



*Universidad Nacional Autónoma
de México*

Facultad de Estudios Superiores Iztacala

PARTICIPACIÓN DE LOS RECEPTORES 5-HT_{1A} EN
RELACIÓN CON EL LiCl Y SUS PROPIEDADES
ANTIDEPRESIVAS MEDIANTE EL CONDICIONAMIENTO
AVERSIVO A LOS SABORES

TESIS

Que para obtener el título de
Licenciado en Psicología

Presenta

Gustavo Montalvo Martínez

Director de Tesis:

Dr. Florencio Miranda Herrera

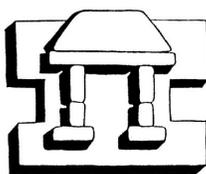
Comité de Tesis:

Mtra. Aída Ivonne Barrientos Noriega

Lic. Ángela María Hermsillo García

Lic. Sergio Iram Martínez Muñiz

Lic. Rogelio León Mendoza



IZTACALA

*Los Reyes Iztacala, Septiembre de 2005
Tlalnepantla, Estado de México*



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 esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

AGRADECIMIENTOS

*A*gradezco a Dios por la vida que me ha dado y por la salud que nos ha brindado, a mí, y a los seres que quiero.
Agradezco a Dios por la gente que ha puesto en mi camino y que me llena de dicha el haber coincidido en éste espacio-tiempo que es el eterno momento.

Agradezco a Dios por guiar mis pasos hacia “Mi casa Iztacala”, lo cual ha representado el proyecto más importante de mi vida.

Agradezco a Dios, porque sé que su luz siempre alumbra mi camino y porque a pesar de las adversidades siempre me ha demostrado que está conmigo para salir adelante “Te amo amigo gracias”.

Finalmente agradezco a todos esos seres de luz que me han cuidado toda mi vida, que me han protegido y me han cobijado entre sus brazos, y que ahora descansan en paz “Gracias Papá”.

RECONOCIMIENTOS

*A*ntes que nada, deseo mostrar un profundo respeto y admiración al Dr. Florencio Miranda Herrera, por todo el tiempo, la confianza y la atención mostrada en la elaboración del presente trabajo, agradezco la invitación para formar parte de éste proyecto el cual representa parte importante de formación académica. Agradezco infinitamente todos los consejos brindados en relación con seguir preparándome para continuar con mis estudios de Doctorado, “Gracias Florencio”. Agradezco todas las atenciones brindadas por la Maestra Ivón Barrientos Noriega, pero sobre todo quiero agradecer las enseñanzas mostradas dentro y fuera del salón de clases; “Gracias Ivón”.

Quiero mostrar mi gratitud a la Profesora Ángela Hermosillo García quien me mostró que “amistad y confianza”, se puede encontrar en los profesores. Agradezco todas enseñanzas y vivencias pasadas, pero sobre todo, agradezco la atención mostrada en la elaboración del presente trabajo “Gracias Ángela”.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	I
RECONOCIMIENTOS.....	II
RESUMEN.....	III
INTRODUCCIÓN.....	IV
CAPÍTULO 1. ¿QUÉ ES LA DEPRESIÓN?.....	1
1.1 Antecedentes históricos.....	1
1.2 Definición.....	3
1.3 Clasificación.....	3
1.4 Sintomatología.....	5
1.5 Causas.....	6
CAPÍTULO 2. TEORÍAS Y ENFOQUES DE LA DEPRESIÓN.....	8
2.1 Enfoque cognitivo.....	8
2.2 Enfoque conductual.....	10
2.3 Enfoque psicoanalítico.....	11
2.4 Enfoque biomédico.....	12
CAPÍTULO 3. CONFORMACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO.....	14
3.1 Partes del Sistema Nervioso.....	16
3.2 Las Células del Sistema Nervioso.....	17
3.3 Estructuras Neuronales.....	18
3.4 Propagación de la información.....	19
3.5 Neurotransmisores y Receptores.....	21
CAPÍTULO 4. LA 5-HT Y SU SISTEMA DE RECEPTORES.....	25
4.1 Antecedentes Históricos.....	25
4.2 Distribución.....	26
4.3 Síntesis y biotransformación de 5-HT.....	27
4.4 Clasificación de receptores 5-HT.....	29
4.5 Agonistas y antagonistas 5-HT.....	34
CAPÍTULO 5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	40
5.1 Hipótesis Serotonérgica de la Depresión.....	40
5.2 Propiedades antidepresivas del Litio.....	41
5.3 Mecanismo de acción del Litio.....	42
5.4 Problema.....	43
5.5 Objetivo General.....	43
5.6 Método General.....	43
5.7 Procedimiento.....	44
Experimento 1 <i>Curva dosis efecto de la aversión inducida por litio</i>	46
Experimento 2 <i>Efectos del agonista 5-HT_{1A} 8-OH-DAPT sobre el CAS inducido por litio</i>	50
DISCUSIÓN GENERAL.....	56
REFERENCIAS.....	63

