

01965



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE PSICOLOGIA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

ACCION DE LA LESION PERINATAL DE LOS NUCLEOS
SEPTALES DE LA RATA SOBRE LA EJECUCION DE LA
PRUEBA DE NADO FORZADO EN ETAPA ADULTA:
EFECTOS EN DOS TRATAMIENTOS ANTIDEPRESIVOS.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRA EN PSICOBIOLOGIA
P R E S E N T A:
LIC. CARMEN DE J. MARQUEZ FLORES

DIRECTOR DE TESIS:

DR. CARLOS MANUEL CONTRERAS PEREZ

SINODALES ASIGNADOS:

- DRA. MARIA DOLORES RODRIGUEZ ORTIZ
- MTRA. VERONICA MA. DEL C. ALCALA HERRERA
- DR. JOSE MIGUEL CERVANTES ALFARO
- DRA. MARIA LUISA MARVAN GARDUÑO



Universidad Nacional
Autónoma de México



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

	pag.
RESUMEN	4
INTRODUCCION	5
JUSTIFICACION E HIPOTESIS	18
MATERIAL Y METODO	22
ANALISIS HISTOLOGICO	32
RESULTADOS	35
SINTESIS DE RESULTADOS	53
DISCUSION.....	57
APENDICE I. Modelos de depresión en animales...	70
APENDICE II. Acciones de los fármacos antidepresivos.....	77
APENDICE III. El área septal.....	86
BIBLIOGRAFIA.....	88

RESUMEN

Nuestro grupo de trabajo ha demostrado que el área septal está involucrada en la acción de las terapias antidepresivas farmacológicas y físicas. En otros trabajos la acción de fármacos antidepresivos sobre el sistema nervioso ha sido ampliamente investigada con estudios electrofisiológicos y conductuales. La utilización de modelos de depresión en animales ha sido útil para diferenciar los fármacos con acción antidepresiva. El modelo de nado forzado ha sido la prueba que más se ha empleado, sin embargo solo se ha utilizado en animales machos, no obstante que en seres humanos la depresión afecta principalmente a individuos del sexo femenino.

El objetivo de este trabajo fue investigar el efecto de una lesión perinatal del área septal en ratas sometidas a la prueba de nado forzado cuando alcanzaron la edad adulta y, estudiar los efectos de la administración crónica de clorimipramina (CMI) y del electrochoque (ECS) sobre la ejecución de la prueba de nado forzado. Se emplearon 100 pupas de la cepa Wistar, la mitad machos y la otra mitad hembras. A su vez las pupas macho se dividieron en dos grupos, uno recibió una lesión por electrocoagulación del área septal y, la otra mitad solo se le introdujo el electrodo sin practicar la lesión. Para el grupo de pupas hembras se realizó el mismo procedimiento. A la edad de tres meses los animales fueron evaluados en la prueba de nado forzado y, se determinaron los efectos de los tratamientos de CMI y ECS.

Los resultados indican que las hembras, independientemente de la lesión, ejecutaron la prueba de nado forzado mejor que los machos, pero los grupos lesionados estuvieron más afectados en la ejecución de la prueba. Sin embargo, estos grupos lesionados fueron más sensibles a los tratamientos de CMI y de ECS, principalmente en las hembras. Estos datos indican diferencias asociadas al sexo en la ejecución de la prueba de nado forzado y en la sensibilidad de machos o hembras con lesión perinatal del área septal para los efectos de los tratamientos antidepresivos.

Debido a que la lesión del área septal se realizó a edad temprana y los efectos de esta lesión se evaluaron en la edad adulta, podemos concluir que los cambios observados en la prueba de nado forzado están relacionados con cambios plásticos que pudieron haberse dado debido a la lesión perinatal.

INTRODUCCION.

La clasificación de la depresión incluye dos tipos: la exógena y la endógena. La primera es una depresión neurótica cuyas características principales son la presencia de ansiedad y, a pesar de que se conserva el manejo de la realidad, aparecen sentimientos de frustración e inferioridad, junto con una intensa sensación de minusvalía y despreciación. Típicamente, es causada por variaciones circunstanciales del entorno. Los pacientes con estas características suelen tener una solución rápida con un tratamiento de psicoterapia. Por otro lado, en la depresión endógena o depresión mayor, los pacientes presentan un enlentecimiento de las funciones psíquicas y psicomotoras, presencia de insomnio, así como deseo y búsqueda de la muerte. Estos pacientes deben ser tratados inevitablemente con un tratamiento farmacológico de antidepresivos y en algunos casos es necesario emplear la terapia electroconvulsiva, principalmente en aquellos sujetos con antecedentes de intento de suicidio. Este tipo de depresión es en el que tenemos mayor interés y sobre el cual se han planteado varias hipótesis para indagar sus causas.

Entre las primeras hipótesis que destacaron para explicar las causas de la depresión mayor existe la que propuso Schildkraut (1965). Este autor planteó que la depresión es causada por una

disminución de los niveles utilizables de las aminas biogénas. Esta hipótesis surgió de la observación de que los antidepresivos (AD), imipramina y la iproniazida, aumentan los niveles disponibles de catecolaminas en el espacio sináptico.

Se supuso entonces que en la depresión podría ocurrir el fenómeno opuesto, es decir, una escasa disponibilidad de estos neurotransmisores a nivel sináptico. A pesar de que esta hipótesis en los tiempos actuales tiene solo un valor histórico, permitió que se desarrollaran numerosos estudios sobre las acciones de diversos tratamientos AD en la función catecolaminérgica. También y en paralelo, esta hipótesis dio lugar a un número considerable de estudios en pacientes deprimidos que permitieron a su vez, explorar las posibles variaciones en la cantidad de metabolitos de neurotransmisores en el líquido cefalorraquídeo. Con este último enfoque se ha llegado al estudio específico del cambio de sensibilidad de los receptores sinápticos hacia sus neurotransmisores como consecuencia de la administración de AD.

En efecto, las primeras observaciones sobre las acciones de los AD sobre el metabolismo de los neurotransmisores, han avanzado considerablemente, de manera que actualmente se contiene más con observaciones que ilustran la modificación de la sensibilidad de los receptores sinápticos por acción de los AD (Stahl, 1964) que,

un cambio de síntesis, degradación o recaptura de un neurotransmisor dado.

En este sentido resulta atractiva, por su apoyo documental, la hipótesis de que los AD ejercen acciones diversas sobre los receptores del neurotransmisor serotonina (5-HT). Se ha encontrado que los AD incrementan la sensibilidad de neuronas postsinápticas 5-HT (Blier et al., 1988; De Montigny, 1978); también pueden producir una desensibilización de los autoreceptores 5-HT1A (Blier et al., 1987; Willner, 1990) y, producir una regulación hacia abajo de receptores 5-HT2 (Peroutka et al., 1980; Charney et al., 1981; Snyder et al., 1982) (ver apéndice II).

En síntesis, los AD podrían ejercer sus acciones mediante el aumento de la sensibilidad de los receptores 5-HT posinápticos, pero al mismo tiempo mediante una desensibilización de los receptores presinápticos, es decir los autoreceptores. Es conveniente señalar que la función de los receptores posinápticos consiste en reconocer y ligarse el neurotransmisor liberado, con lo que se ejercen las acciones sinápticas de ese neurotransmisor y, recordemos que la 5-HT es un neurotransmisor con acciones sobre todo inhibitorias (mediadas por sus receptores posinápticos 5-HT1, 5-HT2, y 5-HT4, principalmente); pero también con algunas acciones excitatorias (receptores 5-HT3).

Entonces los AD al aumentar la sensibilidad de los receptores postsinápticos de la 5-HT, acentuarían las acciones de esta indolamina. Pero además, se considera que los AD desensibilizan al autoreceptor presináptico (5-HT_{1A}). En condiciones normales la activación del autoreceptor, impide acciones prolongadas del neurotransmisor al inhibir su síntesis. Surge una aparente paradoja. ¿Los AD estarían produciendo simultáneamente acciones de sensibilidad y desensibilización sobre receptores sinápticos de un mismo neurotransmisor? Al parecer es precisamente lo que ocurre. Las acciones de los AD sobre el autoreceptor acentúa las acciones de la 5-HT y además las acciones posinápticas de este neurotransmisor encuentran un camino facilitado para sus acciones. La paradoja se resuelve al tomar en cuenta que los receptores sinápticos son proteínas de membrana móviles y están sujetas a procesos metabólicos celulares que, en su mayoría, involucran procesos de lenta instauración y prolongados efectos, como podrían ser los segundos mensajeros. Son numerosos los AD para los que se han demostrado acciones sobre los segundos mensajeros (Hensler et al., 1991; Sthal, 1984). El esquema se completa todavía más aun considerando la posibilidad de cambios del número (E_{max}) de receptores y con mayor importancia las modificaciones de la sensibilidad de los receptores.

Por otro lado, también se ha postulado la hipótesis de los receptores del neurotransmisor noradrenalina (NA). En ella

encontramos que los AD producen una disminución en la densidad y sensibilidad de los receptores α 2-adrenérgicos (García-Sevilla et al., 1986; García-Sevilla et al., 1990), una disminución de los receptores β -adrenérgicos (Finberg, 1987; Willner, 1990; Heninger et al., 1987), o una desensibilización de la enzima adenilato ciclasa ligada a este receptor β -adrenérgicos (Ventulani et al., 1975; Zemlan et al., 1990) (ver apéndice II)

En una revisión reciente, Willner (1989) planteó una serie de cuestionamientos acerca de las posibles formas de acción de los tratamientos antidepresivos. Concluyó, tras establecer una serie de objeciones, que tal vez se puedan lograr avances sustanciales en la investigación del mecanismo de acción de las terapias antidepresivas, mediante el empleo de compuestos agonistas o antagonistas bien identificados por sus acciones sobre los receptores de los neurotransmisores.

Los fármacos AD actúan modificando la sensibilidad de los receptores y sobre el conjunto de estructuras que conforman el sistema límbico entre otras.

Araji y col. (1983) han sugerido que los subtipos de receptores adrenérgicos α y β en los núcleos de la amígdala, juegan un papel importante en el mecanismo de acción de la imipramina, desimipramina y amitriptilina. En tanto que Duncan y

col. (1986) también han indicado que la amígdala es un sitio crítico de acción para ciertos AD. Los núcleos septales laterales son estructuras que responden con cambios de su tasa de disparo neuronal ante una variedad de AD farmacológicos y aun no farmacológicos, como la privación de sueño o el electrochoque (ECS) de manera inespecífica (Contreras et al., 1989). Más aun, la clorimipramina (CMI) administrada de manera crónica, incrementa la frecuencia de disparo de las neuronas del área septal principalmente de forma progresiva y casi paralela con el tiempo de tratamiento en los núcleos lateral dorsal e intermedio (Contreras et al., 1990a). Por otro lado, se ha reportado que la frecuencia de disparo de las células del hipocampo se incrementa por la administración crónica de desimipramina (Huang, 1979).

La larga latencia que tienen los fármacos para ejercer su efecto en los pacientes con depresión mayor, esto es de 15 a 20 días, ha intrigado a muchos investigadores. Esto cobra importancia si pensamos en pacientes con intento de suicidio, en los cuales no deben esperarse 15 a 20 días para su recuperación. Hasta el momento no ha sido posible el acortamiento de la latencia de los efectos de las terapias AD, a pesar de que ya se han ensayado varias dosis o asociaciones de fármacos. Se ha pensado que esta forma lenta de observar el alivio en los pacientes deprimidos y la necesidad de una administración crónica de los AD, se debe al tiempo necesario que requieren estos fármacos para

producir cambios plásticos o adaptativos de los receptores de las neuronas (Contreras et al., 1990b).

Todos estos estudios acerca del mecanismo de acción de los fármacos AD se han realizado en animales de laboratorio, ya que es éticamente imposible realizarlos en seres humanos. Esta limitante para realizar investigaciones en seres humanos deprimidos ha obligado a crear "modelos" de depresión en animales de laboratorio y, estudiar en ellos las diversas hipótesis que van surgiendo a lo largo del estudio de esta enfermedad. Han surgido un gran número de modelos de depresión, empero, el modelo de nado forzado y el de desesperanza aprendida son los que más se han empleado para la identificación del mecanismo de acción de las terapias AD (la descripción de otros modelos está resumida en el apéndice I).

El Modelo de Nado Forzado.

Este modelo consiste en introducir una rata durante 15 minutos en un recipiente cilíndrico de 40 cm de profundidad por 18 cm de diámetro y con agua a 25°C hasta un nivel de 15 cm a partir del fondo. A este periodo de 15 min se le conoce como preprueba. Después de 24 horas, la rata nuevamente es introducida en el recipiente con agua y se cuenta el tiempo total de inmovilidad durante 5 minutos, a este episodio se le denomina periodo de

prueba (Porsolt et al., 1977). Porsolt y col. (1978a) han interpretado a la inmovilidad durante la prueba de nado como el reflejo de un estado de "humor bajo" o "ánimo bajo" o simplemente "desesperanza". De igual forma han considerado que la inmovilidad es un fenómeno relativamente específico de depresión.

Este modelo ha sido uno de los más empleados para la identificación de fármacos con acción antidepressiva. Se ha observado que la administración de imipramina, desimipramina, amitriptilina y nortriptilina producen una disminución de la inmovilidad en esta prueba así como también algunos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO's) como la iproniazina y nialamida. Se ha encontrado también que las terapias AD físicas como la terapia electroconvulsiva, la privación de sueño y el enriquecimiento del ambiente reducen el tiempo de inmovilidad en la prueba de nado forzado (Porsolt et al., 1978).

Los fármacos AD han sido probados en la prueba de "campo abierto", en donde se pudo observar que los animales presentaban una disminución de la actividad motora. Esto demuestra que los fármacos AD no ejercen su efecto incrementando la actividad motora durante el nado forzado. En contraste, algunos psicoestimulantes disminuyen la inmovilidad pero también aumentan la actividad motora en la prueba de "campo abierto" (Porsolt et al., 1978). Estos datos demuestran entonces la sensibilidad que tiene la

prueba de nado forzado a los fármacos AD.

En los últimos años la prueba de nado forzado ha sido empleada para demostrar la participación de estructuras del sistema límbico en los efectos de los AD y, para analizar la acción que tienen los AD a nivel sináptico. Así, la inyección local de desimipramina en el hipocampo dorsal reduce la duración de inmovilidad (Kostowski, 1985), en tanto que la administración de imipramina en el cerebro anterior produce una disminución del número de receptores β -adrenérgicos, pero solo cuando el animal ejecuta la prueba de nado forzado. Esto puede indicar que la disminución de estos receptores sea necesaria para la reducción del tiempo de inmovilidad (Duncan et al., 1985).

De igual forma, la inyección local de imipramina, desimipramina y amitriptilina en los núcleos de la amígdala reduce el tiempo de inmovilidad en las ratas; asimismo se ha sugerido que los sistemas α y β adrenérgicos de los núcleos amigdalinos están involucrados en la reducción del tiempo de inmovilidad (Araki et al., 1983). Más específicamente se ha encontrado que la inyección de imipramina en los núcleos lateral, central y basolateral de la amígdala producen una disminución del tiempo de inmovilidad, en tanto que la atropina y la anfetamina administradas directamente en la amígdala no producen efectos en la prueba de nado forzado, pero sí se administran por vía

intraperitoneal entonces producen una disminución del tiempo de inmovilidad (Duncan et al., 1986). También se ha encontrado que el sistema noradrenérgico del locus coeruleus juega un papel importante para reducir el tiempo de inmovilidad (Kostowski et al., 1984).

La activación de receptores 5-HT_{1A} en el núcleo del rafe dorsal por medio del agonista 8-OH-DPAT (8-hidroxi -2- (di-n-propilamino) tetralin) reducen el tiempo de inmovilidad. Sin embargo se ha encontrado que la activación de estos receptores 5-HT_{1A} da lugar a la disminución de la transmisión 5-HT; y se ha sugerido que esta disminución facilita la conducta que es mediada por dopamina (Cervo et al., 1988a). Entonces, los efectos AD del 8-OH-DPAT son producto de una activación dopaminérgica indirecta, mediante efectos primarios sobre los receptores 5-HT_{1A} del rafe dorsal. Ahora bien, el 8-OH-DPAT no causa incremento en la actividad motora en las ratas, ya que cuando estos animales son sometidos a una prueba de actividad motora se comportan pasivos cuando se les administra el 8-OH-DPAT (Wieland et al., 1990).

