

01965
1207



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE PSICOLOGIA

PARTICIPACION DE LA AMIGDALA BASOLATERAL
EN EL MECANISMO DE ACCION DE LAS TERAPIAS
ANTIDEPRESIVAS



T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRA EN PSICOBIOLOGIA

P R E S E N T A :

LIC. LETICIA CHACON GUTIERREZ

Sinodales: Dr. Carlos M. Contreras
Dr. Miguel Cervantes
Dr. Victor Coloita
Dr. Roberto Prado
Dr. Victor Uriarte

MEXICO, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

ABRIL, 1989



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 está 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	
Antidepresivos Inhibidores de la Monoaminooxidasa	4
Antidepresivos Triciclicos	10
Antidepresivos Atipicos	16
ANTECEDENTES	22
MATERIAL Y METODO	33
RESULTADOS	
Región Septal	44
Hipocampo	52
DISCUSION	60
APENDICE I	
Algunos Aspectos De la Psicobiología de los Desórdenes Afectivos	73
APENDICE II	
La Región Septal	89
El Complejo Amigdalino	103
La Región Hipocámpica	110
APENDICE III	
Destrucción Neuronal por Aplicación de 6-OHDA	118
BIBLIOGRAFIA	131

RESUMEN

En trabajos previos, nuestro grupo ha demostrado que la aplicación de diversas terapias antidepresivas farmacológicas y no farmacológicas, produce un incremento en la frecuencia de disparo de las células de los núcleos septales laterodorsal y lateral interno de la rata. Existen evidencias de que los núcleos septales no son las únicas estructuras que se encuentran afectadas por las terapias antidepresivas. Algunos autores han demostrado efectos conductuales de los antidepresivos, atribuibles a sus acciones sobre la amígdala del lóbulo temporal y el hipocampo. Por otro lado, la amígdala constituye un centro inhibitorio sobre otras estructuras del sistema límbico; se ha reportado, en base a estudios conductuales, que los antidepresivos podrían suprimir la influencia amigdalina, liberando de esta forma a otras estructuras límbicas.

En este trabajo se reporta el efecto del antidepresivo tricíclico clorimipramina, sobre la frecuencia de disparo de las células de los núcleos septales laterodorsal y lateral interno y de las células de las capas alveus, orient. CA1, CA2, CA3 y CA4 del hipocampo, después de la lesión de las terminales catecolaminérgicas provenientes de la amígdala basolateral del lóbulo temporal.

La lesión de las terminales catecolaminérgicas amigdalinas, por aplicación del neurotóxico 6-OHDA, produjo un incremento en la frecuencia de disparo de las células septales, similar al observado después de la administración de clorimipramina en el animal intacto; la lesión amigdalina por electrocoagulación produjo solo un ligero incremento; en ambos casos, la administración del antidepresivo, posterior a la lesión, no produjo efectos añadidos. En el hipocampo, la administración de clorimipramina, produjo una tendencia a disminuir la frecuencia de disparo neuronal; la lesión amigdalina tendió a regresar la frecuencia de disparo celular a niveles similares al control, mientras que la administración del antidepresivo, posterior a la lesión, solamente la incrementó levemente.

Se puede concluir que el incremento de la frecuencia de disparo observado en los núcleos septales, después de la aplicación de clorimipramina, es producido por un fenómeno de desinhibición septal, por bloqueo selectivo de las neuronas catecolaminérgicas de la amígdala basolateral. Este efecto podría deberse a la ausencia de receptores catecolaminérgicos presinápticos en las terminales provenientes de la amígdala basolateral.

INTRODUCCION

Se han desarrollado diversos modelos terapéuticos, enfocados a aliviar la depresión, acorde a la cultura, a los conocimientos y las creencias de cada época. Entre las estrategias terapéuticas utilizadas en la actualidad encontramos: psicoterapéuticas, farmacológicas y de otros tipos.

Las estrategias farmacológicas incluyen el uso de antidepresivos tricíclicos (ADT), inhibidores de las monoaminooxidasas (IMAOs), antidepresivos atípicos (ADA), algunos precursores de monoaminas, litio y estrógenos (Davis et al., 1978; Othmer et al., 1980; De la Fuente, 1981; Stern et al., 1981 y Gerbino et al., 1982).

Otras estrategias propuestas incluyen la terapia electroconvulsiva (TEC) y la privación de la fase de movimientos oculares rápidos del sueño (Davis et al., 1978; Eastwood et al., 1979 y Zermeño, 1982). Por otra parte, se ha propuesto el uso combinado de dos o más tratamientos (Weissman, 1979; Mattes, 1981 y Weissman, 1982).

FARMACOS ANTIDEPRESIVOS

Antidepresivos Inhibidores de la Monoaminooxidasa:

En 1955 se conocían ya algunos compuestos que inhibían la MAO in vitro (anfetamina, cocaína, otros), sin embargo sus propiedades farmacológicas no coincidían con la potencia inhibidora enzimática (Horita, 1975).

La iproniazida, un medicamento IMAO, usado en el tratamiento de la tuberculosis, tiene la propiedad de elevar el estado de ánimo, además de producir un incremento en la concentración de monoaminas cerebrales, de manera especial noradrenalina (NA) y serotonina (5-HT) (Crane, 1957; Kline, 1958; Crane, 1975; Davis et al., 1978 y Boadle-Biber et al., 1982). Algunos estudios han mostrado una alta correlación entre el grado de inhibición de la enzima monoaminooxidasa (MAO, enzima que metaboliza las catecolaminas en las terminales sinápticas) y el efecto antidepresivo de la iproniazida (Michalewski et al., 1980 y Baldessarini, 1982). Sin embargo, algunas investigaciones no están de acuerdo con estos resultados (Crane, 1975; Uriarte, 1978 y Quitkin et al., 1979).

Los primeros IMAO que se utilizaron en el tratamiento de la depresión fueron derivados de la hidrazina, una sustancia

con alto poder hepatotóxico (Baldessarini, 1982). Dentro del grupo de compuestos hidrazinicos IMAO, los compuestos secundarios requieren de una transformación inicial a una forma activa que es la que inactiva la MAO. En este grupo tenemos la iproniazida, la isocarboxazida y la nialamida; mientras que los compuestos primarios (fenelzina y feniprazina entre otros) parecen actuar en forma directa sobre la MAO. La administración de estos compuestos IMAO puede acompañarse de degeneración aguda del hígado. Este efecto se presenta en forma importante con iproniazida (Crane, 1975; Horita, 1975 y Boadle-Biber et al., 1962).

En la búsqueda de nuevos compuestos que tuvieran la propiedad de inhibir la MAO, pero que no tuvieran los efectos colaterales de los IMAO hidrazinicos, se comprobó que compuestos no relacionados con la hidrazina, tenían efecto IMAO muy potente. Muchos de estos agentes estaban relacionados en cuanto a su estructura química con la anfetamina; tal es el caso de la tranilcipromina (Quitkin et al., 1979).

Aunque los IMAO varían en cuanto a su estructura química, no se ha comprobado una diferencia cualitativa en su actividad sobre la depresión (Crane, 1975 y Baldessarini, 1982).

Los efectos clínicos de los IMAOs son numerosos y muy variados por su actividad sobre la MAO, una enzima muy diseminada en el organismo (sangre, intestino, hígado, sistema nervioso autónomo y central), así como sobre otras enzimas y otras sustancias biológicas (Crane, 1975). Los IMAO tienen efectos sobre otras enzimas dependientes de piridoxal (tirosina descarboxilasa y descarboxilasa) y sobre algunas enzimas hepáticas que metabolizan fármacos, por lo que el efecto de muchas drogas se ve potenciado por los IMAO (Horita, 1975). Los IMAO pueden interactuar en el organismo con otras sustancias biológicas, causando en ocasiones, combinaciones que resultan en un compuesto tóxico. Una de las mayores contraindicaciones de los IMAO es el efecto tóxico que puede ocasionar su asociación con algunos alimentos como el queso y el vino. Al parecer, el común denominador de estos alimentos es su contenido de tiramina, una amina simpatomimética que es excelente sustrato de la MAO.

Todos los IMAO son activos en el sistema nervioso autónomo, provocando efectos secundarios que aunque no son graves, si son muy molestos para el paciente. Tales efectos son estimulación central excesiva (mania o hipomanía) y diversos síntomas de tipo anticolinérgico, entre los que se encuentra una acción antihipertensiva (Boadle-biber et al., 1962). Se ha enfatizado que este efecto antihipertensivo

sucede mediante un bloqueo del transmisor adrenérgico por un falso transmisor formado por la inhibición de la MAO (que puede ser la octopamina, producto de la beta hidroxilación de tiramina). Otra hipótesis es que la inhibición de la degradación de NA activa el mecanismo de autorregulación de la síntesis, así, la tirosina sigue de manera preferente la vía de la octopamina. Se ha sugerido además, que los IMAO alteran la secreción pituitaria de prolactina por medio de su acción sobre las aminas biogénicas, en particular sobre la dopamina (DA) (Mendlewicz et al., 1977).

Los IMAO revierten la disminución de niveles de aminas provocada por reserpina, además potencian los efectos de las monoaminas administradas de manera exógena, así como de sus precursoras, por lo que disminuyen el nivel de recambio de monoaminas (Michalewski et al., 1980).

Algunos autores afirman que la enfermedad depresiva tiene como fondo un incremento en la actividad de la MAO, quizás por un trastorno generalizado de las membranas celulares, mediante el cual, ciertas aminas biogénicas tienen acceso libre a la MAO. Este defecto bioquímico puede ser transitorio o permanente y estar presente solo en un grupo de pacientes deprimidos, que reciben mayor beneficio de los IMAO (Sandler et al., 1975).

Algunos IMAO (isocarboxazida, fenelzina y pargilina) se unen en forma irreversible a la MAO. El efecto de la tranilcipromina sobre la MAO es reversible (Baldessarini, 1982). Aunque la inhibición máxima de la MAO se logra de 5 a 10 días después de la administración de los IMAO, el efecto antidepressivo se manifiesta dos o tres semanas después. Este hecho aún no ha podido ser explicado. La reversión del efecto anti MAO tarda hasta dos semanas ya que es necesario sintetizar nuevas moléculas de la enzima hasta restablecer la normalidad (Biel, 1975; Horita, 1975 y Baldessarini, 1982).

Los IMAO hidrazinicos son metabolizados e inactivados por acetilación. Determinando la velocidad de acetilación se ha concluido que los pacientes acetiladores lentos alcanzan una respuesta antidepressiva mayor que los rápidos. Este hecho pueda ser usado para predecir la respuesta al fármaco (Pare et al., 1974; Davis et al., 1978 y Stern et al., 1981).

Se han descrito dos tipos de enzima MAO, cada una de ellas con sustratos específicos. La MAO tipo A, actúa sobre la 5-HT y la NA; mientras que la MAO tipo B tiene preferencia por la benzilamina y beta fenetilamina. Ambos tipos de MAO comparten afinidad por la DA, tiramina y triptamina como sustratos. Con base en este hallazgo y a la hipótesis monoaminérgica de la depresión, se han orientado gran número de

investigaciones a sintetizar IMAOs específicos para cada tipo de enzima MAO. Entre los IMAO-A encontramos la clorajilina (Pickar et al., 1982); entre los IMAO-B puede ser mencionado el deprenil (Oulkrin et al., 1979 y Diaz, 1989). Sin embargo, los pacientes tratados con un inhibidor no selectivo de la MAO, tanto como los tratados con un inhibidor selectivo de la MAO A o bien de la B, mostraron trastornos conductuales como manía o hipomanía (Pickar et al., 1982).

Otros estudios con IMAO indican que estos pueden interferir con la recaptura de aminas biogénicas y que su eficacia clínica puede relacionarse más con esta interferencia en la recaptura que con la inhibición de la MAO. Por otro lado, los IMAO, como ya se mencionó, pueden inhibir otras enzimas e incrementar con esto los niveles de algunas aminas como feniletilamina y octopamina. Así, podría ser posible que estas aminas estuvieran involucradas no solo en los efectos secundarios de los IMAO, sino también en su acción antidepressiva (Michalewski et al., 1980).

Se ha encontrado que los familiares de aquellos pacientes que responden bien a los IMAO, tienden a reaccionar en forma favorable a tales compuestos y en forma negativa a los ADI y viceversa; por lo que se ha sugerido que un factor genético es la causa de las interacciones específicas con estos

fármacos (Paro et al., 1974 y Stern et al., 1981).

La mayoría de los informes negativos acerca de los IMAO, recalcar, los efectos secundarios más que la ineficacia sobre la depresión.

Antidepresivos Tricíclicos:

La imipramina, antidepresivo tricíclico (ADT), fue sintetizada a partir de las fenotiazinas, en busca de un nuevo compuesto antipsicótico; sin embargo, sus efectos resultaron ser poco efectivos en el tratamiento de las psicosis y años después se probó su importancia en el tratamiento de los trastornos afectivos. Así, no existen diferencias químicas significativas o estructurales importantes entre los ADT y los agentes antipsicóticos del tipo de las fenotiazinas (Biel, 1975; Klerman et al., 1975; Glassman et al., 1977; Michalewski et al., 1980; Baldessarini, 1982 y Kessler, 1982).

Los ADT pueden ser clasificados de acuerdo a su estructura química en iminodibenzilos y dibenzocicloheptadienos. Dentro del primer grupo encontramos a la imipramina, la desipramina, la clorimipramina y la trimipramina; dentro del segundo grupo están la amitriptilina, la nortriptilina y la protriptilina entre otros (Klerman et

al., 1975 y Uriarte, 1978).

El grupo de los ADT ha aumentado de manera notoria en la actualidad y se ha reportado que de los antidepresivos, los tricíclicos presentan mayor efectividad clínica, y que después del tratamiento con estos fármacos, existe menor riesgo de recaídas que con placebo o TEC. En el origen fue reportado que las depresiones endógenas respondían de manera especial a los ADT, mientras que las depresiones atípicas mejoraban con IMAO (Klerman et al., 1975).

En algunos casos se ha sugerido la superioridad en cuanto al efecto clínico de la TEC frente a los tricíclicos; sin embargo, el uso de la TEC implica ciertas desventajas como trastornos de memoria y riesgo de complicaciones anestésicas y cardiovasculares, por lo que se prefiere el uso, en primer término, de los ADT (Kramer et al., 1977).

En general, el grupo de los ADT tiene un espectro similar de efectos clínicos, las diferencias entre ellos se encuentran en lo referente a potencia, dosificación, frecuencia de efectos colaterales adversos y proporción de propiedades hipnótico-sedantes y actividad estimulante psicomotora (Baldessarini, 1982 y Diaz, 1988). No obstante y a pesar de que en la actualidad los ADT son muchos y algunos de ellos son

prometadores. no hay evidencias convincentes de que alguna de las nuevas sustancias sea superior en la clinica a la imipramina o a la amitriptilina, que ademàs son los triciclicos mejor estudiados (Klerman, 1975 y Kessler, 1982).

Dentro de los ADI, las aminas secundarias tales como la desipramina, nortriptilina, protriptilina y desmetilclorimipramina, han mostrado tener efectos estimulantes. Por otro lado, la amitriptilina, la trimipramina y la clorimipramina, que son aminas terciarias tienen efectos sedantes (Biel, 1975).

Se ha reportado que los triciclicos no elevan el talante en sujetos normales, a diferencia de lo que ocurre con los IMAO (Baldessarini, 1982).

Al observar que en ratas y al parecer, tambien en el hombre, la imipramina es desmetilada a desipramina y que este metabolito es el que ejerce el efecto antidepressivo, se propuso la posibilidad de que este retraso en el efecto clinico se debiera a la lenta acumulacion del compuesto desmetilado en el organismo (Biel, 1975). Sin embargo, hallazgos posteriores demostraron que la desmetilacion se presenta dentro de las 16 horas siguientes a la administracion de una sola dosis (Klerman et al., 1975). La desipramina administrada de manera exogena

como ADT, mostró tener una acción de inicio más rápida que la imipramina, así como efectos indeseables menos intensos. Posteriormente se encontró que la nortriptilina, el metabolito desaminado de la imitriptilina, era también la sustancia activa (Ghose et al., 1977). Debido a estos hechos, se estableció el uso terapéutico de compuestos monodesmetilados de las aminas terciarias antidepresivas tales como la desipramina, nortriptilina, protriptilina y desmetilclorimipramina.

Se ha observado que los ADT, en dosis terapéuticas, tienen efectos autonómicos, en particular anticolinérgicos, tales como resequedad de la boca, visión borrosa, estreñimiento y retención urinaria. Estos efectos anticolinérgicos refuerzan el concepto de la existencia de un equilibrio entre NA/Acetilcolina (ACh) en el cerebro, que en los trastornos afectivos estaría a favor de la acetilcolina. Mientras que por potenciación de sistemas adrenérgicos periféricos, los ADT producen taquicardia (Cutler, 1978 y Coodley et al., 1979). Se ha sugerido que estos efectos (agonistas adrenérgicos y antagonistas colinérgicos), ocurren también en el sistema nervioso central, quizás por sensibilización de receptores adrenérgicos (Michelski et al., 1980) o noradrenérgicos (Klerman et al., 1975).

Freskorn et al. (1982), reportan que pacientes con niveles plasmáticos muy elevados de tricíclicos, en particular amitriptilina, desarrollan delirio, efecto adverso que desaparece al reducir la dosis. Este efecto parece ocurrir con cualquiera de los ADT y se ha sugerido que es el resultado de la unión del fármaco con receptores colinérgicos centrales de tipo muscarínico, bloqueándolos (Biel, 1975; Snyder et al., 1977), ya que cualquier droga anticolinérgica que actúe a nivel central, puede producir un delirio agudo que pueda ser revertido por la administración intravenosa de fisostigmina, un agonista colinérgico. Todos los pacientes que presentaron delirio, habían tenido efectos colaterales atribuibles a los efectos anticolinérgicos del tricíclico.

Estudios experimentales con imipramina y amitriptilina, han indicado que estos fármacos disminuyen la liberación y la degradación de NA en el cerebro, reduciendo la permeabilidad de las vesículas almacenadoras (por lo que podría esperarse que los niveles de sus metabolitos se encontraran disminuidos en líquidos extracelulares); disminuyen la velocidad de liberación intraneuronal y por lo tanto es factible que se encuentre más NA disponible para descargar al espacio extraneuronal; además interfieren con la recaptura de NA en tejidos periféricos y en el cerebro (Baldessarini, 1982; Kessler, 1982 y Diaz, 1988). Otras investigaciones han indicado que los ADT interfieren

también con la recaptura de 5-HT, disminuyéndola tanto a nivel central como periférico (Pare et al., 1974; Etel, 1975; Kessler, 1982 y Diaz, 1983). Se sabe, además, que es necesaria la presencia de monoaminas centrales, para que se lleve a cabo el efecto de los ADT (Michalewski et al., 1980).

Aunque los ADT tardan en manifestar sus efectos clínicos dos o tres semanas, el bloqueo de la recaptura de aminas biogénicas, a nivel celular, así como sus efectos secundarios, son evidentes inmediatamente después de la administración. Este bloqueo en la recaptación de monoaminas, podría llevarse a cabo mediante la interferencia con los mecanismos de fijación del neurotransmisor a la membrana presináptica, tal como sugieren Axelrod et al. (1961) que sucede con la imipramina. Otra posibilidad es que los ADT actuaran a través de un mecanismo lento, afectando la síntesis proteica en el cerebro (Sulzer, 1986).

Paul et al. (1980, 1981) propusieron la posibilidad de que la imipramina se adhiera a sitios ligados de alta afinidad en el cerebro de ratas, cerebro humano y plaquetas humanas. Existe una correlación funcional y quizás estructural muy estrecha entre la densidad de estos sitios ligados de alta afinidad a la imipramina y las proteínas involucradas en la captura y transporte de 5-HT. En plaquetas de pacientes

deprimidos, han encontrado una disminución en el número de sitios ligados de alta afinidad a la imipramina, disminución que pueda estar relacionada con la disminución en el bloqueo de la recaptura de 5-HT y con una posible deficiencia en el transporte de este neurotransmisor. Estos investigadores sugieren además, que el número de sitios ligados a imipramina es regulado genéticamente.

Antidepresivos Atípicos:

Los hallazgos recientes de drogas con mecanismos de acción diferentes a los de los antidepresivos tradicionales y que parecen tener efectos terapéuticos sobre la depresión, han sugerido cambios en la hipótesis aminobiogénica de los desórdenes afectivos.

Abensour (1982) reporta que el albuterol, un estimulante beta adrenérgico, produce manía en algunos pacientes tratados con este fármaco y puede tener efectos antidepresivos en el hombre.

La viloxazina es un antidepresivo bicíclico que inhibe la recaptura de NA. Aunque su eficacia antidepresiva no ha quedado aún bien establecida, tiene la ventaja de ser absorbida en forma completa en contraste con la mayoría de los otros

antidepresivos. Sus efectos antihistamínicos y anticolinérgicos parecen ser mucho menores que los de los tricíclicos. Algunos estudios sugieren que para que su efecto antidepresivo sea similar al de la amitriptilina o imipramina, se requiere el doble de la dosis (De la Fuente, 1981).

La zimelidina es otro antidepresivo tetracíclico inhibidor selectivo de la recaptura de 5-HT, al parecer más potente que la clorimipramina. También se ha sugerido que sus efectos anticolinérgicos y cardiotoxicos son menores que los de los tricíclicos. Con dosis un poco más altas tiene efectos equiparables con los de amitriptilina (De la Fuente, 1981).

La trazodona representa una nueva clase estructural de antidepresivos, las triazolopiridinas. La trazodona ha mostrado ser tan efectiva en el tratamiento de la depresión, como los tricíclicos, con una acción de rápido inicio (7 días después del inicio de su administración). En animales no tiene efectos anticolinérgicos. En un estudio comparativo con imipramina y placebo, en humanos, se observó que aunque los efectos colaterales anticolinérgicos no diferían entre trazodona y placebo, eran menores, en forma significativa para la trazodona cuando era comparada con imipramina. Su mecanismo de acción no ha sido bien estudiado (Garshon et al., 1980).

La nortifenzina, un compuesto del grupo de la tetrahidroisoquinolina, que estimula los receptores beta-2-adrenérgicos, es diferente en cuanto a su estructura a los antidepresivos convencionales y tiene un efecto novedoso sobre la recaptura de monoaminas, ya que ejerce un efecto bloqueador tanto a nivel de la NA como de la DA, además de que uno de sus metabolitos parece tener efectos inhibidores sobre la recaptura de 5-HT. Es muy interesante su efecto dopaminérgico, ya que al parecer éste es mucho más potente a nivel presináptico que el de la amfetamina y más aún, parece tener también un efecto agonista a nivel posináptico, capaz de disminuir los niveles circulantes de prolactina. Algunos estudios sugieren que en la misma dosis es tan efectivo como la amitriptilina con la posibilidad de que produzca menos efectos colaterales (De la Fuente, 1981).

La maprotilina fue el primer antidepresivo tetracíclico que se sintetizó. Al parecer inhibe en forma selectiva la recaptura de NA sin efectos sobre 5-HT. Su potencia de bloqueo es similar a la de la imipramina, aunque tiene más efectos sedantes. Tampoco se ha podido establecer con claridad si esta droga tiene un periodo de acción más corto que los tricíclicos, como se había sugerido al principio. Al parecer, en casos de intoxicación, los efectos cardiotoxicos de la maprotilina son menores que los de los tricíclicos (Uriarte, 1973; De la

Fuente, 1981).

