de la cámara de observación sin responder a ningún tipo de estimulación sensorial y presentando también piloerección, temblor fino en todo el cuerpo y anorexia severa. Los ciclos de sueño registrados normalmente durante el período control no se registraron. Dos animales presentaron crisis generalizadas tres días después de suspendida la administración hormonal y a partir del cuarto o quinto día los registros electrográficos y conductuales regresaron a los valores controles.

La clornadina administrada a dosis de 2 mg/kg i.p., indujo incrementos de la actividad multiunitaria de los núcleos profundos (Fig.10), que se correlacionaron con modificaciones conductuales. Durante los primeros 2-3 días de tratamiento los animales presentaron hipermotilidad e incremento de los automatismos orales consistentes en comer cuanto se hallara a su alcance, incluyendo sus propias materias fecales. Asimismo se presentó conducta alucinatoria y reacciones de furia y de ata-

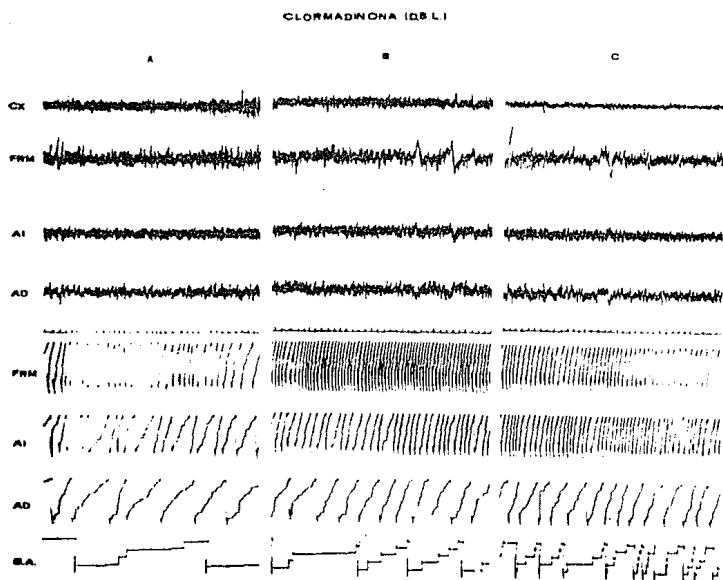


Figura 10. Efectos electrográficos producidos por la administración de 2 mg/kg de clormadinona en un animal portador de una disfunción experimental del sistema amigdalino. A: registro control; B: cuarto día de tratamiento; C: dos días después de suspendida la administración de la hormona.

que. Hacia el cuarto día de tratamiento así como al salir de éste, la --
descarga sincrónica de los núcleos amigdalinos se incrementó aún más
y la conducta de los animales siguió el mismo curso que el des-
crito para los animales tratados con progesterona, esto es, se --
presentó enconchamiento postural, falta de respuesta a los estímulos
del medio ambiente, anorexia, temblor fino y abolición de los ci--

culos de sueño.

En la figura 11, mediante polígonos de distribución de frecuencias se ilustran los cambios en la frecuencia de descarga multiunitaria de la formación reticular y de la descarga sincrónica de los núcleos amigdalinos, correspondientes a un animal tratado con 5 mg/kg de clormadinona, bajo la preparación amigdalina. En la parte A de la figura se ilustran las frecuencias de descarga registradas durante un período de reposo, correspondiente a los registros controles. La parte B muestra los cambios producidos en la actividad multiunitaria el tercer día de tratamiento hormonal durante un período de conducta alucinatoria, y en C los datos corresponden al cuarto día de tratamiento cuando el animal estaba enconchado, anoréxico e indiferente a la estimulación sensorial. Nótese como en estos últimos polígonos existe una tendencia a descargar con mayores frecuencias que en los dos casos anteriores (A y B). En el caso de la formación reticular este incremento de la descarga multiunitaria no fué estadísticamente significativo, sin embargo el análisis de la descarga sincrónica de los núcleos amigdalinos mostró que la variación en su frecuencia de descarga fué significativa a $p < .01$ (F 2, 36: 8,36). El análisis de estos resultados con una prueba de t protegida mostró que no hubo diferencias en la frecuencia de descarga amigdalina entre las situaciones A y B, en tanto que entre estas últimas y C se encontró una diferencia significativa a $p < .05$.