RESUMEN

Recientemente se ha sugerido que las acciones antidepresivas del litio podrían estar relacionadas con un aumento en la disponibilidad de 5-HT cerebral. Aún cuando el mecanismo de estas acciones no es claro, se ha sugerido que el litio tiene una acción antagónica en los autorreceptores 5-HT_{1A} provocando un aumento en la 5-HT cerebral. Un modelo conductual que puede proporcionar evidencia sobre el mecanismo de las acciones del litio es el condicionamiento aversivo a los sabores (CAS) inducido por litio.

El presente trabajo evaluó los efectos del agonista 5-HT_{1A} 8-OH-DPAT sobre la adquisición de la aversión condicionada al sabor inducida por LiCl debido a que en la literatura se ha reportado que la estimulación de los receptores 5-HT_{1A} por los agonistas de estos receptores, hiperpolariza las neuronas 5-HTérgicas y el efecto funcional es una disminución de la 5-HT cerebral. Se utilizaron ratas Wistar machos privadas de agua por 23 horas distribuidas aleatoriamente en diferentes grupos (n=8).

Las ratas se sometieron a tres ensayos de condicionamiento, uno cada tercer día; 30 minutos antes de cada apareamiento, diferentes grupos de ratas recibieron la administración de 8-OH-DPAT (0.0, 0.1, 0.3 y 1.0 mg/kg) y posteriormente se les permitió el acceso a la sacarina seguido por la administración de LiCl. Los resultados mostraron que la aversión al sabor inducida por el litio fue anulada de forma dependiente de la dosis del agonista 5-HT_{1A} 8-OH-DPAT.

Estos resultados señalan que el aprendizaje de CAS es un buen modelo para estudiar los mecanismos de acción del litio. Debido a que el 8-OH-DPAT tiene afinidad por los receptores 5-HT_{1A}, se sugiere que las acciones del litio podrían estar relacionadas con los receptores 5-HT_{1A}. Sin embargo, se necesitan experimentos adicionales que confirmen que las acciones del litio son moduladas a través de mecanismos 5-HT.

INTRODUCCIÓN

Numerosos estudios han sugerido que en la patología de la depresión están involucrados factores biológicos, psicológicos y sociales (Pérez, 2002). El término genérico depresión incluye a diversos trastornos de la afectividad que pueden presentarse como condiciones únicas, o acompañando otros estados patológicos (Pérez y Márquez, 1998).

Según López (2002), la depresión cuyo síntoma central es el abatimiento del humor, abarca las esferas afectiva, cognitiva y somática. Los síntomas de la esfera afectiva incluyen el abatimiento del humor, la aflicción, el pesimismo, la desesperanza y el bajo interés, entre otros. Los síntomas de la esfera cognitiva incluyen la fijación de la atención en vivencias dolorosas y la autodevaluación. Por último, los síntomas de la esfera somática incluyen la pérdida del apetito y la perturbación del sueño, entre otros.