Parece ser que el sistema dopaminérgico también es importante para producir una disminución del tiempo de inmovilidad en la prueba de nado forzado. Hay evidencia de que la desimipramina, imipramina y amitriptilina ejercen su acción

activando un mecanismo dopaminérgico en el núcleo acumbens (Cervo et al., 1987; 1988b).

La prueba de nado forzado se ha empleado también en ratones. Por un lado, se coloca al ratón en un recipiente cilíndrico con 6 cm de agua durante seis minutos y, solo se cuenta la inmovilidad en los últimos cuatro minutos. En esta prueba se ha encontrado que la CMI lo mismo que otros fármacos disminuyen el tiempo de inmovilidad (Eschalier et al., 1987). Por otro lado, se puede incluir un tambor giratorio en el centro de una pecera rectangular que contiene agua, se coloca al ratón y, se cuenta el número de rotaciones que realiza el animal al intentar escapar, lo cual indica de manera objetiva la desesperanza o el estado depresivo del ratón. Los AD como la CMI aumentan el número de rotaciones del tambor, es decir disminuyen la desesperanza del animal (Nomura et al., 1982).

La mayoría de los modelos para estudiar la depresión han empleado ratas macho. Particularmente en la prueba de nado forzado no hay reportes de que utilicen hembras para el estudio. Esto nos sorprende si consideramos que la depresión en humanos se da más frecuente en mujeres que en hombres, siendo la proporción de 4:1 en consulta externa (Dr. Lara Tapia, comunicación personal).

En los últimos años se ha avanzado sobre las investigaciones de los procesos plásticos del sistema nervioso central. Este fenómeno ha contribuido a la posible explicación del origen de algunas enfermedades mentales como podría ser la depresión, en la que pudiera haber lesiones en etapas muy tempranas de la vida que permanecen enmascaradas hasta llegar el momento en el que el proceso plástico resulte insuficiente para continuar supliendo funciones, lo que probablemente se pudiera relacionar con la aparición tardía de la depresión (Contreras et al., 1990b). En efecto, la depresión además de afectar a las mujeres, es un padecimiento que típicamente ocurre después de la segunda década de la vida. En ocasiones aparece antes, pero continua siendo tema de debate la presencia de depresión en infantes. Es decir, las alteraciones adyacentes a la depresión bien podrían tener lugar en etapas muy tempranas de la vida pero se manifiestan más tarde.

Con las observaciones antes mencionadas podemos resumir cuatro puntos importantes con relación a los avances experimentales acerca del estudio de las acciones de los AD y de la depresión endógena: primero, ha habido un gran impulso en los modelos de depresión en animales y la aplicación de terapias AD en ellos. Segundo, se ha observado que los fármacos AD no ejercen su efecto únicamente modificando los niveles de los neurotransmisores, sino cambiando de alguna forma la sensibilidad

de los receptores presinápticos y postsinápticos de las neuronas. Tercero, los AD ejercen sus efectos en determinadas estructuras y vías, principalmente del sistema límbico y cuarto, la depresión aparece en la etapa media de la vida.

JUSTIFICACION E HIPOTESIS.

El área septal es una región susceptible al fenómeno de autoestimulación y por lo tanto ha sido considerada como un centro de placer (Olds y Milner, 1954). Particularmente el núcleo septal lateral es sensible a la autoestimulación intracraneal (Prado-Alcalá et al., 1984). Se ha caracterizado como un rasgo particular de la depresión, la disfunción del mecanismo de recompensa del cerebro (Valentino et al., 1990), o bien la incapacidad de experimentar placer. Por lo tanto se ha postulado que hay un deterioro de los mecanismos neuronales del placer en el sistema nervioso central de estos pacientes (Klein, 1974). Además si los fármacos AD ejercen un efecto en el mejoramiento de la depresión endógena, es de suponerse entonces que estos medicamentos realizan una función reparadora sobre estos mecanismos neuronales del placer (Katz, 1982).

La administración de AD así como la aplicación de terapias AD físicas, como es el electroshoque y la privación de sueño, producen un incremento de la frecuencia de disparo de las células del núcleo septal laterodorsal (Contreras et al., 1989). Así también la administración crónica de clorimipramina (CMI), que es un inhibidor de la recaptura de serotonina, produce un incremento de la frecuencia de disparo del área septal lateral (Contreras et al., 1990a). Se ha encontrado que el incremento de descarga de

estas células no es el resultado de una activación generalizada de todas las células del núcleo septal laterodorsal. Ya que solo las células que incrementan su frecuencia de disparo por la administración de CMI, son aquellas que reciben una influencia inhibitoria del hipocampo dorsal (Marvák, 1990).

Los datos antes mencionados indican entonces que en la depresión se puede estar afectando el área septal y que la administración de terapias AD producen un efecto particular en los núcleos septales. Es interesante observar que el núcleo septal con mayor inervación serotoninérgica es el núcleo septal lateral, y en la depresión se ha postulado una anomalía sobre los receptores y niveles de serotonina. Además se ha encontrado que el área septal es un punto de convergencia entre el telencéfalo y el diencefalo, así como de terminales noradrenérgicas, serotoninérgicas y dopaminérgicas.

Para algunas enfermedades psiquiátricas cuya fisiopatología se ubica en el sistema nervioso, podría asumirse o suponerse que hubo algún tipo de anomalía en edad temprana o bien una falla genética que habrá de manifestarse en la edad adulta y pudiera ser precipitada en ciertos sujetos por variaciones circunstanciales del medio ambiente (Mellon et al., 1990). Por ejemplo, para el estudio de la depresión se han empleado varios modelos animales, entre los cuales destaca la alteración del

sistema serotoninérgico en edad temprana y que da lugar, a que en la edad adulta, se presenten algunas conductas anormales que son semejantes a las de la depresión humana (Vogel et al., 1990b).

Ya se mencionó que en la mayoría de los estudios de los AD se han utilizado sujetos macho, sin embargo la depresión es una enfermedad que se manifiesta principalmente en individuos del sexo femenino, además hay datos que indican que hay diferencias importantes en las concentraciones de serotonina en el cerebro de las ratas en relación con el sexo, de manera que a partir de la edad de 12 días las ratas hembra muestran un incremento de los valores de concentración de serotonina en comparación con las ratas macho (Ladosky et al., 1970).

Así, el presente trabajo se realizó con el propósito de observar el efecto en edad adulta, de una lesión perinatal del área septal, empleando la prueba de nado forzado para evaluar las acciones de AD. Además se investigó la presencia de diferencias sexuales en la ejecución de la prueba de nado forzado, así como en la respuesta a la administración crónica de clorimipramina y a la aplicación de un electrochoque.

Con base en los datos antes mencionados, podemos proponer como hipótesis que si la depresión endógena afecta principalmente al sexo femenino y, el área septal juega un papel importante en el

mecanismo de acción de terapias AD, entonces podríamos encontrar un deterioro en la ejecución de la prueba de nado forzado en las ratas lesionadas y, algunas diferencias ligadas al sexo por cuanto toca a las repercusiones de la lesión.

MATERIAL Y METODO.

Sujetos.

Se utilizó una muestra de 50 pupas machos y 50 pupas hembras de la cepa Wistar. Las crías se mantuvieron con sus madres hasta el día del destete, momento en el cual se dividieron en grupos de acuerdo a la situación experimental y al sexo. Estos grupos se mantuvieron hasta la edad de 3 meses dentro de un bioterio de estancia con agua y alimento ad libitum y con un ciclo de luz-oscuridad de 12 por 12 horas. Todo momento en que los animales no se encontraban en alguna fase experimental se mantenían en el bioterio.

Lesión perinatal.

A la mitad de las pupas machos y hembras, se les realizó una lesión en ambas áreas septales mediante electrocoagulación. Esta operación se llevó al cabo del octavo día de vida de los animales. Una vez que las pupas fueron anestesiadas con eter se realizó una incisión sagital sobre la piel que cubre los huesos parietales del craneo. Una vez que quedaron descubiertos los huesos parietales, se introdujo un electrodo en las núcleos septales laterales del sistema límbico. El electrodo utilizado fue una varilla (100 μ de diámetro) de acero inoxidable aislada en

toda su extensión excepto la base de la punta. Las dos Áreas septales laterales, tanto derecha como izquierda, fueron localizadas justo al lado del punto de Bregma y por debajo de la sutura coronal y a una altura de 2.5mm por debajo del cartilago que constituye los huesos parietales a esta edad de los animales. La lesión fue producida por medio de corriente directa de 2.5 mA con una duración de 10 segundos para cada área septal. Al término de la lesión, la incisión fue cerrada con pegamento para piel (cianoacrilato). A este grupo se le llamó "GRUPO LESION".

La otra mitad de pupas machos y hembras, fueron sometidas a la misma manipulación quirúrgica, pero no se les realizó la lesión con corriente eléctrica. A este grupo se le llamó "GRUPO SHAM CONTROL" ("lesión falsa").

Una vez que las pupas se recuperaron de la cirugía fueron devueltas con sus respectivas madres al bioterio de estancia. A la edad de 25 días (destete) las pupas fueron separadas de sus madres y se agruparon de acuerdo al sexo y a la cirugía de sham control o lesión. De esta forma quedaron formados cuatro grupos de animales: machos sham control, machos lesión, hembras sham control, y hembras lesión. Estos cuatro grupos permanecieron en el bioterio hasta cumplir la edad de 3 meses, fecha en la cual se realizaron las pruebas conductuales.

Prueba conductual y variables medidas.

Se utilizó la prueba de nado forzado descrita por Porsolt (1977), pero con algunas modificaciones. Se empleó un estanque rectangular de 24 cm de ancho por 50 cm de largo y 30 cm de profundidad. Este estanque se llenó de agua con temperatura de 25°C hasta un nivel de 18cm a partir del fondo. La prueba de nado forzado consistió en introducir a cada una de las ratas en el estanque durante 15 minutos ("preprueba"), al término de este tiempo, las ratas fueron colocadas en una caja seca y caliente, para que una vez secas fueran trasladadas al bioterio de estancia.

Al día siguiente las ratas fueron introducidas nuevamente en forma individual al estanque, pero se mantuvieron en éste únicamente durante 5 minutos ("prueba"). Durante este tiempo se efectuó el registro de inmovilidad. Para registrar la inmovilidad, se accionaba una plumilla, la cual se desplazaba hacia arriba de la línea de base al inicio de cada periodo de inmovilidad, se mantenía en esa posición durante el mismo y se regresaba a la línea de base al término de cada periodo de inmovilidad, mientras el papel del polígrafo se desplazaba a una velocidad de 100 mm/min (ver el registro de la fig. III en la pag. 40).

Para el análisis estadístico de estos registros, se realizaron las respectivas conversiones en tiempo. El criterio que se tomó para la inmovilidad fue, que la rata quedara en forma vertical con la cabeza lo suficientemente fuera del agua para poder respirar y, apoyada sobre dos o tres extremidades (dos patas traseras y/o rabo). Al final de esta prueba las ratas fueron colocadas en la caja de secado y devueltas nuevamente al bioterio de estancia.

Una vez obtenido el registro de cada animal, se obtuvieron las siguientes mediciones las cuales se consideraron como variables dependientes:

1. Períodos de inmovilidad: número de veces en que el animal se encontraba inmóvil a lo largo de la prueba. Estos períodos de inmovilidad deberían ser mayores a 0.6 seg de duración.
2. Tiempo total de inmovilidad: tiempo total en que el animal permaneció inmóvil a lo largo de los 300 seg que duró la prueba de nado.
3. Promedio de inmovilidad: este promedio se obtuvo como el cociente del tiempo total de inmovilidad sobre el número de períodos de inmovilidad. Este dato se expresó en segundos.

4. Latencia al primer período de inmovilidad: tiempo transcurrido desde el momento en que se colocó al animal en el estanque, hasta el momento en que el animal adoptó una postura inmóvil superior a 1.5 seg de duración.

5. Bolos fecales: suma de bolos fecales emitidos durante los 5 min que duró la prueba.

Fase experimental.

1. Situación control.

A la edad de tres meses, los cuatro grupos de ratas: machos sham control, machos lesión, hembras sham control y hembras lesionadas, fueron sometidos a la prueba de nado forzado tal como ya se describió en párrafos anteriores. Es decir, los animales fueron sometidos a la preprueba y al registro de la prueba de nado de 5 min. Este registro se consideró como el registro control (CTRL). Cabe mencionar que en este registro control fue la única situación en la cual se realizó tanto el periodo de preprueba como el periodo de prueba de 5 min. En el resto de los registros se realizó únicamente el periodo de prueba de 5 min.

2. Administración crónica de Clorimipramina, 2.5 mg/kg/día.

Al término del registro de la situación control, los cuatro grupos de ratas fueron tratadas con clorimipramina i.p. (antidepresivo tricíclico, un preparado comercial elaborado por Ciba-Geigy) a una dosis de 2.5 mg/kg/día fraccionada en dos dosis. Al cabo de 28 días de tratamiento los cuatro grupos de animales fueron sometidos al registro de la prueba de nado. Este registro se consideró como registro de clorimipramina crónica a dosis de

2.5 mg/kg/día (CMI-2.5) y considerada como la dosis baja.

3. Primer registro postratamiento.

Después de haber obtenido el registro de CMI-2.5, los cuatro grupos de animales permanecieron en el bioterio durante 28 días sin administración de fármacos. Al término de esta fecha los animales nuevamente fueron sometidos a la prueba de nado. Este se consideró como el registro postratamiento de clorimipramina 2.5 mg/kg/día (POST1).

4. Administración crónica de Clorimipramina, 5.0 mg/kg/día.

Al día siguiente de haber obtenido el registro POST1, los cuatro grupos de ratas fueron tratados durante 21 días con clorimipramina a una dosis de 5 mg/kg/día fraccionada en dos dosis. Al finalizar este tratamiento, los animales fueron nuevamente registrados en la prueba de nado. Este se consideró como el registro de clorimipramina crónica a dosis de 5 mg/kg/día (CMI-5.0) y considerada como la dosis alta.

5. Segundo registro postratamiento.

Después de haber obtenido el registro de CMI-5.0, los cuatro grupos de animales nuevamente permanecieron en el bioterio

21 días sin administración de fármacos. Al día siguiente los animales fueron registrados en la prueba de nado de 5 min. A este registro se le llamó postratamiento de clorimipramina 5.0 mg/kg/día (POST2)

5. Electrochoque.

Al día siguiente de haber obtenido el registro POST2 los cuatro grupos de animales recibieron un electrochoque. Este tratamiento consistió en la aplicación de un solo electrochoque de pulsos rectangulares (100 v, 100 Hz, 1 msec) generado por un estimulador Grass S 8 y por medio de electrodos móviles colocados en ambos conductos auditivos. Los pulsos se aplicaron hasta observar la extensión total de los músculos de los miembros posteriores, lo cual se consideró como criterio de inicio de crisis convulsiva. Una vez que los animales mostraban esta hiperextensión de las extremidades posteriores, se observó el componente tónico de una crisis que por lo general duro entre 10 y 20 seg. Cuando los animales se recuperaron de la crisis, lo cual se juzgó por la recuperación de la postura erguida y de los reflejos de enderezamiento, fueron sometidos a la prueba de 5 min de nado. Éste se consideró como el registro de electrochoque (ECS).

7. Fin de la fase experimental.

Al finalizar el registro de ECS, todos los animales fueron sacrificados y sus cerebros fueron perfundidos con la administración de formol al 20 % por vía intracardiaca. Una vez fijados los cerebros se procedió a realizar un análisis histológico empleando la técnica de Nissl e hidrato de cloral (Golgi)

ANALISIS DE RESULTADOS.