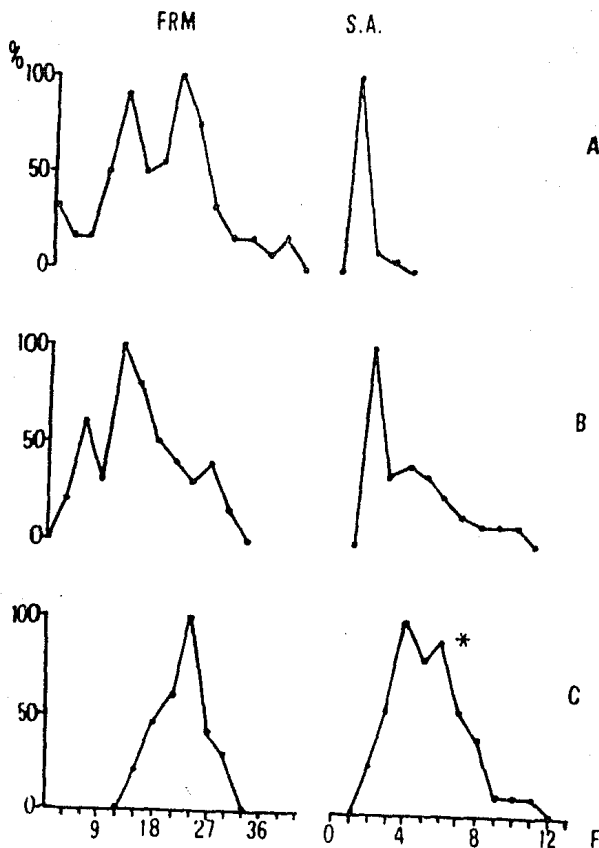


Figura 11. Polígonos de distribución de frecuencias que ilustran los cambios en la frecuencia de descarga multiunitaria de la formación reticular (FRM) y de ambos núcleos amigdalinos (S.A.). Los datos corresponden a un animal portador de una disfunción experimental del sistema amigdalino. A: período control durante reposo. B: bajo los efectos de tres dosis de clormadinona (5mg/kg cada una) durante un período de conducta alucinatoria. C: período de enconchamiento, anorexia y falta de respuesta a la estimulación sensorial, también bajo el efecto de la hormona. * $p < .05$, t protegida.

En forma semejante a los animales intactos, en aquéllos portadores de una disfunción experimental del sistema límbico, el primer día de tratamiento con progestinas se produjo un incremento en la frecuencia de descarga sincrónica de los núcleos amigdalinos que fué progresivo en días sucesivos de tratamiento y que se asoció a distintos cambios en la frecuencia de descarga multiunitaria reticular. Inicialmente se observó decremento del disparo reticular y posteriormente se presentó un cuadro diferente al incrementarse también la descarga de esta estructura. Esta elevación de la actividad multiunitaria reticular podría interpretarse como la desencadenación de un fenómeno compensatorio orientado a controlar las crisis, como se ha descrito previamente (Fernández-Guardiola y col., 1956).