La mianserina es otro antidepresivo tetracíclico que carece de acción analgésica (a diferencia de los tricíclicos y la meprobitalina). Su mecanismo de acción difiere del de los antidepresivos convencionales. Al parecer la transmisión noradrenérgica no aumenta debido a una inhibición de la recaptura; este efecto puede deberse a su acción antagonista a nivel de receptores alfa-2 presinápticos que inhiben la liberación del neurotransmisor al ser estimulados, tanto a nivel central como periférico, en lo que podría concebirse como un sistema de retroalimentación negativo. De manera inversa, el bloqueo de estos receptores mediante antagonistas potentes estimula la liberación del neurotransmisor. Sin embargo, aún no ha sido bien documentado si existe una correlación significativa entre el efecto antagonista a nivel de los receptores alfa-2 adrenérgicos y la actividad antidepresiva propiamente dicha. Los datos acerca de los efectos colaterales son confusos. Su eficacia parece no ser superior a la de los ADT. El periodo de respuesta terapéutica tampoco difiere. Tiene menor toxicidad sobre el sistema cardiovascular que los tricíclicos y su administración crónica no produce dependencia o síndrome de abstinencia (Van Riezen et al., 1978).

El iprindol es una sustancia con núcleo indol que no bloquea la recaptura de NA, ni de 5-HT, tampoco aumenta su síntesis ni su liberación; sus propiedades anticolinérgicas son débiles; no antagoniza los efectos de la reserfina en animales, ni potencia la respuesta de la presión arterial cuando se administra NA o tiramina intravenosa y sin embargo, algunos estudios clínicos reportan que tiene efectos antidepresivos similares a los de imipramina y amitriptilina. Se ha reportado que inhibe la captación de ácido gamma amino butírico (GABA) en sinaptosomas de cerebro de rata (Harris et al., 1973 e Iversen, 1982). Algunos autores cuestionan la efectividad antidepresiva del iprindol (Zis et al., 1979).

Randrup (1977) ha mostrado que la tetríptilina, maprotilina, trimipramina, iprindol y mianserina, exhiben inhibición potente de la recaptura de DA tritizada en el cuerpo estriado y que inhiben la recaptura de 5-HT marcada, en el tallo cerebral, comparada con la inhibición provocada por la clorimipramina.

La fluoxetina es un inhibidor selectivo de la recaptura de 5-HT, y se ha demostrado que tiene efectos antidepresivos en animales y en el hombre (Goodnick et al., 1987a, 1987b; Bebus et al., 1988 y Harto et al., 1988). Al paracer, los efectos colaterales que produce son menores que los observados después

de la administración de imipramina; entre ellos se encuentra la anorexia (Harto et al., 1988).

La amoxipina es un fármaco derivado de la loxapina (un neuroleptico), que inhibe la recaptura de NA, de manera selectiva; se ha usado en la clínica como antidepresivo, e: parecer tiene un efecto clínico rápido, que fluctua entre 4, 7 días (Kane et al., 1984; Lydiard et al., 1984 y Richelson, 1984).

El moclobemide es un derivado benzamídico que inhibe selectivamente la MAO tipo A, aunque carece de semejanza estructural con los IMAO clásicos. Su efecto antidepresivo inicial se observa durante los primeros 10 días de tratamiento y carece de efectos colaterales hepatotóxicos y cardiovasculares (Heize et al., 1987).

ANTECEDENTES

El concepto de depresión considerado como un estado más allá de la tristeza, dentro de un continuo de la experiencia emocional humana normal, ha sido analizado de manera extensa con base en niveles verbales e introspectivos. La depresión es una condición incapacitante, caracterizada por la imposibilidad de experimentar cualquier forma de placer (Klein, 1974), un estado cognitivo dominado por pensamientos e ideas negativos e inapropiados, persistentes y una prolongada interrupción de las actividades cotidianas.

Se ha intentado explicar la depresión mediante varias hipótesis. Sin embargo, la prueba rigurosa de estas hipótesis en pacientes humanos, se ha topado con dificultades, algunas de tipo ético. Por tanto, muchos investigadores han encaminado sus estudios al uso de modelos animales que permitan explicar algunos aspectos de la dinámica psicológica o biológica que ocurre en estos trastornos y que faciliten la elección de la intervención terapéutica más apropiada.

Algunos de los modelos propuestos son: aquellos que explican la depresión como la reacción ante una pérdida; el modelo del "desamparo aprendido" de Seligman; el modelo de "desesperación conductual"; el modelo de "esquemas cognitivos inadecuados"; el modelo de "ansiedad condicionada" de Wolper; el modelo genético; el modelo de reversión de los efectos conductuales producidos por reserpina; el modelo de bulbectomía olfatoria en ratas; y el modelo de autoestimulación intracraneal en animales de laboratorio (ver: Arisakel et al., 1975; Porsolt et al., 1979; Zernheo, 1982; Willner, 1984; Richardson et al., 1986).

El investigador suele obtener, a partir de estos modelos, varios indicadores que puede tomar como signos de depresión en el animal de laboratorio, tales como falta de aseo, inmovilidad, pérdida de interés por la actividad sexual y el juego, entre otros; sin embargo, no se puede tener la certeza de que el animal se encuentre deprimido, ya que se carece del reporte verbal. De tal forma que debe tenerse mucho cuidado en cuanto a las extrapolaciones de datos, a la depresión en el hombre. En nuestro laboratorio se ha optado por la alternativa de estudiar el o los efectos de las terapias antidepressivas en el animal sano, y así, obtener información sobre el mecanismo de acción de estas terapias.

Al ser la depresión un proceso que puede considerarse como una emoción extrema de tristeza, entonces también el proceso anatomofuncional que la subyace debe involucrar estructuras relacionadas con el proceso emocional, es decir, el sistema límbico.

En 1954, Olds y Milner informaron sobre la existencia de varios lugares del cerebro donde la estimulación eléctrica producía efectos reforzantes; es decir, animales experimentales, con electrodos permanentes en estos sitios, se autoestimulaban con altas frecuencias, mediante la presión de una palanca en una caja experimental. Estas estructuras fueron llamadas "zonas del placer". Existen también sitios donde el efecto es opuesto, es decir, el animal evita la autoestimulación; estas regiones se llamaron "centros de castigo". Y se encontraron además, zonas "neutras".

Las estructuras que parecen constituir el sustrato anatomofuncional de las emociones, forman un circuito de estructuras diencefálicas y algunas porciones de la corteza cerebral (Papez, 1937). Este conjunto constituye el llamado "Sistema Límbico" (MacLean, 1958) e incluyen al hipocampo, los núcleos anterior y dorsomedial del tálamo, los cuerpos mamilares, la circunvolución del cíngulo, la corteza orbitofrontal, la insula, la corteza anterior del lóbulo

temporal, los núcleos de la amígdala del lóbulo temporal (de manera especial los del complejo basolateral) y la región septal.

Livingston y Escobar (1971), dividen el sistema límbico en dos componentes. El componente medial es vecino a estructuras diencefálicas; el componente basolateral se ubica a los lados y abajo de las estructuras del componente medial. Desde un punto de vista funcional, ambos componentes desarrollan funciones antagónicas (Nauta, 1968).

De las estructuras cerebrales que estudió Olds en sus primeros experimentos, el área septal fue la que presentó las más altas tasas de autoestimulación. Estudios posteriores (Routtenberg, 1979) han mostrado la existencia de otros "centros de placer", tales como el fascículo prosencefálico medio y el hipotálamo; y también de otros "centros de castigo".

El modelo de autoestimulación intracerebral ha sido usado para probar diferentes terapias antidepresivas y para estudiar la participación de diversas estructuras nerviosas en el mecanismo de acción de las terapias antidepresivas. Se ha reportado que los agentes que elevan los niveles intracerebrales de CA ó agonizan su acción, facilitan la autoestimulación y que los agentes que disminuyen los niveles

de CA, deprimen la autoestimulación (Schildkraut, 1967 y Rutterberg, 1979).

La administración aguda o crónica de antidepresivos, eleva la frecuencia de autoestimulación, después del tratamiento crónico con anfetaminas, de lesión de la capsula interna (estas dos técnicas disminuyen la frecuencia de autoestimulación) o en animales intactos (Schildkraut, 1967 y Willner, 1984).

Otra técnica que se ha utilizado para investigar el mecanismo de acción de las terapias antidepresivas, a nivel neuronal, es el registro de la actividad eléctrica espontánea de diferentes estructuras del sistema nervioso. Se ha encontrado que el litio y la desmetilimipramina, en dosis únicas, abaten los disparos de las células de Purkinje del cerebelo (Bloom et al., 1981). La administración repetida va seguida de una adaptación a los efectos agudos y por último, la suspensión del tratamiento repetido, de manera frecuente revela una acción compensatoria. Estos resultados han sido reproducidos utilizando métodos iontoforéticos (Sulitz et al., 1981).

Sheard et al. (1972) reportaron que diferentes IMAOs producen depresión en la actividad unitaria del café

mesencefálico. Ellos supieron que la acumulación de aminas secundarias endógenas producida por la inhibición de la MAO, produce depresión de la actividad unitaria del raté a través de un proceso de retroalimentación negativa. También encontraron que los IMI imipramina, amitriptilina y clorimipramina, producen el mismo efecto que los IMAO sobre las células del raté, mientras que las aminas secundarias desmetilimipramina y protriptilina no produjeron cambios.

En trabajos previos de nuestro grupo (Alcazar-H, 1985, 1988 y Marván, 1987) se ha demostrado que la aplicación aguda o crónica, de diversas terapias antidepresivas farmacológicas (imipramina, clorimipramina, hidrazina y trazodona) y no farmacológicas (privación de sueño y TEC), produce un incremento en la frecuencia de disparo de las células de los núcleos septales laterodorsal y lateral intermedio de la rata.

El efecto más claro de aumento en la frecuencia de disparo, con la administración aguda de diversos antidepresivos, aparece en la región septal laterodorsal, pero no se observan cambios en el núcleo septofimbrial. Con la administración crónica, el efecto tiende a adquirir continuidad, en particular en el núcleo laterodorsal y se observa además, una tendencia a la aparición de descargas en forma de trenes en todas las áreas septales registradas.

Con base en estos hallazgos, podemos suponer que las neuronas de la región septal lateral, conforman algunos de los elementos preinstictivos involucrados en el mecanismo de acción de las terapias antidepresivas. El componente preinstictivo podría estar constituido por otras estructuras del sistema límbico, relacionadas con la región septal.

Se ha sugerido que la región septal y la amígdala del lóbulo temporal desempeñan papeles antagónicos (King et al., 1958; Furstuehl et al., 1963, 1964 y Jonason et al., 1971).

Jacobs y McGinty (1972) notaron que la actividad unitaria de la amígdala está correlacionada en forma positiva con inhibición conductual y que es "modulada" como respuesta a complejos estímulos medioambientales.

Por otra parte, López da Silva y Kamp (1969) observaron, en el hipocampo de perros, un incremento temporal en la actividad theta, cuando los animales presionaban la palanca de reforzamiento, en respuesta a estímulos luminosos o auditivos.

Horovitz (1966) propone, con base en diversos trabajos experimentales, que en la depresión existe una disfunción del hipocampo y de la amígdala del lóbulo temporal: la aplicación local de imipramina en la amígdala, inhibe la actividad

neuronal de las células de este núcleo, lo que a su vez inhibe la conducta muricida de la rata (Horowitz, 1965); este resultado no aparece si el antidepresivo se aplica al séptum o al hipotálamo (Furquuele et al., 1963, 1964). La imipramina produce espigas y disrritmias en el trazo electroencefalográfico de la amígdala e hipocampo de conejo (Steiner et al., 1963) y del gato (Dasberg et al., 1963), lo que se interpreta como un signo de excitabilidad aumentada en estas zonas; aunque de manera paradójica el mismo antidepresivo inhibe el "tindling" amigdalino en el conejo (Stach et al., 1980) y reduce la duración de la postdescarga electroencefalográfica inducida por la aplicación de un solo estímulo en la amígdala (Ossowska et al., 1980). Lo que sugiere que el aumento de excitabilidad neuronal asociado a la administración del antidepresivo es de tipo local e involucra a distintos núcleos cerebrales de manera diferente, es decir, este aumento en la excitabilidad no es generalizado.

El séptum, la amígdala y el hipocampo se encuentran relacionados anatómicamente por medio de diferentes vías. El séptum y la amígdala se conectan entre sí por medio de la estria terminal y la banda diagonal de Broca, principalmente. Existen algunas fibras de asociación septo-amigdalina en el fórnix y el fascículo de asociación longitudinal (Powell et al., 1968). Las conexiones septo-hipocámpicas se llevan a cabo

a través de la fimbria, el fórnix dorsal y la estria subcallosa (Meibach et al., 1977 y Swanson, 1979). Existen algunas fibras que se originan en el núcleo mediodorsal de la amígdala y en la corteza cingulada (Isacson, 1982).

En los complejos circuitos que conectan las estructuras del sistema límbico, ha sido descrita la presencia de varios neurotransmisores, entre los que se encuentran las CA, 5-HT, acetilcolina (ACh), y varios péptidos, entre otros. Es de esperarse que en el proceso de la depresión se encuentre involucrado más de un neurotransmisor. De manera particular, se ha sugerido que la NA se encuentra involucrada en el mecanismo de acción de las terapias antidepresivas (Bunney, 1965) y se ha descrito además, la participación de este neurotransmisor en los circuitos funcionales integrados por el séptum, la amígdala y el hipocampo.

Stein (1974) sugiere que la liberación de NA en la amígdala produce inhibición de este núcleo y por tanto, suprime la contribución amigdalina al mecanismo supresor del sistema de reforzamiento periventricular de diencéfalo y mesencéfalo, a través de la liberación del hipotálamo y el núcleo talámico dorsomedial.

El complejo septo-hipocámpico constituye un sistema conductual inhibitorio, en el sentido de que produce inhibición de la respuesta conductual ante un estímulo; por otra parte, la lesión bilateral del hipocampo, por aplicación de 6 hidroxidopamina (6-OHDA) reduce en un 70% la captura de NA y produce un retardo claro en la respuesta a los antidepresivos en una prueba de escape (Stein, 1974). La inyección intracerebral de 6-OHDA es un método relativamente específico para interrumpir fibras catecolaminérgicas (Ungerstedt, 1971).

La Gal et al. (1983) reportan, con base en estudios de animales con lesión bilateral de la amígdala, que la actividad eléctrica del hipocampo involucra de alguna manera a la amígdala del lóbulo temporal.

El presente trabajo forma parte de una línea de investigación que tiene como objetivo identificar las estructuras del sistema límbico que se encuentran involucradas en el mecanismo de acción de las terapias antidepresivas.

El objetivo del presente estudio fué determinar la participación de las terminales catecolaminérgicas provenientes de la amígdala basolateral del lóbulo temporal, sobre la actividad eléctrica de las células del hipocampo, así como sobre el incremento de dicha actividad en las neuronas de los

núcleos septales, que se asocia a la administración de la clorimipramina, un antidepresivo tricíclico, en la rata.

Con este fin, se lesionaron las terminales catecolaminérgicas amigdalinas, mediante la aplicación de 6-OHDA y se registró la actividad unitaria extracelular de las regiones septal e hipocámpica.

MATERIAL Y METODO

ANIMALES

Se usaron ratas de la cepa Wistar, machos, de aproximadamente 300 gr de peso, que fueron mantenidas en un bioterio de estancia, en cajas traslúcidas de 45 X 30 X 30 cm, en grupos de 5, con un ciclo de luz obscuridad de 12 horas y con acceso libre a agua y alimento.

DEFINICION DE GRUPOS

Se formaron 2 grupos experimentales, con 6 subgrupos el primero y 4 el segundo (Tabla 1). En uno de los grupos se realizó el registro de la actividad unitaria extracelular de la región septal. En el otro, se registró la actividad unitaria del hipocampo. Puesto que los subgrupos de ambos grupos fueron paralelos en cuanto a tratamiento (excepto los subgrupos quinto y sexto, que solo se encuentran en el primer grupo), se describirán simultáneamente.

Grupo Experimental	Tratamiento	No. de animales registrados
Registro septum		
C	administración de solución salina i p **	22
CL	administración de clorizipramina i p **	17
6-OHDA	lesión por aplicación de 6-OHDA * administración de solución salina i p **	7
6-OHDA + CLs	lesión por aplicación de 6-OHDA * más administración de clorizipramina i p **	19
ECG	lesión por electrocoagulación * más administración de solución salina i p **	9
ECG + CL	lesión por electrocoagulación * más administración de clorizipramina i p **	7
Registro hipocampo		
C	administración de solución salina i p **	7
CL	administración de clorizipramina i p **	6
6-OHDA	lesión por aplicación de 6-OHDA * administración de solución salina i p **	6
6-OHDA + CLs	lesión por aplicación de 6-OHDA * más administración de clorizipramina i p **	4

* en amígdala basolateral, 7 días antes del registro unitario.

** una hora antes del registro de la actividad unitaria extracelular

Tabla 1. Grupos experimentales, tratamiento recibido y número de animales registrados para cada caso.

Los animales del primer subgrupo no recibieron tratamiento farmacológico, de modo que sirvieron como control (C). Al segundo subgrupo (CL) se le administró el antidepresivo tricíclico clorimipramina por vía i.p. con una dosis de 1.25 mg/kg. En el tercer subgrupo (6-OHDA) se lesionó bilateralmente la amígdala basolateral del lóbulo temporal, mediante la aplicación intraparenquimatosa del neurotóxico 6-hidroxidopamina. En el cuarto subgrupo se realizó la lesión de la amígdala de la misma forma que en el grupo 6-OHDA y se administró clorimipramina una hora antes del registro unitario (6-OHDA + CL). En los animales del quinto subgrupo (ECG) se lesionó bilateralmente la amígdala basolateral por electrocoagulación. Por último, en el sexto subgrupo se lesionó la amígdala basolateral por ECG y se administró clorimipramina una hora antes del registro de la actividad unitaria (ECG + CL).

CIRUGIA

Los animales de los subgrupos 6-OHDA, 6-OHDA + CL, ECG y ECG + CL, fueron anestesiados con pentobarbital sódico (43 mg/Kg i.p.). Se utilizó como preanestésico sulfato de atropina (3 mg/Kg s.c.).

Una vez anestesiado, cada animal se colocó en el aparato estereotáxico. Se depiló la piel del cráneo y se aplicaron en esta zona sustancias antisépticas. Se realizó una incisión de 1.5 cm en sentido anteroposterior, en la parte media de la piel del cráneo. Se procedió a separar el periostio del hueso y a trepanar el cráneo en las siguientes coordenadas, correspondientes a la amígdala basolateral del lóbulo temporal: -3.0 Ap. 5.0 L. hacia ambos lados y -7.0 M a partir de la corteza cerebral, tomado como referencia la sutura del Bregma (Faxinos et al., 1982).

En los subgrupos 6-DHDA y 6-DHDA + CL, se colocó una cánula de 0.5 mm de diámetro en la localización estereotáxica de la amígdala basolateral. Esta cánula estaba conectada a una jeringa Hamilton de 50 μ l que contenía una solución de 6-hidroxidopamina y que permaneció montada en un soporte de acero que permitía el control manual de la velocidad de inyección.

En los subgrupos ECG y ECG + CL, la lesión se produjo por electrocoagulación, haciendo pasar una corriente directa de 30 V, durante 20 segundos, a través de un electrodo de acero inoxidable, aislado a excepción de 1 mm en la punta, que era cónica y medía 100 μ en la parte angosta y 500 μ en la parte ancha y con un electrodo de referencia colocado en la

cola.

Una vez concluida la lesión se zuturó la herida quirúrgica, se aplicaron tópicamente sustancias antisépticas. Cabe mencionar que los trépanos del hueso no fueron sellados. Se evitó el uso de antibióticos. Los animales que se infectaron fueron descartados del experimento y sacrificados.

REGISTRO

El registro unitario extracelular se realizó con electrodos metálicos afilados electrolíticamente, con una resistencia de 16 MΩms y aislados, excepto en la punta que medía 4 μ de diámetro.

Para el registro las ratas se anestesiaron con etilcarbamida (uretano) a una dosis de 1 g/Kg i p. Las coordenadas estereotáxicas usadas para registro del septum fueron: 0.0 Ap, -0.7 L y de -2.5 a -5.0 H a partir de la corteza cerebral; las coordenadas usadas para el registro del hipocampo fueron: 4.0 Ap, -1.9 L y de -2.0 a -3.5 H a partir de la corteza cerebral. En ambos casos se empleó como referencia la sutura del Bregma (Paxinos et al., 1982).

El electrodo se hizo descender por medio de un micromanipulador hidráulico. Se colocaron además electrodos frontales de referencia; electrodos epidurales para el registro de la actividad eléctrica de la corteza parietal (EEG); y electrodos para registro electrocardiográfico (ECG), con la finalidad de verificar durante el registro el estado general del animal.

La señal obtenida se hizo pasar a través de un preamplificador Grass P-15, después a un amplificador de un polígrafo Grass 7, posteriormente a un multivibrador monoestable, donde la señal fue filtrada. Finalmente la señal amplificada y filtrada fue derivada, en paralelo, a través de un estimulador Grass S88, a un contador de frecuencias electrónico digital (General Radio) y a una microcomputadora PC, que permitían la evaluación de la frecuencia de disparo y la distribución de intervalos, en periodos de 50 segundos, al mismo tiempo que era monitoreada en un osciloscopio y en un sistema de audio (Radson 100).

PROCEDIMIENTO

Las ratas pertenecientes a los subgrupos 6-OHDA, 6-OHDA + CL, ECG y ECG + CL, fueron intervenidas quirúrgicamente 7 días antes del registro de la actividad unitaria extracelular.

tal como se mencionó en el párrafo de cirugía. Los animales de los subgrupos C y CL no fueron sometidos a esta intervención.

A los animales de los subgrupos CL, 6-OHDA + CL y ECG + CL se les administró el antidepresivo tricíclico clorimipramina, con una dosis de 1.25 mg/Kg de peso, i p. una hora antes del registro unitario. A los subgrupos restantes se les administró un volumen equivalente de solución salina por vía i p. una hora antes del inicio del registro de la actividad unitaria extracelular.

En cada animal del grupo en que se obtuvo la actividad de la región septal, se registraron 3 estructuras: cíngulo y cuerpo calloso (cg, cc), de -2.5 a -3.0 mm de H; núcleo septal laterodorsal (LSD), de -3.0 a -4.0 mm de H; y núcleo septal lateral intermedio (LSI) de -4.0 a -5.0 mm de H.

En los animales del grupo en que se obtuvo la actividad unitaria del hipocampo, se registraron las capas alveus y oriens (alv, or) de -1.75 a -2.25 mm de H; CA1 de -2.26 a -2.75 mm de H; CA2 de -2.76 a -3.00 mm de H; CA3, CA4 de -3.01 a -3.50 mm de H (Paxinos et al., 1982). En los casos en que se agruparon dos estructuras (cg,cc; alv,or), se probó previamente la semejanza entre las células, mediante el

análisis de la varianza dentro del grupo.