I. Se utilizó una prueba t para analizar las diferencias entre el grupo de machos y el grupo de hembras en cada una de las variables medidas. Así también, se utilizó esta prueba para analizar las diferencias entre el grupo sham control y el grupo lesión.

II. Para establecer diferencias entre los efectos de los tratamientos administrados, se utilizó un análisis de varianza de una vía y después un análisis de comparaciones múltiples como prueba post hoc, en la cual se empleó la prueba de Tukey, fijando un criterio mínimo de significancia de $p < 0.01$.

III. Para observar independientemente en cada grupo de animales los cambios surgidos en las variables medidas como

consecuencia de los tratamientos administrados, se realizó para cada grupo de animales, un análisis factorial "dentro de los grupos" (intragrupo). Posteriormente se aplicó la prueba de Tukey como prueba post hoc. Se fijó un criterio mínimo de significancia de $p < 0.01$. Para esta comparación dentro de los grupos, los resultados de los tratamientos y de los notratamientos fueron comparados contra su registro control.

IV. Para determinar la posibilidad de que alguno de los grupos fuera más sensible que algún otro grupo a cierto tratamiento, se realizó un análisis factorial "entre grupos". y se fijó un criterio mínimo de significancia de $p < 0.01$. Este análisis se realizó para cada variable medida.

V. Se empleó la prueba de Friedman para observar las diferencias de los valores de ϵ (ver síntesis de resultados) entre los grupos de animales a respecto de los tratamientos administrados.

Todos los resultados numéricos están expresados como el valor promedio \pm error estándar.

ANALISIS HISTOLOGICO

El análisis histológico mostró que en los grupos de animales sham control, la simple penetración del electrodo en el área septal, produjo una despoblación neuronal pequeña, sin embargo no se cerorno el tamaño del área septal y de los ventrículos laterales. En los grupos lesionados se pudo observar que la lesión perinatal del área septal, no produjo la ausencia de algún núcleo septal. Pero en estos animales lesionados, se observó un área general reducida o deforme del septum, así como de los ventrículos laterales. En algunos casos se observó, una dilatación de los ventrículos laterales y acueducto de Silvio, pero lo que ocurrió es que el septum se apreció hipotrófico. (Fig. I).

En otras estructuras como fue el caso del hipocampo aparentemente no mostro grandes diferencias entre los grupos sham control y los grupos lesionados perinatalmente. Sin embargo para un estudio posterior sería necesario incluir técnicas de marcaje anterógrado y retrógrado, con lo que podría observarse quizá procesos de reinervación (Fig. II).

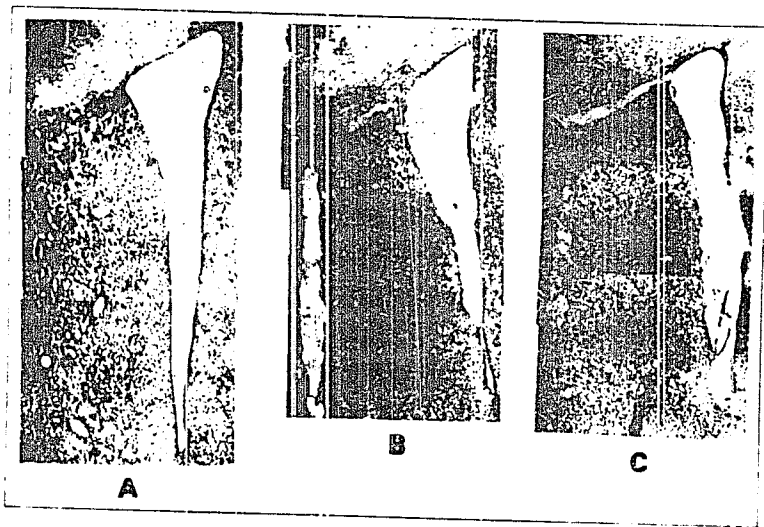


FIGURA I. Análisis histológico del área septal y ventrículo lateral de ratas en edad adulta. A: macho sham control, B: macho lesionado perinatalmente del área septal (técnica de Nissl), C: hembra lesionada perinatalmente del área septal (técnica de golgi, hidrato de cloral). En estos dos últimos, la forma del septum y ventrículo lateral está alterada con respecto al macho sham control.

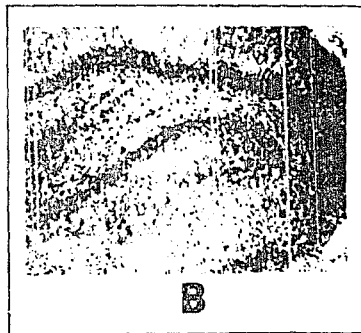
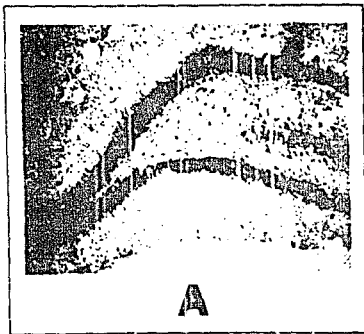


FIGURA II. Análisis histológico del hipocampo de ratas en edad adulta. A: macho sham control, B: macho lesionado perinatalmente (técnica de Nissl). Aparentemente el hipocampo no cambió en los animales lesionados con respecto a los animales sham control.

RESULTADOS.

Los resultados obtenidos en este trabajo nos indican que las variables medidas en la prueba de nado forzado fueron afectadas de distinta forma dependiendo del sexo, del tratamiento y de si el animal habia sido lesionado o no perinatalmente en el área septal. En general las hembras tuvieron una mejor ejecución de la prueba, tal se observó independientemente de tratamientos y cirugía; así, el tiempo total que los machos trascurrieron en inmovilidad fue de 108.64 seg (± 3.74), mientras que las hembras lo hicieron durante 58.09 seg (± 3.07). Esta diferencia fue significativa a $p < 0.0001$. El número de periodos de inmovilidad que mostraron los machos fue de 13.91 (± 0.43) y las hembras fue de 11.85 (± 0.49), para una significancia estadística de $p < 0.002$. Esta brevedad de inmovilidad en las hembras fue evidente a su vez al evaluar la latencia del primer periodo de inmovilidad. Los machos en promedio lo hicieron 73.02 seg (± 4.45) despues de iniciada la prueba, mientras que en las hembras el primer periodo de inmovilidad apareció 103.11 seg (± 5.26). También esta diferencia resultó estadísticamente significativa ($p < 0.0001$).

En cuanto a los tratamientos e independientemente de las diferencias del sexo y cirugía, el ECS fue el tratamiento más eficaz para disminuir el tiempo total de inmovilidad ($p < 0.0001$), el número de periodos de inmovilidad ($p < 0.0001$) y para alargar la

latencia de aparición del primer periodo de inmovilidad ($p < 0.0001$). En términos muy generales las modificaciones de la ejecución de la prueba asociadas al ECS se presentaron mejor con respecto a la CMI. Las variaciones producidas por la CMI se relacionaron más bien con el sexo y la presencia o ausencia de lesión, como se detalla a continuación para cada variable medida.

1. Número de periodos de inmovilidad.

La Figura 1 ilustra que las hembras lesionadas mostraron una disminución del número de periodos de inmovilidad con los tratamientos administrados ($F 5,115=9.71$, $p < 0.0001$). La disminución producida por los tratamientos con CMI alcanzaron el nivel prefijado de significancia de $p < 0.01$. Las dos dosis estudiadas de CMI disminuyeron el número de periodos de inmovilidad alrededor de un 45% con respecto al registro control. La aplicación del ECS también produjo una reducción significativa del número de periodos de inmovilidad, produciendo una disminución del 60% con respecto al registro control.

Como ejemplo, en la figura III de la página 40, podemos observar el registro control y el registro CMI-2.5 que se realizó a hembras lesionadas. Es claro observar en estos registros y, antes de que se les realizara alguna prueba estadística, la disminución de los periodos de inmovilidad con la administración

de clorimipramina a dosis de 2.5 mg/kg/día.

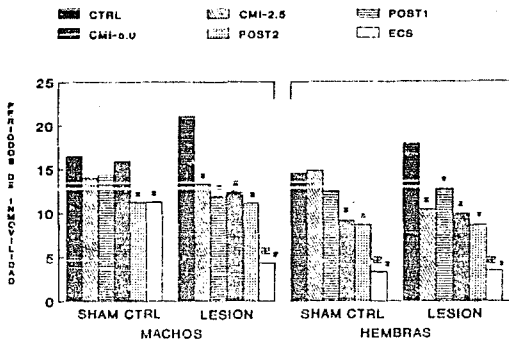
Los machos lesionados presentaron una disminución significativa ($p < 0.01$) del número de periodos de inmovilidad ($F_{5,112}=13.52$, $p < 0.0001$) con los dos tratamientos de CMI. Estos efectos perduraron durante el registro POST1 y POST2. El ECS abatió el número de presentación de periodos de inmovilidad hasta un 80% con respecto al registro control con una significancia de $p < 0.01$.

El análisis de varianza para el grupo de machos sham control resultó significativo ($F_{5,124}=2.49$, $p < 0.03$). Sin embargo en la prueba post hoc ninguna de las variaciones alcanzó el criterio de significancia preestablecido de $p < 0.01$. A pesar de ello, se observó que tanto la etapa posterior al tratamiento con la dosis alta de CMI (5 mg/kg/día) como la aplicación del ECS se asociaron a una disminución del número de periodos de inmovilidad con un significancia de $p < 0.05$ con la prueba de Duncan.

En el grupo de hembras sham control se observó una disminución de los periodos de inmovilidad estadísticamente significativa ($F_{5,95}=7.617$, $p < 0.0001$). Esta disminución alcanzó el criterio de significancia bajo la acción del ECS ($p < 0.01$). También se pudo observar una disminución del número de periodos de

inmovilidad con la dosis alta de CMI (5 mg/kg/día) y en el registro posterior a este tratamiento, sin embargo tales disminuciones no alcanzaron el criterio preestablecido de significancia, pero si alcanzaron la significancia a $p < 0.05$ con la prueba de Duncan.

Por cuanto toca al análisis de sensibilidad a los tratamientos en relación a los grupos experimentales (análisis entre grupos), se encontró que el ECS fue el tratamiento más eficaz para reducir el número de periodos de inmovilidad en los grupos de machos lesión, hembras sham control y hembras lesión, quienes respondieron de manera semejante entre si. Por ultimo, las hembras del grupo sham control y las lesionadas, aunque de manera no significativa, respondieron mejor que los machos al tratamiento con la dosis alta de CMI (5 mg/kg/día).



	CTRL	CMI-2.5	POST1	CMI-5.0	POST2	ECS
MACHOS SHAM CTRL	16.48 ± 1.20	14.03 ± 1.13	14.34 ± 1.02	15.93 ± 1.30	11.28 [*] ± 0.98	11.33 [*] ± 1.28
MACHOS LESION	21.08 ± 1.52	13.34 [*] ± 1.20	11.95 [*] ± 1.29	12.33 [*] ± 1.36	11.11 [*] ± 1.13	4.27 ^{z*} ± 1.42
HEMBRAS SHAM CTRL	14.56 ± 1.11	14.90 ± 1.49	12.52 ± 1.58	9.15 [*] ± 1.54	8.69 [*] ± 1.29	3.30 ^{z*} ± 0.80
HEMBRAS LESION	17.90 ± 1.46	10.43 [*] ± 1.12	12.77 [*] ± 1.30	9.90 [*] ± 1.88	8.63 [*] ± 1.64	3.45 ^{z*} ± 0.99

FIGURA 1. El número de periodos de inmovilidad disminuyó principalmente en los machos lesionados y en ambos grupos de hembras debido a los tratamientos de CMI y ECS. Ambos grupos de lesión y las hembras sham ctrl. respondieron al ECS con mayor sensibilidad que el grupo de machos sham ctrl. En la tabla inferior se ilustran los valores numéricos expresados como mediaterror estándar. Significancias: dentro de los grupos $p < 0.01$ (*) y, entre grupos $p < 0.01$ (z) que es la comparación de sensibilidad a los diversos tratamientos. Abreviaturas se especificaron en Material y Método.

CONTROL

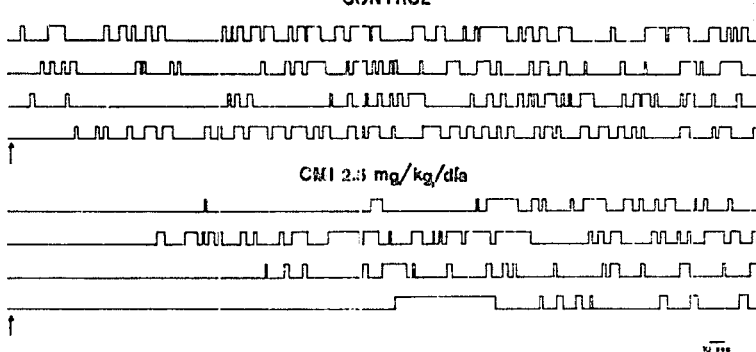


FIGURA III. Registro de la inmovilidad en la prueba de nado forzado. El desplazamiento hacia arriba de la línea de base corresponde el inicio y duración de cada periodo de inmovilidad. Los cuatro trazos superiores muestran el registro control de hembras lesionadas perinatalmente. Los cuatro registros inferiores muestran el efecto de la administración crónica de clorimipramina, 2.5 mg/kg/día durante 28 días en las mismas hembras lesionadas.

2. Tiempo total de inmovilidad.

El grupo de machos sham control, mostró algunas oscilaciones en el tiempo total en inmovilidad que en su conjunto no resultaron significativas ($F_{5,124}=1.978$, NS). Como tendencias y paradójicamente, en este grupo, el tiempo total de inmovilidad tendió a incrementarse con la administración de CMI, de manera relacionada con la dosis. Es decir a mayor dosis, más inmovilidad. Estos aumentos de inmovilidad se mantuvieron durante los registros posteriores al tratamiento farmacológico. El ECS no produjo ningún cambio en el tiempo total de inmovilidad en este grupo de machos sham control.

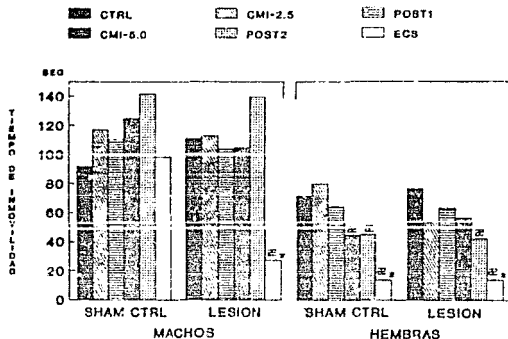
En tanto que en el grupo de machos lesionados el tiempo total de inmovilidad disminuyó significativamente ($F_{5,112}=5.686$, $p < 0.0001$). Sin embargo la prueba post hoc mostró que solamente el ECS disminuyó el tiempo total de inmovilidad de manera significativa ($p < 0.01$). El tratamiento con la dosis alta de CMI (5 mg/kg/día), provocó una muy discreta disminución del tiempo total de inmovilidad, seguida de un rebote en el periodo posterior, es decir ya sin tratamiento. De hecho, el promedio encontrado en este periodo de postratamiento (POST2) fue el más elevado dentro de este grupo. (Figura 2)

Para los grupos de hembras sham control y lesionadas. los tratamientos produjeron cambios del tiempo total de inmovilidad de manera significativa. Para el grupo de hembras sham control (F 5,95=5.495, $p < 0.0001$) la administración la CMI-2.5 no tuvo efectos sobre el tiempo total de inmovilidad, sólo la administración de CMI-5.0 produjo una tendencia a disminuir el tiempo total de inmovilidad con respecto a la administración de CMI-2.5 y al registro POST1. Esta tendencia de disminución del tiempo total de inmovilidad se mantuvo durante el registro POST2. En tanto que en este mismo grupo de hembras sham control la aplicación del ECS produjo una disminución significativa ($p < 0.01$) del tiempo total de inmovilidad con respecto al registro control y a los tratamientos de clorimipramina.