El modelo de disfunción amigdalina empleado en estos estudios se caracteriza electrográficamente durante el período crónico por un decremento en la frecuencia de descarga multiunitaria del núcleo inyectado con penicilina y un incremento concomitante registrado en el núcleo contralateral (ver Fig. 4). Este hecho sugiere que el sistema se ha reorganizado, estableciéndose un balance neurofisiológico entre ambos núcleos que permite al animal comportarse más o menos adecuadamente en su medio ambiente, y es así que no es fácil detectar alteraciones en su conducta espontánea. Como se describió también anteriormente, esta disfunción experimental cursa durante el período crónico con diferencias en la excitabilidad entre ambos núcleos amigdalinos, que se hace evidente por su estimulación eléc

trica. El hecho de que el complejo contralateral al lesionado tenga un umbral bajo y se presenten alteraciones conductuales complejas y prolongadas aún después de haber suspendido la estimulación, permite suponer - que las progesterinas activan inicialmente este núcleo presentándose entonces las alteraciones conductuales referidas. Así, la activación hormonal hace que se pierda temporalmente el balance neurofisiológico ya crónicamente establecido entre ambas amígdalas y es entonces que el sistema de estos núcleos pares es incapaz de integrar convenientemente la información aferente y por lo tanto la conducta emocional. En el gato ocurren - reacciones de defensa, ataque y furia que, aunque bien orientadas hacia estímulos específicos (la presencia de otro gato en la cámara de observación, o la manipulación del investigador), son respuestas exageradas que previo al tratamiento no ocurrían.

La reacción de indiferencia al medio ambiente, anorexia, abolición de los ciclos de sueño y temblor fino en todo el cuerpo, correlacionada con elevada descarga multiunitaria tanto amigdalina como reticular pueden interpretarse como una reacción de depresión emocional, la cual contrasta con la excitación emocional de las alteraciones conductuales mencionadas arriba.

CONCLUSIONES

Los cambios motores y conductuales inducidos por la administración crónica de progestinas en el gato, esto es, la hipermotilidad, las reacciones de defensa, ataque y furia, la conducta alucinatoria, así como la reacción de depresión emocional y crisis tónicas y mioclónicas correlacionadas con incremento en los niveles de activación reticular y amigdalino, permiten concebir una continuidad de efectos comparables a la secuencia de estados excitatorios descrita para las drogas estimulantes del sistema nervioso central (Winters y col., 1967). Estos cambios son a su vez comparables con las diversas alteraciones conductuales que en clínica se han asociado a la acción de las progestinas endógenas o exógenas (ansiedad, irritabilidad, síntomas psicóticos, depresión emocional), las cuales se han atribuido por una parte, a las concentraciones plasmáticas elevadas de dichas hormonas (Hamburg, 1960) así como a cambios bruscos en sus niveles (Kutner y col., 1972; Keeler y col., 1964; Hamilton, 1971). Sin embargo, como se describió en los experimentos anteriores, las dosis de progestinas administradas son relativamente independientes del efecto conductual observado, ya que éste depende más bien del estado funcional en que se encuentre el sistema nervioso central. Así las dosis bajas de progestinas en el animal intacto no produjeron modificaciones significativas en la conducta emocional, mientras que dosis semejantes administradas a animales portadores de

una disfunción experimental del sistema límbico, produjeron todos los fenómenos conductuales descritos anteriormente.

Los cambios en otro tipo de constantes biológicas asociadas en clínica a la acción hormonal y consideradas como responsables de los efectos emocionales indeseables, esto es, la concentración de sodio intracelular, los cambios en el balance de líquidos en el organismo, o la elevación de la actividad enzimática de la MAO (Dalton, 1969; Klaiber y col., 1971), son hipótesis aún carentes de suficiente apoyo porque pueden ser cambios correlativos, causas o efectos de la acción hormonal, y además siendo medidas periféricas no reflejan el grado de alteración producido en sistemas neuronales específicos. Se han reportado niveles urinarios de norepinefrina elevados tanto en pacientes maníacos como en deprimidos y esquizofrénicos, lo cual sugiere aún más la falta de especificidad de los cambios periféricos (Whybrow y col., 1969).