FARMACOS

Se utilizó cloridrato de clorimipramina, en una solución de 2.5 mg/ml de concentración. La dosis elegida ha sido usada en trabajos previos de nuestro grupo y fue probada con base en una curva dosis-respuesta realizada previamente (Alcala-H, 1988), de un rango entre 0.31 y 2.25 mg/Kg y tomando como criterio el número de células en las que la clorimipramina incrementó la frecuencia de disparo de las células septales. Se eligió la dosis que elevó la frecuencia de disparo en mayor porcentaje de células (1.25 mg/Kg).

La solución de 6-hidroxiopamina se preparó diluyendo 3 mg de ácido ascórbico en 3 ml de solución salina y agregando 6 mg de 6-hidroxiopamina, de tal manera que la concentración resultante del neurotóxico fue de 2 µg/µl; la 6-hidroxiopamina se inyectó a una velocidad de 1 µl/min, para un total de 8 µl (16 µg) en cada amígdala (Uretsky et al., 1969, 1970 y Herve et al., 1976). El tiempo máximo de uso de la solución ya preparada fue de 5 días.

ANÁLISIS HISTOLÓGICO

Al final de los registros, se lesionaron electrolíticamente el primero y último de los puntos registrados, haciendo pasar 30 volts de corriente directa, durante 20 segundos. Los animales fueron sacrificados y perfundidos por vía cardíaca, con formaldehído al 40%. Se realizaron cortes de 100 μ , por congelación, y se analizaron mediante un método rápido (Guzmán-Flores, 1958), en busca de las lesiones en el sitio de registro y de la trayectoria de la cánula o el electrodo en la amígdala (Fig. 1).

Cuando en este análisis se observó que las lesiones en el septum o el hipocampo, el punto final de la cánula o el electrodo en la amígdala, estaban fuera del sitio esperado, los datos obtenidos del registro de este animal, fueron deshechados.

ANÁLISIS DE RESULTADOS

Los cambios en la frecuencia de disparo fueron contrastados por medio del análisis factorial de varianza. Se realizaron comparaciones múltiples mediante la prueba post hoc, t protegida. Se eligió un nivel de significancia $p < 0.05$.

Las variaciones cualitativas del patrón de disparos neuronales, fueron analizadas realizando histogramas de distribución de intervalos.

Las variaciones cualitativas del patrón de disparos neuronales, fueron analizadas realizando histogramas de distribución de intervalos.

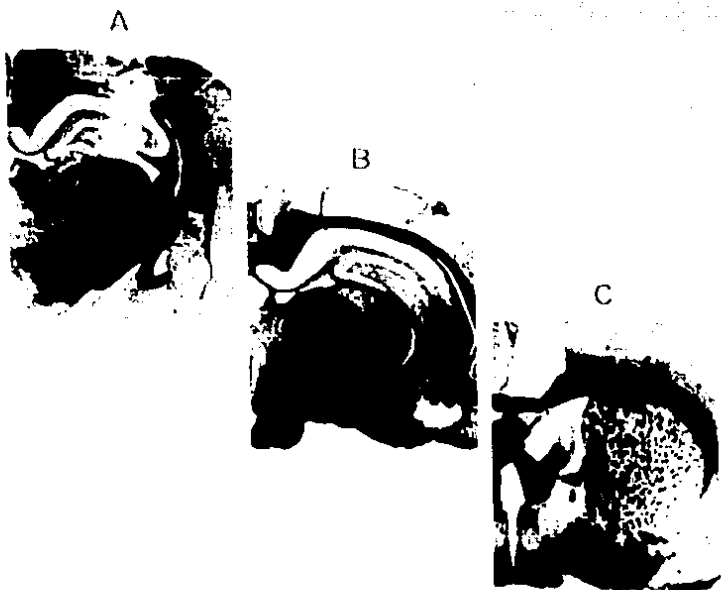


Fig 1. Cortes coronales de cerebro de rata. A. Corte coronal donde se observa la trayectoria del electrodo para registro de la región hipocámpica. B. corte a nivel del complejo amigdalino donde se observa el punto de lesión amigdalina. C. corte a nivel de la región septal, donde se observa la trayectoria del electrodo de registro a través de los núcleos septales laterodorsal y lateral intermedio.

RESULTADOS**REGION SEPTAL****ANÁLISIS DE FRECUENCIAS DE DISPARO:**

Se registraron un total de 848 neuronas distribuidas de la siguiente manera, de acuerdo a los grupos experimentales. CL = 239; CL = 167; 6-OHDA = 91; ECG = 129; 6-OHDA + CL = 126 y ECG + CL = 96.

Las frecuencias promedio \pm el error estandar y el número de células registradas se presentan en la tabla 2.

El análisis de varianza mostró la existencia de diferencias significativas entre tratamientos, de igual forma que entre estructuras. Por lo que se realizó la prueba post hoc "t" protegida.

Análisis por tratamiento:

En situación control, el total de las neuronas registradas, disparan a una frecuencia promedio de 2.41 ± 0.17 c/s. La administración aguda de CL incrementa en forma significativa la frecuencia promedio de disparo neuronal a

Frecuencia de disparo (c/s): región septal

	cg. cc	LSD	LSI
C	2.69 ± 0.46 ^a N = 58	2.61 ± 0.31 N = 92	2.09 ± 0.19 N = 97
CL	2.62 ± 0.39 N = 25	4.25 ± 0.37 ¹²³ N = 64	4.19 ± 0.42 ¹²³ N = 79
6-OHDA	1.77 ± 0.32 N = 20	3.14 ± 0.41 ¹²³ N = 34	5.15 ± 0.72 ¹²³ N = 37
6-OHDA ^a CL	1.66 ± 0.21 N = 23	3.34 ± 0.44 ¹²³ N = 51	4.66 ± 0.78 ¹²³ N = 52
ECG	1.13 ± 0.14 ¹²³ N = 21	3.54 ± 0.51 ¹²³ N = 66	2.58 ± 0.38 ¹²³ N = 42
ECG ^a CL	0.99 ± 0.14 ¹²³ N = 21	3.19 ± 0.59 ¹²³ N = 45	1.37 ± 0.33 N = 30

¹²³ p < .05; ¹²³ p < .01; ^a protegida: comparación con C.

¹²³ p < .05: comparación con respecto a cg. cc.

¹²³ p < .05: comparación con respecto a LSD.

^a media ± error estándar

N = número de células

Tabla 2. Frecuencias promedio (± error estándar) de la descarga neuronal de cada una de las estructuras registradas, en las diferentes condiciones experimentales. La lesión de la amígdala basolateral por la aplicación de 6-OHDA o por ECG, provocó un aumento de la frecuencia de descarga neuronal, de LSD y LSI, semejante al resultado de inyectar CL en el animal intacto. Para ambos tipos de lesión, la administración adicional de clorimipramina CL, no produjo efectos añadidos en ninguna de las estructuras registradas. Abrevs: cg, cc = cíngulo y cuerpo calloso; LSD = núcleo septal laterodorsal; LSI = núcleo septal lateral intermedio; C = control; CL = clorimipramina; 6-OHDA = 6-hidroxidopamina; ECG = electrocoagulación; c/s = ciclos por segundo.

3.98 ± 0.17 c/s (p < .01).

En el grupo C las neuronas de cg y cc disparan a una frecuencia promedio de 2.69 ± 0.46 c/s; las células de LSD disparan a una frecuencia de 2.51 ± 0.31 c/s. Las células de LSI disparan a una frecuencia menor con respecto al otro núcleo septal registrado (2.09 ± 0.19 c/s).

Las modificaciones en la frecuencia promedio de disparo, producidas por la administración de CL en relación al control, se observan en los dos núcleos septales registrados (LSD = 4.25 ± 0.37 c/s, p < .01; LSI = 4.19 ± 0.42 c/s, p < .01). En cg, cc no se observaron cambios (2.62 ± 0.39 c/s).

Lesión bilateral de la amígdala basolateral: La lesión bilateral de la amígdala por aplicación de 6-OHDA produjo un incremento en la frecuencia promedio de disparo de las células registradas, semejante al observado después de la administración de CL en el animal intacto (3.66 ± 0.36 c/s, p < .05). Después de la lesión amigdalina por ECG, se observa un ligero incremento en la frecuencia promedio de disparo de las células registradas (2.83 ± 0.30 c/s), que no es significativa estadísticamente.

La lesión bilateral de la amígdala basolateral con 6-OHDA produjo en cg. cc. una disminución ligera de la frecuencia de disparo (1.77 ± 0.32 c/s), en relación al control; esta disminución no fue significativa estadísticamente. En LSD se observó un aumento similar al observado después de la sola administración de CL (3.14 ± 0.41 c/s), aunque este incremento no fue estadísticamente significativo. En LSI este aumento fue claro y significativo (5.15 ± 0.72 c/s, $p < .01$).

La lesión por ECG produjo en cg y cc una disminución significativa (1.13 ± 0.14 c/s, $p < .05$), en la frecuencia de disparo, en relación al control. En LSD la frecuencia promedio de disparo fue semejante a la observada después de la lesión con 6-OHDA (3.54 ± 0.51 c/s, no significativo); en tanto que en LSI no se observó cambio en relación al control (2.58 ± 0.38 c/s).

Administración de clorimipramina, después de la lesión amigdalina: La administración de CL adicional a la lesión amigdalina por 6-OHDA o ECG, no produjo efectos añadidos a los observados por la sola lesión (3.58 ± 0.39 c/s, $p < .01$ y 2.32 ± 0.31 c/s, respectivamente), en el total de las células registradas, en relación al control.

La inyección de CL después de la lesión con 6-OHDA no produjo efectos añadidos en la frecuencia promedio de disparo de LSD (3.34 ± 0.44 c/s), LSI (4.66 ± 0.78 c/s), ni en CG, CC (1.66 ± 0.21 c/s), en relación al grupo 6-OHDA; cabe notar, que en LSI, el incremento en relación al grupo control fue menos marcado que el producido por la sola lesión.

La inyección de CL después de la lesión por ECG tampoco produjo efectos añadidos en LSD, (3.19 ± 0.59 c/s), CG y CC (0.98 ± 0.14 c/s), ni en LSI (1.97 ± 0.33 c/s).

Así pues, la administración de CL adicional a la lesión por 6-OHDA o ECG, no produjo efectos añadidos en la frecuencia promedio de disparo neuronal, en ninguna de las estructuras registradas.

Análisis por estructuras:

En situación control, no existieron diferencias significativas en la frecuencia promedio de disparo de las tres estructuras registradas.

Cuando se administró CL, se observaron diferencias en la frecuencia promedio de disparo de las células de LSD y LSI, en relación a la observada en CG, CC ($p < .05$); mientras que

no hubo diferencias significativas en la frecuencia de descarga de LSD y LSI.

Después de la lesión bilateral de la amígdala basolateral, por aplicación de 6-OHDA o ECG, se observaron nuevamente, cambios significativos ($p < .05$) en la frecuencia promedio de descarga de ambos núcleos septales en comparación con cg. cc. En el caso de la lesión con 6-OHDA, existieron además, diferencias significativas entre los dos núcleos septales ($p < .05$).

La administración de CL, después de la lesión por administración de 6-OHDA, produjo efectos semejantes a los observados después de la sola lesión; mientras que la administración de CL después de la lesión por ECG, solamente produjo diferencias en la frecuencia promedio de disparo de las células de LSD, en relación a cg. cc ($p < .05$).

ANÁLISIS DE DISTRIBUCIÓN DE INTERVALOS:

En los histogramas de distribución de intervalos, se presenta, en la ordenada el número de ocasiones en que ocurrió cada uno de los intervalos indicados en la abscisa (Fig. 2). Se observa que la CL produjo un aumento de intervalos cortos en el patrón de descarga de las células septales, en relación

al control. La lesión bilateral de la amígdala basolateral por aplicación de 6-OHDA, produce un efecto similar al producido por la sola administración de clorimipramina. La lesión de la amígdala por EIG, produce un efecto similar aunque en menor grado. Para ambos tipos de lesiones, cuando se administra adicionalmente clorimipramina, no se observan efectos añadidos.

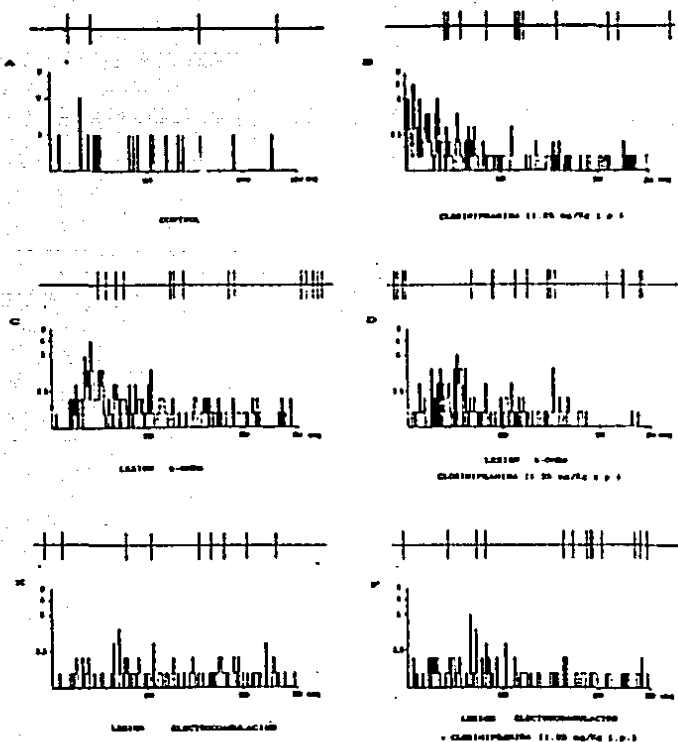


Fig 2. Histogramas de distribución de intervalos de los disparos de células septales en las diferentes situaciones experimentales. El trazo superior a cada histograma corresponde a un fragmento representativo del patrón de descarga neuronal registrado. La clorimipramina produce un aumento de intervalos cortos en el patrón de descarga de las células septales (B), en relación al control (A). La lesión bilateral de la amígdala basolateral por aplicación de 6 OHDA (C) o por ECG (E), provocó un efecto semejante al observado después de la administración de CL en el animal intacto. La administración de CL, después de la lesión por 6 OHDA o ECG, no provocó efectos añadidos (D y F). Ordenada: número de ocasiones en que ocurrió cada uno de los intervalos indicados en la abscisa.

HIPOCAMPO

ANALISIS DE FRECUENCIAS DE DISPARO:

Se registraron un total de 324 neuronas: C = 121; CL = 83; 6-OHDA = 68; 6-OHDA + CL = 52. Las frecuencias promedio \pm el error estandar y el número de células registradas se presentan en la tabla 3.

El analisis de varianza no mostró diferencias significativas en la frecuencia promedio de disparo de las células hipocámpicas, entre tratamientos, ni entre las diferentes capas registradas.

En situación control, el total de las neuronas del hipocampo registradas presentan una frecuencia promedio de disparo de 2.14 ± 0.24 . Después de la administración aguda de CL, se observó una tendencia a disminuir en la frecuencia promedio de descarga de las células del hipocampo (1.77 ± 0.16 c/s).

Las neuronas de las capas alv. or descargan a una frecuencia promedio de 3.02 ± 0.57 c/s; las células de CA1 lo hacen a una frecuencia de 1.80 ± 0.51 c/s. En CA2 las células disparan a 1.76 ± 0.45 c/s; y las células de CA3 y CA4 tienen

Frecuencia de disparo (c/s): hipocampo

	alv. or	CA1	CA2	CA3, CA4
C	3.02 ± 0.57 ^a N = 42	1.86 ± 0.51 N = 18	1.76 ± 0.45 N = 16	1.56 ± 0.19 N = 45
CL	2.22 ± 0.44 N = 22	1.56 ± 0.18 N = 19	1.31 ± 0.44 N = 9	1.74 ± 0.23 N = 33
6-OHDA	1.95 ± 0.43 N = 16	2.54 ± 0.35 N = 19	1.70 ± 0.31 N = 18	2.71 ± 0.40 N = 23
6-OHDA + CL	1.89 ± 0.31 N = 20	2.58 ± 0.72 N = 6	1.56 ± 0.29 N = 4	3.37 ± 0.69 N = 22

^a media ± error estándar

N = número de células

Tabla 3. Frecuencias promedio (± error estándar) de la descarga neuronal de cada una de las estructuras registradas, en las diferentes condiciones experimentales. La administración aguda de clorimipramina produce una tendencia a disminuir la frecuencia promedio de descarga de las células del hipocampo. La lesión bilateral de la amígdala, por aplicación de 6-OHDA, no produjo cambios de manera global, en la frecuencia de disparo hipocámpica; la administración de CL, adicional a la lesión de la amígdala, tampoco produjo cambios en la frecuencia promedio de disparo, de las células del hipocampo, en relación al grupo control. Abrev: alv. or = alveus, oriens; CA1, CA2, CA3 y CA4 = campos del hipocampo según Lorente de No³; C = control; CL = clorimipramina; 6-OHDA = 6 hidroxidopamina; c/s = ciclos por segundo.

una frecuencia promedio de disparo de 1.58 ± 0.15 c/s. La administración aguda de CL produce una tendencia a disminuir en la frecuencia promedio de disparo de las células de alv. or (2.22 ± 0.44 c/s). CA1 (1.50 ± 0.18 c/s) y CA2 (1.31 ± 0.44 c/s). En el grupo CA3, CA4, la tendencia es opuesta (1.74 ± 0.23 c/s).

Lesión bilateral de la amígdala basolateral: La lesión bilateral de la amígdala, por aplicación de 6-OHDA, no produjo cambios significativos, de manera global, en las células del hipocampo (2.34 ± 0.20 c/s); en relación al grupo C. En las capas CA1 y CA3, CA4 se observa una tendencia a incrementar las frecuencias promedio de descarga neuronal (2.54 ± 0.35 c/s y 2.71 ± 0.40 c/s respectivamente; la frecuencia promedio de disparo de las células de la capa CA2, no sufrió cambios significativos en relación al control (1.70 ± 0.31 c/s); en cambio, en alv. or. se observa una tendencia a disminuir en la frecuencia promedio de disparo celular (1.95 ± 0.43 c/s), en relación al control.

Administración de clorimipramina, después de la lesión amigdalina: La administración aguda de CL, adicional a la lesión de la amígdala por 6-OHDA, no produjo cambios significativos en la frecuencia promedio de disparo de las células del hipocampo, en relación al control (2.57 ± 0.34

c/s), aunque puede notarse una tendencia al incremento.

La inyección de CL después de la lesión con 6-OHDA produjo una ligera disminución, no significativa, en la frecuencia de disparo de CA2 (1.56 ± 0.29 c/s), en relación al control. En las células de las capas alv, or y CA1 no hubo cambio añadido a la lesión bilateral amigdalina, en la frecuencia promedio de disparo (1.89 ± 0.31 c/s y 2.59 ± 0.72 c/s, respectivamente). En el grupo CA3, CA4, la administración de clorimipramina, adicional a la lesión de la amígdala, incremento la frecuencia de descarga neuronal (3.37 ± 0.69 c/s), en relación al grupo control, en una proporción mayor a como lo hace la sola lesión amigdalina, aunque tampoco este efecto fué significativo (ver Tabla 3).

ANÁLISIS DE INTERVALOS PROMEDIO:

Se realizaron gráficas de intervalos promedio para cada una de las estructuras estudiadas, en las diferentes situaciones experimentales, en vista de que los resultados obtenidos del análisis de las frecuencias promedio de disparo de las células del hipocampo, no mostraron diferencias significativas, pero se observaron cambios cualitativos en el patrón de descarga neuronal. En la ordenada se graficó la duración en mseg. del intervalo promedio para cada una de las

condiciones experimentales indicadas en la abscisa (Fig 3).

Puede notarse en la primera barra de las cuatro gráficas que forman la Figura 3, que el valor de la duración del intervalo promedio de disparo de las neuronas hipocámpicas, en situación control, varía dentro de un rango de 340 mseg aproximadamente es decir, que en animales intactos, la duración del intervalo promedio de las neuronas hipocámpicas se mantiene constante para las diferentes capas celulares. El rango más amplio de variación se observa después de la aplicación aguda de CL (segunda barra) y es de 750 mseg aproximadamente.

En el grupo formado por las capas alv.or, la duración de los intervalos promedio no se modifica, con la aplicación de cualquiera de los tratamientos experimentales, en relación al grupo de animales intactos. Puede observarse que la duración del intervalo promedio en el grupo C, es ligeramente menor que la observada después de la manipulación experimental de los animales (Fig 3-A).

En la capa CA1 hipocámpica, la duración del intervalo promedio en situación C es mayor que la observada después de la manipulación experimental, para cualquiera de los tratamientos. La reducción mayor se observa después de la

lesión amigdalina por aplicación de 6-OHDA (Fig 3-B).

En CA2, la administración de CL en forma aguda, en el animal intacto, produce un incremento marcado en la duración del intervalo promedio; mientras que la lesión amigdalina produce más bien una disminución. La administración de CL adicional a la lesión no produjo nuevos cambios (Fig 3-C).

En el grupo formado por las capas CA3, CA4, no se observan cambios en el valor del intervalo promedio, después de la administración de CL en los animales intactos. La lesión amigdalina produce una disminución en la duración del intervalo de descarga neuronal, en relación al control; mientras que la administración de CL, después de la lesión amigdalina con 6-OHDA, produce un regreso de la duración del intervalo, a valores cercanos a los observados en el grupo C.

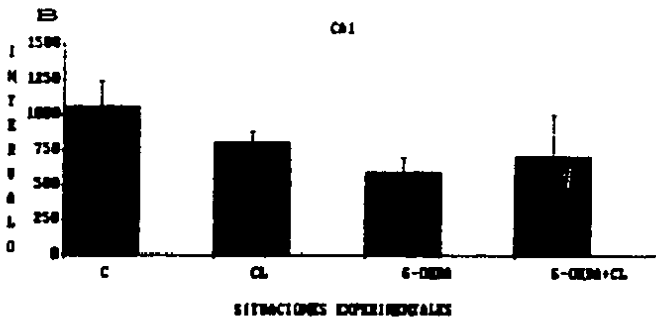
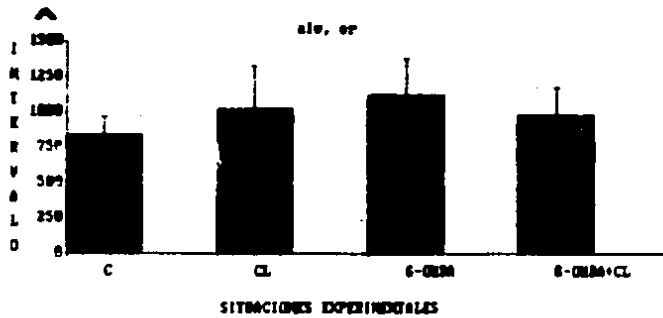


Fig 3. Duración en mseg, del intervalo promedio (ordenada) \pm error estándar, para cada una de las capas del Hipocampo, registradas en las diferentes situaciones experimentales. Cada gráfica corresponde a una de las capas del hipocampo que se registraron. Abrevs: alv, or; CA1; CA2; y CA3, CA4 = capas del hipocampo descritas por Lorente de No; C = control; CL = clorimipramina; y 6-OHDA = 6 hidroxidopamina. (para mayor explicación ver el texto).