Almaza (2001), al llevar a cabo estudios en el Hospital Central Militar de México con el objeto de evaluar la analogía diagnóstica de la depresión, encontró que la presencia de depresión en la población general es semejante a la de hipertensión arterial, son realmente severos los efectos que la depresión ocasiona, además del alto costo tanto económico como emocional que implica. Se vincula también la coexistencia de depresión en padecimientos tales como: Alzheimer (11%), infarto agudo al miocardio (18%), pacientes ginecológicas (23%), enfermedad renal (30%), dolor crónico (32.4%), pacientes con cáncer (42%) y epilepsia (55%).

López (2002), menciona que a través de la historia, la depresión ha sido atendida por médicos y psicólogos, y estos han estudiado los diversos enfoques y sus teorías de manera diferente. Feidman (1976, citado en Bacot, 1991) agrupa a las teorías sobre depresión en cuatro categorías principales: 1) psicoanalíticas, 2) cognitivas, 3) conductuales y 4) biomédicas.

La teoría psicoanalítica acerca de la depresión tiene sus postulados en la obra de Freud (1917), así la depresión tiene su origen en la etapa oral, donde la satisfacción excesiva o insuficiente de necesidades limitan el desarrollo psicosexual, llamado fijación. En el inconsciente, al estar de luto se introyecta a la persona amada, en donde primeramente se encuentran sentimientos negativos hacia dicha persona, convirtiéndose uno mismo en objeto de odio, además de sentimientos de culpa contra la persona desaparecida. Freud en su obra *Duelo y Melancolía*, compara la melancolía con el duelo, encontrando numerosas semejanzas, así como algunas diferencias. En los dos fenómenos, se presenta una dolorosa sensación de abatimiento por una pérdida y falta de interés en el mundo externo, explica que esta sensación de pérdida es causada por una escisión (ruptura) del yo del sujeto depresivo, ya que una parte del yo se opone al otro, lo enjuicia y lo ve como un objeto externo; además de que en la infancia el sujeto estableció una relación objetal muy intensa que resultó deteriorada por el desengaño ocasionado por la persona amada.

A lo anterior, Arieti y Bemporad (1993) comentan que el psicoanálisis aportó grandes formulaciones al concepto de depresión: se reconoce la pérdida del objeto, ambivalencia y regresión libidinal del yo, excesiva represión libidinal dando gran importancia a la autoestima, una interrelación entre el yo, el super yo y el objeto amado, entre otras formulaciones.

El enfoque cognitivo, atribuye un papel importante al pensamiento y juicio de los pacientes depresivos en el desarrollo y mantenimiento de la depresión (Sabanés, 1993). Los modelos cognitivos, se apoyan en las premisas de que el organismo responde a las representaciones cognitivas del ambiente y no al ambiente, estas representaciones

cognitivas son aprendidas al igual que la conducta observable, los pensamientos, emociones y conductas están interrelacionados causalmente. Estas premisas están apoyadas en el modelo del aprendizaje social de Albert Bandura en relación con el Modelo Cognitivo Conductual de la Depresión propuesto por Beck (1979, citado en Bacot, 1991).

Para el enfoque conductual, Freden (1986) menciona que esta teoría considera a la depresión como una pérdida de reforzamiento positivo o por el contrario, un otorgamiento excesivo de castigo así como un repertorio limitado de conductas. Según Salinas (1998), el primer intento de un análisis conductual de la depresión se encuentra en la obra de Skinner "Ciencia y Conducta Humana", en la cual se define a la depresión como "*un debilitamiento de la conducta debido a la interrupción de secuencias de conducta que han sido positivamente reforzadas por el ambiente social*", y conceptualiza a la depresión como un fenómeno de extinción y con baja frecuencia de emisión de conductas positivamente reforzadas (Skinner, 1953).