El modelo de depresión emocional por progestinas en el gato reproduce ciertas características del síndrome depresivo en el hombre, el cual se caracteriza por disminución de la actividad motriz, anorexia, disminución del ritmo respiratorio y de los reflejos neuromusculares y temblor de fatiga, que se asocian a disminución en los niveles de atención y de evocación y a fatiga mental (Klerman, 1975; Whybrow y col., 1969). En el caso de depresión emocional por progestinas, en clínica ésta se ha atribuido a depresión de la actividad neuronal (Bardwick, - 1974), quizá debido al concepto ya tradicionalmente aceptado desde tiempo

pos de Selye (1942) acerca de las propiedades depresoras y anestésicas de la progesterona. Este concepto, fundamentado experimentalmente en investigación aguda lleva a reflexionar acerca de la necesidad de utilizar diseños experimentales adecuados al problema que se pretende analizar, así como acerca de la precaución que debe tenerse al extrapolar resultados surgidos de diseños experimentales que no son aplicables al mismo. Los resultados presentados en esta tesis muestran como los efectos de la administración crónica de progestinas difieren sustancialmente de los obtenidos en experimentación aguda, y como la reacción de depresión emocional observada en los animales se correlacionó con un estado de hiperexcitabilidad tanto amigdalina como reticular, y no con depresión neuronal como se ha sugerido previamente.

El modelo de disfunción experimental del sistema amigdalino empleado en este trabajo, aunque reproduce las características de alteración funcional de los núcleos amigdalinos observadas en pacientes con epilepsia psicomotora, no puede considerarse como un modelo de epilepsia, ya que fuera del período agudo de inducción, no ocurren crisis espontáneas en los animales. Sin embargo es un modelo de disfunción amigdalina que permite postular una explicación a la falta de correlación que se observa en clínica entre los niveles plasmáticos de hormonas gonadales y la intensidad de la reacción emocional. De la misma manera puede explicarse por qué en las mujeres bajo tratamiento con anticonceptivos orales, sólo en parte de las mismas ocurren cuadros depresivos asocia-

dos, siendo una disfunción subclínica del sistema límbico la causa de -
tal predisposición individual.

BIBLIOGRAFIA

- Bard, P. (1928) A diencephalic mechanism for the expression of rage with special reference to the sympathetic nervous system. Homer. J. Physiol. 84: 490-515
- Bardwick, J. M. (1974) The sex hormones, the central nervous system and affect variability in humans. pp. 27-50 Ed: V. Franks y V. Burile (Eds.) Women in Therapy. Brunner/Mazel Publ. New York.
- Benedek, T. y Rubenstein, B. B. (1942) The sexual cycle in women: The relation between ovarian function and psychodynamic processes. Psychonom. Med. Mon. 3: Nos. 1&2, vii-307.
- Beyer, C.; Ramirez, V. D.; Whitmoyer, D. I. y Sawyer, C. H. (1967) Effects of hormones on the electrical activity of the brain in the rat and rabbit. Exp. Neurol. 18: 313-326.
- Blummer, D. Y. y Levin, K. (1977) Psychiatric complications in the - epilepsies: Current research and treatment. Mac Lean Hospital Journal Special Issue. Junio.
- Cannon, W. B. (1927) The James-Lange Theory of emotion. A critical review and an alternative theory. Am. J. Psychol. 39: 106-124.
- Cooke, W. R. (1945) Differential psychology of american women. Amer. J. Obstet. Gynec. 49: 457.
- Costa, P. J. y Bonnycastle, D. D. (1952) The effect of DCA, compound E, testosterone, progesterone and ACTH in modifying "agene-induced" convulsions in dogs. Arch. Int. Pharmacodyn. 91: 330-338.
- Dalton, K. (1969) The Menstrual Cycle Penguin Books Ltd. Harmondsworth, Inglaterra.
- Daly, R. J.; Kane, F. J. y Ewing, J. A. (1967) Psychosis associated with the use of a sequential oral contraceptive. Lancet ii: 444-445.
- Darwin, C. (1872) The Expression of Emotions in Man and Animals. Appleton, New York.