En el grupo de hembras lesionadas (F 5,115=3.317, $p < 0.008$) los tratamientos de CMI-2.5, CMI-5.0, así como los registros POST1 y POST2 produjeron una tendencia no significativa a disminuir el tiempo total de inmovilidad con respecto al registro control. La aplicación del ECS produjo en este grupo de hembras lesionadas una disminución significativa del tiempo total de inmovilidad con respecto al registro control y a los tratamientos de clorimipramina ($p < 0.01$).

Para concluir este apartado mencionaremos que se observó en el análisis entre grupos (sensibilidad a los tratamientos), que

las hembras, independientemente de la presencia o ausencia de lesión, fueron más sensibles al tratamiento con la dosis alta de CMI (5 mg/kg/día) alcanzando la significancia las hembras sham control y las hembras lesión solo en el registro POST2. En tanto que el ECS fue el tratamiento más eficaz para disminuir el tiempo total de inmovilidad en los grupos machos lesión, hembras sham control y hembras lesión. Con esto se destaca una vez más que los machos sham control no respondieron a tratamiento alguno, incluido el ECS.



	CTRL	CMI-2.5	POST1	CMI-5.0	POST2	ECS
MACHOS SHAM CTRL	91.75 ±10.49	117.21 ±11.50	110.31 ± 9.87	124.90 ±11.44	141.81 ±15.94	96.49 ±14.19
MACHOS LESION	111.07 ±10.54	112.93 ±11.41	103.92 ±11.68	104.79 ±16.50	139.65 ±11.20	27.32 ^a ± 2.00
HEMBRAS SHAM CTRL	71.71 ± 9.93	79.99 ± 7.81	64.22 ± 9.36	44.40 ^a ± 7.71	45.03 ^a ± 9.24	13.50 ^a ± 4.29
HEMBRAS LESION	76.58 ± 8.70	53.46 ± 8.03	63.13 ± 9.25	56.56 ±19.29	42.16 ^a ±13.72	13.90 ^a ± 4.28

FIGURA 2. Tiempo total de inmovilidad durante la prueba de cinco minutos de duración. Esta variable disminuyó significativamente en ambos grupos de hembras: sham control y lesionadas tratadas con CMI y ECS. El ECS también disminuyó el tiempo total de inmovilidad en los machos lesionados. El grupo de machos sham control no modificaron el tiempo total de inmovilidad con los tratamientos. El ECS acordó en todos los grupos el tiempo total de inmovilidad con respecto al grupo machos sham control. Significancias: igual a la fig 1

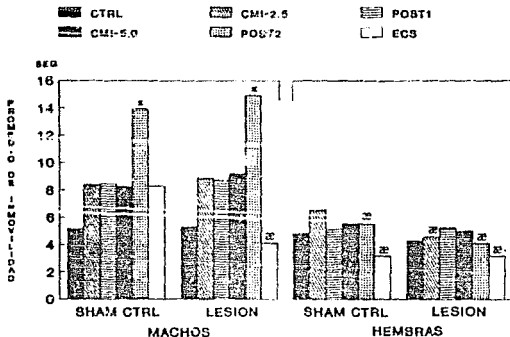
3. Promedio del tiempo de inmovilidad.

El promedio del tiempo de inmovilidad en el grupo de machos sham control osciló en lo general de manera significativa ($F_{5,124}=6.026$, $p < 0.0001$). Se pudo observar un aumento de la duración promedio del tiempo de inmovilidad producido por los tratamientos. Sin embargo solamente el aumento encontrado en el período posterior al tratamiento con CMI-5.0 (POST2), alcanzó el nivel de significancia ($p < 0.01$). Este fenómeno se reprodujo en los machos lesionados cuyo análisis estadístico mostró diferencias significativas ($F_{5,112}=7.014$ $p < 0.0001$), y nuevamente el aumento de la duración promedio asociado al postratamiento con CMI-5.0 (POST2), alcanzó el nivel de significancia a $p < 0.01$. Además la aplicación del ECS tendió a disminuir el promedio del tiempo de inmovilidad con respecto al registro control.

En ambos grupos de hembras, no se encontraron variaciones significativas en cuanto a la duración promedio de inmovilidad con respecto a su registro control.

El análisis estadístico entre grupos, mostró que las hembras lesionadas fue el grupo más sensible a la administración de la dosis baja de CMI (2.5 mg/kg/día) al disminuir el promedio del tiempo de inmovilidad. Ambos grupos de hembras mostraron también una mayor sensibilidad en el registro posterior a la

administración de CMI-5.0 (POST2) Esto demuestra que las hembras fueron más sensibles que los machos a los tratamientos farmacológicos. También se observó que el grupo de machos lesionados y ambos grupos de hembras, fueron más sensibles a la aplicación del ECS para disminuir el promedio del tiempo de inmovilidad (fig.3).



	CTRL	CMI-2.5	POST1	CMI-5.0	POST2	ECS
MACHOS SHAM CTRL	5.17 ± 0.47	8.38 ± 0.91	8.49 ± 1.15	8.26 ± 0.81	13.92* ± 2.07	8.28 ± 1.21
MACHOS LESION	5.30 ± 0.43	8.92 ± 0.92	8.71 ± 1.05	9.19 ± 1.89	14.91* ± 2.34	4.11x ± 0.17
HEMBRAS SHAM CTRL	4.84 ± 0.72	6.56 ± 1.35	5.14 ± 0.64	5.54 ± 1.35	5.55x ± 1.32	3.15x ± 0.58
HEMBRAS LESION	4.28 ± 0.47	4.59x ± 1.17	5.25 ± 1.61	5.00 ± 1.61	4.11x ± 1.06	3.17x ± 0.84

FIGURA 3. Duración promedio del tiempo de inmovilidad. En todos los tratamientos los grupos de hembras, independientemente de haber sido lesionadas o no, mostraron valores promedios de inmovilidad inferiores a los machos. Además en los machos la suspensión de CMI-5.0 fue seguida de un fenómeno de rebote en POST2. Adicionalmente las hembras sham ctrl y las lesionadas, fueron los grupos más sensibles a los tratamientos farmacológicos. El ECS no afectó la ejecución de la prueba en el grupo de machos sham ctrl. Significancias: iguales a la fig. 1

4. Latencia al primer periodo de inmovilidad.

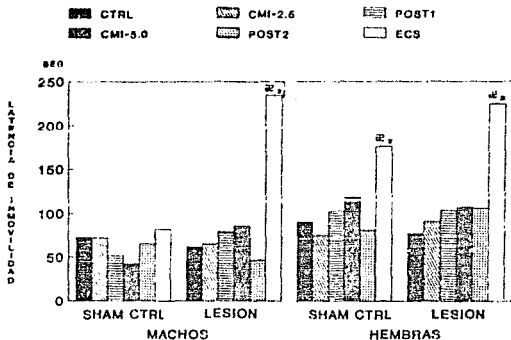
En la figura 4 podemos observar que el grupo de machos sham control, no mostró ningún cambio significativo de la latencia al primer periodo de inmovilidad ($F 5,124=1.037$, NS).

Por otro lado, en el grupo de machos lesionados, aparecieron oscilaciones significativas de la latencia de aparición del primer periodo de inmovilidad ($F 5,112=16.845$, $p < 0.0001$). Sin embargo, únicamente el ECS alargó de manera significativa esta variable a $p < 0.01$; en este mismo grupo de machos lesión, la única tendencia no significativa de interés consistió en una disminución de la latencia en el registro posterior a la administración de CMI-5.0 (POST2).

Este esquema de cambios se reprodujo en los grupos de hembras sham control ($F 5,95=3.729$, $p < 0.004$) y en el de hembras lesionadas ($F 5,115=6.466$, $p < 0.0001$). Pero también de manera análoga, los cambios significativos se establecieron únicamente bajo el tratamiento con el ECS.

Finalmente, en el análisis entre grupos (sensibilidad a los tratamientos), se observó que ambos grupos de hembras fueron más sensibles a los tratamientos farmacológicos que los grupos de machos al incrementar la latencia al primer periodo de

inmovilidad, pero no alcanzaron una significancia estadística. Sin embargo, el ECS fue el único tratamiento en el que aparecieron diferencias significativas, a expensas de un mayor alargamiento de la latencia de aparición del primer periodo de inmovilidad en el grupo de machos lesión y en ambos grupos de hembras. (Fig. 4).



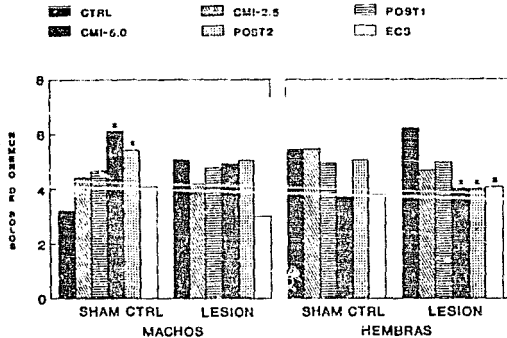
	CTRL	CMI-2.5	POST1	CMI-5.0	POST2	ECS
MACHOS SHAM CTRL						
	72.97 ±13.16	71.65 ±12.32	51.20 ±11.31	42.18 ± 7.27	35.01 ±13.27	81.94 ±24.55
MACHOS LESION						
	61.56 ±10.23	65.19 ±10.08	79.09 ±13.32	85.68 ±17.02	46.65 ±10.45	234.60* ±26.17
HEMRAS SHAM CTRL						
	90.46 ±13.32	75.11 ±14.07	102.73 ±16.32	118.33 ±15.18	81.13 ±12.04	176.22* ±28.98
HEMRAS LESION						
	77.14 ±11.02	90.78 ±12.84	103.33 ±14.05	107.23 ±31.00	105.97 ±29.56	224.72* ±25.41

FIGURA 4. Latencia al primer periodo de inmovilidad. En general todos los tratamientos tendieron a aumentar la latencia del primer periodo de inmovilidad. Sin embargo, en ambos grupos de hembras y solamente en los machos lesionados, solo se alcanzó el criterio de significancia con el ECS. Los machos del grupo sham control no respondieron al ECS a respecto de los demás grupos del estudio. Significancias: igual a la fig. 1

5. Número de Bolos Fecales.

Los únicos grupo que mostraron diferencias significativas en la emisión de bolos fecales en relación a los diversos tratamientos, fueron el grupo de machos sham control (F 5,123=3.757, $p < 0.003$) y el grupo de hembras lesionadas (F 5,115=2.528, $p < 0.03$). El grupo de machos sham control, cuando fue sometido al tratamiento con la dosis alta de CMI (5 mg/kg/día), aumentó de forma significativa la emisión de bolos fecales ($p < 0.01$), manteniéndose este aumento en el registro posterior a este tratamiento (POST2).

Mientras que el grupo de hembras lesionadas mostraron una disminución de la emisión de bolos fecales por la administración de la dosis alta de CMI (5 mg/kg/día) y durante el registro posterior a este tratamiento. Así mismo, esta disminución también se observó con la aplicación del ECS, sin embargo estas disminuciones no alcanzaron la significancia prefijada, pero fueron significativas a $p < 0.05$ con la prueba de Duncan (Fig. 5).



	CTRL	CMI-2.5	POST1	CMI-5.0	POST2	ECS
MACHOS SHAM CTRL						
	3.19 ± 0.41	4.42 ± 0.42	4.67 ± 0.42	6.12* ± 0.76	5.42* ± 0.70	4.08 ± 0.67
MACHOS LESION						
	5.08 ± 0.65	4.19 ± 0.54	4.79 ± 0.54	4.93 ± 0.50	5.05 ± 0.45	3.00 ± 0.73
HEMBRAS SHAM CTRL						
	5.45 ± 0.52	5.47 ± 0.65	4.95 ± 0.53	3.69 ± 0.81	5.07 ± 0.59	3.80 ± 0.66
HEMBRAS LESION						
	6.22 ± 0.48	4.70 ± 0.42	5.00 ± 0.47	4.00* ± 0.92	4.00* ± 0.66	4.09* ± 0.65

FIGURA 5. Número de bolos fecales. Solamente el grupo de machos sin lesión aumentó la emisión de bolos fecales cuando fueron sometidos a tratamiento con la dosis alta de CMI, efecto que perduró una vez suspendido el tratamiento. Las hembras lesionadas disminuyeron la emisión de bolos fecales con CMI-5.0, POST2 y con el ECS. Significancias: igual a la fig. 1

Síntesis de resultados.

En nuestro grupo de trabajo se ha encontrado que una forma de resumir en un sólo valor las variables medidas en la prueba de nado, es por medio de la obtención de un coeficiente de correlación entre el número de periodos de inmovilidad, el tiempo total de inmovilidad y la latencia al primer periodo de inmovilidad. Este coeficiente lo hemos llamado coeficiente de inmovilidad y denominado con la letra griega epsilon (ϵ), el cual se puede obtener con la siguiente fórmula:

$$\epsilon = (DP/Lat) 100$$

en donde DP = duración promedio de inmovilidad, este es el cociente de la división del tiempo total de inmovilidad sobre el número de periodos de inmovilidad.

Lat = latencia al primer periodo de inmovilidad
100 = K

Este valor de ϵ nos indica entonces el grado de inmovilidad que presenta el animal, pero considerando la duración promedio y la latencia al primer periodo de inmovilidad.

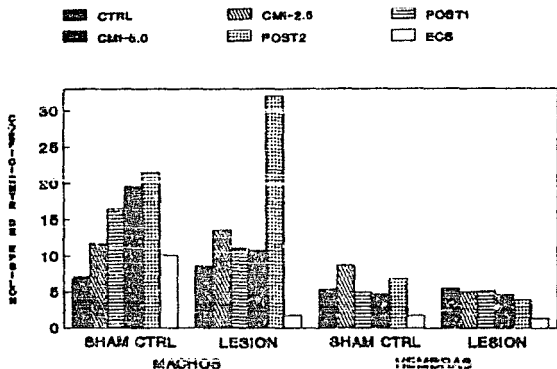
Podemos observar en la figura 6 que durante el registro control, el grupo de machos sham control y lesionados mostraron un valor de ϵ superior al correspondiente valor de ϵ de los grupos de hembras sham control y lesionadas. Lo cual indicaría que los machos independientemente de la cirugía mostraron una mayor inmovilidad que las hembras.

Se pudieron observar diferencias entre los grupos a respecto de los tratamientos administrados con una significancia de $p < 0.005$ (Friedman).

Con la administración de CMI-2.5, el grupo de hembras lesionadas fueron las únicas que no aumentaron la inmovilidad, como lo hicieron los demás grupos. Inclusive, el aumento encontrado en ambos grupos de machos se mantuvo en el registro postratamiento de la dosis baja de CMI (2.5 mg/kg/día). Además, en ambos grupos de machos, la dosis alta de CMI (5 mg/kg/día) acentuó la inmovilidad de la dosis baja de CMI.

En ambos grupos de hembras el coeficiente disminuyó con la dosis alta de CMI. Es decir apareció una respuesta a esta dosis alta de CMI. Conviene mencionar que en el grupo de hembras sham control la administración de la dosis alta de CMI, fue seguida de un cierto rebote en el registro postratamiento de esta dosis, el cual había sido muy

ostensible en los grupos de machos. En cambio en el grupo de hembras lesionadas, la disminución de la inmovilidad evaluada por el coeficiente ϵ se mantuvo en el registro postratamiento de CMI-S.O. Para finalizar, con excepción del grupo de machos sham control el ECS fue el tratamiento más eficaz para reducir el coeficiente ϵ (Figura 6.)