En el caso de la Psiquiatría, se considera que los trastornos de la personalidad como la depresión, están relacionados con el funcionamiento orgánico (Navarro, 1990). Desde hace décadas, diversos estudios han demostrado que entre los factores biológicos las hipótesis bioquímicas sobre las alteraciones en diversos neurotransmisores. Los pacientes deprimidos exhiben reducciones significativas en la concentración de serotonina (5-HT) cerebral, y los tratamientos antidepresivos aumentan la eficacia de la neurotransmisión 5-HTérgica (Boer, Bosker y Slaap, 2000).

Las hipótesis bioquímicas sobre las alteraciones en diversos neurotransmisores monoaminérgicos, principalmente 5-HT y noradrenalina (NA), han focalizado sus estudios no sólo en los neurotransmisores, sino también en el estado de sus receptores. Así, numerosas observaciones apoyan la noción de que tanto la 5-HT y la NA como sus múltiples subtipos de receptores se encuentran relacionadas no sólo con las bases biológicas de la depresión, sino también con el mecanismo de acción de los antidepresivos (Gómez, Catalán, Navinés y Gastó, 2001).

Desde la perspectiva de las hipótesis bioquímicas, recientemente se ha renovado el interés sobre las acciones antidepresivas del Litio, debido a que podrían estar relacionadas con un

aumento en la disponibilidad de 5-HT, probablemente por una acción antagónica en los autorreceptores 5-HT_{1A} (Haddjeri, Szabo, Montigny, y Blair, 2000). El Litio se utiliza como un tratamiento agudo y efectivo tanto para la depresión mayor como para la manía en pacientes bipolares. Aunque el mecanismo que subyace a sus efectos terapéuticos no ha sido totalmente definido, hay evidencia de que los efectos antidepresivos del Litio podrían estar relacionados con un aumento en la disponibilidad de 5-HT cerebral a través de un antagonismo en los autorreceptores 5-HT_{1A} inducido por el Litio.

Si tal sugerencia es válida, entonces los agonistas 5-HT_{1A} deberían contrarrestar los efectos del Litio. La presente investigación fue diseñada para explorar esta posibilidad usando el Condicionamiento Aversivo a los Sabores (CAS) inducido por Cloruro de Litio (LiCl).

Capítulo 1

¿QUÉ ES LA DEPRESIÓN?

1.1 Antecedentes históricos

Desde hace ya varias épocas pero sobre todo, desde que se tuvo forma de registrar acontecimientos importantes, se ha hablado y escrito acerca de la depresión. Por lo que a continuación se mencionan brevemente algunos acontecimientos relevantes:

Guzmán (1992) menciona que en obras como la *Ilíada* y la *Biblia* ya se hacía alusión a estados depresivos. La primera referencia médica concreta de la depresión corresponde a Hipócrates, quien descubrió su cuadro clínico, al que llamó *melancolía*. En el siglo I Areteo de Capadocia realiza una de las mejores descripciones de la melancolía. Para el siglo XVIII y comienzos del siglo XIX destaca la obra de Pinel y Esquirol. Falret en 1851 y Baillager en 1854 establecen por primera vez la unidad nosológica entre los cuadros depresivos y maníacos a la que llaman *locura circular* y *locura de doble forma*. En 1899 Kraepelin precisa más el concepto de psicosis circular al diferenciarla de la demencia precoz e introduce el término *psicosis maniaco depresiva*. Leonhard en 1957 dividía las depresiones en *bipolares* y *unipolares*, y años después, Fieve y Dunne subdividían las depresiones bipolares en *bipolar I* y *bipolar II*.

Actualmente existen las categorizaciones de los grandes sistemas clasificatorios: el CIE-10 (Organización Mundial de la Salud 1992), y el DSM-IV (American Psychiatric Association 1994/1995). El CIE-10 establece siete categorías para las depresiones (Psicosis maniaco-

depresiva, de tipo depresivo; Psicosis maniaco-depresiva circular, fase depresiva; Psicosis no orgánica, tipo depresivo; Depresión neurótica; Trastorno afectivo de la personalidad; Reacción depresiva breve; Reacción depresiva prolongada), y el DSM engloba los trastornos depresivos bajo el lema de trastornos del estado de ánimo.