Diaz, J. L.; Cervantes, M. y Guzmán Flores, C. (1967) Epilepsia psicomotora experimental. Correlaciones conductuales y electroencefalográficas. X Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas. Extracto de las comunicaciones, p. 78.

Edwards, R. G. (1982) The premenstrual syndrome. Research in Reproduction. 14: N1

Fernández-Guardiola, A.; Alcaraz, M. y Guzmán-Flores, C. (1956) Modificación de la descarga convulsiva cortical por estimulación mesencefálica. Bol. Inst. Estud. Méd. Biol. Méx. 14: 15-21.

Fortin, J. N.; Wittkower, E. D.; Paiement, J. y Tetreault, L. (1973) Side effects of oral contraceptive medication: a psychosomatic problem. pp.154-160. En: D. P. Rose et al (Eds.) Oral Contraceptives: Psychological and Physiological Effects. MSS Information Corporation. New York.

Frank, R. T. (1931) The hormonal causes of premenstrual tension. Arch. Neurol. Psychiat. 26: 1053-1057.

García-Castells, E. y Guzmán Flores, C. (1969) Focos epileptógenos crónicos en el complejo amigdalino: Alteraciones de la conducta en ratas. Rev. Inst. Nac. Neurol. 3: 7-12.

García-Castells, E.; Solís, S.; Juárez, J. y Guzmán Flores, C. (1980) Role of female gonadal hormones in the social behavior of the green - monkey. Antrop. Cont. 3: 200

García, C. R.; Goldzeiger, V. W. y Massey, J. B. (1973) Oral contraceptives. pp. 335-359. En: E. S. E. Hafez y T. N. Evans (Eds.) Human Reproduction: Conception and Contraception. Harper & Row Publ. New York.

Glick, I. D. (1967) Mood and behavioral changes associated with the use of the oral contraceptive agents. A review of the literature. Psychopharmacologia. 10: 363-374.

Gloor, P. (1955) Electrophysiological studies on the connections of the amygdaloid nucleus in the cat. Part II: The electrophysiological properties of the amygdaloid projection system. EEG Clin. Neurophysiol. 7: 243-298.

Gómez-Ruiz, J. y Saucedo, G. J. M. (1978) El intento de suicidio y el ciclo menstrual. Revisión de 200 casos. Rev. Méd. del IMSS Méx. 17: 293-298.

Guzmán-Flores, C. (1967) Correlación entre la conducta y la actividad del cerebro en la epilepsia experimental. X Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas. Extracto de las Comunicaciones. p. 22.

Guzmán-Flores, C. y Alcaraz, M. (1984) La función integradora del sistema nervioso central como factor determinante de los efectos producidos por las drogas. En: Contreras, C. M. et al (Eds.) Mecanismos de Acción de Farmacos. Editorial Masson. En prensa.

Guzmán-Flores, C.; García-Castells, E. y Alcaraz, M. (1975) An electronic model of the neuron as analyzer of nervous activity. Bol. Estud. Méd. Biol. Méx. 28: 411-419.

Guzmán-Flores, C. y García-Castells, E. (1970) Análisis de la actividad eléctrica de los núcleos amigdalinos y la conducta emocional. XIII Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas. Extracto de las Comunicaciones. p. 45.

Guzmán-Flores, C.; García-Castells, E. y Ervin, F. (1976) La conducta social de los primates como modelo para la investigación psiquiátrica. Bol. Estud. Méd. Biol. Méx. 29: 187-198.

Gyermek, L.; Genter, G. y Fleming, N. (1967) Some effects of progesterone and related steroids on the central nervous system. Int. J. Neuropharmacol. 6: 191-198.

Hamburg, D. A. (1966) Effects of progesterone on behavior. Ass. Res. Nerv. Ment. Dis. 43: 251-265.

Hamilton, J. A. (1971) Postpartum psychoses. Davis' Gynecology and Obstetrics. II Cap. 24N: 1-10.