	CTRL	CMI-2.5	POST1	CMI-5.0	POST2	ECS
MACHOS SHAM CTRL	7.09	11.69	16.48	19.58	21.41	10.10
MACHOS LESION	8.60	13.54	11.01	10.72	31.96	1.75
HEMBRAS SHAM CTRL	5.35	8.73	5.00	4.68	6.84	1.78
HEMBRAS LESION	5.54	5.05	5.08	4.66	3.88	1.41

FIGURA 6. Coeficiente e (Duración promedio de inmovilidad/Latencia del primer periodo X 100). En el grupo de machos sham ctrl todos los tratamientos parecieron aumentar la inmovilidad. En los machos lesionados los tratamientos farmacológicos tambien la aumentaron, apareció un cierto efecto de rebote después del tratamiento con CMI-5.0. En las hembras sham ctrl la CMI-2.5 aumentó la inmovilidad, pero se recuperó después de este tratamiento la CMI-2.5 disminuyó la inmovilidad y hubo un rebote al suspender el tratamiento. En las hembras lesionadas, se encontró un efecto claro y perdurable de la dosis de CMI-5.0. Con excepción del grupo machos sham ctrl, el ECS fue el tratamiento más eficaz. Las diferencias globales entre grupos a respecto de los tratamientos fue significativa a p < 0.005 (Friedman).

DISCUSION

Para explicar las causas de la aparición de la depresión y conocer el mecanismo de acción de fármacos antidepressivos, se han diseñado un gran número de modelos de depresión en animales de laboratorio. Sin embargo, ninguno cumple satisfactoriamente con los rasgos de la depresión humana, ya que la mayoría representan una sobresimplificación de una enfermedad altamente compleja. La depresión es una enfermedad heterogénea debido a que los AD no son igualmente efectivos en todos los pacientes, por esto que es extremadamente difícil validar un modelo animal de depresión. Sin embargo la prueba de nado forzado (Porsolt, et al., 1977), ha sido el modelo animal más empleado para detectar, diferenciar y conocer las acciones de fármacos AD, pero no lo es para ensayar los síntomas de una depresión humana (Borsini et al., 1988). Esto sugiere que debe hacerse por separado el estudio de la depresión y el del mecanismo de acción de las terapias AD.

En la prueba de nado forzado se cuenta el tiempo total en que el animal permanece inmóvil en un estanque con agua durante 5 min. Esta inmovilidad se ha interpretado como el reflejo de una desesperanza (Porsolt, et al., 1978a), o bien como un estado de incremento de miedo o ansiedad (Abel et al., 1990). Por el

contrario otros autores, han interpretado a la inmovilidad como una respuesta de adaptación al estrés (Hawkins et al., 1978). Porsolt y Jalfre han respondido a estas observaciones indicando que "las ratas si se adaptan a la situación de estrés, pero esto no excluye a priori la posibilidad de que los animales puedan al mismo tiempo también sentir o estar deprimidos" (Hawkins et al., 1978).

Willner (1984) realizó un estudio para la validación de los modelos de depresión y concluyó que el modelo de nado forzado contiene una "validez constructiva" debido a que la "conducta desesperada", reflejada en la inmovilidad, no representa una hipoactividad generalizada, más bien es una incapacidad o renuncia para mantener el esfuerzo de intentar escapar. Esto es una actitud muy parecida a la de los sujetos deprimidos, los cuales muestran su más pronunciado empeoramiento psicomotor en las pruebas en las cuales requieren de un esfuerzo.

En la prueba de nado forzado se han ensayado fármacos con acción antidepressiva, pero se ha encontrado que los fármacos que actúan principalmente sobre la serotonina cerebral no producen un efecto claro en la prueba de nado forzado. Por ejemplo la CMI, un inhibidor de la recaptura de la serotonina, administrada de manera aguda y crónica a una dosis de 10 mg/kg de peso, no produce efectos sobre el tiempo de inmovilidad en las ratas (Porsolt et

al., 1979; Kawashima et al., 1986; Teruel et al., 1989). Pero esta misma droga a una dosis de 10 y 20 mg/kg administrada de manera aguda, disminuye la duración de inmovilidad en la prueba de nado adaptada para ratones (Eschaliier et al., 1987; Nomura et al., 1982).

También se ha reportado que diferentes cepas de rata, responden de forma diferente a la prueba de nado forzado. Las cepas de rata Wistar Kyoto (Wky) y Sprague-Dawley son más sensibles a la prueba de nado forzado que, por ejemplo las de la cepa Wistar (Porsolt et al., 1978; Pare, 1989).

Estos datos en su conjunto permiten suponer cierta especificidad de la prueba. En la presente tesis la administración de CMI no produjo una disminución del tiempo de inmovilidad en el grupo de machos sham control. Sin embargo en los grupos de machos lesionados en edad temprana del Área septal, la CMI tendió a disminuir el tiempo total de inmovilidad, principalmente con la dosis de 5 mg/kg.

La variable que se mide en la prueba de nado forzado es el tiempo total de inmovilidad, sin embargo en la presente tesis pudimos observar que es posible medir otras variables durante los 5 min de la prueba de nado. Estas variables fueron: el número de periodos de inmovilidad, el promedio de inmovilidad, la latencia

al primer periodo de inmovilidad y el número de bolos fecales emitidos durante la prueba. Consideramos que estas mediciones en la prueba de nado forzado, enriquecen el conocimiento de la acción de los fármacos AD, ya que la CMI no afectó de manera significativa el tiempo total de inmovilidad en los machos, pero si produjo una disminución del número de periodos de inmovilidad con respecto al registro control. Esto nos podría indicar de alguna forma los efectos que pudiera tener la CMI sobre la prueba de nado forzado.

Las diferencias anatomofuncionales de por lo menos las estructuras hipotalámicas y algunas límbicas entre sexos, han sido ampliamente documentadas (Larriva Sahd, 1989). Hay datos que indican que los niveles de 5-HT en las hembras es distinto de los machos y, esta diferencia puede estar correlacionada con una diferencia sexual del cerebro (Lodosky et al., 1970). En nuestros datos encontramos que la CMI produjo efectos favorables en las hembras, principalmente en las hembras lesionadas. Esto indicaría que la prueba de nado forzado es sensible a fármacos con acción en el sistema serotoninérgico, cuando se trabaja con hembras.

Se ha encontrado que la lesión del área septal en ratas en edad adulta, produce placidez y sumisión en los animales, así como reducción en la dominancia social y de la actividad locomotora, irritabilidad, cambios en la reacción hacia estímulos nuevos o

bién parecen menos motivadas en tareas de conducta operante (Issacson, 1982). En nuestro estudio se pudo observar que, durante el registro control, los grupos lesionados presentaron un mayor tiempo de inmovilidad así como un mayor número de periodos de inmovilidad y emisión de bolos fecales y el coeficiente ϵ mostró un mayor grado de inmovilidad. Cuando estos animales lesionados fueron tratados con CMI y electrochoque, disminuyeron sus tiempos y periodos de inmovilidad, principalmente con ECS. Llama la atención el hecho de que los animales lesionados fueron más sensibles a los tratamientos administrados. Esta sensibilidad incrementada puede ser explicada en términos de reinnervación y en cuanto a los procesos de plasticidad.

El sistema serotoninérgico es susceptible de una hiperinnervación cuando han ocurrido lesiones perinatales, lo que produce respuestas exageradas a por lo menos la administración de triptofano (Pranzateli et al., 1989). Más aun, la simple manipulación de ratas de laboratorio puede producir un aumento de la densidad de las espinas dendríticas (Horner et al., 1991), mientras que dentro del lapso de minutos de activación electrofisiológica, (potenciación posttetánica) es posible inducir la formación de nuevas sinápsis (Chang et al., 1984). Por otro lado, en el hipocampo, el número y la morfología de las sinápsis pueden ser modificadas mediante acciones sostenidas aunque ejercidas por tiempos relativamente breves (Petit et al., 1989).

También las acciones de los AD se incluyen las propiedades plásticas del sistema nervioso. La infusión continua de dos AD, la maprotilina y la desmetilimipramina produce regeneración de axones NE en la corteza frontal de ratas que previamente habían sido lesionadas (Nakamura, 1990). Por supuesto que estas suposiciones debieran ser corroboradas mediante estudios histológicos.

Las técnicas histológicas en nuestro estudio, no permitieron determinar grandes diferencias entre los grupos de animales estudiados. Sin embargo, la simple penetración del electrodo en los grupos sham control produjo un área de despoblación neuronal, pero de menor amplitud que la encontrada en los animales lesionados. En otras palabras, nuestros animales controles también tenían una lesión septal, pero la diferencia con los grupos lesionados fue en cuanto al tamaño de la lesión. Llamó la atención el hecho de que no fue posible detectar la ausencia de núcleos septales en los grupos de lesión. Los hallazgos pueden resumirse en que se observó un área general reducida del septum e hipocampo, lo que daba el aspecto de dilatación de los ventrículos laterales y acueducto de Silvio. Más bien lo que ocurrió es que al menos estas dos estructuras se apreciaron hipotróficas. Tal vez un estudio posterior debiera incluir técnicas de marcaje anterógrado y retrógrado, con lo que se podría dar cuenta de procesos de reinnervación, lo cual explicaría con mayor precisión

varios de los resultados obtenidos.

El grupo de machos sham control, mostró un mayor número de emisión de bolos fecales al ser sometido al tratamiento con la dosis alta de CMI (5.0mg/kg/día/28 días). Se acepta que la emisión de bolos fecales evalúa ansiedad, sin embargo, es dudoso que tenga algún significado funcional la diferencia de 1 bolo por prueba, como se dió en nuestros grupos. Por ello, este resultado se descarta como indicador de mayor ansiedad asociada a la CMI y en cambio se supone que se trate de un efecto colateral del fármaco, sin más significado para el estudio.

La 5-HT se ha involucrado en diversas psicopatologías, como la ansiedad, los ataques de pánico, la depresión, la esquizofrenia, el alcoholismo, la migraña, algunas alteraciones de la función sexual y en la enfermedad de Alzheimer (Murphy, 1990). Las neuronas 5-HT poseen una difusión extremadamente rica en el sistema nervioso, lo que, junto con otras características las convierte en sistemas ideales de modulación (Maeda et al., 1989). El septum es un sitio en que se encuentran receptores a serotonina, a nivel posináptico y de tipo 5-HT_{1A} (Vergé et al., 1986). En general, los receptores 5-HT_{1A} se encuentran en el elemento posináptico, mientras que los autoreceptores se identifican como del tipo 5-HT_{1B} (Murphy et al., 1990, 1989). Se ha diseñado un paradigma para el estudio de las acciones de los AD

sobre la transmisión 5-HT: (a) estudio del disparo de la neurona presináptica y sensibilidad del autoreceptor (agonistas sistémicos o iontoforésis). (b) análisis del efecto de la estimulación de la vía en el disparo de la neurona posináptica y responsividad del autoreceptor y, (c) estudio de la responsividad de la neurona posináptica a la aplicación iontoforética de 5-HT (Blier et al., 1987). Se trata entonces de un modelo complementario a los estudios conductuales.

La CMI es un antidepresivo eficaz clínicamente (Faravelli et al., 1987, Zohar y col., 1987). En cuanto a los estudios de su farmacocinética, el metabolito de la CMI, la desmetilimipramina parece tener ciertas acciones farmacológicas (Dencker y col., 1979, Gex-Fabry y cols., 1990) Esta inferencia se apoya a su vez en la observación de que los niveles plasmáticos de este metabolito requieren de tres semanas (el tiempo de acción clínica del fármaco) para alcanzar niveles estables (Luscombe, 1979).

En animales de laboratorio se ha observado que la CMI es eficaz para reducir la inmovilidad en la prueba nado forzado en ratas sometidas previamente a situaciones de estrés crónico (García-Marquez et al., 1987), mientras que aumenta la actividad del receptor 5-HT en ratas en dosis tan bajas como 1 mg/kg en la rata (Meek et al., 1970) y es eficaz en algunas pruebas conductuales en ratón, a dosis de 2 mg/kg, tal vez por que esta

dosis tiene la capacidad de actuar sobre los receptores 5-HT_{1B} (Frances et al., 1989). Sin embargo, en ratas sanas, de sexo masculino, la CMI carece de acciones en la prueba de nado forzado (Fernández-Teruel et al., 1989).

La administración crónica de AD tricíclicos como la CMI y la imipramina a dosis de 5 mg/kg, producen un aumento de la sensibilidad de las neuronas postsinápticas 5-HT del cuerpo geniculado lateral y del hipocampo (CA3) (De Montigny, 1978); con este trabajo se sugirió que en la depresión podría haber un defecto en la modulación de la sensibilidad del receptor 5-HT posináptico. También se ha encontrado que la administración crónica de CMI en ratas, produce un incremento de la frecuencia de disparo de las células del núcleo septal lateral, las cuales reciben principalmente inervación 5-HT (Contreras et al., 1990a).

Estas observaciones indican dos aspectos de importancia para nuestro estudio. En primer lugar, que la dosis de CMI que resultó efectiva en los animales lesionados, fue la de 5 mg/kg de peso, lo que de acuerdo a los datos expuestos en los párrafos anteriores, nos hace suponer que actuó sobre otros sistemas además del 5-HT. En segundo, sobre la conveniencia de que en estudios experimentales de las acciones de los AD siempre deba incluirse un grupo de hembras.

En cuanto al ECS, se trata de un tratamiento de amplio uso (Thompson et al., 1987) que está normado clínicamente (Johnson et al., 1989; Blaine et al., 1986). El ECS es un tratamiento de breve instauración (Rich et al., 1985; Price y cols., 1978) y se le considera mejor antidepresivo que los farmacológicos aunque posee bien identificadas acciones colaterales. Entre las más importantes están las acciones sobre la memoria (Kramer et al., 1977). Sin embargo es el tratamiento de mejor elección ante el riesgo de suicidio (Ives et al., 1989), Fawcett et al., 1986), todo lo cual justifica el estudio de sus acciones.

El ECS parece tener acciones sobre las funciones dopaminérgicas (Chiodo et al., 1980; Plaznik et al., 1987; Klímek et al., 1987; De Montis et al., 1990), y GABAérgicas (Lloyd et al., 1985). El ECS establece acciones sobre la neurotransmisión ligada a proteína-G adenilato ciclasa, como lo hacen otros AD, pero en un tiempo menor (Ozawa y cols., 1991) y, se ha encontrado recientemente (Heal et al., 1991) que la sibutramina es capaz de remedar estas acciones de corta latencia. Algunos AD incluido el ECS producen regulación hacia abajo de los B-adrenoreceptores, pero estas acciones involucran a los receptores 5-HT₂ y en especial el ECS afecta la neurotransmisión GABAérgica (Green, 1987).

En cuanto a su selectividad el ECS aumenta la sensibilidad de las neuronas 5-HT a las acciones precisamente de la serotonina.

Estas acciones no aparecen con otros sistemas de neurotransmisión como la NE o el GABA (de Montigny, 1984). El ECS regula hacia arriba el receptor 5-HT_{1A} y reduce el ligado específico al receptor 5-HT₂, sin embargo carece de acciones sobre el metabolismo del neurotransmisor (Nowak et al., 1991). El ECS parece tener acciones preferenciales por los α_1 -adrenoceptores, los cuales regulan hacia arriba con eficacia después de unas cuantas sesiones (Stockmeier et al., 1987).

Los resultados obtenidos en el presente trabajo, mostraron que el electrochoque fue el mejor tratamiento para disminuir el número de periodos de inmovilidad y el tiempo total de inmovilidad, así como aumentar la latencia al primer periodo de inmovilidad. Lo cual significa que el electrochoque mejoró la ejecución de la prueba de nado forzado.

Fue posible observar que, en los grupos de animales estudiados, los tratamientos de CMI y de ECS, produjeron una disminución significativa del número de periodos de inmovilidad y, el tiempo total de inmovilidad no pareció afectarse más que con la aplicación del ECS. En consecuencia, el promedio de inmovilidad tendió a aumentar con los tratamientos de CMI y a disminuir con la aplicación del ECS. Esto puede indicar que en general los cuatro grupos de animales empleados en este estudio, los tratamientos con CMI produjeron un aumento de sus tiempos promedios de inmovilidad.

pero a su vez disminuyeron el número de periodos y, por lo tanto no modificaron el tiempo total de inmovilidad.

Sin tomar en cuenta la variable sexo, ni la variable tratamientos, se pudo observar que en las variables medidas en la prueba de nado, no mostraron diferencias significativas al comparar el grupo sham control contra el grupo lesión. Solo se pudo observar que la latencia al primer período de inmovilidad fue mayor en los grupos de animales lesionados en comparación con el grupo de animales sham control.