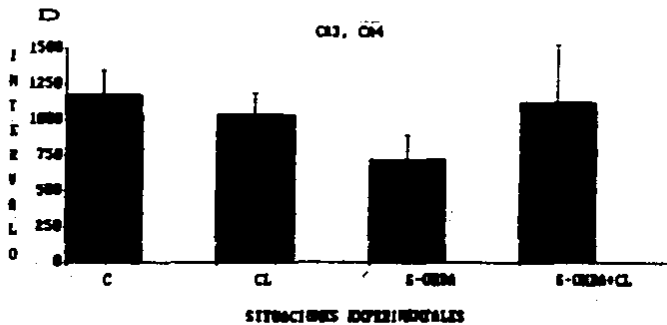
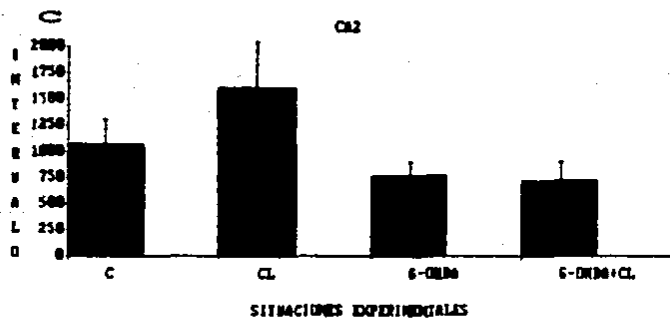


Fig 3. ...Continuación.

DISCUSION

El uretano (etilcarbamida), es un anestésico general ampliamente usado en estudios neurofisiológicos y neurofarmacológicos, debido a que se ha comprobado que, por si solo, no afecta la actividad unitaria neuronal (Lincoln et al., 1967a, 1967b; Huang, 1979a, 1979b; Maggi et al., 1986; Iyer et al., 1987; Glotzbach et al., 1987; Mc Mahon et al., 1987 y Sumimoto et al., 1987). Sin embargo no es desdeñable el aspecto de una posible interacción con otros fármacos, lo que podría influir sobre los resultados. En el presente experimento, los animales fueron anestesiados precisamente con uretano, una vez que en los grupos correspondientes se había administrado el antidepresivo. En experiencias previas de nuestro grupo (Barradas, 1987), se ha descartado la interacción del anestésico con el antidepresivo, ya que en aquella ocasión se compararon las acciones de la clorimipramina, entre animales anestesiados con uretano y otro grupo de ratas a las que se les había practicado la preparación de encéfalo aislado. No se encontraron diferencias que pudieran ser relacionadas con la interacción con el uretano. En consecuencia, para el estudio presente, es posible atribuir las diferencias del disparo neuronal, a la acción del neurotóxico en un caso y, a la del

antidepresivo en el caso correspondiente.

La inyección de clorimipramina produjo un aumento significativo de la frecuencia de disparo de las células de los núcleos septales. En otras palabras se reprodujeron los resultados de estudios previos de nuestro grupo de trabajo (Aicala-H., 1965, 1988 y Marván, 1987). Pero además, fue posible demostrar que la denervación presináptica catecolaminérgica reproduce la acción del antidepresivo. La 6-OHDA produce una destrucción de terminales catecolaminérgicas en el sistema nervioso, similar a la que produce la denervación quirúrgica periférica (Thoenen et al., 1968). Se ha propuesto que la 6-OHDA reemplaza el transmisor fisiológico y causa destrucción de sitios ligados a noradrenalina, NA. (Porter, 1963; Stone, 1963 y Laverty, 1965).

A partir de estudios histoquímicos de fluorescencia, se ha sugerido que los efectos de la 6-OHDA sobre las células que contienen catecolaminas (CA), ocurren en dos estadios (Uretsky et al., 1970). El primero involucra la acumulación de 6-OHDA en las terminales nerviosas noradrenérgicas y dopaminérgicas. El segundo estadio se completa en un periodo de 3 a 7 días e involucra un proceso de degeneración retrógrada de las fibras que contienen CA.

Existen dos hechos de fundamental importancia para la acción degenerativa de la 6-OHDA sobre las neuronas catecolaminérgicas. Primero, la 6-OHDA es capturada y acumulada por neuronas que tienen un mecanismo de transporte membranal para CA, esto explica la especificidad de la acción de la 6-OHDA. Segundo, la 6-OHDA tiene un bajo potencial red-ox y es muy susceptible a oxidación no enzimática, esta propiedad se asocia con su acción citotóxica (Jonsson, 1980). El resultado final de la acción de la 6-OHDA es la alteración de las propiedades estructurales y funcionales de importantes proteínas y lípidos membranales, causando daños irreversibles. Estas observaciones realizadas por otros autores, permiten concluir que, en efecto, una posible vía de acción de la clorimipramina, se establece mediante el bloqueo de la acción presináptica de las terminales que emplean noradrenalina como neurotransmisor.

En la actualidad el estudio de la biología de la depresión abarca una amplia gama de procesos anatómicos y funcionales. La mayor parte de los estudios se han enfocado sobre la determinación de los niveles de algunos neurotransmisores. Sin embargo, un campo promisorio lo constituye el estudio de los efectos producidos por los antidepresivos sobre los procesos sinápticos.

Seguendo el modelo de los experimentos de autoestimulación de Olds y Milner (1954), se sugirió la hipótesis de la existencia de un sistema neuronal de reforzamiento o de castigo en el cerebro y la existencia de una relación entre estos sistemas y las experiencias afectivas humanas. La técnica de autoestimulación fué usada para el estudio de los efectos de drogas psicoactivas entre las que se encontraban amfetamina, IMAO, imipramina, AMPT y tetracenzina. Se encontró que las drogas inductoras de depresión disminuían la frecuencia de autoestimulación, mientras que las antidepressivas, incrementaban la frecuencia de autoestimulación. Estos datos obtenidos con animales son compatibles con la hipótesis de que las catecolaminas pueden funcionar como transmisores o moduladores involucrados en el fenómeno de autoestimulación (Routtenberg, 1979).

La región septal, el complejo amigdalino y la formación hipocámpica se encuentran relacionados entre sí por medio de diferentes vías. El séptum recibe fibras telencefálicas originadas en el hipocampo, la amígdala, la corteza piriforme y el tubérculo olfatorio (Swanson, 1979). Las proyecciones de la amígdala al séptum se llevan a cabo por medio de la estria terminal, la banda diagonal de Broca, el fórnix y el fascículo de asociación longitudinal (Powell et al., 1968). Las fibras septales eferentes más importantes, son las que terminan en el

hipocampo. Estas conexiones se llevan a cabo a través de la fimbria, el fórnix dorsal y la estria subcallosa (Meibach et al., 1977; Swanson, 1979). Algunas fibras que se originan en el hipocampo, terminan en el núcleo mediodorsal de la amígdala en la corteza cingulada. Por otra parte, el núcleo amígdalohipocámpico está anatómicamente relacionado con el subículo de la formación hipocámpica y sus fibras de conexión son semejantes (Isaacson, 1982). En otras palabras las estructuras estudiadas en el presente trabajo, guardan conexiones anatómicas bien establecidas. Lo cual permite elaborar algunas conclusiones en las que se involucran varias estructuras del sistema límbico.

La inyección de clorimipramina produce efectos distintos, ya sea que se trate de las células de los núcleos septales o bien las del hipocampo, aunque en esta última estructura los cambios encontrados, fueron aparentes únicamente como tendencia. El antidepresivo, produce por un lado aumento de la excitabilidad de los núcleos septales, evaluada por el aumento de la frecuencia de disparo. En cambio, la tendencia fue que las células del hipocampo disminuyeran su actividad, bajo la inyección del antidepresivo. Por otro lado la destrucción de las células de la amígdala, pareció "liberar" la actividad de los núcleos septales, de una manera semejante a la acción del antidepresivo. En tanto que el efecto de la lesión

amigdalina sobre la actividad de las neuronas del hipocampo tendió a aumentar la frecuencia de disparo. Es decir, en ambos casos, de la inyección del antidepressivo y de la lesión amigdalina, se encuentran acciones contrarias sobre las células septales y las del hipocampo. Lo que estos datos significan es que no es posible encontrar un efecto farmacológico unido y generalizado sobre diversas estructuras límbicas, por lo menos para el antidepressivo clorimipramina. Por el contrario, es de esperarse que el efecto global, corresponda a la suma de acciones particulares, pero complementarias.

La tendencia actual para explicar el mecanismo de acción de las terapias antidepressivas, se apoya en una combinación de acciones, en las que además de estar participando varias estructuras, se alude a la acción sobre vías sinápticas, sus neurotransmisores y, en una secuencia que está por definirse, estas acciones repercutirían sobre los procesos metabólicos celulares, los que en última instancia afectarían, mediante una acción sobre segundos mensajeros, la sensibilidad misma de los receptores sinápticos.

La modulación de la sensibilidad del receptor puede ser un mecanismo de acción común de los antidepressivos tricíclicos, atípicos, inhibidores de la monoaminoxidasa y aún de la terapia electroconvulsiva (Charney et al., 1981 y Lapierre, 1982). La

vía final común de acción de las diversas terapias antidepresivas, pueda ser sobre los receptores posinápticos noradrenérgicos y el mecanismo por el cual lo hacen, pueda depender del tratamiento en particular (Charney et al., 1981a y 1982). Sulser (1986) propone que en los desórdenes afectivos, se encuentran alterados sistemas en cascada que involucran segundos y terceros mensajeros.

Los fármacos antidepresivos pueden producir efectos distintos en diferentes estructuras del SNC. Scuvée-Moreau et al. (1987) reportan que el antidepresivo atípico rolipram produce un incremento de larga duración en la frecuencia de disparo de las células del locus coeruleus; inhibe, de manera parcial y prolongada, las células del sistema dopaminérgico A10; y tiene un efecto inconsistente en el rafe dorsal. Mientras que los antidepresivos clásicos disminuyen la frecuencia de disparo de las células del locus coeruleus y del rafe dorsal. Sheard et al. (1972) sugieren que estos efectos se deben a un proceso de retroalimentación negativa, por acumulación de aminas secundarias endógenas en el espacio sináptico.

Se ha reportado que el complejo septo hipocámpico, produce un efecto inhibitorio sobre la conducta condicionada, y que este efecto involucra a la NA (Stein, 1974). En apoyo a

estos resultados. Hettinger et al. (1984) demostraron que la administración de fisostigmina en el hipocampo, produce incremento en la respuesta a estimulación aferente a las células piramidales, similares a los producidos por estimulación septal. La inyección aguda, por vía i.p. de desmetilimipramina inhibe la frecuencia de disparo de células noradrenérgicas posinápticas del hipocampo que responden con inhibición ante la estimulación del locus coeruleus. Este efecto fué bloqueado por lesión del locus coeruleus o por pretratamiento del animal con reserpina y AMPT, lo que sugiere que la inhibición fué mediada por NA, indicando que el efecto neto de desmetilimipramina sobre los sistemas noradrenérgicos es facilitación (Huang, 1979b). La administración crónica de desmetilimipramina sobre las células de la misma región, incrementa la actividad unitaria de las células del hipocampo, sugiriendo que el tratamiento crónico sobre las terminales noradrenérgicas es contrario al producido por el tratamiento agudo (Huang, 1979a).

En 1974, se sugirió la posibilidad de que en los trastornos afectivos existiera una alteración en la sensibilidad de los receptores adrenérgicos (Ashcroft et al., 1974). Algunos investigadores (Charney et al., 1981b y Friedean, 1978) sugieren que en la depresión existe una disminución en los niveles del neurotransmisor NA; de ser ésta

el caso los receptores adrenérgicos posinápticos se encontrarían hipersensibles.

Otros autores (Extein et al., 1980) han sugerido que en pacientes deprimidos y maníacos, existe una disminución de la actividad de receptores adrenérgicos posinápticos, aunque no se ha podido definir si esta disminución es secundaria a una reducción en el número de receptores o de la afinidad hacia el neurotransmisor: los niveles plasmáticos de adrenalina y noradrenalina se encuentran elevados en situaciones de ansiedad. Por otro lado, los pacientes deprimidos y/o maníacos se encuentran en un estado de estrés sostenido (Hoes, 1982), con frecuencia manifiestan agitación y ansiedad. En consecuencia sus niveles circulantes de adrenalina y noradrenalina deben estar elevados; esta elevación podría explicar la disminución del funcionamiento del receptor adrenérgico posináptico como respuesta a los mecanismos autorreguladores.

Esta disminución de sensibilidad en los sistemas noradrenérgicos parece estar acompañada por una disminución de la actividad del segundo mensajero adenosín monofosfato cíclico (AMPC). La reducción de la síntesis de AMPC en respuesta a la noradrenalina en pacientes deprimidos, puede ser causada por subsensibilidad de receptores adrenérgicos posinápticos que

estimulan la síntesis de AMPc o, por hipersensibilidad de receptores adrenérgicos presinápticos, los cuales inhiben la síntesis de AMPc. El efecto sobre los receptores posinápticos parece ser el más probable (Pandey et al., 1979). Al parecer la sensibilidad de los receptores vuelve a sus valores normales de manera paralela con la mejoría clínica del paciente (Copen et al., 1978).

Los receptores adrenérgicos presinápticos α_2 , inhiben la liberación del neurotransmisor, al ser estimulados tanto a nivel central como periférico en lo que podría concebirse como un sistema de retroalimentación negativa. En otras palabras, los neurotransmisores son "reconocidos" por dos sistemas de receptores, el posináptico que se encarga de capturarlo e iniciar el proceso del potencial posináptico, mientras que el presináptico también llamado autorreceptor, regula diversos procesos que a su vez afectan la liberación del mismo neurotransmisor. De esta manera resulta relevante la acción farmacológica a nivel de ambos receptores. El tratamiento por largos periodos con el fármaco antidepresivo desmetilimipramina, disminuye la sensibilidad de los receptores α_2 , sin embargo, se ha encontrado que en pacientes deprimidos la sensibilidad de estos receptores es normal y que otros antidepresivos no tienen esta capacidad, pero alteran la sensibilidad de receptores adrenérgicos α_1 en la membrana

posináptica.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Estas observaciones sobre la acción de los antidepresivos a nivel de los procesos resectores, se ven apoyadas por el hallazgo del presente estudio, de la falta de acción del antidepresivo, una vez que han sido destruidas las terminales catecolaminérgicas cuando se utilizó la 6-OHDA o bien en el caso de la electrocoagulación. Es decir, el fármaco careció de sitio receptor en el cual pudiera establecer sus acciones.

En definitiva, no es la NA el único neurotransmisor involucrado. Se ha observado que después del tratamiento repetido con drogas antidepresivas, se eleva la sensibilidad de los receptores serotoninérgicos. Esto sugiere que en los individuos deprimidos, los receptores serotoninérgicos pueden tener una sensibilidad reducida. Los antidepresivos elevan la sensibilidad o el número de receptores, lo que retornaría a los sistemas serotoninérgicos a la normalidad (Gren et al., 1979; Jones, 1980). Se ha demostrado que la DA ejerce una influencia inhibitoria sobre la descarga espontánea de las neuronas estriatales, en la rata, lo que se asocia a disfunciones conductuales tales como afagia, adipsia y aquinesia. La actividad espontánea celular se incrementa y los cambios conductuales, se presentan sólo cuando el abatimiento de DA

excede el 90%. de lo contrario, la descarga celular es semejante a la del grupo control (Orr et al., 1986). Es decir, aun cuando se trate de distintos neurotransmisores, la evidencia indica que varios de ellos establecen su acción de un modo en el que existe interdependencia de acciones.

El que la depresión pueda ser considerada como una alteración difusa o una falla en los procesos homeostáticos puede ser apoyado por el hecho de que, en el análisis postmortem de suicidas, se encontró un incremento en el número de receptores serotoninérgicos 2 en la corteza frontal (Stanley et al., 1983). Los autores proponen que el tratamiento repetido con ciertos antidepresivos, resulta en una reducción de la densidad de receptores serotoninérgicos 2 , lo que puede conducir a una restauración del balance entre los receptores pre y posinápticos y la recuperación de la función serotoninérgica normal. De manera adicional, el tratamiento por largos periodos con antidepresivos, además de reducir la sensibilidad de los receptores adrenérgicos posinápticos, eleva la respuesta a la estimulación serotoninérgica y adrenérgica presináptica. En cuanto a la participación de la acetilcolina se ha sugerido que en pacientes con depresión, ocurre el proceso de hipersensibilidad de los receptores colinérgicos centrales muscarínicos (Guillin et al., 1980).

Por otra parte, se ha sugerido que la amígdala forma parte de un sistema supresor de conducta o "de castigo". La amígdala parece estar bajo el control inhibitorio del sistema de reforzamiento del fascículo prosencefálico mediante este control lo ejercen sinapsis noradrenérgicas. La liberación de NA en estas sinapsis inhibe la amígdala y presumiblemente reduce su contribución al mecanismo supresor del sistema de reforzamiento periventricular del diencefalo, mesencefalo, vía liberación del hipotálamo y n. talámico dorsomedial (Stein, 1974). Lo que podría ser de relevancia, toda vez que la inyección de clorimipramina, de acuerdo a nuestra experiencia parece ejercer acciones en las que es evidente la participación amigdalina como mediadora de las acciones del fármaco sobre otras estructuras límbicas, como sería el caso de los núcleos septales y del hipocampo.

APENDICE I

ALGUNOS ASPECTOS DE LA PSICOBIOLOGIA DE LOS DESORDENES AFECTIVOS

Los desordenes afectivos constituyen uno de los trastornos con más alta incidencia a nivel mundial. El conocimiento de su existencia se remonta hasta antes de nuestra era. Así, su estudio se ha realizado, a lo largo de los siglos, a través de muy variados enfoques.

Aunque en el transcurso de la vida todos nos enfrentamos con situaciones que nos hacen caer en un estado de tristeza y depresión, afortunadamente no siempre es este estado una verdadera depresión mórbida. La diferencia entre tristeza y depresión está dada por diferencias en la relación estímulo-respuesta que es más acorde con la realidad en la tristeza y en estados depresivos suele estar exagerada; por la duración, que en estados depresivos suele ser mucho mayor; y además por la funcionalidad biológica y social del individuo que en la depresión están estar perturbadas. La depresión no es más severa sólo en sentido cualitativo, que la tristeza, sino que también va acompañada de sentimientos de pérdida que

la tornan cualitativamente diferente.

Los trastornos que caracterizan a la depresión se pueden dividir en cuatro grupos: trastornos afectivos, consisten en una indiferencia afectiva, tristeza, inseguridad, pesimismo, miedo, ansiedad e irritabilidad; trastornos intelectuales que consisten en una disminución de la sensopercepción y de la capacidad de memoria, relacionadas con una baja de la atención y comprensión, asociada a ideas de culpa o fracaso y una obsesividad del pensamiento; trastornos conductuales que se reflejan por una disminución de la actividad y de la productividad; y los trastornos somáticos, que afectan a cualquier aparato o sistema del organismo, bajo la forma de sensaciones y dolencias vagas, sin una base anatomopatológica definida (Calderón 1985).

CLASIFICACION

En la actualidad existen varios sistemas de clasificación de los trastornos afectivos. La integración de datos obtenidos por medio de formatos semiestructurados de entrevista clínica, diversos sistemas de registro, inventarios autodescriptivos, valoración de conducta social, hallazgos genéticos, bioquímicos, neurofisiológicos y farmacológicos, ha permitido diferenciar grupos homogéneos de trastorno afectivo.

lo que resulta útil en la elección de la estrategia terapéutica a seguir. Una muestra de pacientes deprimidos puede ser distinguida de otra en base a una descripción clínica del cuadro (bipolar-unipolar, neurótico-psicótica), a la historia psicopatológica premórbida (depresión relacionada con esquizofrenia, desorden unipolar-enfermedad depresiva familiar pura, otros), a su relación con otras entidades psicopatológicas (primaria-secundaria), o bien, de acuerdo a factores etiológicos (endógeno-exógeno).

La X revisión de la clasificación internacional de enfermedades, elaborada por la OMS (ICD-10), incluye dentro de los trastornos afectivos, seis categorías que comprenden doce subtipos de trastornos depresivos. El manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, en su tercera revisión (DSM-III), clasifica los trastornos afectivos en trastornos afectivos mayores, otros trastornos afectivos específicos y trastornos atípicos. Cada uno contiene dos categorías que a su vez incluyen subcategorías (Pichot 1984). Ambas clasificaciones fueron realizadas en base a estudios estadísticos, sin embargo, a pesar de esta base, en la actualidad existe una tendencia a adoptar una clasificación sencilla, como lo es la que agrupa los estados depresivos de acuerdo a factores etiológicos, en endógenos y exógenos (Pichot 1986).

INCIDENCIA

El grado de incidencia de la depresión es elevado: según la Organización Mundial de la Salud, 150 millones de humanos, cuando menos, padecen depresión (Zaragoza 1982). Se ha determinado que la depresión endógena es más frecuente en adultos jóvenes de entre 20 y 25 años de edad y afecta más al sexo femenino (Calderón 1985).

Es necesario considerar que gran número de deprimidos no acuden al servicio médico y que otro gran grupo acuden al médico general, por lo que rara vez son detectados, diagnosticados y tratados en forma adecuada. Esto puede deberse a que el paciente depresivo frecuentemente manifiesta quejas somáticas que pueden desorientar al médico general.

En la República Mexicana los trastornos afectivos ocupan el cuarto lugar entre los distintos diagnósticos en Instituciones Psiquiátricas; solo son superados por la esquizofrenia, psicosis orgánicas y adicción a drogas (Campillo 1985).

HIPOTESIS AMINOBIOGENICA DE LA DEPRESION

En 1965 había un importante conjunto de evidencias que sugerían una relación entre los desórdenes afectivos y cambios en el metabolismo de las catecolaminas en el Sistema Nervioso Central (SNC). La mayoría de estas evidencias eran indirectas, es decir, derivaban de estudios farmacológicos con drogas que producían cambios afectivos en el hombre (Adolphe et al., 1977; Bunney et al., 1965; Schildkraut, 1965 y Schildkraut, 1967). Las evidencias eran consistentes sobre todo en lo tocante a la noradrenalina (NA). Así, en ese año, el Dr. Schildkraut de la Universidad de Harvard, publicó un artículo en el que formulaba una hipótesis que fue llamada "Hipótesis Catecolaminérgica de los desórdenes afectivos" y que proponía que algunas, si no todas las depresiones se hallaban asociadas con una absoluta o relativa deficiencia de catecolaminas, en particular NA, en sitios receptores adrenérgicos importantes en el cerebro; de manera inversa, la manía podría estar asociada con un exceso de tales aminas (Schildkraut, 1965).

Schildkraut expuso con detalle aquellas evidencias tanto farmacológicas como clínicas que sustentaban su hipótesis, algunas de ellas son mencionadas a continuación.