Por su parte, Linares (2002) menciona los siguientes acontecimientos históricos con respecto al estudio y concepto de la depresión: En la cultura Griega, Homero en su obra La Iliada, se refiere a *Beleforonte* como un sujeto deprimido y remite su recuperación a los designios divinos. Hipócrates en sus primeros escritos habló acerca de la melancolía, afirmando que “*si el miedo y la tristeza perseveran mucho tiempo, hay melancolía*”, siendo el primero que manejó la teoría humoral. Areteo de Capadocia afirmó que la manía es una variedad de la melancolía, y proporcionó la primera definición de la melancolía. Galeno estableció a la melancolía como una enfermedad crónica y recurrente, siguió apoyando la teoría humoral pero manejo que la bilis negra podría producirse en cualquier parte del cuerpo incluso en el cerebro y dependiendo del lugar donde se originara la bilis negra sería la gravedad de los síntomas. En la Edad Media (500-1450) predominó el pensamiento mágico y la interpretación demonológica, no obstante, Alejandro de Tralles (525-605) mencionó que no necesariamente la tristeza o el temor son síntomas característicos de depresión ya que en otras ocasiones puede aparecer ira o enojo. Ya en los siglos XVI y XVII se llegó al acuerdo de que el cerebro estaba involucrado en los trastornos mentales, siendo Robert Burton (1577-1640) el primero que manejó una etiología multifactorial de la depresión, reconociendo además una estrecha relación entre factores psicológicos y no psicológicos, tomando en cuenta la herencia, la falta de afecto en la infancia y las frustraciones sexuales. En el Siglo XVIII se confiere importancia a las funciones del cerebro y los nervios, desaparece del todo la teoría humoral y se empiezan a hacer clasificaciones de la melancolía de acuerdo a su gravedad. Finalmente, Kraepelin en 1896, basado en las observaciones de los psiquiatras franceses, estableció una clasificación de las melancolías, ya que para él todos los cuadros de la depresión son manifestaciones diferentes de la misma enfermedad, permaneciendo su clasificación a través del tiempo.

1.2 Definición

En la actualidad no existe definición única y exacta del término depresión; al respecto, Navarro (1990) destaca que el vocablo *depresión* es muy amplio y general ya que cubre una variada gama de alteraciones de la personalidad que se dan a nivel fisiológico, conductual, perceptual, cognitivo y social, entre otros. Estas alteraciones se van agudizando y se hacen más numerosas en la medida que aumenta la severidad y se prolonga la depresión en un individuo determinado. Es una experiencia subjetiva única e individual que no puede ser compartida por ninguna persona ya que se trata de algo muy íntimo, real, insistente, continuo y hasta ineludible. Así, se han propuesto numerosas definiciones de la depresión, las cuales reflejan diversos puntos de vista acerca de los trastornos emocionales, sin embargo, emplearemos la definición propuesta por Katz (1979, en Navarro, 1990), la cual menciona que:

“La depresión es una construcción hipotética que se utiliza para designar una serie de alteraciones cognitivo conductuales, durante las cuales el individuo ya no tiene acceso a los reforzamientos sociales, dichas alteraciones van acompañadas por pensamientos automáticos depresivos teniendo como resultado final la disociación de las funciones cerebrales y la ausencia de comportamientos orientados al logro de objetivos...(17)”

Bartra (1998, en Almanza, 2001) comenta que la depresión es el nombre que le dan los psiquiatras, pero también es conocida como *spleen (cólera o ira)* y *estrés*; opina además, que la propuesta psiquiátrica sólo está sustituyendo a la vieja teoría humoral, a la que ya no se le conoce como bilis negra, sino que ahora se habla de *neurotransmisores*, los cuales tienen mucha influencia en los estados de ánimo.