Vogel y col. (1988) plantearon que la CMI administrada neonatalmente en ratas, conduce a una serie de alteraciones conductuales en la etapa adulta de estas ratas que son semejantes a la conducta depresiva de sujetos humanos. La administración de CMI causa un incremento en la disposición de serotonina en la terminal sináptica y, tal incremento en la infancia puede llevar más adelante a un decremento compensatorio en la sensibilidad del receptor posináptico y/o reducir la disposición de serotonina. Se ha sugerido este modelo como ideal de una depresión endógena, ya que las anomalías conductuales de los animales, se presentan de forma gradual e insidiosa sin eventos precipitantes como sucede en otros modelos en los cuales se someten a los animales en situaciones de estrés incontrolable (Vogel et al. 1990); siendo estos modelos ideales como modelos de depresión reactiva.

En otros trabajos se ha estudiado las modificaciones que realizan los AD sobre los diversos subtipos de receptores. ya que es de esperarse que si aumentamos o disminuimos la cantidad de neurotransmisor en el espacio sináptico, encontramos varias respuestas compensatorias o de retroalimentación de los autoreceptores presinápticos, receptores posinápticos o de la enzima adenilciclasa que puede estar ligada a algunos receptores.

En conclusión. La ejecución de la prueba de nado forzado está ligada al sexo de los animales, siendo mejor ejecutada por las hembras. La lesión perinatal de los núcleos septales laterales sensibiliza a los animales a los tratamientos de CMI y ECS, pero particularmente a las hembras. Dadas estas características se trata de un modelo de depresión endógena de rasgos orgánicos. Ya que existe una lesión, se afecta más el sexo femenino y la respuesta a los tratamientos es escasa en los de sexo masculino, lo que tal vez se relacione con la mayor incidencia de suicidio en el sexo masculino. Es posible que esta sensibilidad relativamente menor en los machos se relacione con fallas terapéuticas. Es indudable entonces que diversos procesos de plasticidad, fueron los que permitieron los cambios antes mencionados, para los cuales se requieren otro tipo de estudios.

APENDICE I.

MODELOS DE DEPRESION EN ANIMALES.

En los últimos años las hipótesis planteadas para explicar el mecanismo de acción de los fármacos antidepresivos y las causas de la depresión endógena, han sido estudiadas empleando modelos de depresión en animales de laboratorio. Algunos de estos modelos fueron creados años atrás, sin embargo han sido reexaminados debido a los avances que en los últimos años ha habido en investigaciones bioquímicas y electrofisiológicas del sistema nervioso central. A continuación se enlistan los modelos de depresión que más se han empleado.

1. Modelo de reserpina.

Este modelo tuvo sus bases sobre las observaciones de los pacientes hipertensos tratados con reserpina, quienes desarrollan una depresión de tal severidad que en no pocas ocasiones obliga a retirar el tratamiento. La administración de reserpina produce el vaciamiento de dopamina (DA), noradrenalina y de serotonina a partir de las vesículas sinápticas que contienen estos neurotransmisores. Entonces el efecto primario de la reserpina consiste en un aumento exagerado de las acciones de estos neurotransmisores, seguido de la ausencia de sus acciones, ya que

han sido "depletados" de sus respectivas terminales presinápticas. Por otro lado, los AD revierten el estado deprimido de los pacientes a la vez que promueven las acciones de las aminas biógenas. La administración de reserpina en animales de laboratorio fué uno de los primeros modelos para producir depresión experimental. Actualmente este modelo se ha empleado de manera reducida, ya que no es útil para estudiar aquellos AD diferentes a los tricíclicos e inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO's) (Van Riezen, 1972). Además, los efectos conductuales producidos por la reserpina son antagonizados por otras drogas como la LSD (Grabowska, 1974) o estimulantes, en fin sustancias que no son AD (Sigg, 1965).

2. Modelo de autoestimulación.

Olds y col. (1954) notaron que al colocar electrodos en la región septal y en el haz medial del cerebro anterior en ratas y, que libremente podían -apretando una palanca- aplicarse estímulos eléctricos en las regiones implantadas, se producía un fenómeno de autoestimulación intracraneal. A estas zonas se les llamó "centros de placer". Se asume que el factor que produce la depresión es la incapacidad para experimentar placer (Klein, 1974) y se ha encontrado que la administración de reserpina o amfetamina produce una disminución en la frecuencia de autoestimulación del haz medial del cerebro anterior (Leith, et al., 1981; Kokkinidis et al.,

1980), en tanto que la administración de imipramina o amitriptilina restauran los efectos producidos por la reserpina (Kokkinidis et al., 1980).

3. Lesión del bulbo olfatorio.

Los animales con extirpación del bulbo olfatorio presentan conductas semejantes a las de los pacientes deprimidos. Estas conductas involucran trastornos de sueño, anomalías en la conducta sexual, deficiencias en tareas de aprendizaje, anomalías neuroquímicas y en el sistema pituitario-adrenal, hiperactividad y nivel elevado de corticosterona. Estos rasgos son revertidos con tratamientos AD como sucede en los pacientes deprimidos (Tyffany et al., 1979). Además, estas anomalías conductuales no son observadas cuando a los animales se les destruye las células receptoras olfativas, la cual les produce anosmia (Cain, 1974). Por las características que presenta este modelo se ha considerado que representa un subgrupo específico de depresión, correspondiente a la depresión endógena con agitación psicomotora (Willner, 1984).

4. Modelo de separación de monos.

Este modelo fue creado y estudiado por Harlow en 1958, quien empleó crías de monos macacos Rhesus. Cuando estas crías eran separadas de sus madres, presentaban conductas muy semejantes a las

depresión anaclítica de infantes humanos. Se ha encontrado que estas alteraciones conductuales son mejoradas con fármacos AD como la desimipramina (Hrdina et al., 1979).

5. Modelo de la suspensión de la cola en ratón.

Cuando un ratón es suspendido en el aire tomándolo por la cola muestra períodos alternativos de agitación e inmovilidad. La prueba dura seis minutos y mide la "desesperanza" que se le produce al ratón en el momento que es suspendido en el aire. Las bases teóricas son muy semejantes al modelo de nado forzado, que ya se describió en la introducción del presente trabajo. Se ha encontrado que en este modelo, la administración de fármacos AD disminuyen de manera significativa la inmovilidad o bien aumentan los intentos de escape (Steru et al., 1985). Este mismo modelo se ha utilizado para la discriminación de fármacos AD, incluso de manera automatizada (Porsolt et al., 1987).

6. Administración neonatal de clorimipramina.

La administración subcutánea de clorimipramina a ratas de 8 a 21 días de edad durante 14 días, se asocia, cuando los animales son estudiados a la edad de tres meses, con la presencia de conductas semejantes a la depresión humana, como es la disminución de la actividad sexual, hiperactividad en campo abierto y alto

porcentaje de sueño REM (fase de movimientos oculares rápidos) con acortamiento al primer periodo de sueño REM. Estas conductas se presentan de manera insidiosa y si se les produce privación de REM, el rebote de recuperación es anormal (Vogel et al., 1990a; 1990b; 1988).

Este modelo está basado en los trabajos de Mirmiran y col. (1981) quienes estudiaron el desarrollo ontogenético del sueño REM. Ellos propusieron que el sueño REM neonatal es importante en el desarrollo de conductas "normales" en edad adulta; así, estos autores privaron de sueño REM a pupas de rata y observaron la presencia de conductas "anormales" a la edad adulta. La privación se realizó con la administración de clorimipramina que es un fuerte supresor de REM.

7. Desesperanza aprendida ("learned Helplessness").

El modelo de desesperanza aprendida fué diseñado por primera vez en perros por Seligman y col. (1967). Consiste en colocar al animal en una situación de estres incontrolable (electrochoque) e inevitable, posteriormente el animal es sometido a aprender a evitar el estímulo aversivo, pero se ha encontrado que el animal muestra un retardo en el aprendizaje o no intenta aprender. Algunos autores como Miller y col. (1977) consideran que este modelo es útil para entender la depresión reactiva. Este mismo

autor menciona que los efectos conductuales son muy semejantes a los de la depresión en humanos en dos aspectos: el primero es que tanto los animales como los humanos se vuelven pasivos y son lentos para iniciar una respuesta útil para aliviar el trauma y, segundo, tienen un retardo en el aprendizaje de la conducta que puede controlar el trauma.

Este es uno de los modelos que ha sido más ampliamente utilizado para investigar las acciones de terapias AD, ya que se ha encontrado que la imipramina y otras drogas disminuyen el número de errores en pruebas de aprendizaje (Soubrie et al., 1987). También se ha empleado para detectar los cambios producidos a nivel sináptico, como es la disminución del neurotransmisor GABA (ácido gamma-aminobutírico) (Martin et al., 1989) o bien el incremento de receptores 5-HT_{1B} (Edwards et al., 1991) que se presentan en pacientes deprimidos.

Este modelo también se ha empleado en la investigación de implantación de tejido. Sagen y col. (1990) encontraron que si se implanta tejido glanular pineal conteniendo alta concentración de serotonina y tejido medular adrenal conteniendo catecolaminas, sobre la neocorteza frontal de ratas adultas, ocho semanas después del implante, las ratas no se muestran "desesperadas" en la prueba de aprendizaje. Estos autores postulan que el posible mecanismo es el incremento local de niveles de monoaminas que compensa el

deficit subsecuente producido por la inducción de la desesperanza aprendida.

8. Otros modelos de depresión.

Otros modelos experimentales para el estudio de la depresión consisten en exponer a los animales ante situaciones sociales conflictivas como el enfrentamiento de un animal pasivo contra uno dominante (Koolhaas et al., 1990), o el colocar a un roedor en aislamiento social (Heritch et al., 1990).

La administración crónica de la clonidina, que es un agonista de los receptores presinápticos α_2 -adrenérgicos, produce una depresión conductual en los animales que se revierte con la administración aguda de imipramina; esta técnica se ha sugerido como modelo de depresión (Enginar et al., 1990).

La lesión de los núcleos de la amígdala se ha propuesto también como modelo de depresión. Este modelo se realizó en perros por Fonber (1989), quien observó que la lesión de la parte dorsomedial de la amígdala produce un estado depresivo en estos animales, la cual es "aliviada" por administración de imipramina.

APENDICE II.

ACCIONES DE LOS FARMACOS ANTIDEPRESIVOS.

La hipótesis catecolaminérgica para explicar las causas de la depresión, así como conocer el mecanismo de acción de los fármacos AD sobre el sistema nervioso central, ha tenido un cambio en los últimos años, debido a los avances tecnológicos en el área de neurociencias. Actualmente ya no se hace referencia a que la causa primordial de la depresión, consista únicamente en una disminución de los niveles de las catecolaminas como se supuso originalmente (Schilkraut, 1965; Kahn, 1988). Desde los trabajos de De Montigny (1978) y de Sthal (1984) entre otros, se ha venido planteando que si los AD ejercen sus efectos sobre los receptores de los principales neurotransmisores del sistema nervioso central, entonces es la modificación de los receptores la causa de la depresión.

Los receptores 5-HT.

Varios agonistas de receptores como el 8-OH-DPAT (8-hidroxi-2-(di-n-propilamina)tetralin) que es selectivo para el receptor 5-HT_{1A} produce un mejoramiento en los modelos de depresión (Lucki et al., 1990; Wieland et al., 1990) como en la prueba de nado forzado (Cervo et al., 1988a) o en la prueba de desesperanza

aprendida (Martin et al., 1990b). Sin embargo no se sabe de que forma se activa este receptor. Se ha propuesto que este receptor 5-HT_{1A} se modifica solo por medio de un proceso distal que involucra a la enzima adenilciclasa (Hensler et al., 1991). Algunos estudios han sugerido que el 8-OH-DPAT ejerce su efecto en receptores postsinápticos (Wieland et al., 1990) o estructuras con terminales postsinápticas como es el septum, el cual es rico en receptores 5-HT_{1A} cuya parte presináptica nace en el núcleo del rafe dorsal (Martin, 1990b).

Otros estudios han indicado que la inyección del 8-OH-DPAT sobre el núcleo del rafe dorsal también ejerce efectos AD en la prueba de nado forzado, pero su mecanismo de acción es por medio de la activación de los receptores 5-HT_{1A} que producen una disminución del disparo de las neuronas 5-HT y, en consecuencia produce una facilitación de la liberación de dopamina y por lo tanto de todas las conductas mediadas por la dopamina (Cervo et al., 1988). La administración crónica de amitriptilina también produce un incremento de los receptores 5-HT_{1A} en el hipocampo (CA1) (Welner et al., 1989).

Por otro lado, algunos autores han encontrado que ciertos fármacos con actividad antidepresiva pueden desensibilizar a los autoreceptores 5-HT_{1A} (Blier et al., 1987; Willner, 1989). Esto va a producir la ruptura del mecanismo de retroalimentación negativa

de la célula presináptica y por lo tanto facilitar la liberación del neurotransmisor 5-HT sobre los receptores posinápticos (Zemlan et al., 1990)

Con estos datos podemos decir que los AD pueden realizar una desensibilización de los autoreceptores 5-HT produciendo por lo tanto un incremento de la liberación del neurotransmisor 5-HT, o bien realizando un aumento de la sensibilidad de los receptores posinápticos.

Con respecto al receptor 5HT₂ se ha encontrado que se encuentra incrementado en pacientes deprimidos, principalmente en aquellos con intento de suicidio (Pandey et al., 1990). Se ha reportado que los AD como la desimipramina, producen un decremento de los receptores 5-HT₂ en el cerebro de la rata (Peroutka et al., 1980; Charney et al., 1981; Snyder et al., 1982). De aquí surgió la hipótesis de que los AD ejercen su efecto produciendo una regulación hacia abajo de los receptores y, por lo tanto que en la depresión hay un aumento de receptores 5-HT₂. Sin embargo hay algunas controversias sobre esta hipótesis, ya que la administración de la terapia electroconvulsiva produce un incremento del número de receptores 5-HT₂ en la corteza cerebral (Ventulani et al., 1981; Nowak et al., 1991).

Los receptores noradrenérgicos e interacción con los serotoninérgicos.

La administración de clonidina, que es un agonista del receptor presináptico α_2 -adrenérgico, produce una depresión conductual en animales de laboratorio, la cual es revertida por la administración aguda de imipramina (Enginer et al., 1990). Al estimular los receptores presinápticos α_2 -adrenérgicos se produce una disminución de la liberación de NA, debido a un proceso de retroalimentación en la membrana presináptica. Por lo tanto varios AD que están asociados con un decremento en la densidad y sensibilidad de los receptores α_2 -adrenérgicos (García-Sevilla et al., 1986) producen un incremento en la liberación de NE. Así, varios estudios han demostrado que los pacientes deprimidos tienen un incremento en la densidad y en la sensibilidad de los receptores α_2 -adrenérgicos (García-Sevilla et al., 1990).

El efecto antidepressivo de algunos fármacos como la imipramina crónica sobre la prueba de nado forzado, es producir la disminuir los autoreceptores β -adrenérgicos (Duncan et al., 1985). En tanto que en la prueba de desesperanza, produce una regulación hacia arriba de los receptores posinápticos β -adrenérgicos en hipocampo (Martín et al., 1990a). Asimismo se ha enfatizado que el mecanismo de acción de los AD es ejercer una regulación hacia abajo de los receptores β -adrenérgicos (Finberg, 1987; Willner, 1989).

Cohen (1980) plantea que los AD del grupo IMAO's producen un incremento de los niveles de NA, el cual afecta a los receptores presinápticos llevándolos a una regulación hacia abajo y por lo tanto aumentando la liberación de NA.

Otros autores mencionan que los AD crónicos ejercen sus efectos produciendo una regulación hacia abajo de los receptores β_1 -adrenérgicos posinápticos o bien desensibilizando la respuesta del AMPc para la estimulación de NA (Ventulani et al., 1975; Zemlan et al., 1990). Pocos estudios hay acerca de los efectos de los AD sobre los receptores β_2 -adrenérgicos o más bien parece ser que los AD tienen solamente efectos colaterales sobre estos receptores.