La amfetamina, un estimulante de acción corta, que había sido usado en el tratamiento de las depresiones con resultados variables, actúa tanto bloqueando la recaptura de NA por la

terminal nerviosa, como liberando NA activa de las células nerviosas. Se observó que después de un periodo largo de estimulación aguda con amfetamina, seguía un periodo de rebote de depresión mental y agotamiento, que podía estar reflejando un agotamiento temporal de las reservas de NA (Schildkraut, 1965 y 1967).

Algunos estudios fueron hechos con metil-DOPA, otro compuesto antihipertensivo que al parecer actúa por medio de su metabolito la metilnoradrenalina que desplaza a la NA de sus sitios de almacenamiento. En estos estudios también se encontró que se producía depresión por la administración de metil-DOPA. Se reportó también, que en un porcentaje elevado de pacientes que sufrían depresión, después de la administración de reserpina ó de metildopa, se había encontrado una historia previa de trastorno psiquiátrico depresivo. Estos hallazgos sugirieron que estos pacientes eran más sensibles a cambios en el metabolismo de catecolaminas (Bunney et al., 1965).

La imipramina y otros derivados tricíclicos relacionados, han mostrado ser las drogas más efectivas en la clínica, en el tratamiento de la depresión (Cole, 1964 y Davis, 1965). La imipramina no inhibe ninguna enzima degradadora, pero al igual que los IMAO, potencia la respuesta de la

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

79

estimulación nerviosa simpática, así como los efectos de la administración exógena de NA. También ha sido reportada la potenciación de efectos serotoninérgicos por imipramina en animales. La imipramina interfiere con la captura de NA en el tejido periférico y al parecer puede disminuir la permeabilidad de la membrana celular o de la membrana de las vesículas almacenadoras de esta amina. La potenciación de los efectos noradrenérgicos por la imipramina puede resultar en parte, por la inhibición de la recaptura de NA celular, es decir, la imipramina inhibe la recaptura del neurotransmisor libre en el espacio sináptico, del mismo modo que otros antidepresivos relacionados en cuanto a su estructura química, como la desmetilimipramina y la amitriptilina (SchilDKraut, 1965 y Thoenen et al., 1964).

Varios efectos conductuales de la amfetamina son potenciados por la imipramina. El tratamiento previo con imipramina puede prevenir la sedación inducida por reserpina (Bunney, 1965).

Las sales de litio que habían sido usadas en el tratamiento de la manía, al parecer alteran al metabolismo de NA tritiada en el cerebro. La normetanefrina tritiada (NMT, producto de la deaminación de la NA por la MAO) se disminuye, mientras que otros catecoles deaminados se incrementan. El

litio no altera la actividad de la enzima catecol orto metil transferasa (COMT, enzima que degrada las catecolaminas en el espacio sináptico), in vitro. Entonces el litio parece incrementar la deaminación intracelular de NA y disminuye la NA aprovechable en los sitios receptores adrenérgicos (Schildkraut, 1967).

Estudios acerca de la terapia electroconvulsiva (TEC), mostraban un incremento en la NA y adrenalina (A) plasmáticas; sin embargo, estos cambios disminuían en forma marcada cuando se aplicaban barbitúricos o relajantes musculares. En animales se sugirió un incremento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica a la NA, después de la TEC (Bunney et al., 1965 y Rosenblatt et al., 1965).

Sin embargo, la idea atractiva de atribuir las acciones de los antidepresivos a un solo neurotransmisor no es compatible con otros hallazgos, en los que se ha demostrado la participación de otros neurotransmisores. La iproniazida, un inhibidor de la enzima monoaminooxidasa (responsable de la degradación de monoaminas en las terminales nerviosas), que era usada en el tratamiento de la tuberculosis, producía en estos pacientes euforia; esto hizo que esta droga fuera usada como un agente antidepresivo efectivo. Estudios subsecuentes mostraron que la iproniazida además de producir excitación, elevaba los

niveles cerebrales de NA y serotonina (5-HT) en varias especies. Esta relación de excitación y elevación de los niveles de neurotransmisor, es más elevada para la NA que para la 5-HT. La acción de la iproniazida sobre la monoaminoxidasa (MAO, enzima que degrada las catecolaminas), trae como consecuencia el aumento de NA libre en los sitios receptores (Spector et al., 1960 y 1963).

La reserpina, una droga usada en el tratamiento de la hipertensión, produce en algunos pacientes, severa depresión, al igual que la tetrabenazina, una droga similar a la reserpina. Este estado depresivo producido por reserpina, ha sido considerado como un posible modelo farmacológico del trastorno que ocurre de manera natural. Los efectos de la reserpina han sido estudiados de manera extensa. La reserpina interfiere con los sitios intraneuronales de almacenamiento de monoaminas, así, la monoamina queda libre dentro de la terminal y puede ser degradada en forma fácil por la MAO mitocondrial, dando como resultado una inactivación de monoaminas y un agotamiento de las reservas del neurotransmisor. En animales, la reserpina induce sedación asociada con una disminución en los niveles cerebrales de NA y 5-HT a cerca del 10% del nivel normal. En humanos la administración prolongada de reserpina puede producir depresión severa y suicidio (Brodie et al., 1957; Carlsson, 1961 y Lingjaerde, 1963).

En algunos estudios con animales pretratados con reserpina, fueron administrados los aminoácidos precursores de catecolaminas y 5-HT. Estos precursores pueden atravesar la barrera hematoencefálica, lo que no ocurre con las monoaminas, y restablecer la concentración de los neurotransmisores respectivos en el cerebro. La administración de dihidroxifenilalanina (DOPA), el precursor inmediato de la dopamina (DA), revierte la sedación inducida por la reserpina, restablece la conducta normal; el precursor de la 5-HT, 5-hidroxitriptofano (5-HTP), no restaura el funcionamiento normal (Carlsson et al., 1957). Lo anterior puede estar indicando una mayor participación de la DA, que de la 5-HT en la manifestación de síntomas provocada por la reserpina.

El bloqueo de la síntesis de 5-HT (a nivel de la triptofano hidroxilasa) por la p-clorofenilalanina (PCPA), reduce los niveles de 5-HT cerebral en animales, hasta menos del 10% de lo normal, sin producir cambios en el contenido de NA y sin que se observe sedación. La administración de reserpina, después de la administración de PCPA, sin embargo, sí produce sedación. La alfa metil-p-tirosina (AMPT) que inhibe la síntesis de catecolaminas en el cerebro, produce una disminución la concentración de NA, sin producir cambio en los niveles de 5-HT; se ha observado además, que en animales, la AMPT produce sedación (Sulser et al., 1964).

La sedación inducida por reserpina es antagonizada por un tratamiento con IMAO. Animales pretratados con IMAO, muestran excitación después de la administración de reserpina en lugar de la usual sedación, lo que se ha adjudicado a una acumulación de aminas activas libres, que son liberadas por la reserpina y no pueden ser inactivadas por la MAO (Weil-Malherbe, 1975).

La disminución absoluta o relativa de NA u otro neurotransmisor en sitios receptores del cerebro, puede resultar de varios mecanismos bioquímicos diferentes, entre ellos una disminución en la biosíntesis, alteración en el almacenamiento y fijación, aumento de la liberación intracelular y desaminación o disminución de la sensibilidad del receptor.

A partir de la realización de numerosos estudios, desde 1965, la hipótesis planteada por Schildkraut y sustentada por las evidencias antes mencionadas, se ha modificado y complementado. Algunos reportes la apoyan de manera parcial y otros más rechazan sus planteamientos con base en hallazgos experimentales.

En algunos estudios reportados por Mendels y Frazer (1974) se reporta que solo un pequeño porcentaje (cerca del

10%) de pacientes tratados con reserpina, desarrollaron un síndrome de "pseudodepresión", caracterizado por una tranquilidad excesiva con disminución de la actividad psicomotora. Ningun paciente tuvo conductas suicidas, autodestructivas, tristeza ni llanto. Los autores proponen que los cambios fisiológicos producidos por la reserpina como retardo psicomotor, pueden disparar un síndrome parecido a la depresión, solo en personas susceptibles, es decir, aquellos pacientes que interpreten este retardo psicomotor producido por la reserpina como "depresión". La sedación o tranquilización provocadas por la reserpina en animales puede ser resultado de una inhibición o disminución de los niveles de DA en los granulos de almacenamiento. En vista de que en el núcleo caudado se encuentran altas cantidades de DA, y de que esta área juega un papel crítico en la actividad locomotora, entonces, los cambios en el hombre atribuidos a la reserpina, podrían ser al menos en parte, una consecuencia de un efecto sedativo-motor de la destrucción de terminales dopaminérgicas. Esta sugerencia es reforzada por los reportes de que la actividad motora se ve incrementada en pacientes deprimidos con L-DOPA, sin alivio de la depresión.

La administración de alfa-metil-paratirosina (AMPT), con una disminución resultante en los almacenes tisulares de DA y NA, en la mayoría de los casos, no produce cambios en el estado

de ánimo. Se ha reportado que bajo la administración de AMPT se observa sedación, pero no una verdadera depresión; su retiro ha sido asociado con ansiedad, depresión agitada y alteración en los patrones de sueño. En animales, la administración de AMPT produce sedación y disminución de la actividad motora espontánea (Mendels, 1974 y Bunney, 1982).

La administración de PCPA, inhibidor de la enzima que limita la velocidad de síntesis de 5-HT, produce efectos como cansancio, insomnio, inquietud, ansiedad y otros síntomas más severos como confusión, agitación y pensamientos paranoides, pero no se observa en los pacientes tendencia a la depresión. En animales, la PCPA no produce ninguna conducta que represente de manera significativa a la depresión. Estas evidencias sugieren que la depleción de monoaminas, aunque parecen involucradas, por sí sola no induce depresión (Mendels et al., 1974 y Bunney, 1982).

Al combinar un antidepresivo (IMAO ó tricíclico) con PCPA en pacientes deprimidos, se observó una manifestación de depresión intensa. Sin embargo al administrar un antidepresivo tricíclico (ADT) de manera conjunta con AMPT no se produjo ninguna alteración clínica de la depresión, lo que sugiere que la 5-HT puede desempeñar un papel en el desencadenamiento de los episodios depresivos (Bunney, 1982).

Se ha observado también, que dosis elevadas de amfetamina, administradas por largos períodos, pueden desencadenar la presencia de un cuadro depresivo, a veces con ideas suicidas. La amfetamina induce liberación de monoaminas y al parecer también bloquea su recaptura, lo que a largo plazo agota las reservas.

Otras drogas ejercen su acción depresiva actuando en sitios específicos. Así, la guanetidina abate los mecanismos adrenérgicos centrales; la planta *Rauwolfia serpentina* (de la que se deriva la reserpina) reduce los almacenes de monoaminas en el interior de la célula; la metildopa disminuye la conversión de DA a NA; es probable que la L-DOPA interfiera con la COMT; las fenotiazinas y tioxantenos bloquean los receptores DA; la fisostigmina y la colina que aumentan la actividad colinérgica en el hombre, parecen alterar el balance DA/Ach en favor de la Ach (Janowsky et al., 1980).

En relación a las drogas que producen hipomanía o manía, Bunney (1982) hizo una revisión de 80 trabajos que señalaban la presentación de cualquiera de estos estados, como efecto secundario en pacientes que tomaban derivados tricíclicos y 36 que mostraban incidencia de manía o hipomanía tras la administración de IMAOs. Alrededor del 10% de pacientes que tomaban antidepresivos tricíclicos o IMAOs, presentaron un

episodio maniaco o hipomaniaco durante el tratamiento. Al parecer en pacientes bipolares el riesgo es mayor que en unipolares (Pickar et al., 1978).

Extein et al. (1979), estudiaron un paciente deprimido bipolar, a quien le fueron administradas en diferentes periodos, desipramina (un ADT que al parecer actúa en forma selectiva sobre la NA) y zimelidina (un antidepresivo bicíclico selectivo de la 5-HT), encontrando que se presentaban cambios rápidos de depresión a manía al ser administrada la desipramina, pero no la zimelidina.

Se ha reportado que la clorimipramina, un ADT, puede estar involucrado en el inicio de un episodio maniaco grave en pacientes con antecedentes de manía y que además han sobrepasado la edad de riesgo para la enfermedad (Bunney, 1962).

De acuerdo con el planteamiento de la hipótesis catecolaminérgica de la depresión, se esperaría que agentes como la L-DOPA, apomorfina, metilfenidato y d-anfetamina, produjeran manía, ya que todos son agonistas catecolaminérgicos; sin embargo, Brown et al. (1979) encontraron que en dos pacientes que recibieron estas drogas durante un episodio maniaco, se observó un alivio transitorio

de la manía.

En el caso de la manía inducida por antidepresivos tricíclicos o por IMAOs, Bunney (1982) intenta explicar el proceso como sigue: "durante la fase depresiva de la enfermedad, se ha considerado que podría existir una disminución de las moléculas de neurotransmisor que bombardean al receptor posináptico. Cuando esto continúa durante un tiempo prolongado, puede producirse un aumento compensador de la sensibilidad de los receptores. Si durante la fase depresiva el enfermo tiene un receptor neuronal hipersensible y se le administra una droga que aumente las monoaminas cerebrales, como son los tricíclicos o los IMAOs, podría aumentar la posibilidad de desarrollo de manía".

APENDICE II

LA REGION SEPTAL

DESCRIPCION

El séptum pelúcidum es una capa delgada que se encuentra en la superficie ventral del cuerpo calloso. Contiene células gliales, fibras y célulasependimarias. El séptum verum o verdadero contiene núcleos bien desarrollados (Andy et al 1968) y es a este último que nos referiremos en este apartado.

El séptum es la materia gris que se encuentra entre los cuernos anteriores de los ventrículos laterales. Se ha dividido, en las porciones lateral, medial, posterior y ventral, con base en estudios topográficos, citoarquitectónicos y a sus conexiones. Estas divisiones son semejantes en distintas especies animales, incluyendo al hombre (Andy et al. 1959, 1961, 1966, 1968; Swanson et al. 1979). Algunos autores consideran al núcleo accumbens como parte de la región septal (Powell et al. 1976 y Williams et al. 1977 entre otros).

División Lateral:

El núcleo septal lateral es el único componente de esta división. Es el núcleo más grande del séptum y puede ser subdividido en partes dorsal, intermedia y ventral, en base al tamaño, localización, densidad y conexiones de sus neuronas.

La parte dorsal del núcleo septal lateral es triangular cuando se ve en secciones frontales; se encuentra ventral al ángulo entre el cuerpo calloso y el ventrículo lateral. Sus neuronas son, en proporción, las más grandes del núcleo septal lateral. Las dendritas de las células tienden a alinearse en paralelo al ventrículo lateral adyacente, o al cuerpo calloso; esto es claro en la parte caudal.

La parte intermedia del núcleo septal lateral es la más grande y heterogénea. El tamaño de sus neuronas varía en forma considerable y tienden a estar orientadas en sentido rostrocaudal. En sentido rostral esta división está limitada por el rudimento hipocámpico anterior (taenia tecta) y la parte medial de la corteza prefrontal. En su parte anterior, se aproxima a la línea media, pero tiende a separarse de ésta. Caudal a él se encuentra el núcleo septofimbrial.

Algunos autores se refieren al núcleo septal lateral intermedio como parte del núcleo septal medial de la región medial.

La parte ventral del núcleo septal lateral contiene células pequeñas que se agrupan con más densidad que en el resto del núcleo septal lateral. Está separado ventrolateralmente del núcleo de la cama de la estria terminal por una zona limitante libre de células.

El núcleo septohipocámpico es considerado, en ocasiones, parte de esta región. Este núcleo forma una línea y se extiende en sentido rostrocaudal en la región septal, ventral al rudimento rostral del hipocampo anterior, a nivel del núcleo septal triangular de la región posterior.

División Medial:

Esta división tiene forma de "boomerang" y ha sido dividida en forma arbitraria, en núcleo septal medial, en sentido dorsal y núcleo de la banda diagonal, en sentido ventral. En la rata, las neuronas de la región medial tienden a ser más grandes en la parte ventral.

El límite entre el núcleo septal medial y el núcleo de la banda diagonal, puede ubicarse a nivel de la línea localizada en la parte dorsal a los Islotes de Calleja. La parte ventrolateral del núcleo de la banda diagonal (llamado por Raisman, el límite horizontal de la banda diagonal) inerva la superficie ventral del cerebro.

División Posterior:

La constituyen dos grupos celulares distintos que se encuentran en y adyacentes a la fimbria, el fórnix precomisural y la comisura hipocámpica ventral y son el núcleo septofimbrial y el núcleo triangular. Una pequeña extensión caudal del núcleo septo fimbrial se encuentra ventral al fórnix e inerva la punta rostral del campo hipocámpico CA3.

El núcleo septal triangular está constituido por pequeñas células, agrupadas entre la comisura hipocámpica ventral y la fimbria. También ha sido llamado núcleo de la casa de la comisura hipocámpica.

División Ventral:

Incluye el núcleo de la cama de la estria terminal y es atravesado por la comisura anterior y la estria terminal. Todas las partes de este complejo parecen recibir entradas de la amígdala por vía de la estria terminal. El núcleo de la cama está compuesto por neuronas pequeñas y medianas.

CONEXIONES

El séptum relaciona las llamadas áreas límbicas telencefálicas y diencefálicas. Las principales conexiones del séptum son con estructuras de estas áreas. Este patrón de fibras de conexión puede estar correlacionado con el desarrollo ontogenético y filogenético de la región. No hay evidencias convincentes de conexiones septales con ninguna de las áreas de más reciente desarrollo filogenético de los hemisferios cerebrales, tal como la neocorteza. Embriológicamente, los núcleos del séptum se desarrollan en relación a la lámina terminal, la extremidad rostral del diencefalo, región en la que se originan las vesículas telencefálicas. Se ha encontrado que es una estructura filogenéticamente vieja y paralela en su grado de desarrollo, con las partes más viejas del telencefalo y el diencefalo. Puede suponerse entonces que el séptum funciona como una liga entre estas dos áreas.

Debido a su desarrollo embrionario, es conveniente subdividir tanto las conexiones aferentes como las eferentes en términos de estas dos áreas (Powel 1963, 1966; Raissman 1966; Swanson et al. 1979).

Las principales fibras de conexión del séptum emergen del núcleo septal medial, el núcleo septal lateral y el núcleo de la banda diagonal. En el telencéfalo, las fibras destinadas al séptum, provienen del hipocampo, la corteza piriforme, la amígdala y el tubérculo olfatorio. En el diencefalo, las aferentes septales convergen en el fascículo prosencefálico medio y se originan a distintos niveles del hipotálamo y la parte caudal del mesencéfalo. De manera semejante, las eferentes septales telencefálicas están constituidas por componentes dirigidos al hipocampo y a la región del tubérculo olfatorio y las eferentes diencefálicas, a través del fascículo prosencefálico medio (MFB), a la habénula, al tálamo dorsal y al hipotálamo, entre otras estructuras.

Aferentes:

Telencefálicas. El séptum recibe proyecciones del hipocampo, de la corteza piriforme (y posiblemente de la amígdala) al núcleo de la banda diagonal y una proyección

específica de la amígdala al núcleo de la cama de la estria terminal. Se ha considerado que el sistema de fibras que corre en el extremo rostral del séptum, se origina en la corteza piriforme, el tubérculo olfatorio, el giro cingulado y otras áreas que pueden contribuir a la parte rostral del MFB.

De las conexiones entre el séptum y áreas corticales, la corteza cingulada y la corteza piriforme son las más importantes. Se han descrito fibras con origen en el giro cingulado que llegan al séptum pasando sobre la cabeza del cuerpo calloso ó atravesándolo.

La mayor parte de fibras aferentes al núcleo septal lateral proviene del asta de Ammon y el subiculum. Al parecer, esta es la única proyección subcortical del hipocampo. La parte medial del hipocampo proyecta a la parte dorsal del séptum lateral y la parte más temporal del hipocampo proyecta a la parte más ventral del séptum lateral y al núcleo de la cama de la estria terminal. Una aferente a los núcleos septofimbrial y triangular, proviene del hipocampo a través de la fimbria y el fórnix dorsal. Sin embargo, es posible que varias de estas fibras sean solo fibras de paso y que se dirijan al núcleo septal lateral. El séptum puede ser considerado como uno de los sitios que

reciben mayor influencia del hipocampo. Todas las divisiones del séptum (con excepción del núcleo de la cama de la estria terminal) reciben aferentes hipocámpicas o son atravesados por fibras de proyección hipocámpica. La división citoarquitectónica en capas del hipocampo, se refleja en la distribución de sus fibras en el séptum. La parte anterior del campo CA1 del hipocampo proyecta al séptum medial y núcleos de la banda diagonal a través del fórnix dorsal y precomisural; estos núcleos son origen de las fibras que se dirigen a los campos CA3 y CA4. Existen proyecciones bilaterales entre los campos CA3 y CA4 y el núcleo septal lateral, a través de la fimbria. La parte posterior del campo CA1 proyecta tanto al séptum medial como al lateral (Raisman 1966; Ibata 1971; Mosko et al. 1973; Brust-Carmona et al. 1973; Rose et al. 1976; Swanson 1979; Milne et al. 1983; Witter y Groenewegen 1984; Milner y Amaral 1984).

Las proyecciones de la amígdala al séptum son representadas por un considerable número de fibras en la estria terminal, que terminan en o dejan colaterales en el núcleo de la cama de la estria terminal. Las fibras que llegan a este núcleo, tienen una organización topográfica. También existen fibras de conexión entre amígdala y séptum a través de la banda diagonal de Broca y el fórnix. Existen conexiones de los núcleos amigdalinos lateral y basal al

septum, a través del fascículo de asociación longitudinal (Powell et al. 1968).

La corteza piriforme proyecta a la parte ventrolateral del núcleo de la banda diagonal, aunque es posible que esta proyección también comprenda fibras del grupo nuclear basolateral de la amígdala y del tubérculo olfatorio. En general es aceptado que no hay proyecciones directas del bulbo olfatorio o de los núcleos olfatorios anteriores, al séptum.

Diencefálicas. Todas las aferentes diencefálicas al séptum convergen en el MFB. Este sistema recluta fibras de áreas a lo largo de la base del cerebro, así como del mesencéfalo.

Un grupo de fibras que emergen de la parte rostral de este fascículo, asciende a través de la banda diagonal e inerva el núcleo septal medial y el núcleo septal lateral. Las fibras aferentes al núcleo septal lateral incluyen axones dopaminérgicos provenientes del área tegmental ventral y fibras noradrenérgicas del locus coeruleus y el bulbo raquídeo. Las células dopaminérgicas del área tegmental ventral inervan la parte dorsal del núcleo septal. También han sido identificadas fibras de entrada provenientes de la

parte ventral del subículo, del núcleo ventromedial del hipotálamo y del núcleo dorsal del vago.

Las principales conexiones aferentes al núcleo accumbens, provienen de otros núcleos septales. Otras aferentes provienen de la parte media del giro cingulado y del núcleo ventral de la banda diagonal de Broca (Fowell et al. 1976).

Eferentes:

Telencefálicas. Las fibras más importantes son las que tienen como destino el hipocampo (Raisman 1966; Siegel y Landis 1974; Meibach et al. 1977; Swanson 1979).