Ideström, C. M. (1966) Reaction to norethisterone withdrawal. Lancet i: 718.

James, W. (1884) What is an emotion? Mind 9: 188-205.

Jänig, W. (1983) The autonomic nervous system. pp. 111-144. En: R. F. Schmidt y G. Thews (Eds.) Human Physiology. Springer, Verlag. New York.

Jouvet, M. (1965) Paradoxical sleep. A study of its nature and mechanisms. pp.20-62. En: K. Akert; C. Bally y J.P. Schade (Eds.) Sleep Mechanisms. Elsevier Publ. Co. New York.

Kane, F. J.; Daly, R. J.; Ewing, J. A. y Keeler, M. H. (1967) Mood and behavioral changes with progestational agents. Brit. J. Psychiat. 113: 265-268.

Keeler, M. H.; Kane, F. J. y Daly, R. J. (1964) An acute schizophrenic episode following abrupt withdrawal of Enovid in a patient with previous postpartum psychiatric disorder. Amer. J. Psychiat. 120: 1123-1124

Kincl, F. A. y Dorfman, R. I. (1963) Anti-ovulatory activity of subcutaneously injected steroids in the adult oestrus rabbit. Acta Endocr. (Kbh) Suppl. 73: 3-30.

Klaiber, E. L.; Kobayashi, Y.; Broverman, D. M. y Hall, F. (1971) -- Plasma monoamine oxidase in regularly menstruating women and in amenorrheic women receiving cyclic treatment with estrogens and a progestin. J. Clin. Endocrin. & Metab. Citado en Bardwick, J. M. (1974) pp. 27-50 En: V. Franks y V. Burtile (Eds.) Women in Therapy. Brunner/Mazel, New York.

Klerman, G. L. (1975) Relationships between preclinical testing and the therapeutic evaluation of antidepressive drugs: the importance of new animal models for theory and practice. pp. 159-176. En: A. Sidilovsky; S. Gershon y B. Beer (Eds.) Predictability in Psychopharmacology: Preclinical and Clinical Correlations. Raven Press, New York.

Kobayashi, T.; Kobayashi, T.; Takezawa, S.; Oshima, K. y Kawamura, H. (1962) Electrophysiological studies on the feed-back mechanism of progesterone. Endocrinol. Japon. 9: 302-320.

Komisaruk, B. R.; MacDonald, P. Whitmoyer, D. I. y Sawyer, C. H. (1967) Effects of progesterone and sensory stimulation on EEG and neuronal activity in the rat. Exp. Neurol. 19: 494-507.

Kutner, S. J. y Brown, W. L. (1972) History of depression as a risk factor for depression with oral contraceptives and discontinuance. J. Nerv. Ment. Dis. 155: 163-169.

Lehrman, D. S. (1961) Gonadal hormones and parental behavior in birds and infrahuman mammals. pp. 1268-1382. En: W. C. Young (Ed.) Sex and Internal Secretions Williams & Wilkins Co. Baltimore.

Lewis, A. y Hoghughi, M. (1969) An evaluation of depression as a side efecto of oral contraceptives. Brit. J Psychiat. 115: 687-701.

Lipton, M. A., DiMascio, A. y Killam, K. F. (1978) Psychopharmacology A Generation of Progress Raven Press, New York.

MacKinnon, I. L.; Mac Kinnon, P. y Thomson, A. D. (1959) Lethal hazards of the luteal phase of the menstrual cycle. Brit Med J. 1: 1015.

Mac Lean, P. D. (1949) Psychosomatic disease and the "visceral brain" Recent developments on the Papez theory of emotion. Psychosom. Med. 11: 338-353.

Mandell, A. J. y Mandell, M. P. (1967) Suicide and the menstrual cycle. J. Amer. Med. Assoc. 200: 792-793.

Mark, V. H. y Ervin, F. R. (1970) Violence and the Brain Harper & Row, N. Y.