Estos datos nuevamente sugieren una hipótesis de desensibilización para explicar el mecanismo de acción de los AD, asume que ciertos receptores catecolaminérgicos están hipersensibles en los pacientes deprimidos.

Se ha encontrado que la integridad del sistema 5-HT es importante para que suceda la regulación hacia abajo de los receptores β -adrenérgicos como consecuencia de la administración de los AD (Syvalanti, 1987; Brunello et al., 1982). Asimismo se ha encontrado que la administración de AD que bloquean la recaptura de 5-HT producen cambios en el nivel de los metabolitos de DA (Asberg et al., 1986), así como en los niveles de NE (Rudorfer et al.

1964). Algunos fármacos que son antagonistas β -adrenergicos pueden afectar tanto la síntesis como la concentración de 5-HT en el sistema nervioso central (Hallberg et al., 1982).

La interacción entre los sistemas 5-HT y NE ya había sido observada por Prange y col. (1974). Ellos plantearon la hipótesis "permisiva" del desorden afectivo para explicar la interacción entre ambos sistemas en el mecanismo de acción de los AD. Esta hipótesis alude que un nivel bajo de 5-HT "permite" la expresión de un estado afectivo que es gobernado por los niveles de NE: una baja concentración de NE causa depresión, una concentración alta causa manía, por lo tanto, al menos hipotéticamente, corrigiendo el nivel de 5-HT bajo, se alivia el desorden afectivo (Prange et al., 1974).

Quizá la forma de entender la interacción entre los sistemas 5-HT y NE es conociendo la estructura bioquímica de los subtipos de receptores de ambos sistemas. Ya que de otra forma encontraríamos una gran cantidad de fármacos que podrían tener un efecto específico sobre un subtipo particular de receptor y, no encontraríamos acciones comunes de los AD. Es por esto que es interesante conocer la estructura bioquímica de los receptores y, de hecho se ha empezado a estudiar con más detenimiento la secuencia de aminoácidos a los cuales están ligados los receptores, encontrado que varios comparten algunas similitudes.

Lester (1988) propuso dos grandes superfamilias de receptores: los que están acoplados a la proteína G y los que están acoplados a canales iónicos de compuerta. A estos últimos pertenecen los receptores 5-HT₃. En tanto que los receptores que están acoplados a la proteína G tienen a su vez dos subfamilias: (1) los que emplean la enzima adenilciclase como segundo mensajero y que son los receptores 5-HT₁, β ₁-adrenérgico, β ₂-adrenérgico, α ₂-adrenérgico y los dopaminérgicos; y (2) los que emplean el fosfoinositido también como segundo mensajero y que pertenecen los receptores 5-HT₂, 5-HT_{1C} y α ₁-adrenérgico.

Los receptores acoplados a la proteína G producen una respuesta lenta que se desensibiliza después de una prolongada exposición a un agonista. En tanto que los receptores acoplados a los canales iónicos de compuerta producen una respuesta rápida y por lo tanto se desensibilizan muy rápidamente (Hoyer, 1990).

Como se puede observar existen "sitios comunes" en la formación y estructura de los receptores 5-HT, NE y DA, por lo menos. Luego entonces, cabría la posibilidad de que al haber estas superfamilias, las sustancias psicoactivas tuvieran la capacidad de ser reconocidas por sólo una parte de los receptores, de manera que las acciones se establecerían en varios de ellos y, desde luego, no en uno sólo. De ser el caso se explicarían numerosas acciones actualmente sin explicación completa. Tal es el caso de las

acciones colaterales de numerosos fármacos, pero también lo es para las acciones de los AD sobre varios sistemas de neurotransmisión y explicaría por que los AD afectan de una manera u otra a casi todos los neurotransmisores conocidos. El tiempo permitirá diseccionar las verdaderas acciones colaterales, de aquellas que conforman el sustrato para las acciones de los AD y otros psicofármacos. Por ahora, estos datos nos pueden explicar entonces porque encontramos tantas respuestas de fármacos AD que ejercen efectos iguales o antagónicos sobre los receptores. Así como la existencia de gran cantidad de fármacos AD sin encontrar algunos con la característica de acortar la latencia de los efectos AD en pacientes deprimidos.

Sistema dopaminérgico.

Los receptores dopaminérgicos (DA) han sido menos estudiados en el mecanismo de acción de los fármacos AD. Sin embargo hay evidencia que la imipramina crónica y el electrochoque causan una disminución en la respuesta de la adenilatociclase dependiente de AMPc, así como también producen una disminución de los receptores dopaminérgicos-1 (De Montis et al., 1990). También se ha descrito una desensibilización de los autoreceptores DA por la administración de AD (Serra et al., 1979).

En la prueba de nado forzado se ha encontrado una mejoría en la desesperanza con la administración de drogas que aumentan la

actividad DA (Forsolt et al., 1979).

APENDICE III .

EL AREA SEPTAL

El área septal se localiza por debajo de la porción anterior del cuerpo calloso y por delante del hipotálamo. El área septal se ha dividido en los siguiente núcleos: el núcleo lateral, el cual a su vez se divide en núcleo dorsolateral, lateral intermedio y ventrolateral; el núcleo medial que comprende los núcleos dorsomedial y ventral de la banda diagonal de Broca; el núcleo posterior que se divide en núcleo septofimbrial y núcleo triangular; finalmente encontramos el núcleo ventral que comprende al núcleo de la coma de la estria terminal.

Las células que comprenden el área septal no son homogéneas, lo cual indica un procesamiento de información muy complejo (Alonso et al., 1989).

Los núcleos medial y lateral reciben una inervación de fibras noradrenérgicas y dopaminérgicas respectivamente. La inervación noradrenérgica proviene principalmente del locus coeruleus por medio del haz medial del cerebro anterior. En tanto que la inervación dopaminérgica proviene principalmente del área tegmental ventral de la sustancia nigra (Call et al., 1984; Gaspar et al., 1985; Fallon et al., 1978). El septum también recibe

inervación 5-HT, la cual cursa por el haz medio del cerebro anterior desde el núcleo dorsal y medial del rafe (Azmitia et al., 1978). Los principales núcleos inervados por terminales 5-HT son el núcleo de la banda diagonal de Broca y parte ventral del septum lateral (Kohler et al., 1982).

También en el área septal se han encontrado terminales de fibras que contienen sustancia P y encefalinas. Además se ha sugerido que las fibras aferentes dopaminérgicas y serotoninérgicas pueden incluir diferentes tipos de células que contienen péptidos en el septum lateral (Gall et al., 1984).

BIBLIOGRAFIA.

- Abel EL, Bilitzke PJ. A possible alarm substance in the forced swimming test. *Physiol Behav* 48:233-239, 1990.
- Alonso JR, Frotscher M. Organization of the septal region in the rat brain. A golgi/EM study of lateral septal neurons. *J comp Neurol* 296:471-487, 1989.
- Araki H, Kawashima K, Aihara H. The role of amygdala on the effect of antidepressant in the rat behavioral despair test. *Jpn J Pharmacol (suppl)* 33:53p 1983.
- Astberg M, Eriksson E, Martensson B, Traskman-Bendz L, Wagner A. Therapeutic effects of serotonin uptake inhibitors in depression. *J Clin Psychiat* 47:4 (suppl), 1986.
- Admitis EC, Segal M. An autoradiographic analysis on the differential ascending projections on the dorsal and medial raphe nuclei in rat. *J comp Neurol* 17: 641-668, 1976.
- Elaine JD, Clark SM. Report of the NIMH-NIH consensus development conference on electroconvulsive therapy. *Psychopharmacol Bull* 22: 445-452, 1986.
- Blier P, De Montigny C, Chaput Y. Modification of the serotonin system by antidepressant treatments. implication for the therapeutic responses in major depression. *J Clin Psychopharmacol* 7:445-458, 1987.
- Blier P, De Montigny C, Chaput Y. Electrophysiological assessment of the effects of antidepressant treatment on the efficacy of 5-HT neurotransmission. *J Clin Neuropharmacol* 11(52):1-10, 1988.
- Borroni F, Melli A. Is the forced swimming test a suitable model for revealing antidepressant activity? *Psychopharmacology* 94:147-160 1988.
- Brunello N, Barbaccia ML, Chuang DM, Costa E. Down-regulation of α -adrenergic receptors following repeated injections of desmethylimipramine: permissive role of serotonergic axons. *Neuropharmacology* 21 1145-1149, 1982.
- Cain LP. The role of the olfactory bulb in limbic mechanisms. *Psychological Bull* 91 656-671, 1979.
- Cervoni G, Grignani G, Samanin R. 8-hidroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin, a selective serotonin-1A receptor agonist, reduces the

immobility of rats in the forced swimming test by acting on the nucleus raphe dorsalis. *Eur J Pharmacol* 156:55-59, 1988a.

Cervo L, Samanin R. Evidence that dopamine mechanisms in the effect of desimipramina in the forced swim test. *Neuropharmacology* 26:1469-147, 1987

Cervo L, Samanin R. Repeated treatment with imipramine and amitriptyline reduced the immobility of rats in the swimming test by enhancing dopamine mechanisms in the nucleus accumbens. *J Pharm Pharmacol* 40:155-156, 1988b.

Contreras CM, Alcalá-Herrera V, Marván ML. Action of antidepressants on the septal nuclei of the rat. *Physiol Behav* 46:793-798, 1989.

Contreras CM, Marván ML, Alcalá-Herrera V, Guzmán-Saenz MA. Chronic clemipramine increase firing rate in lateral septal nuclei of the rat. *Physiol Behav* 48:551-554, 1990a.

Contreras CM, Marván ML, Márquez-Flores C, Cnacón L, Guzmán-Saenz MA, Barradas A, Lara H. La plasticidad del sistema nervioso y el mecanismo de acción de las terapias antidepresivas. *Salud Mental* 13:39-48, 1990b.

Chang FL, Greenough WT. Transient and enduring morphological correlates of synaptic activity and efficacy change in the rat hippocampal slice. *Brain Res* 209: 35-46, 1984.

Charney DS, Menkes DB, Boninger GK. Receptor sensitivity and the mechanisms of action of antidepressant treatment: implication for the etiology and therapy of depression. *Arch Gen Psychiatry* 38:1160-1180, 1981.

Chiodo LA, Antelman SM. Electroconvulsive shock: progressive dopamine autoreceptor subsensitivity independent of repeated treatment. *Science* 210: 799-801, 1980.

De Montigny C, Aghajanian GK. Tricyclic antidepressants: Long-term treatment increases responsivity of rat forebrain neurons to serotonin. *Science* 202:130, 1977.

De Montigny C. Electroconvulsive shock treatments enhance responsiveness of forebrain neurons to serotonin. *J Pharmacol Exp Therap* 229: 230-234, 1983.

De Montis GM, Devoto P, Gessa GL, Meioro D, Porceddu A, Saba P, Serra G, Tagliamonte A. Central dopaminergic transmission is selectively increased in the limbic system of rats chronically

- exposed to antidepressant. Eur J Pharmacol 180:31-35, 1990.
- Dencker SJ, Nagy A. Single versus divided daily dosages of clomipramine. Plasma concentration and clinical effect. Acta Psychiatr Scand 59: 326-333, 1979.
- Duncan GE, Breese GR, Crisal H, Stumpf WE, Mueller RA, Covey IB. Effects of antidepressant drugs injected into the amygdala on behavioral responses of rats in the forced swim test. J Pharmacol Exp Ther 238:758-762, 1986.
- Duncan GE, Paul IA, Harden TK, Mueller RH, Stumpf WE, Breese GR. Rapid down regulation of beta adrenergic receptors by combining antidepressant drugs with forced swim: a model of antidepressant induced neural adaptation. J Pharmacol Exp Ther 234:402-406, 1985.
- Edwards E, Harkins K. 5-HT1b receptors in animal model of depression. Neuropharmacology 30:1-17, 1991.
- Enginar N, Eroglu L. The long term clonidine treatment induced behavioral depression in rats. Pol J Pharm 42:409-415, 1990.
- Eschaler A, Filip J, Varoquaux O, Makambila MC. Study of the clomipramine-morphine interaction in the forced swimming test in mice. Psychopharmacology 93:515-519, 1989.
- Fallon JR, Moore RY. Catecholaminergic innervation of the basal forebrain. IV Topography of the dopamine projection to the basal forebrain and neostriatum. J Comp Neurol 180:545-580, 1978.
- Faravelli C, Pallanti S. Clomipramine by different routes of administration: short- and long-term efficacy and predictors of clinical outcome. Psychopharmacol Bull 23: 459-463, 1987.
- Fawcett J, Scheffner H. Efficacy in depression: ECT versus antidepressants. Psychopharmacol Bull 22: 468-471, 1986.
- Fernández-Teruel A, Segarra J, Yáñez P, Jiménez P, Tobeña A. Clomipramine effect on "despair" and on swim stress-induced decrease of activity. Eur J Psychiatr 3: 20-24, 1989.
- Fintberg JPM. Antidepressant drugs and down-regulation of presynaptic receptors. Biochem Pharmacol 36:3557-3562, 1987.
- Fonberg E. Amygdala, depression and drugs treatment. Acta Physiol Hungarica 74:103-114, 1989.

Frances H., Danti S., Fermanian J. Effect of tricyclic antidepressant drugs in the isolation-induced social behavioral deficit test. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat* 13: 229-235, 1989.

Gall Ch., Moore R. Distribution of enkephalin, substance P Tyrosine hydroxylase and 5-hydroxytryptamine immunoreactivity in the septal region of the rat. *J Comp Neurol* 225:212-227, 1984.

García-Márquez C., Armaric A. Interaction between inorganic stress and clomipramine treatment in rats. Effects on exploratory activity, behavioral despair, and pituitary-adrenal function. *Psychopharmacology* 93: 77-81, 1987.

García-Sevilla JA, Guimon J, García-Vallejo P, Fuster MF. Biochemical and functional evidence of supersensitive platelet α_2 -adrenoreceptors in major affective disorder: effect of long-term lithium carbonate treatment. *Arch Gen Psychiat* 43:51-57, 1986.

García-Sevilla JA, Prado D, Giralt T, Guimon J, Areso P. α_2 -adrenoreceptor-mediated inhibition of platelet adenylate cyclase and induction of aggregation in major depression. *Arch Gen Psychiat* 47: 125-133, 1990.

Gaspar P, Berger B, Alvarez C, Vigny A, Henry JP. Catecholaminergic innervation of the septal area in man: immunocytochemical study using TH and DBH antibodies. *J Comp Neurol* 214: 12-33, 1985.

Gex-Fabry M, Balant-Georgia AF, Balant LP, Garrone G. Clomipramine metabolism. Model-based analysis of variability factors from drug monitoring data. *Clin Pharmacokinetics* 19: 241-255, 1990.

Grabowska M, Antkiewicz L, Mechalik J. The influence of LSD on locomotor activity in reserpinized mice. *Pol J Pharmacol Pharm* 26:499-504, 1974.

Green AR. Evolving concepts on the interactions between antidepressant treatments and monoamine neurotransmitters. *Neuropharmacology* 26: 815-822, 1987.

Hallberg H, Almgren O, Svensson TH. Reduced brain serotonergic activity after repeated treatment with α -adrenoreceptor antagonists. *Psychopharmacology* 76:114-117, 1982.

Hawkins J, Hichs RA, Phillips N, Moore ID. Swimming rats and human depression. *Nature* 274:512 1978.

Heal DJ, Prow MR, Buckett WR. Effects of antidepressant drugs and electroconvulsive shock in pre- and postsynaptic α_2 -adrenoceptor function in the brain: rapid down regulation by sibutramine hydrochloride. *Psychopharmacology* 103: 251-257, 1991.

Heninger GR, Charney DS. Mechanism of action of antidepressant treatments: implications for the etiology and treatment of depressive disorders. In *Psychopharmacology. The third generation progress*, ed. Meltzer H.Y. Raven Press N.Y., 1987. p 535-544.