Las fibras con origen en los núcleos septal medial y de la banda diagonal proyectan al hipocampo a través de la fimbria y el fórnix dorsal. La mayor parte de estas fibras del núcleo septal medial se distribuyen en la mayor parte del hipocampo y el área entorrinal. La mayoría de las fibras con origen en el núcleo de la banda diagonal, inervan el hipocampo por vía del fórnix dorsal y terminan en el subículo y presubículo. La parte medio dorsal del núcleo de la banda diagonal proyecta fibras a través de la fimbria a la región hilar y el campo CA3 del asta de Ammon. Como el núcleo

septal medial, el núcleo de la banda diagonal también proyecta, sobre el genu del cuerpo caloso al área límbica anterior (área 24).

La mayor parte de las fibras que se originan en el núcleo de la cama de la estria terminal se dirigen a las partes medial y central de la amígdala. Por otro lado, ambos núcleos amigdalinos envían fibras al núcleo de la cama de la estria terminal, a varios núcleos de la parte dorsal del tálamo y a varios grupos celulares que se encuentran a lo largo del MFB. Se han descrito algunas fibras con origen en los núcleos septales lateral y medial, que inervan el área amigdalina anterior y en algunos casos el globo pálido y la corteza piriforme.

Diencefálicas. La proyección septal al diencefalo es más extensa que las aferentes correspondientes. Una gran parte de las aferentes septales va directa al diencefalo y está constituida por un componente dorsal que va al núcleo habenuar medial y un componente ventral dirigido al MFB. El origen preciso de estas fibras no es claro.

Se han descrito fibras que se originan en los núcleos septales lateral y medial e inervan el área preóptica y el hipotálamo (Miller y Mogenson 1972; Swanson, 1979).

El núcleo septal lateral tiene tres grandes proyecciones eferentes. La primera es intraseptal y será descrita en un párrafo posterior. El segundo grupo de fibras tiene origen en las partes intermedia y ventral del núcleo septal lateral y proyecta a través del MFB, en dirección descendente, atravesando las áreas hipotalámicas lateral y preóptica lateral. Esta proyección deja algunas colaterales en estos núcleos y contribuye con algunas fibras al núcleo hipotalámico dorsomedial, la región supramamilar, la "cápsula" del núcleo mamilar lateral y la parte adyacente del área tegmental ventral. La parte ventral del núcleo septal lateral proyecta además a las áreas hipotalámicas preóptica medial y anterior. El hecho de que la región septal tenga una entrada directa a la región supramamilar es de interés en vista de que la región supramamilar provee de una entrada importante al giro dentado y posiblemente a otras partes del hipocampo. El tercer grupo de proyecciones está constituido por fibras de la parte ventral del núcleo septal lateral y proyecta a través de la estria medular a los núcleos paratenial y paraventricular del tálamo y al núcleo habenular medial. Recientemente se ha encontrado que estos núcleos talámicos proyectan a la amígdala, área límbica anterior e hipocampo. La porción dorsal de la parte intermedia del séptum lateral envía algunas de sus fibras por el MFB hasta el área hipotalámica lateral. También se ha sugerido que el

núcleo talámico lateral proyecta fibras al tectum del mesencéfalo a través de la estria medular (Powell y Hoella 1967). Los núcleos septal medial y de la banda diagonal, proyectan también, a través del MFB a la región supramamilar y el núcleo mamiar medial. A lo largo de esta vía, quedan algunas fibras en las áreas hipotalámicas preóptica lateral y medial y área lateral. Otras proyecciones importantes de la división medial de la región septal, son la proyección del núcleo septal medial al núcleo paratenial por medio de la estria medular.

Se ha sugerido que el núcleo septofimbrial proyecta en un orden topográfico al núcleo habenular medial ipsilateral y el núcleo triangular proyecta al núcleo habenular medial y lateral de ambos lados. Algunas fibras del núcleo triangular continúan a través del fascículo retroflexo a todo el núcleo interpeduncular, de manera difusa.

Las principales conexiones eferentes del núcleo accumbens se dirigen a la parte ventromedial del globo pálido; un pequeño grupo de fibras se dirigen al hipotálamo lateral y la substancia nigra (Swanson et al. 1975).

Conexiones Intraseptales:

El estudio de las posibles conexiones entre los núcleos septales se ha dificultado, por la gran cantidad de fibras de paso que atraviesan el séptum.

El núcleo septal lateral proyecta a los núcleos septal medial y de la banda diagonal. Al parecer, todas las partes del núcleo septal lateral contribuyen a este sistema de asociación intraseptal. El interés de estas conexiones estriba en que el núcleo septal medial es el principal origen de aferentes subcorticales a la formación hipocámpica. La parte dorsal del núcleo septal lateral proyecta al núcleo septal medial y al núcleo de la banda diagonal. La única y más importante entrada a la división medial de la región septal es la que proviene del núcleo septal lateral. En vista de que el núcleo septal medial proyecta hacia el hipocampo, es evidente que las interconexiones que ocurren en el núcleo septal lateral, entre varias fibras de entrada al hipocampo, puede constituir un sistema importante de retroalimentación.

Otro sistema de fibras de interconexión es entre el núcleo septal medial y el núcleo de la banda diagonal.

EL COMPLEJO AMIGDALINO

DESCRIPCION

El complejo amigdalino es un conjunto de núcleos que se localizan en la parte interna del lóbulo temporal: ventral al núcleo lenticulado, con el que se continúa de manera parcial; rostralmente se extiende a nivel del núcleo supraquiasmático y caudalmente a nivel de los cuerpos mamilares. En el hombre forma parte del uncus del hipocampo y está separado del hipocampo por el extremo temporal del ventrículo lateral. Aunque e forma pedominante es una estructura subcortical, el complejo amigdalino emerge a la superficie cortical. en su parte medial, participando de esta manera en la formación de la corteza del uncus en el hombre ó del lóbulo piriforme anterior en otros mamíferos.

El complejo amigdalino se subdivide en varios núcleos que pueden ser identificados en todos los cerebros de mamífero. Estos núcleos se pueden agrupar en dos complejos (Shiosaka et al. 1983):

Complejo Corticomedial:

Está constituido por el núcleo amigdalino medial, el área amigdalina hipocámpica, el núcleo cortical anterior, el complejo periamigdalino, el núcleo cortical posterior y el núcleo del tracto olfatorio lateral.

Complejo Basolateral:

Lo conforman los núcleos lateral, basolateral, basomedial y central.

Existen otros núcleos que se asocian con el complejo amigdalino y son el núcleo de la cama del tracto olfatorio accesorio, las islas celulares intercaladas y la porción intra-amigdalina del núcleo de la cama de la estria terminal.

Filogenéticamente el complejo corticomedial se ha ido reduciendo y el complejo basolateral se ha ido diferenciando, hasta alcanzar un alto grado de complejidad en el hombre. El complejo corticomedial es, filogenéticamente el componente más antiguo.

CONEXIONES

El complejo amigdalino puede ser incluida dentro del sistema límbico, debido a su origen filogenético y a sus fibras de conexión, aunque también guarda una cercana relación con los ganglios basales. Así, es una estructura que está involucrada tanto con actividad estriatal como límbica, aunque no es posible hacer una clara división de sus núcleos en relación a estas funciones.

Se han descrito dos sistemas de fibras, filogenéticamente antiguos, que conectan a la amígdala con otras estructuras. Un conjunto de fibras cruza dorsal al fascículo proencefálico lateral y llega al séptum, la región preóptica y al hipotálamo; este sistema corresponde a la estria terminal. El otro conjunto de fibras corre de la amígdala a las regiones preóptica y septal, cruzando ventral al fascículo proencefálico lateral y corresponde a la banda diagonal de Broca y a otros tractos ventrales amígdalo-hipocámpicos poco definidos que corren por abajo de la cápsula interna.

Aferentes:

La amígdala recibe aferentes diencefálicas a través de la estria terminal; del bulbo olfatorio a través de los tractos

lateral y medial; de la corteza piriforme a través del fascículo longitudinal de asociación.

Existe un conjunto bien definido de fibras que se originan en el bulbo olfatorio y llega a la amígdala, por medio de dos vías que han sido bien descritas en distintas especies: el tracto olfatorio lateral, que termina en el complejo corticomedial; y un conjunto de fibras que se cruzan en la comisura anterior y llegan a la amígdala contralateral al núcleo amigdalino central y la porción intraamigdalina del núcleo de la cama de la estria terminal (Cowan et al. 1965).

Se han descrito fibras tálamo amigdalinas. Estas conexiones tienen una organización topográfica muy clara: el núcleo paraventricular y paratenial proyectan a todo el complejo amigdalino; el cuerpo geniculado medial y el núcleo basal del complejo ventromedial proyectan a la parte centromedial de la amígdala; el núcleo interoanteromedial proyecta al núcleo basolateral; y el núcleo parafascicular proyecta al núcleo amigdalino central.

El complejo amigdalino también recibe fibras provenientes de los núcleos paraventricular, ventromedial y región lateral del hipotálamo, que llegan a los núcleos medial, basolateral y central a través de la estria terminal y la banda

diagonal de Broca.

Existe un conjunto de aferentes a la amígdala, provenientes del telencéfalo (parte ventral del globo pálido, sustancia innominada y núcleo de la cama de la estria terminal).

La zona compacta de la sustancia nigra, el área tegmental ventral, el núcleo peripeduncular, el gris periaqueductal, el grupo nuclear del rafe, el locus coeruleus, el núcleo del tracto solitario y la formación reticular rombencefálica y mesencefálica, proyectan al núcleo amigdalino central, en tanto que el núcleo peripeduncular, el núcleo dorsal del rafe, el núcleo central superior, el área parabraquial y el núcleo dorsal del lemnisco lateral, proyectan al núcleo amigdalino medial.

Eferentes:

El mayor contingente de fibras eferentes del complejo amigdalino, lo constituye la estria terminal, que se origina principalmente en la porción corticomedial. La mayor parte de las fibras terminan en el núcleo de la cama de la estria terminal, en los núcleos hipotalámicos ventromedial y premamilar y las regiones hipotalámicas media y anterior.

La banda diagonal que se origina en el complejo amigdalino y la corteza temporal, proyecta al núcleo de la banda diagonal, área septal; núcleo accumbens, putamen ventral, región preóptica e hipotálamo (Ito et al. 1974). Las proyecciones amigdaloseptales se restringen a la parte ventral del núcleo septal lateral y provienen del área amigdalohipocámpica y del núcleo cortical posterior (Krettek et al. 1978).

Se ha establecido también, la existencia de varias proyecciones amigdalocorticales a la región prelímbica, infralímbica y perirrinal, así como a la corteza insular ventral y corteza orbitaria, por medio del fascículo uncinado. Se ha descrito también un sistema de fibras que proyecta del núcleo amigdalino al bulbo olfatorio.

Otro conjunto de proyecciones amigdalinas desciende al tallo cerebral, a través de prolongaciones de los sistemas de la estria terminal y la banda diagonal, para terminar en la parte lateral de la sustancia nigra, área tegmental ventral, formación reticular, sustancia gris periacueductal, área parabraquial, locus coeruleus, campo tegmental lateral, núcleo del tracto solitario y núcleo dorsal del vago.

Conexiones Intra-amigdalinas:

Han sido descritas gran número de fibras de conexión intraamigdalina. El núcleo amigdalino lateral proyecta a la amígdala basomedial, a la parte lateral del núcleo central y a la corteza periamigdalina; el núcleo amigdalino basolateral tiene fibras intrínsecas y fibras que se dirigen al núcleo central y al núcleo del tracto olfatorio lateral; el núcleo basomedial proyecta al núcleo medial; y el área amigdalohipocámpica, la corteza periamigdalina y la corteza endopiriforme proyectan al núcleo medial, al área amigdalohipocámpica y al núcleo cortical posterior respectivamente (Shiozaka et al 1983).

FORMACION HIPOCAMPICA

DESCRIPCION

La región hipocámpica es una parte de la corteza cerebral, filogenéticamente primitiva, con una organización estructural compleja. Está constituida por el hipocampo propiamente dicho, el giro dentado y áreas corticales transicionales conectadas con el hipocampo (región subicular, área retrosplenial y corteza entorrinal) y con algunas regiones neocorticales (Isaacson 1982, Walaas 1983).

Es una estructura con forma de arco, que se localiza en la parte dorsomedial del hemisferio y se extiende desde el agujero interventricular hasta la parte rostral de la prolongación temporal del ventrículo lateral. El desarrollo filogenético del cuerpo calloso produce desplazamiento de la formación hipocámpica hacia la parte ventral del hilio del hemisferio, para quedar situada en el piso de la prolongación temporal del ventrículo; el resto se mantiene sobre la superficie dorsal del cuerpo calloso.

Aunque se ha dicho que el hipocampo y el giro dentado tienen una composición laminar primitiva, se han descrito en ellos, 7 estratos (Isaacson 1982):

Estrato Molecular:

Es la zona más externa del giro dentado. Contiene muchas fibras nerviosas y pocos cuerpos neuronales. Algunas fibras corren horizontales en la zona molecular, y es probable que sean dendritas de las células piramidales. Existen algunos axones que provienen del subículo.

Estrato Lacunoso:

Contiene gran número de células distribuidas en forma irregular y varios fascículos de fibras paralelas. Algunas de estas fibras con colaterales de las células piramidales.

Estrato Radiado:

Se localiza entre el estrato lacunoso y una capa inferior de células piramidales. Su densidad de cuerpos neuronales es menor que la del estrato lacunoso y contiene abundantes arborizaciones dendríticas de las células piramidales que se encuentran abajo de él. También contiene

varias fibras de paso. Ramon y Cajal conjuntó los tres estratos hasta ahora descritos, en una sola capa, la capa molecular del neocortex.

Estrato Piramidal:

En este estrato se localizan las grandes células piramidales del hipocampo. Se ha sugerido que en esta capa se encuentran compactadas las células piramidales que en el neocortex constituyen las capas 3 y 5. Estas células envían sus dendritas tanto hacia la superficie (estrato radiado), como la región profunda (alveus). Los axones de las células piramidales descienden hacia el alveus, dejando algunas colaterales en su trayecto; algunos continúan, a través del fórnix, hasta la región septal y otras áreas. Los axones de las células piramidales hipocámpicas se bifurcan de manera continua, dejando colaterales en otras capas del hipocampo, el giro dentado, el subículo, el área entorrinal y el complejo septal lateral, ipsilaterales.

Estrato Oriens:

Se encuentra bajo las células piramidales del hipocampo y sobre la capa de materia blanca del alveus. Sus células se asemejan a las que constituyen las capas profundas del

neocortex; están orientadas paralelo a las fibras del alveus. Los axones de las células de esta capa se dirigen hacia la capa molecular.

Estrato Alveus:

Está constituido de axones que provienen de células piramidales profundas del hipocampo y de otras regiones. También contiene algunas células plimorfas, que se desplazan desde el estrato oriens.

Estrato Epitelial:

El hipocampo corre muy cercano al ventrículo lateral y lo separa de él una capa de células epiteliales.

Lorente de No divide al hipocampo en capas designadas con las letras CA (Cornu Ammonis) y numeradas del 1 al 4; correspondiendo CA1 a la parte superior y CA4 a una pequeña región inferior, que aparece en la transición del hipocampo y el giro dentado.

El giro dentado tiene una composición trilaminar, constituido por una zona molecular, una de células granulares y otra de células polimórfas.

La transición entre la corteza y el hipocampo inicia con la corteza entorrinal. Después se encuentra el parasubiculo que se continúa con un área llamada presubiculo y por último, el subiculo. En esta región las células no tienen una apariencia laminada.

CONEXIONES

Aferentes:

El hipocampo recibe impulsos del área entorrinal, de la región septal, del cíngulo y del hipocampo del lado opuesto.

La corteza entorrinal es la principal fuente de fibras aferentes al hipocampo, a través de la vía perforante. Esta vía llega al área dentada y a algunas porciones de CA3. Se han descrito fibras que se originan en las capas CA1, CA2 y CA3 y que proyectan al subiculo, a la corteza retrosplenial y cíngulada (Swanson et al. 1977).

Se ha descrito (Milner et al. 1983, 1984), la existencia de tres vías de proyección septohipocámpicas: la fimbria, que abastece la extensión rostrocaudal del hipocampo y giro dentado; el fórnix dorsal, que lleva fibras a los niveles rostrales del subiculo, la porción superior del hipocampo y

giro dentado; y la estria subcallosa, que conduce fibras al subículo y giro dentado.

Algunas eferentes a la formación hipocámpica provienen de los núcleos talámicos paratenial, paraventricular, anterodorsal, anteromedial, laterodorsal y lateral posterior; en los núcleos hipotalámicos preópticos magnocelulares, dorsomedial, premamiliares, y las áreas preóptica lateral y posterior y lateral; del área septal y la banda diagonal de Broca; del área amigdalina anterior y la región amigdalohipocámpica (Swanson et al. 1979).

También se han descrito fibras que llegan al hipocampo dorsal posterior y dorsal-ventral, con origen en el locus coeruleus y los núcleos del rafe (Isaacson 1982).

Eferentes:

El sistema del fórnix es el conjunto más importante de fibras eferentes del hipocampo. Estas fibras se proyectan a la porción del piso de la prolongación inferior del ventrículo lateral, contribuyendo a la constitución del alveus. La mayoría de estas fibras proyectan a los cuerpos mamilares y núcleos ventromedial y área hipotalámica posterior. Un número importante de fibras abandonan el fórnix, por debajo del

agujero interventricular, para terminar en el núcleo anterior del tálamo y, otras se separan por encima de la comisura anterior, para distribuirse en los núcleos septales y la región hipotalámica anterior (Swanson et al. 1977, Maibach et al. 1976).

Algunas eferentes del hipocampo terminan en el núcleo mediodorsal de la amígdala y en la corteza cingulada (Isaacson 1982).

El campo CA1, adyacente al subículo, proyecta a través de la fimbria, al núcleo septal lateral ipsilateral. La región CA3 proyecta bilateralmente al núcleo septal lateral. El hipocampo y el subículo proyectan también, al núcleo septal posterior.

El hipocampo proyecta al diencefalo a través de dos rutas: una vía directa a través del fórnix postcomisural y una vía indirecta constituida por las fibras precomisurales al séptum y el relevo del séptum al MFB. Las fibras directas del fórnix postcomisural terminan en el hipotálamo, cuerpos mamilares, mesencefalo rostral y núcleo talámico anterior. La vía indirecta termina en el hipotálamo, pero además, a través de las proyecciones del núcleo septo fimbrial, al núcleo habenuar medial. Parte de estas diferencias en proyecciones

hipocámpicas es directa y otra parte releva en el séptum (Raisman 1966).

Con excepción de un pequeño número de fibras en el fórnix dorsal, no hay proyecciones ascendentes directas del diencéfalo a la región hipocámpica. El mayor influjo ascendente al hipocampo es indirecto, es decir, a través de las fibras del FPM al séptum y de aquí las poderosas proyecciones septo-hipocámpicas. El séptum es un lugar en el cual los impulsos ascendentes pueden influir (y quizás ser modificados por) las descargas aferentes del hipocampo (Raisman 1966).

Conexiones Intrahipocámpicas:

Las fibras provenientes del giro dentado se distribuyen a los campos CA4, CA3 y CA2 del hipocampo. CA2 y CA3 proyectan al campo CA1 y en algún grado al subículo. El campo CA1 proyecta al subículo, la corteza entorrinal y la corteza peririnal. Algunas células de CA4 proyectan al giro dentado.

Existen fibras de asociación intrahipocámpicas, por medio de la comisura, hacia el hipocampo y el giro dentado del lado opuesto del cerebro (Swanson et al. 1978).

APENDICE III

DESTRUCCION NEURONAL POR APLICACION DE 6-OHDA

Debido a los problemas que representaba para el estudio del sistema nervioso simpático, el uso de intervenciones quirúrgicas, se buscaron procedimientos alternativos que produjeran destrucción selectiva de neuronas simpáticas periféricas.

El paso de una corriente directa por la punta de un electrodo de metal aislado, ha sido, por muchos años, el método más usado para producir lesiones discretas en el SNC. El mecanismo de producción de la lesión con corriente directa está basado en las consecuencias del flujo iónico en inducir una alteración irreversible del metabolismo cerebral y por tanto, muerte celular. El flujo iónico es medido en términos de el producto de amperes de corriente aplicados en cierto tiempo de duración en segundos. La unidad se llama coulomb. En general, el tamaño de la lesión es una función directa de los coulombs de corriente aplicada. Esto varía considerablemente con el tipo de metal usado para el electrodo y la polaridad de la corriente empleada. En el transcurso de las dos semanas siguientes a la lesión, la zona es cubierta por células gliales

(Moore 1981).

En 1968 Tranzer y Thoenen demostraron que la 6-OHDA, un compuesto que produce una disminución a largo plazo, de los almacenes de NA en órganos inervados por el sistema nervioso simpático, destruye el tejido nervioso simpático periférico. Este procedimiento químico provee una técnica simple para investigar la fisiología y farmacología del sistema nervioso simpático.

El hecho de que la 6-OHDA produjera una simpatectomía química periférica, dejó ver la posibilidad de que podría también producir destrucción selectiva de neuronas catecolaminérgicas cerebrales si era aplicada en el sistema nervioso central (Ungerstedt 1968, Bloom et al. 1969 y Uretsky et al. 1970). Desde entonces ha sido usada 6-OHDA para el estudio de la organización estructural de vías catecolaminérgicas y para investigar el papel de estos sistemas en la mediación de respuestas fisiológicas, farmacológicas y conductuales. Más aun, el conocimiento de las acciones de la 6-OHDA, dió inicio a la búsqueda de otros neurotóxicos selectivos. Así, se descubrió que derivados de la dihidroxitriptamina destruyen terminales cerebrales que contienen serotonina (5-HT).

MECANISMO DE ACCION

Se ha propuesto que la 6-OHDA reemplaza el transmisor fisiológico y causa destrucción de sitios ligados a NA (Porter 1963, Stone 1963, Leventy 1965). La 6-OHDA puede actuar como un "falso transmisor" pero solo después de la administración de muy bajas dosis, que causan degeneración limitada. Aún más, existe una pequeña evidencia de que la 6-OHDA causa daño pasajero que no está asociado con degeneración (Kurumiya et al. 1981). El mecanismo por medio del cual causa destrucción a largo plazo, es aun desconocido y motivo de varias especulaciones.

Varios estudios han sugerido que la captura de 6-OHDA por neuronas adrenérgicas es un prerrequisito para su efecto citotóxico sobre las terminales simpáticas. Los compuestos que interfieren el transporte de la NA dentro de las fibras adrenérgicas previenen su acción citotóxica (Iversen 1967; Ungerstedt 1968, 1971; Iversen 1973). Si se quieren lesionar selectivamente neuronas dopaminérgicas, debe usarse un potente inhibidor de la captura de NA, tal como la desipramina y la protriptilina en combinación con 6-OHDA. Este pretratamiento protege las neuronas noradrenérgicas, pero no las dopaminérgicas (Jonsson 1980). Los IMAO exageran el efecto de la 6-OHDA sobre las fibras dopaminérgicas. Este efecto puede

debería a que los IMAOs incrementan el contenido de metabolitos O-metilados en el cerebro, que parecen ser determinantes en el efecto de la 6-OHDA.