Martinez-Manautou, J.; Cortez, V.; Giner, J.; Aznar, R.; Casazola, J. y Rudel, H. (1966) Low doses of progestogens as an approach to fertility control. Fertil. Steril. 17: 49-53.

Meduna, L. V. (1938) General discussion of the cardiazol therapy. Am. J. Psychiat. 94: 40-50.

Midgley, A. R.; Gay, V. L.; Keyes, P. L. y Hunter, J. S. (1973) Human Reproductive Endocrinology. pp. 201-236. En: E. S. E. Hafez (Ed.) Evans (Eds.) Human Reproduction: Conception and Contraception. -- Harper & Row, New York.

Morton J. H. Additon, H.; Addison, R. G.; Hunt, L.; Sullivan, J. J. (1953) Clinical study of premenstrual tension. Amer. J. Obstet. Gynec. 65: 1182-1191.

Papez, J. W. A. (1937) A proposed mechanism of emotion. Arch. Neurol. Psychiat. 38: 725-743.

Ramirez, V. D.; Komisaruk, B. R.; Whitmoyer, D. I.; Sawyer, C. H. (1967) Effects of hormones and vaginal stimulation on the EEG and hypothalamic units in rats. Amer. J. Physiol. 212: 1376-1384.

Ribeiro, A. L. (1962) Menstruation and crime. Citado en: Dalton, K. - (1969) The Menstrual Cycle. p. 133 Penguin Books, Ltd. Harmondsworth.

Rose, R. M. (1978) Neuroendocrine correlates of sexual and aggressive behavior in humans. pp. 541-552. En: M. A. Lipton; A. Di Mascio y K. F. Killam (Eds) Psychopharmacology: A Generation of Progress. Raven Press, New York.

Royal College of General Practitioners (1974) Oral Contraceptives and Health. Pitman Medical, The Whitefriars Press Ltd. London and -- Tonbridge.

Salas, M; Cervantes, M. y Guzmán-Flores, C. (1966) Mechanism of action of quipazine maleate on the central nervous system. Bol. Inst. Estud. Méd. Biol. Méx. 24: 191-205.

Sawyer, C. H. y Kawakami, M. (1959) Characteristics of behavioral and electroencephalographic after-reactions to copulation and vaginal stimulation in the female rabbit. Endocrinology. 65: 622-630.

Selye, H. (1942) Correlations between the chemical structure and the pharmacological actions of the steroids. Endocrinology 30: 437-453.

Sherrington, C. S. (1948) The Integrative Action of the Nervous System. Second Edition. Yale University Press, New Haven.

Sherwin, I. (1977) Clinical and EEG aspects of temporal lobe epilepsy with behavioral disorder, the role of cerebral dominance. Mac Lean Hospital Journal. Special Issue, June, : 40-50.

Spiegel, E. A. y Wycis, H. (1945) Anticonvulsant effects of steroids. J. Lab. Clin. Med. 30: 947-953.

Velasco-Suárez, M. M. y Escobedo Rfos, F. (1965) Lóbulo Temporal. Symposium Internacional. SSA, México,

Weissman, M. M. y Saby, A. E. (1973) Oral contraceptives and psychiatric disturbance: Evidence from research. Brit. J. Psychiat. 123: 513-518.

Whybrow, P. C. y Mendels, J. (1969) Toward a biology of depression. Some suggestions from neurophysiology. Amer. J. Psychiat. 125: 1491-1500.

Wilker, A. (1952) Pharmacologic dissociation of behavior and EEG "sleep patterns" in dogs: morphine, N-allylnormorphine and atropine. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 79: 261-265.

Winters, W. D., Mori, K.; Spooner, C. E. y Bauer, R. O. (1967) The neuro-physiology of anesthesia. Anesthesiology. 28: 65-80.

Wooley, D. E. y Timiras, P. S. (1962) The gonad-brain relationship: Effect of female sex hormones on electroshock convulsions in rats. Endocrinology: 70: 196-209.