Hensey JG, Kovachich GB, Fazer A. A quantitative autoradiographic study of serotonin 1A receptor regulation. Effect of 5,7-Dihydroxytryptamine and antidepressant treatment. *Neuropsychopharmacology* 4:131-144, 1989.

Herith AJ, Henderson K, Westfall TC. Effects of social isolation on brain catecholamines and forced swimming in rats: prevention by antidepressant treatment. *J Psychiat Res* 24: 251-258, 1990.

Horner CH, O'Regan M, Arbuthnott E. Neural plasticity of the hippocampal (CA1) pyramidal cell-quantitative changes in spine density following handling and injection for drug testing. *J Anat* 174: 229-238, 1991.

Hoyer D. Serotonin 5-HT 3 , 5-HT 4 and 5-HT-M-receptors. *Neuropsychopharmacology* 3:371-383, 1990.

Mrdina TD, Vorkulmiz P, Stretch R. Pharmacological modification of experimental depression in infant macaques. *Psychopharmacology* 64:89-93, 1979.

Huang YH. Chronic desimipramine treatment increases activity of noradrenergic postsynaptic cell. *Life Sci* 25:709-716, 1979.

Ives H, Heym J. Antidepressant agents. *Ann Rep Medic Chem* 24: 21-29, 1989.

Issacson RL. *The limbic system*. Plenum Press N.Y. USA, 1982.

Johnson GFS, Wilson P. The management of depression: a review of pharmacological and non-pharmacological treatments. *Med J Australia* 151: 397-405, 1989.

Fahr ES, Van Praag HM. A serotonin hypothesis of panic disorder. *Human Psychopharmacol* 3:285, 1988.

Katz RJ. Animal model of depression: Pharmacological sensitivity of a hedonic deficit. *Pharmacol Biochem Behav* 16:965-968, 1982.

Kawashima K, Araki H, Aihara H. Effects of chronic administration of antidepressants on duration of immobility in rats forced to swim. *Jpn J Pharmacol* 40:199-204, 1986.

Kawkins J, Hichs RA, Phillips N, Moore JD. Swimming rats and human depression. *Nature* 274:512, 1978.

Klein DF. Endogenomorphic depression. *Arch Gen Psychiat* 31:447-454, 1974.

Plimek V, Nielsen M. Chronic treatment with antidepressants decreases the number of [³H]SCH23390 binding sites in the rat striatum and limbic system. *Eur J Pharmacol* 139: 163-169, 1987.

Kokkinidis L, Zacharko RM. Response sensitization and depression following long term amphetamine treatment in a self-stimulation paradigm. *Psychopharmacology* 68:73-76, 1980.

Kohler Ch, Chan-Palay V, Steinbusch H. The distribution and origin of serotonin-containing fibers in the septal area: a combined immunohistochemical and fluorescent retrograde tracing study in the rat. *J comp Neurol* 209:91-111, 1982.

Koolhaas JM, Heermann FM, Kemperman C, Bohus B, Van de Hooftdaker RH, Beersma DCM. Single social defeat in male rats induces a gradual but long lasting behavioral change: a model of depression? *Neuroscience Res Comm* 7:35-41, 1990.

Kotoswski W. Possible relationship of the locus coeruleus hippocampal noradrenergic neurons to depression and mode of action of antidepressant drugs. *Pol J Pharmacol* 37:727-743, 1985.

Kotoswski W, Danyasz W, Nowakowska E. Studies on brain noradrenergic neurons in animal model for antidepressant activity. *Psychopharm Bull* 20:320-322, 1984.

Kramer H, Sping G. A reassessment of tricyclics and ECT in depression. *Dis Nerv Sys* 38: 641-643, 1977.

Ladosky W, Gaziri LCJ. Brain serotonin and sexual differentiation of the nervous system. *Neuroendocrinology* 6:168-174, 1970.

Larriva-Sahd JA. Identidad sexual del sistema nervioso. *Rev Invest Clin (Méx)* 41: 67-75, 1989.

Leith NJ, Barret RJ. Effects of chronic amphetamine or reserpine on self-stimulation: animal model of depression? *Psychopharmacology* 72:9-15, 1980.

- Lester HA. Heterologous expression of excitability proteins: route to more specific drugs? *Science* 241:1057-1063, 1988.
- Lloyd KG, Thuret F, Pilc A. Upregulation of γ -aminobutyric acid-(GABA) B binding sites in rat frontal cortex: a common action of repeated administration of different classes of antidepressants and electroshock. *J. Pharmacol Exp Therap* 235: 151-159, 1985.
- Lucki I, Wieland S. 5-Hydroxytryptamine-1A receptors and behavioral responses. *Neuropsychopharmacology* 3:481-493, 1990.
- Luscombe DK. Pharmacokinetics of clomipramine. *Brit J Clin Pract* 3(S): 35-50, 1979.
- Maeda T, Fujimiya M, Kitahama K, Imai H, Kimura H. Serotonin neurons and their physiological roles. *Arch Histol Cytol* 52: 113-120, 1989.
- Martin JV, Edwards E, Johnson JO, Henn FA. Monoamine receptors in an animal model of affective disorder. *J Neurochem* 55:1142-1148, 1990a.
- Martin P, Pichat P, Massol J, Soubrrie P, Lloyd KG, Puech AJ. Decreased GABA-B receptor in helpless rats: reversal by tricyclic antidepressants. *Neuropsychobiology* 22:220-224, 1989.
- Martin P, Beninger RJ, Hamon M, Puech AJ. Antidepressant-like action of 8-OH-DPAT, a 5-HT_{1A} agonist in the learned helplessness paradigm: evidence for a postsynaptic mechanism. *Behav Brain Res* 20:135-144, 1990b.
- Marván ML. Acción de diversos tratamientos antidepresivos sobre la actividad eléctrica de los núcleos septales de la rata. Tesis recepcional de doctorado en ciencia biomédicas. Fac Medicina, UNAM 1990.
- Meek J, Fuxe K, Anden NE. Effects of antidepressant drugs of the imipramine type on central 5-hydroxytryptamine neurotransmission. *Eur J Pharmacol* 9: 325-332, 1970.
- Mellon CO, Clark LD. A development plasticity model for phenotypic variation in major psychiatric disorders. *Perspectives Biol Med* 34:35-43, 1990.
- Miller WR, Rosellin RA, Seligman MEP. Learned helplessness and depression. En: *Psychopathology: experimental models*. Maser J.D. and Seligman M.E.P. W.H. Freeman and Company San Francisco U.S.A. 1977, pp. 104-129.

- Mirmiran M, Van de Poll NE, Corner MA, Van Oyen HG, Bour HL. Suppression of active sleep by chronic treatment with chlorimipramine during early postnatal development: effects upon adult sleep and behavior in the rat. *Brain Res* 204: 129-146, 1981.
- Murphy RM, Zelman FP. Functional change in the 5-HT presynaptic receptor in spinal cord of aged rats. *Neurobiol Ag* 10: 95-97, 1992.
- Murphy DL. Neuropsychiatric disorders and the multiple brain serotonin receptor subtypes and subsystems. *Neuropsychopharmacology* 3: 457-471, 1990.
- Nakamura S. Antidepressants induce regeneration of catecholaminergic axon terminals in the rat cerebral cortex. *Neurosci Lett*: 64-68, 1990.
- Nomura S, Shimizu J, Kinjo M, Kametan H, Nakazawa T. A new behavioral test for antidepressant drugs. *Eur J Pharm* 83:171-175, 1982.
- Nowak G, Dulinski J. Effect of repeated treatment with electroconvulsive shock (ECS) on serotonin receptor density and turnover in the rat cerebral cortex. *Pharmacol Biochem Behav* 38:691-694, 1991.
- Olds J, Millner F. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other region of rat brain. *J. Comp Physiol Psychol* 47:619-627, 1964.
- Ozawa H, Rasenick MM. Chronic electroconvulsive treatment augments coupling of the GTP-binding protein G to the catalytic moiety of adenylyl cyclase in a manner similar to that seen with chronic antidepressant drugs. *J Neurochem* 56: 220-232, 1991.
- Pandey GN, Pandey SC, Janick PG, Marks RC, Davis JM. Platelet serotonin-2 receptor binding sites in depression and suicide. *Biol Psychiatry* 20:215-222, 1990.
- Pare WD. Stress ulcer susceptibility and depression in wistar kyoto (WKY) rats. *Physiol Behav* 46:993-998, 1989.
- Peroutka SJ, Snyder SH. Chronic antidepressant treatment lowers spiperidol-labeled serotonin receptors. *Science* 210:86-90, 1980.
- Petit TL, LeBoutillier JC, Markus EJ, Milgram NW. Synaptic structural plasticity following repetitive activation in the rat

hippocampus. *Exp Neurol* 105: 72-79, 1989.

Plaznik A, Kostowski W, Archer T. Serotonin and depression: old problems and new data. *Prog Neuro-psychopharm. Biol Psychiat* 13:622-633, 1989.

Plaznik A, Kostowski W. The effects of antidepressants and electroconvulsive shocks on the functioning of the mesolimbic dopaminergic system: a behavioral study. *Eur J Pharmacol* 135: 389-396, 1987.

Porsolt RD, Anton G, Blavet N, Jalfre M. Behavioral despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatment. *Eur J Pharm* 47:379-391, 1978a.

Porsolt RD, Bertin A, Blavet N, Jalfre M. Immobility induced by forced swimming in rats: effect of agents which modify central catecholamine and serotonin activity. *Eur J Pharmacol* 57:201-210, 1979.

Porsolt RD, Bertin A, Jalfre M. "Behavioral despair" in rats and mice: strain differences and the effect of imipramine. *Eur J Pharmacol* 51:291-294, 1978b.

Porsolt RD, Chermat R, Lenegre A, Avnil I, Janvier S, Steru L. Use of automated tail suspension test for the primary screening of psychotropic agents. *Arch Int Pharmacodyn* 288:11-30, 1987.

Porsolt RD, Le Pichon M, Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature* 266:730-732, 1977.

Prado-Alcala R, Streater A, Wise RA. Brain stimulation reward and dopamine terminal fields II. Septal and cortical projection. *Brain Res* 301:209-219, 1984.

Prange AJ, Wilson IC, Lynn CW, Alltop LB, Stikeleather RA. L-Tryptophan in mania: contribution to a permissive hypothesis of affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 30:56-62, 1974.

Pranzatelli MR, Huang Y, Dollison AM, Stanley M. Brainstem serotonergic hyperinnervation modifies behavioral supersensitivity to 5-hydroxytryptophan in the rat. *Develop Brain Res* 50: 89-99, 1989.

Price RP, Mackenzie TB, Tucker GT, Culver C. The dose-response ratio in electroconvulsive therapy. A preliminary study. *Arch Gen Psychiatry* 35: 1131-1136, 1978.

Rich CHL, Black NA. The efficiency of ECT: II. Correlation of specific treatment variables to response rate in unilateral ECT. Psychiat Res 16: 147-154, 1985.

Richelson E. Antidepressant and brain neurochemistry. Mayo Clin Proc 65:1227-1236, 1990.

Sagen J, Sortwell CE, Pappas GD. Monoaminergic neural transplants prevent learned helplessness in a rat depression model. Biol Psychiatry 28:1037-1048, 1990.

Seligman MEP, Maier SF. Failure to escape traumatic shock. J Exp Psychology 74:1-9, 1967.

Serra G, Argiolas A, Klimek V, Fadda F, Gessa GL. Chronic antidepressants prevents the inhibitory effect of small doses of apomorphine on dopamine synthesis and motor activity. Life Sci 25:415-424, 1979.

Schilkraut JS. The catecholamine hypothesis of affective disorders. Am J Psychiatry 122:509, 1965.

Sigg EB, Gyermek L, Hill RT. Antagonism to reserpine induced depression by imipramine, related psychoactive drugs and some autonomic agents. Psychopharmacology 7:144-149, 1965.

Snyder SH, Peroutka SJ. A possible role of serotonin receptors in antidepressant drug action. Pharmacol-psychiat 15:131-134, 1982.

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

Stahl SM. Regulation of neurotransmitter receptors by desimipramine and other antidepressant drugs: the neurotransmitter receptor hypothesis of antidepressant action. J Clin Psychiatry 45:37-44, 1984.

Steru L, Ghermant R, Thierry B, Simon P. The tail suspension test: A new method for screening antidepressant in mice. Psychopharmacology 85:367-370, 1985.

Stockmeier CA, McLeskey SW, Blendy JA, Armstrong NR, Kellar KJ. Electroconvulsive shock but not antidepressant drugs increases α_1 -adrenoceptor binding sites in rat brain. Eur J Pharmacol 139: 259-266, 1987.

Sugrue MF. Do antidepressants possess a common mechanism of action? *Biochem. Pharmacol.* 32:1811-1817, 1983.

Syvalahti E. Monoaminergic mechanisms in affective disorders. *Med Biol* 65:89-96, 1987.

Teruel AF, Serrarra J, Yañez P, Jimenez P, Tobena A. Clomipramine effect on "despair" and on swim stress-induced decrease of activity. *Eur J Psychiat* 3:20-24, 1989.

Thompson JW, Blaine JD. Use of TEC in the United States. in 1975 and 1980. *Am J Psychiat* 144: 557-563, 1987.

Tyffany PB, Mollenaver S, Plotnik R, White M. Olfactory bulbectomy emotional, behaviour and defense responses in the rat. *Physiol Behav* 22:311-317, 1979.

Valentino DA, Dufresne RL, Riccitelli AJ. Effects of a single inescapable swim on long-term brain stimulation reward thresholds. *Physiol Behav* 48:215-219, 1990.

Van Riesen H. Different central effects of the 5-HT antagonist mianserin and cyproheptadine. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 198:256-269, 1972.

Ventulani J, Sulser F. Action of various antidepressant treatment reduce reactivity of noradrenergic cyclic AMP generating system in limbic forebrain. *Nature* 257:495-496, 1975.

Ventulani J, Lebrecht O, Pilc A. Enhancement of responsiveness of the central serotonergic system and serotonin-2 receptor density in rat frontal cortex by electroconvulsive treatment. *Eur J Pharmacol* 76:81-85, 1981.

Verge D, Daval G, Marcinkiewicz M, Patey A, El Nestikawy S, Gozlan H, Hamon M. Quantitative autoradiography of multiple 5-HT₁ receptors subtypes in the brain of control, or 5,7-dihydroxytryptamine-treated rats. *J Neurosci* 6: 2474-2482, 1986

Vogel G, Hartley P, Neill D, Hagler M, Kors D. Animal depression model by neonatal clomipramine: reduction of shock induced aggression. *Pharmacol Biochem Behav* 31:103-106, 1988.

Vogel G, Neill D, Hagler M, Kors D. An new animal model of endogenous depression a summary of present finding. *Neurosci Biobehav Rev* 14:85-91, 1990a

Vogel G, Neill D, Hagler M, Kors D, Hartley P. Decreased intracranial self-stimulation in a new animal model of endogenous

depression. Neuroscience Biobehav Rev 14:65-60, 1990b

Weiner CA, De Montigny C, Desroches J, Desjardins P, Suranvi-Cadotte BE. Autoradiographic quantification of serotonin-1A receptors in rat treatment. Synapse 4:347-352, 1989.

Wieland S, Lucki I. Antidepressant-like activity of 5-HT1A agonists measured with forced swim test. Psychopharmacology 101:497-504, 1990.

Willner P. Sensitization to the actions of antidepressant drugs. In: Psychoactive drugs. Tolerance and sensitization. Goudie AJ, MW Emmett-Oglesby. Humana Press Inc., Clifton NJ, 1989. pp. 407-459

Willner P. The validity of animal models of depression. Psychopharmacology 83:1-16, 1984.

Zemian FF, Garver DL. Depression and antidepressant therapy: receptor dynamics. Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiat 14:503-523, 1990.

Zohar J, Insel TR. Obsessive-compulsive disorder: psychobiological approaches to diagnosis, treatment and pathophysiology. Biol Psychiat 22: 667-687, 1987.