Se ha reportado que grandes dosis de 6-OHDA producen reducción prolongada de NA en tejidos con inervación simpática, mientras que pequeñas dosis producen solo una destrucción pasajera. Para inducir degeneración, la 6-OHDA debe alcanzar una concentración crítica en las neuronas CA. Esta concentración crítica ha sido calculada en experimentos en vivo y en vitro, entre 50 y 100 mM (Thoenen et al. 1968).

Al parecer, la 6-OHDA actúa en una forma "todo o nada" y causa la destrucción completa de los mecanismos de captura y almacenamiento de CA y las propiedades funcionales en terminales nerviosas, en una proporción que depende de la dosis de 6-OHDA administrada. Se ha intentado explicar estos resultados, sugiriendo que pequeñas dosis de 6-OHDA son almacenadas en las terminales nerviosas adrenérgicas por un tiempo corto sin producir daño ultraestructural. Cantidades altas de 6-OHDA son retenidas aparentemente y, tan pronto como se acumula una cantidad crítica, la terminal nerviosa se degenera (Kurumaya et al. 1981).

La acción neurotóxica de la 6-OHDA es muy rápida: el almacén de CA totales se agota en 0.5 a 1 hr después de la administración de 6-OHDA. Signos ultraestructurales de degeneración son vistos de 1 a 4 hrs después de la administración de 6-OHDA y son similares a aquellos observados después de la axotomía quirúrgica (Kurumiya et al. 1981). En regiones con alto contenido de DA, estos cambios pueden tardar en ocurrir de 24 a 48 horas.

A partir de estudios histoquímicos de fluorescencia, se ha sugerido que los efectos de la 6-OHDA sobre las células que contienen CA, ocurren en dos estadios (Uretzky e Iversen 1970). El primer estadio propuesto, involucra la acumulación de 6-OHDA en las terminales nerviosas noradrenérgicas y dopaminérgicas de la capa más cercana a los ventrículos (después de la administración intraventricular). El segundo estadio se completa en un periodo de 3 a 7 días e involucra un proceso de degeneración de las fibras que contienen CA.

Existen dos hechos de fundamental importancia para la acción degenerativa de la 6-OHDA sobre las neuronas CA. Primero, la 6-OHDA es capturada y acumulada eficientemente por neuronas que tienen un mecanismo de transporte membranial para CA, esto explica la especificidad de la acción de la 6-OHDA. Segundo, la 6-OHDA tiene un bajo potencial red-ox y es muy

susceptible a oxidación no enzimática, esta propiedad se asocia con su acción citotóxica (Jonsson 1980).

Aún no se conoce con claridad el mecanismo por el cual la 6-OHDA produce sus efectos citotóxicos. Al parecer, además de la necesidad de acumulación eficiente de 6-OHDA en las neuronas adrenérgicas, la susceptibilidad de la 6-OHDA a la oxidación no enzimática es esencial para la destrucción de las fibras. Se ha propuesto que una quinona de 6-OHDA u otro producto oxidativo, incluyendo derivados indólicos, son responsables de la destrucción de terminales adrenérgicas (Sáenz et al. 1971). De acuerdo a esto, la formación de quinonas es importante para la acción de 6-OHDA, ya que la administración de orto y para quinonas de 6-OHDA destruye terminales adrenérgicas. In vitro, la 6-OHDA se oxida solo a una quinona. Se ha sugerido que esta quinona puede ser fácilmente oxidada a 5,6-dihidroindol y que la formación de este indol puede ser esencial para las acciones destructivas de la 6-OHDA (Blank 1972). Exámenes por medio de un electrodo de monitoreo voltamétrico indican que la 6-OHDA se oxida a una quinona y que también esta quinona puede ser reducida a 6-OHDA (McCreery 1974). Sin embargo, estos estudios no indican si es que estos metabolitos están interactuando con los grupos nucleofílicos en la membrana neuronal o están formando peróxido de hidrógeno durante su oxidación.

En la actualidad hay dos teorías moleculares propuestas para explicar los efectos citotóxicos, ambas basadas en el hecho de que la 6-OHDA es fácilmente oxidada. Una de las teorías postula que el peróxido de hidrógeno y los radicales formados son los agentes causantes; mientras que la otra teoría asume que los productos de oxidación de tipo quinonas, actúan como agentes alquilantes. Ambos procesos pueden dar por resultado alteraciones de las propiedades estructurales y funcionales de importantes proteínas y lípidos membranales, causando daños irreversibles. En general, se ha observado que las terminales nerviosas parecen ser más sensibles, los axones menos y los cuerpos celulares los menos sensibles a la acción neurotóxica de la 6-OHDA. También existen diferencias de especificidad entre los diferentes sistemas CA del SNC. Las neuronas noradrenérgicas del locus coeruleus parecen ser las más sensibles a la 6-OHDA, mientras que algunas células dopaminérgicas del sistema nigro estriatal son completamente resistentes (Haikvila et al. 1973).

Las funciones de la membrana axonal son dañadas en un estadio temprano del proceso de degeneración producido por la 6-OHDA, lo que se refleja en una pérdida de las funciones de la bomba membranal catecolaminérgica y pérdida de la habilidad de generar y conducir potenciales de acción. El efecto tardío ha sido atribuido a que la 6-OHDA induce despolarización.

permanente asociada con incremento en la permeabilidad del CA+ (Kurumiya et al. 1981).

Se ha demostrado que la DA ejerce una influencia inhibitoria sobre la descarga espontánea de las neuronas estriatales, en la rata, lo que se asocia a disfunciones conductuales tales como afaquia, adipsia y aquinesia. La actividad espontánea celular se incrementa y los cambios conductuales, se presentan solo cuando la disminución de DA excede al 90%, de lo contrario, la descarga celular es semejante a la del grupo control (Orr et al. 1986).

La 6-OHDA no atraviesa la barrera hematoencefálica en animales (Porter 1963, Laverty 1965 y Sachs 1973); por lo que para poder determinar su acción selectiva sobre fibras CA en el SNC es necesario administrarla en el sistema cerebroventricular o directamente en el tejido cerebral (Ungerstedt 1968, 1971). Algunos autores han sugerido que la 6-OHDA afecta la integridad de la barrera hematoencefálica (Ben et al. 1982; Cooper et al. 1982).

SELECTIVIDAD DEL DAGO

Existe una reducción de NA y DA, relacionada a la dosis, después de la administración intraventricular o intracisternal

de 6-OHDA (Uretsky et al. 1970). Aunque al parecer, las terminales noradrenérgicas son más sensibles al efecto de la 6-OHDA que las dopaminérgicas (Bell et al. 1970). Las enzimas responsables de la síntesis de DA y NA, tirosina hidroxilasa y dopamina-beta-hidroxi-lasa, se encuentran reducidas después de la administración de 6-OHDA (estas enzimas se localizan selectivamente en fibras adrenérgicas). Por otra parte, las enzimas responsables de la inactivación de NA y DA, COMT y MAO, no se observan reducidas. Al parecer, la administración de 6-OHDA no afecta las cantidades de 5-HT ni de sus enzimas sintetizadoras y degradadoras en el sistema nervioso; algunos autores han reportado una reducción ligera en la cantidad de 5-HT cerebral, después del tratamiento crónico con 6-OHDA, aunque este efecto es mínimo. Se ha reportado que la 6-OHDA reduce en el cerebro completo 13.1% de NA, 57.9% de DA, mientras que la 5-HT no se afecta (Javoy et al. 1976 y Kurumiya et al. 1981).

Después de la inyección de 6-OHDA en el estriado de rata, se observa una reducción en el contenido de acetilcolinesterasa, mientras que la acetilcolina se encuentra elevada; sin embargo la colinacetilasa no se afecta. Tampoco se han encontrado alteraciones en el contenido de GABA, ácido glutámico, glicina y otros aminoácidos cerebrales. Lo que reafirma el efecto relativamente específico de la 6-OHDA sobre

las CA (Uretsky et al. 1969, 1970; Schubert et al. 1973 y Simon et al. 1974).

Ungerstedt (1971) reporta que la administración intracerebral de 6-OHDA causa un daño restringido al área de la punta de la cánula de inyección. Así, puede concluirse que la inyección intracerebral de 6-OHDA puede ser un método relativamente específico para interrumpir fibras CA a dosis de 2µg/µl, usando como vehículo solución salina y 0.1% de ácido ascórbico y se sugiere aplicar esta solución a una velocidad de 1 µl/min (Church et al. 1982).

La inyección unilateral de 6-OHDA en la sustancia nigra, degeneró virtualmente todos los cuerpos celulares dopaminérgicos. Las terminales nerviosas dopaminérgicas en el cuerpo estriado, desaparecieron, mientras que hubo una denervación parcial del tubérculo olfatorio y el núcleo accumbens. La lesión de neuronas aferentes al séptum e hipocampo con 6-OHDA, reduce la captación de NA en un 50% en séptum y 47% en hipocampo; y de DA en un 70% en séptum y 72% en hipocampo (Linamood et al. 1986).

EFFECTOS CONDUCTUALES

La inyección bilateral de 6-OHDA en la parte central de la amígdala provoca descenso en la concentración de DA este núcleo. Este decremento se relacionó con una disminución del peso corporal de las ratas. Esto sugiere la existencia de un balance DA/NA en la amígdala, relacionado con la regulación del peso corporal (Lazizzo et al. 1982).

El tratamiento con 6-OHDA causa un incremento en la irritabilidad (Nakamura et al. 1972), similar al síndrome de furia observado después de la lesión septal o hipotalámica ventromedial. Esta irritabilidad parece ser más pronunciada después de la administración de 6-OHDA intraventricular que intracisternal y es desencadenada particularmente si el animal es expuesto a estímulos que producen conductas agresivas. En contraste, no existen evidencias de que la 6-OHDA exagere la agresión predatoria en la rata. Dado que el tratamiento con 6-OH-DOPA también facilita la conducta agresiva, puede pensarse que los niveles reducidos de NA pueden ser los responsables de este efecto. La disminución en los niveles de CA cerebrales prolonga la hiperreactividad septal en la rata (Kurumiya et al. 1981).

Algunos estudios demuestran, en base a pruebas de conducta operante, que después de un periodo agudo de depresión conductual, producido por la administración de 6-OHDA, la

ejecución mejora progresivamente, hasta niveles normales dentro de 7 a 10 días después del tratamiento (Lavery 1970), lo que indica que los sistemas CA cerebrales deben tener una marcada habilidad para compensar una considerable pérdida de integridad, ya sea por mecanismos de incremento de la sensibilidad de receptores ó por incremento del recambio de CA en las neuronas sobrevivientes (Nakamura et al. 1972). Puede pensarse que si se reduce lo suficiente el contenido de CA cerebrales, el efecto de la 6-OHDA sobre pruebas de condicionamiento operante, se mantenga; por ejemplo, cuando se administran inyecciones múltiples de 6-OHDA para reducir el 90% del contenido de CA, se observa una reducción en la autoestimulación eléctrica del cerebro (Stein et al. 1971).

El hecho de que en animales adultos, la 6-OHDA destruya solo las terminales nerviosas, dejando intactos los cuerpos celulares, manteniendo abierta la posibilidad de regeneración subsecuente, mientras que en animales recién nacidos la neurona total es destruida, hace de esta amina una herramienta valiosa para simpatectomía reversible y/o permanente (Thoenen et al. 1973).

Aunque hay numerosas similitudes entre los cambios morfológicos producidos por la 6-OHDA en el sistema nervioso periférico y el central, también hay grandes diferencias. En

la mayor parte del SNC, las terminales nerviosas destruidas no muestran tendencia a la regeneración en observaciones por periodos de más de dos años, aunque se han reportado actividades regenerativas en la médula espinal después de lesiones quirúrgicas o químicas de fibras noradrenérgicas descendentes (Thoenen et al. 1973).

BIBLIOGRAFÍA

- Abensour, P., R. Jouvet y Y. Lecubrier. Noradrenergic drugs and affective disorders. *Am J Psychiat* 139:142-145, 1982.
- Adolphe, A.B., E.R. Dorsey y M.J. Napoliello. The neuropharmacology of depression. *Dis Nerv Syst* 38:841-846, 1977.
- Aliskal, H.S. y W.T. McKinney. Overview of recent research in depression. Integration of ten conceptual models into a comprehensive clinical frame. *Arch Gen Psychiatry* 32:285-305, 1975.
- Alcalá-H. V. Activación progresiva septal producida por la impregnación de un antidepresivo tricíclico (clorimipramina). Tesis Licenciatura UNAM. 1985.
- Alcalá-H. V. Efecto de la administración aguda y de la asociación de diversos tratamientos antidepresivos sobre la actividad unitaria del área septal de la rata. Tesis Maestría UNAM. 1988.
- Andy, O.J. y H. Stephan. The nuclear configuration of the septum of *Galago damidovii*. *J Comp Neurol* 111:503-545, 1959.
- Andy, O.J. y H. Stephan. Septal nuclei on the Soricidae (insectivots). Cyto-architectonic study. *J Comp Neurol* 117:251-273, 1961.
- Andy, O.J. y H. Stephan. Septal nuclei in primate phylogeny. A quantitative investigation. *J Comp Neurol* 126:157-170, 1966.
- Andy, O.J. y H. Stephan. The Septum in the Human Brain. *J Comp Neurol* 133:383-410, 1969.
- Ashcroft, G.W. y A.I. Glen. Mood and neuronal functions: A modified amine hypothesis for the etiology of affective illness. *Adv Biochem Psychopharmacol* 11:335-339, 1974.
- Axelrod, J., L.G. Whitby y G. Hertting. Effect of psychotropic drugs on the uptake of 3H-norepinephrine by tissues. *Science* 133:383-384, 1961.
- Alonso, A. y Ch. Köhler. A study of the reciprocal connections between the septum and the entorhinal area using

anterograde and retrograde axonal transport methods in the rat brain. *J Comp Neurol* 225:327-343, 1984.

Baldessarini R.J. Las drogas y el tratamiento de las enfermedades psiquiátricas. En: Las bases farmacológicas de la terapéutica. Goodman A., L.S. Goodman y A. Gilman (eds.). Panamericana, México 1982.

Baldessarini, R.J. Las Bases biomédicas de la depresión y su tratamiento. La Prensa Médica Mexicana. México. 1966.

Barradas, A. Efectos electrofisiológicos de la clorimipramina sobre los núcleos septales de ratas con encéfalo aislado. Tesis Licenciatura UNAM, 1988.

Bell, L.J., L.L. Iversen y N.J. Uretsky. Time course of the effects of 6-hydroxydopamine on catecholamine-containing neurons in rat hypothalamus and striatum. *Br J Pharmac* 40:790-799, 1970.

Biel, J.H. antidepresivos inhibidores de la monoaminoxidasa: relaciones de estructura actividad. En: Psicofarmacología. Clark, W.C. y J. Del Giudice. La Prensa Médica Mexicana. México, 1975.

Biel, J.H. antidepresivos no inhibidores de la monoaminoxidasa: relacion estructura actividad. En: Psicofarmacología. Clark, W.C. y J. Del Giudice. La Prensa Médica Mexicana, México, 1975.

Bloom, F.E., J. Rogers, J.A. Schulman, J. Schultz y G.R. Siggins. Receptor plasticity inferential changes after chronic treatment with lithium, desmetilimipramine, or ethanol detected by electrophysiological correlates. En: Neuroreceptors. Basic and clinical aspects. Wadin, E., W.E. Bunney y J.M. Davis (eds), John Wiley, son, 1981, pp 37-54.

Boadle-Biber, M.C. y R.H. Roth. Farmacos que actúan en el sistema nervioso central. Antidepresivos y antimaniacos. En: Fundamentos de farmacología. Bevan J.A. et al. Harla, México, 1982.

Brodie, B.B. y P.A. Shore. A concept for a role of serotonin and norepinephrine as chemical mediators in the brain. *Ann N.Y. Acad Sci* 66:631-642, 1957.

Brown, W.A. y B. Mueller. Alleviation of manic symptoms with catecholamine agonists. *Am J Psychiatry* 136:230-231, 1979.

Brust-Carmona, H., F.J. Alvarez-Leefmans y L. Arditti. Differential projections of septal nuclei to ventral and dorsal hippocampus in rabbits. *Exp Neurol* 40:553-566, 1973.

Bunney, W.E. y J.M. Davis. Norepinephrine in depressive reactions. *Arch Gen Psychiatry* 13:483-494, 1965.

Bunney, W.E. Psicofarmacología del proceso fásico en las enfermedades afectivas. *Ent Psicofarmacología. A los 30 años de Progreso.* Lipton, M.A., A. DiMascio y E.F. Millan. Espaks, 1982.

Calderón, N.G. Depresión. Causas, manifestaciones y tratamiento. Trillas, México, 1985.

Campillo, C. Incidencia nacional y mundial de la depresión. *Ent: Depresión. Curso de la Sociedad Mexicana de Psiquiatría Biológica.* México, 1985.

Carlsson, A., M. Lindqvist y T. Magnusson. 3,4-dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature* 180:1200, 1957.

Carlsson, A. Brain monoamines and psychotropic drugs. *Neuropsychopharmacology* 2:417, 1961.

Carlsson, A., K. Fuxe y V. Ungerstedt. The effect of imipramine of central 5-hydroxytryptamine neurons. *J Pharm Pharmacol* 20:150-151, 1968.

Charney D.S., G.R. Heninger, D.E. Sternberg, D.E. Redmond, J.F. Leckman, J.W. Maas y R.H. Roth. Presynaptic adrenergic receptor sensitivity in depression. The effect of long-term desipramine treatment. *Arch Gen Psychiatry* 38:1334-1340, 1981a.

Charney, D.S., D.B. Menkes y G.R. Heninger. Receptor sensitivity and the mechanism of action of antidepressant treatment. Implications for the etiology and therapy of depression. *Arch Gen Psychiatry* 38:1160-1180, 1981b.

Charney, D.S., G.R. Heninger, D.E. Sternberg, K.M. Hafstad, S. Giddings y H. Landis. Adrenergic receptor sensitivity in depression. Effects of clonidine in depressed patients and healthy subjects. *Arch Gen Psychiatry* 39:290-294, 1982.

Cole, J.O. Therapeutic efficacy of antidepressive drugs. *JAMA* 190:448-462, 1964.

- Coodley, A., M. Ash, H.E. Guda, J.F. Heiser y S.A. Cohan-Cole. Tricyclic antidepressants. *JAMA* 242:511-513. 1979.
- Coppen A. y K. Grosse. Peripheral alfa-adrenoreceptor and central dopamine receptor activity in depressive patients. *Psychopharmacology* 59:171-177. 1978.
- Cowan, W.M., G. Razman y T.P.S. Powell. The connexions of the amygdala. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 28:137-151. 1965.
- Crane, G.E. Iproniazid (marsilid) phosphate, a therapeutic agent for mental disorders and debilitating disease. *Psychiatr Res Rep* 8:142-152. 1957.
- Crane, G.E. Uso de los antidepressores que inhiben la monoaminooxidasa. En: *Psicofarmacología*. Clark, W.G. y J. Del Giudice (eds.). La Prensa Médica Mexicana, México. 1975.
- Cutler, N.R. y J.F. Heiser. The tricyclic antidepressants. *JAMA* 240:2264-2266. 1978.
- Dasberg, H. y S. Feldman. Effects of imipramina, physostigmine and amphetamine on the electrical activity of the brain in cats. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 25:597. 1968.
- Davis, J.M. The efficiency of the tranquilizing and antidepressants drugs. *Arch Gen Psychiatry* 13:552. 1965.
- Davis, J.M. y D.L. Graver. *Psychobiology of affective disorders*. Current Concepts, Upjohn Company (eds.), 1976.
- De la Fuente, J.R. Los nuevos antidepressivos. *Salud Mental* 4:31-33, 1981.
- De Olmos, J.S. y W.R. Ingram. The projection field of the stria terminalis in the rat brain. An experimental study. *J Comp Neurol* 146:303-334. 1972.
- Debus, J.R., A.J. Ruch, C. Himmel, D. Tyler, P. Polatin y J. Weissenburger. Fluoxetine versus trazodone in the treatment of out patients with major depression. *J Clin Psychiatry* 49: 422-426. 1988.
- Díaz, J.L. ¿Cómo actúan los fármacos antidepressivos? *Salud Mental* 11:63-75. 1988.
- Dyer, R.S. y R.C. Rigdon. Urethane affects the rat visual system at subanesthetic doses. *Physiol & Behav* 41:327-330.

1987.

- Eastwood, N.R. y S. Stiasny. El uso de la terapia electroconvulsiva (TEC). *Salud Mental* 2:77-78, 1979.
- Extein, I., W.Z. Potter, T.S. Wehr y F.K. Goodwin. Rapid mood cycles after a noradrenergic but not a serotonergic antidepressant. *Am J Psychiatry* 136:1602-1603, 1979.
- Extein, I., J. Tallman, C.C. Smith y F.K. Goodwin. Cambios en los receptores beta-adrenérgicos linfocitarios en la depresión y en la manía. *Salud Mental* 3:57-58, 1980.
- Flach, F.F. Calcium metabolism in states of depression. *Brit J Psychiat* 110:588-593, 1964.
- Freeman, H.L. Drug-induced depression. *Lancet* 1:274, 1978.
- Friedman M.J. Does receptor supersensitivity accompany depressive illness? *Am J Psychiatry* 135:107-109, 1978.
- Furigiuele, A.R., M.H. Aumente y Z.P. Horovitz. Acute and chronic effects of imipramine and its desmethyl analog in normal rats and in rats with lesions in the amygdala or septal area. *Fed Proc Natl Accad Sci* 22:569, 1963.
- Furigiuele, A.R., M.H. Aumente y Z.P. Horovitz. Acute and chronic effects of imipramine and desipramine in normal rats and in rats with lesioned amygdala. *Arch Int Pharmacodyn* 151:170-179, 1964.
- Fuxe, K. y V. Ungerstedt. Histochemical studies on the effect of (+)-amphetamine, drugs of the imipramine group and tryptamine on central catecholamine and 5-hydroxytryptamine neurons after intraventricular injection of catecholamines and 5-hydroxytryptamine. *Eur J Pharmacol* 4:135-144, 1968.
- Gerbino, L., M. Oleshansky y S. Gerzhon. Uso clínico y mecanismo de acción del litio. En: *Psicofarmacología. A los 30 años de progreso*. Lipton, M.A., A. DiMascio y K.F. Killan (eds.). Espaxs, México, 1982.
- Gerzhon, S. y R. Newton. Lack of anticholinergic side effects with a new antidepressant-trazodone. *J Clin Psychiatry* 41:100-104, 1980.
- Ghose, K. y A. Coppen. Noradrenaline, depressive illness and the action of amitriptyline. *Psychopharmacology*. 54:57-60, 1977.