1.3 Clasificación

Aunque no existe clasificación única de la depresión, Gelder, Gath y Mayou (1993) mencionan que las principales y más aceptadas clasificaciones son las establecidas por el DSM y el CIE-10. En ellas, los principales ejes de clasificación son por la etiología, por los síntomas o por el curso. A continuación se describen brevemente:

Clasificaciones basadas sobre la etiología: Depresión reactiva y endógena

Los trastornos depresivos pueden clasificarse de acuerdo a la etiología en dos grupos: endógeno y exógeno.

En los trastornos endógenos, los síntomas son provocados por factores internos y son independientes de los trastornos externos. En los trastornos reactivos, los síntomas son una respuesta a estresores externos.

Ésta clasificación no se considera adecuada ya que emplea categorías mutuamente excluyentes. La depresión primaria y secundaria se basa también en la etiología, fue introducida con propósitos de investigación, se perseguía excluir los casos de depresión que podían estar provocados por otro trastorno. Esta exclusión se intentó al aplicar el término secundario a todos los casos con una historia de enfermedad psiquiátrica no afectiva previa, de alcoholismo, enfermedad médica o la ingesta de ciertos fármacos.

Clasificación basada sobre los síntomas: Depresiones neuróticas y psicóticas

Algunos síntomas frecuentemente son más intensos en la depresión leve que en la grave, y ésta diferencia en la intensidad del síntoma sugiere que hay dos formas distintas de trastorno depresivo, la neurótica y la psicótica.

Clasificación por curso y tiempo de vida

Gelder *et al.*, (1993), mencionan que existen otros tipos de depresión que no se consideran dentro de los grupos mencionados y al parecer son grupos separados. Dentro de ellos se encuentra: el trastorno afectivo estacional que sólo aparece en determinados periodos generalmente en ciertas estaciones del año, la depresión involutiva y la depresión senil. Se sugirió que estos trastornos podían tener una etiología distinta como modificación de las glándulas sexuales.

Por su parte, el DSM en su cuarta edición (1994/1995), clasificó a los trastornos del humor en tres entidades clínicamente relevantes: Trastornos depresivos unipolares, Trastornos depresivos bipolares y Trastornos afectivos secundarios de etiología conocida.

1.4 Sintomatología

Desde el punto de vista psicológico, existen diferentes enfoques que explican la etiología de la depresión (Sabanés, 1993). Las diversas teorías proponen diferentes formas de abordar la depresión en el campo de la terapia. No obstante, hay un punto en el que existe consenso: “la sintomatología que acompaña al trastorno”. Entre estos síntomas se encuentran:

- 1) Estado de ánimo persistentemente triste o ansioso
- 2) Sentimientos de desesperanza y pesimismo
- 3) Sentimientos de culpa, inutilidad e incapacidad
- 4) Pérdida de interés o de placer en pasatiempos y actividades que anteriormente se disfrutaban
- 5) Disminución de energía, fatiga, inhibición psicomotriz
- 6) Inquietud, irritabilidad
- 7) Dificultades para tomar decisiones, disminución de eficacia intelectual
- 8) Ideas e intentos de suicidio, entre otros

En todos estos modos, los síntomas afectan las actividades cotidianas, pero cuando incapacitan las mismas se trata de una depresión mayor. Si tan sólo impiden temporalmente la realización de las actividades, entonces se trata de una depresión encubierta. Las depresiones encubiertas tienen un diagnóstico propio, pero pueden dar lugar a una sintomatología singular como:

- 1) Comer compulsivamente
- 2) Problemas en las relaciones interpersonales
- 3) Síntomas físicos (Somatizaciones)

En el caso de la mujer, Dio (1992) encuentra estados depresivos particulares en momentos determinados, como son: depresión premestrua, depresión postparto, depresión de la mujer de edad media y síndrome del nido vacío o depresión postmaterna.