- Glazman, A.H., J.M. Perel, M. Shostak, S.J. Kantor y J.L. Fleisz. clinical implications of imipramine plasma levels for depressive illness. Arch Gen Psychiatry 34:197-204, 1977.
- Glotzbach, S.F., C.M. Connett y H.C. Heller. Activity of suprachiasmatic and hypothalamic neurons during sleep and wakefulness in the rat. Brain Res 419:279-286, 1987.
- Goodnick, P.J., R.R. Fieve, E.D. Poselow, F. Barouche y A. Schlegel. Double-blind treatment of major depression with fluoxetine: use of pattern analysis and relation of HAM-D score to CGI change. Psychopharmacol Bull 23:162-163, 1987.
- Goodnick, P.J., R.R. Fieve, E.D. Poselow, y A. Schlegel. Pattern analysis of antidepressant responses to fluoxetine: a replication. Psychopharmacol Bull 23:508-509, 1987.
- Greenfield, S.A., R.A. Grunewald, P. Foley y G.G. Snow. Origin of various enzymes released from the substantia nigra and caudate nucleus: effects of 6-hydroxydopamine lesions of the nigro striatal pathway. J Comp Neurol 214:67-92, 1983.
- Guillin J.C., N. Sitaram y W.C. Duncan. Supersensibilización Muscarínica: ¿Un posible modelo para las alteraciones de sueño en depresión y manía?. Salud Mental 3:53-54, 1980.
- Harris, M., J.M. Hopkin y M.J. Neal. Br J Pharmacol 47:229-239, 1973.
- Harto, N.E., K.F. Spera y R.J. Branconnier. Fluoxetine-induced reduction of body mass in patients with major depressive disorder. Psychopharmacol Bull 24:220-223, 1988.
- Heikkila, R.E. y G. Cohen. 6-hydroxydopamine: evidence for superoxide radical as an oxidative intermediate. Science 181:456-457, 1973.
- Heinze, G. y A. Sánchez. El moclobemide en el tratamiento de la depresión. Estudio piloto. Salud Mental 10:83-86, 1987.
- Herva, S., M. LeMoal, D. Galey y B. Cardo. Silver impregnation of dopaminergic systems after radiofrequency and 6-OHDA lesions of the rat ventral tegmentum. Brain Res 115:215-231, 1976.
- Hettinger, M.K. y L.P. González. Effects of physostigmine on septo-hippocampal averaged evoked field potentials. Brain Res 323:148-153, 1984.

Hoes, M.J. Monoamines in psychiatry: the role of serotonin in depression, anxiety and stress. *Acta Psychiat Scand* 82:257-309, 1982.

Horita, A. Farmacología de los antidepresivos inhibidores de la monoamino oxidasa. En: *Psicofarmacología*. Clark, W.G. y J. Del Giudice (eds.). La Prensa Médica Mexicana, México. 1975.

Horowitz, Z.P., P.W. Ragozzino y R.C. Leaf. Selective block of rat mouse-killing by antidepressants. *Life Sci* 4:1903-1912, 1965.

Horowitz, Z.P. Relationship to the amygdala to the mechanism of action of antidepressants (thiazepone and imipramine). *Rec Avanc Biol Psychol* 8:21-31, 1966.

Huang, Y. H. Chronic desipramine treatment increases activity of noradrenergic postsynaptic cells. *Life Sci* 25:703-716, 1979a.

Huang, Y.H. Net effect of acute administration of desipramine on the locus coeruleus-hippocampal system. *Life Sci* 25:739-746, 1979b.

Ibata, Y., T. Iesiraju y G.D. Pappas. Light and electron microscopic study of the projection of the medial septal nucleus to the hippocampus of the cat. *Exp Neurol* 33:103-122, 1971.

Isaacson, R.L. *The Limbic System*. Plenum Press, N.Y., 1983.

Ito, N., H. Ishida, F. Miyakawa y H. Naito. Microelectrode study of projections from the amygdaloid complex to the nucleus accumbens in the cat. *Brain Res* 67:338-342, 1974.

Iversen, L.L. Actions of 6-hydroxydopamina on catecholamine-containing neurons in the central nervous system. Raven Press, N. Y., 1973.

Iversen, L.L. Psicofarmacología bioquímica del GABA. En: *Psicofarmacología. A los 30 años de progreso*. Lipton, M.A., A. DiMascio y K.F. Killan. Espaxs, México, 1982.

Jacobs, B.L. y D.J. McGinty. Participation of amygdala in complex stimulus recognition and behavioral inhibitions: evidence from unit studies. *Brain Res* 36:431-436, 1972.

- Janowsky, D.S., C. Kisch, W. Parker, L. Huey y L. Judd. Increased vulnerability to cholinergic stimulation in affective disorder patients. *Psychopharmacol Bull* 16:29-31, 1980.
- Javoy, F., C. Sotelo, A. Herbert y Y. Agid. Specificity of dopaminergic neuronal degeneration induced by intracerebral injection of 6-hydroxydopamine in the nigrostriatal dopamine system. *Brain Res* 102:201-215, 1976.
- Jonason, K.R. y L.J. Enloe. Alterations in social behavior following septal and amygdaloid lesions in the rat. *J Comp Physiol Psychol* 75:266-301, 1971.
- Jones, R.S. Enhancement of 5-hydroxytryptamine induced behavioral effects following chronic administration of antidepressant drugs. *Psychopharmacology* 69:307-311, 1980.
- Jonsson, G. Chemical neurotoxins as denervation tools in neurobiology. *Ann Rev Neurosci* 3:169-187, 1980.
- Kane, J.M. y J. Leberman. The efficacy of amoxapine, maprotiline y trazodone in comparison to imipramine and amitriptyline: A review of literature. *Psychopharmacol Bull* 20:240-249, 1984.
- Kessler, K.A. Antidepressivos triciclicos: mecanismo de acción y utilización clínica. En: *Psicofarmacología. A los 30 años de progreso*. Lipton, M.A., A. DiMascio y K.F. Killian (eds.). Elsevier, México, 1982.
- Kign, F.A. y R.M. Myers. Effects of amygdaloid lesions upon septal hyperemotionality in the rat. *Science* 128:655-656, 1958.
- Klein, D.F. Endogenomorphic depression. *Arch Gen Psychiat* 31:447-454, 1974.
- Klerman, G.L. y E.S. Paykel. Los antidepressores triciclicos. En *Psicofarmacología*. Clark, W.G. y J. Del Giudice (eds.). La Prensa Médica Mexicana, México, 1975.
- Kramer, H. y G. Spring. A reassessment of tricyclics and ECT in depression. *Dis Nerv Syst* 38:641-643, 1977.
- Krettek, J.E. y J.L. Price. Amygdaloid projections to subcortical structures within the basal forebrain and brainstem in the rat and cat. *J Comp Neurol* 178:225-254, 1978.

- Lapierre, Y.D. Neurotransmitter functions in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat* 6:639-644, 1982.
- Le Gal, G. y S. Feldblum. Role of amygdala in development of hippocampal kindling in the rat. *Exp Neurol* 82:447-455, 1983.
- Lincoln, D.W. Unit activity in the hypothalamus, septum and preoptic area of the rat: characteristics of spontaneous activity and the effects of oestrogen. *J Endocrin* 37:177-189, 1967.
- Lincoln, D.W. y B.A. Cross. Effect of oestrogen on the responsiveness of neurones in the hypothalamus, septum and preoptic area of rats with light-induced persistent castrus. *J Endocrin* 37:191-203, 1967b.
- Lingjaerda, O. Tetrabenazine (Nitroman) in the treatment of psychoses. *Acta Psychiat Scand* 39:1-109, 1963.
- Livingston, K.E. y A. Escobar. Anatomical bias of the limbic system concept: a proposed reorientation. *Arch Neurol* 24:17-21, 1971.
- Lopes da Silva, F.H. y A. Kamp. Hippocampal theta frequency shifts and operant behaviour. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 26:133-143, 1969.
- Lydiard, B.R., A.L. Pottash y S.M. Gold. Speed of onset of action of the new antidepressants. *Psychopharmacol Bull* 20:253-271, 1984.
- MacLean, P.D. Contrasting functions of limbic and neocortical systems of the brain and their relevance to psychophysiological aspects of medicine. *Am J Med* 25:611-626, 1958.
- Maggi, C.A. y A. Meli. Suitability of urethane anesthesia for physiopharmacological investigations in various systems. Part I: General considerations. *Experientia* 42:109-210, 1966.
- Marvan, M.L. Efecto fisiológico sobre los núcleos septales de la rata bajo tratamiento crónico con tres terapias antidepressivas. Tesis Maestría UNAM, 1987.
- Mattes, J. Drugs and psychotherapy in acute depression. *Arch Gen Psychiatry* 38:115, 1981.

McIntyre, D.C. y L. Giugno. Effect of clonidine on amygdala kindling in normal and 6-hydroxydopamine-pretreated rats. *Exp. Neurol* 99:96-106, 1988.

McMahon, S.B. y P.D. Wall. Physiological evidence for branching of peripheral unmyelinated sensory afferent fibers in the rat. *J Comp Neurol* 261:130-136, 1987.

Meibach, R.C. y A. Siegel. Efferent connections of the hippocampal formation in the rat. *Brain Res* 129:197-224, 1976.

Meibach, R.C. y A. Siegel. Efferent connections of the septal area in the rat: an analysis utilizing retrograde and anterograde transport methods. *Brain Res* 119:1-20, 1977.

Mendels, J. y A. Frazier. Brain biogenic amine depletion and mood. *Arch Gen Psychiatry* 30:447-451, 1974.

Mendlewicz, J. y M.B. Youdim. Monoamine oxidase inhibitors and prolactin secretion. *Lancet* 2:507, 1977.

Michalewski, H.J., L.W. Thompson y J.V. Patterson. Brain amine hypothesis. *Psychopharmacol Bull* 16:16-18, 1980.

Miller, J.J. y G.J. Mogenson. Projections of the septum to the lateral hypothalamus. *Experimental Neurol* 34:229-243, 1972.

Milner, T.A., R. Loy y D.G. Amaral. An anatomical study of the development of the septo-hippocampal projection in the rat. *Dev Brain Res* 8:343-371, 1983.

Milner, T.A. y D.G. Amaral. Evidence for a ventral septal projection to the hippocampal formation of the rat. *Exp Brain Res* 55:579-585, 1984.

Moore, R.Y. Methods for selective, restricted lesion placement in the central nervous system. En: *Neuroanatomical tract-tracing methods*. Heimer, L. y M.J. Robards (Eds.), Plenum Press, N.Y., 1981.

Mosko, S., G. Lynch, y C.W. Cotman. The distribution of septal projections to the hippocampus of the rat. *J Comp Neurol* 152: 163-174, 1973.

Nauta, W.J.H. Some neural pathways related to the limbic system. En: *Electrical studies of the unanesthetized brain*. Ramey, E.R. y D.S. O'Doherty (eds.), Paul B. Hoeber Inc, N.Y., 1960.

Ögren S.O., K. Fuxe, L.F. Agnati, J.A. Gustafsson, G. Johnson y A.C. Holm. Reevaluation of the indolamine hypothesis in depression. Evidence for a reduction of functional activity of central 5-HT systems by antidepressant drugs. *J Neural Transm* 46:85-103, 1979.

Olds, J. y P. Milner. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol* 47:419-427, 1954.

Ossowska, K. y S. Wolfarth. The effect of imipramine and mianserin on the behavior and EEG after discharges induced by single electric stimulation of the rabbit amygdala. *Pol J Pharmacol Pharm* 32:513-522, 1980.

Othmer, E., B. Powell, V.K. Pizisk y S.H. Preskorn. Uso prospectivo de las determinaciones de litio en saliva para supervisar la terapia con litio. *Salud Mental* 3:58-59, 1980.

Fandey G.N., M.W. Dysken, D.L. Garver y J.M. Davis. Beta-adrenergic receptor function in affective illness. *Am J Psychiatry* 136:675-678, 1979.

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

Pare, C.M., A. Trenchard y P. Turner. 5-Hydroxytryptamine in depression. *Adv Biochem Psychopharmacol* 11:275-279, 1974.

Paul, S.M., M. Rehavi, B. Hulihan, P. Skolnick y F.K. Goodwin. A rapid sensitive radioreceptor assay for tertiary amine tricyclic antidepressants. *Commun Psychopharmacol* 4:487-494, 1980.

Paul, S.M., M. Rehavi, P. Skolnick, J.C. Ballenger y F.K. Goodwin. Depressed patients have decreased binding of tritiated imipramine to platelet serotonin "transportes". *Arch Gen Psychiatry* 38:1315-1317, 1981.

Petsche, H., Ch. Stumpf y G. Gogolak. The significance of the rabbit's septum as a relay station between the midbrain and the hippocampus. I. The control of hippocampus arousal activity by the septum cells. *Electroenceph clin Neurophysiol* 14:202-219, 1962.

Pichot, P. Manual Diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales: DSM-III. American Psychiatric Association. Masson, México, 1984.

- Pichot, P. Classification of depressive states. *Psychopathology* 19:12-16, 1986.
- Pickar, D. y R. Cohen. Implications of monoamine oxidase inhibitor-induced hypoamia. *Arch Gen Psychiatry* 35:1393-1394, 1978.
- Pickar, D., D.L. Murphy, R.M. Cohen, I.C. Campbell y S. Lippe. Selective and nonselective monoamine oxidase inhibitors. Behavioral disturbances during their administration to depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 39:535-540, 1982.
- Powell, E.W. Septal efferents revealed by axonal degeneration in the rat. *Exp Neurol* 6:406-422, 1963.
- Poisolt, R.D., G. Anton, N. Blavet y M. Jalfre. Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. *Eur J Pharmacol* 47:379-391, 1978.
- Powell, E.W. Septal efferents in the cat. *Exp Neurol* 14:328-337, 1966.
- Powell, E.W. y D.F. Hoelle. Septotectal projections in the cat. *Exp Neurol* 18:177-183, 1967.
- Powell, E.W., W.M. Clark y J. Mukawa. An evoked potential study of limbic projections to nuclei of the cat septum. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 25:266-273, 1968.
- Powell, E.W. y R.B. Leman. Connections of the nucleus accumbens. *Brain Res* 105:389-403, 1976.
- Preskorn, S.H. y S. Simpson. Tricyclic-antidepressant-induced delirium and plasma drug concentration. *Am J Psychiatry* 139:822-823, 1982.
- Quitkin, F., A. Rifkin y D.F. Klein. Monoamine oxidase inhibitors. A review of antidepressant effectiveness. *Arch Gen Psychiatry* 36:749-760, 1979.
- Raisman, G. The connexions of the septum. *Brain* 89:317-148, 1966.
- Raisman, G. y P.M. Field. A quantitative investigation of the development of collateral innervation of the septal nuclei. *Brain Press* 50:241-263, 1973.
- Randrup, A. y C. Braestrup. Uptake inhibition of biogenic amines by newer antidepressant drugs: relevance to the

dopamine hypothesis of depression. *Psychopharmacology* 53:309-314, 1977.

Ranje, C. y U. Ungertedt. Lack of acquisition in dopamine denervated animals tested in an underwater Y-maze. *Brain Res* 134:95-111, 1977.

Richardson, J.S., J.A. Jesberg. Models for the experimental analysis of depression. *Acta Psychiat Belg* 86:733-747, 1980.

Richelson, E. The newer antidepressants: structures, pharmacokinetic, pharmacodynamics and proposed mechanisms of action. *Psychopharmacol Bull* 20:213-223, 1984.

Rose, A.M., T. Hattori y H.C. Fibiger. Analysis of the septo-hippocampal pathway by light and electron microscopic autoradiography. *Brain Res* 108:170-174, 1976.

Rosenblatt, J., C.B. Pert, J.F. Tallman, A. Pert y W.E. Bunney Jr. The effect of imipramine and lithium on alpha and beta-receptor binding in rat brain. *Brain Res* 160:186-191, 1978.

Rosenblatt, S. y J.D. Chanley. Differences in the metabolism of norepinephrine in depressions. *Arch Gen Psychiatry* 13:495-502, 1965.

Routtenberg, A. El sistema de recompensa del cerebro. *Investigacion y Ciencia* 28:76-84, 1979.

Ruth, R.E., T.J. Collier y A. Routtenberg. Topography between the entorhinal cortex and the dentate septotemporal axis in rats: I. Medial and intermediate entorhinal projecting cells. *J Comp Neurol* 209:69-78, 1982.

Sandler, M. et al. Is there an increase in monoamine oxidase activity in depressive illness? *Lancet* 1:1045-1048, 1975.

Schildkraut, J.J. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 122:509-522, 1965.

Schildkraut, J.J. y S.S. Kety. Biogenic amines and emotion. *Science* 156:21-30, 1967.

Schultz, J.E., G.R. Siggins, F.W. Schocker, M. Truck y F.E. Bloom. Effects of prolonged treatment with lithium and tricyclic antidepressants on discharge frequency.

norepinephrine responses and beta receptor-binding in rat cerebellum, electrophysiological and biochemical comparison. *J Pharmacol Exp Ther* 216:28-38, 1981.

Scuvee-Moreau, J., I. Greibers y A. Dresse. Effect of rolipram, a phosphodiesterase inhibitor and potential antidepressant, on the firing rate of central monoaminergic neurons in the rat. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 288:43-49, 1987.

Segal, M. y S.C. Landis. Afferents to the septal area of the rat studied with the method of retrograde axonal transport of horseradish peroxidase. *Brain Res* 82:263-265, 1974.

Sheard, M.H., A. Zolovick y G.K. Aghajanian. Rache neurons: effects of tricyclic antidepressant drugs. *Brain Res* 43:690-694, 1972.

Shiosaka, S., M. Sakanaka, S. Inagak et al. Putative neurotransmitters in the amygdaloid complex with special reference to peptidergic pathways. *Enf Chemical Neuroanatomy*. Emson, P.C. (ed.). Raven Press, N.Y. 1983.

Snyder, H.S. y H.I. Yamamura. Antidepressants and the muscarinic acetylcholine receptor. *Arch Gen Psychiatry* 34:236-239, 1977.

Soubrie, P., P. Martin, S. elMestikawy y M. Hamon. Delayed behavioral response to antidepressant drugs following selective damage to the hippocampal noradrenergic innervation in rats. *Brain Res* 437:323-331, 1987.

Spector, S., P.A. Shore y E.B. Brodie. Biochemical and pharmacological effects of the monoamine oxidase inhibitors, iproniazid, 1-phenyl-2-hydrazinopane (JB516) and 1-phenyl-3-hydrazinobutane (JB835). *J Pharmacol Exp Ther* 128:15-21, 1960.

Spector, S., C.W. Hirsch y E.B. Brodie. Association of behavioral effects of pargyline, a non hydrazide MAO inhibitor with increase in brain norepinephrine. *Int J Neuropharmacol* 2:81-93, 1963.

Stach, R., M.B. Lazarova y D. Kacs. The effect of antidepressant drugs on the seizures kindled from the rabbit amygdala. *Pol J Pharmacol Pharm* 32:505-512, 1980.

Stanley M. y J.J. Mann. Increased serotonin-2 binding sites in frontal cortex of suicide victims. *Lancet*

8318:214-216, 1983.

Steiner, W.G. y H.E. Himwich. Effects of antidepressant drugs on limbic structures of rabbit. *J Nerv Ment Dis.* 137:277-284, 1963.

Stein, L. Chemistry of reward and punishment. En: *Issues in physiological psychology.* Leukel, F. (ed.). The C.V. Mosby Company. Saint-Louis. 1874.

Stern, S.L., A.J. Reusz y J. Mendel. Hacia una farmacoterapia racional de la depresión. *Salud Mental* 4:60-61, 1981.

Sulzer, F., M.H. Sichel, B.E. Brodie. The action of desmethylimipramine in counteracting sedation and cholinergic effects of reserpine-like drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 144: 321-330, 1964.

Sulzer, F. Update on neuroreceptor mechanism and their implication for the pharmacotherapy of affective disorders. *J Clin Psychiat* 47:13-20, 1986.

Sumitomo, I. y T. Iwana. Neuronal organization of rat thalamus for processing information of vibrissal movements. *Brain Res* 415:389-392, 1987.

Swanson, L.W. y W.M. Cowan. A note on the connections and development of the nucleus accumbens. *Brain Res* 92:324-330, 1975.

Swanson, L.W. y W.M. Cowan. An autoradiographic study of the organization of the efferent connections of the hippocampal formation in the rat. *J Comp Neurol* 172:49-84, 1977.

Swanson, L.W., J.M. Wyss y W.M. Cowan. An autoradiographic study of the organization of intrahippocampal association pathways in the rat. *J Comp Neurol* 182:631-716, 1978.

Swanson, L.W. y W.M. Cowan. The connections of the septal region in the rat. *J Comp Neurol* 186:621-656, 1979.

Thoenen, H., J.P. Tranzer, et al. Mode of action of imipramine and 5-(3'-methyl-aminopropylidene)-dibenzo [a,e] cyclohepta [1,3,5]trien HCl (RD4-6011), a new antidepressant drug, on peripheral adrenergic mechanism. *J Pharmacol Exp Ther* 144: 405-414, 1964.

- Thoenen, H. y J.P. Tranzer. The pharmacology of 6-hydroxydopamine. *Ann Rev Pharmacol* 13:169-180, 1973.
- Thompson, T.L. y M.A. Thomas. Depression: medical interface with psychiatry and treatment advances. *J Clin Psychiat* 47: 31-32, 1986.
- Ungerstedt, U. Postsynaptic supersensitivity after 6-hydroxydopamine induced degeneration of the nigro-striatal dopamine system. *Acta Physiol Scand* 92(Suppl 367):89-93, 1971.
- Uratsky, N.J. y J.J. Iversen. Effects of 6-OHDA on noradrenaline containing neurons in the rat brain. *Nature* 221:557-559, 1969.
- Uratsky, N.J. y J.J. Iversen. Effects of 6-OHDA on catecholamine containing neurons in the rat brain. *J Neurochem* 17:269-276, 1970.
- Uriarte, V. *Psicofarmacología*. Trillas, México, 1976.
- Van Riezen, H. y W.J. Van der Burg. The pharmacology of mianserin (Org. GB94) Leviron, a really different antidepressant. *Acta Psychiat Belg* 78:756-769, 1973.
- Walaas, I. The hippocampus. En: *Chemical Neuroanatomy*. Emson, P.C. (ed.). Raven Press, N.Y., 1983.
- Weil-Malherbe, H. Bioquímica de los trastornos afectivos. En: *Psicofarmacología*. Clark, W.G. y J. Del Giudice (eds.). La Prensa Médica Mexicana, México, 1975.
- Weissman, M.M. The psychological treatment of depression. Evidence for the efficacy of psychotherapy alone, in comparison with, and in combination with pharmacotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 36:1261-1269, 1979.
- Weissman, M.M. La psicoterapia y su importancia en la farmacoterapia de los trastornos afectivos: de la ideología a la evidencia. En: *Psicofarmacología*. A los 30 años de progreso. Lipton, M.A., A. DiMascio y K.F. Killan (eds.). Espaxs, México, 1982.
- Williams, D.J., A.R. Crossman y F. Slater. The efferent projections of the nucleus accumbens in the rat. *Brain Res* 130:217-227, 1977.
- Willner, P. The validity of animal models of depression. *Psychopharmacology* 83:1-16, 1984.

Witter, M.P. y H.J. Groenewegen. Laminar origin and septotemporal distribution of entorhinal and perirhinal projections to the hippocampus in the cat. *J Comp Neurol* 224:371-385. 1984.

Zermeño, T. La depresión: modelos clínico-experimentales y su manejo terapéutico. Consejo Nacional para la enseñanza e investigación en psicología 8:107-134. 1982.

Zis, A.P. y F.H. Goodwin. Novel antidepressants and the biogenic amine hypothesis of depression. The case for iprindole and mianserin. *Arch Gen psychiatry* 36:1097-1107. 1979.