Una investigación llevada a cabo por Ortega, Lartigue y Figueroa (2001) con base en la teoría psicoanalítica, menciona como síntomas de la depresión a los siguientes factores: falta de interés en el mundo exterior, pérdida de la capacidad de amar, empobrecimiento

del yo, autoreproches, sentirse insignificante, baja de la libido, propensión al suicidio, tendencia o alternancia con la manía, entre otros. Esta investigación fue realizada con mujeres y permitió determinar la prevalencia de la depresión en el periodo perinatal; refiriendo que éste comprende la gestación, el parto, puerperio y el primer año de vida del bebé. Éste periodo es considerado como de máxima vulnerabilidad ya que se enfrentan drásticos cambios físicos y psíquicos dentro del ciclo de vida de la mujer.

1.5 Causas

El modelo cognitivo de Beck (1983, citado en Harrison, Beck y Buceta, 1984) sugiere que diversas situaciones de la vida facilitan la formación de esquemas disfuncionales con construcción negativa de las experiencias de uno mismo, esto es, la valorización negativa de las experiencias del momento y del futuro, siendo un sentimiento de desesperanza que se manifiesta y hace presente en su visualización prospectiva como calamitosa y por lo mismo germinadora de probables intentos de suicidio. El contenido de estas actitudes parece estar organizado de manera consciente mediante estructuras de cognición básicas, denominados *esquemas* los cuales organizan, almacenan y reintegran estas creencias, actitudes, pensamientos o cogniciones. Estos esquemas son los filtros a través de los cuales la persona hace una valoración de sus experiencias que pudieran ser irrelevantes para el procesamiento de una experiencia, combinando estos esquemas de manera inadecuada y forma un modelo que conceptualiza la situación, llevándolo así a reaccionar de manera disfuncional ante determinadas situaciones, que con el paso del tiempo generan esquemas funcionales negativos que se activan cuando se precipitan episodios depresivos.

Ezquiaga y García (1997) sugieren que la depresión es provocada por ciertos acontecimientos vitales y las características de los mismos. Entre ellos se encuentran:

- 1) Gravedad de los acontecimientos vitales
- 2) Acontecimientos vitales provocadores de pérdidas
- 3) Valoración contextual que implica una intensa amenaza a largo plazo
- 4) Acontecimientos de la causalidad
- 5) Falta de control sobre los acontecimientos vitales

- 6) Problemas interpersonales
- 7) Humillación y vivencia de sentirse atrapado
- 8) Dificultades crónicas

Otros factores de riesgo son la vulnerabilidad ya sea biológica o psicológica además de factores:

- 1) Genéticos
- 2) Evolutivos
- 3) Cognitivos
- 4) Sociales

Montero (1999) comenta que existen varias hipótesis acerca de las causas de la depresión, entre ellas menciona: las hipótesis biomédicas y las hipótesis psicosociales. En cuanto a las hipótesis biomédicas, menciona que algunos estudios sugieren que hay relación entre la depresión y el género, ya que existen diferencias hormonales entre uno y otro género. La relación entre el ciclo menstrual, síndrome premenstrual y la depresión lleva a la idea de que los dos primeros influyen en las actitudes, conducta, cognición y la autovaloración. El puerperio y la menopausia en los cuales se deben de tener muchos cuidados, son posibles factores relacionados con la depresión. Con respecto a las hipótesis psicosociales, menciona que existen como explicaciones sociales de la depresión en la mujer: la baja autoestima, dependencia, bajas aspiraciones, la pérdida de relaciones interpersonales, la ausencia de un confidente y la existencia de un apoyo social pobre.

Capítulo 2

TEORÍAS Y ENFOQUES DE LA DEPRESIÓN

Existen muchos tipos de trastornos psicológicos, entre los cuales se halla la depresión. Para clasificar estos trastornos, Kendall y Norton (1988), proponen los siguientes modelos: los psicológicos del aprendizaje, los modelos cognoscitivos, los psicodinámicos y los biomédicos. Dentro de los modelos psicológicos y del aprendizaje se hace mención a la teoría cognoscitiva de la depresión de Beck, la teoría de la impotencia de los bajos índices del reforzamiento dependiente de respuesta de Lewinsohn, y el modelo psicodinámico de Freud. Estos modelos apoyan los conflictos psíquicos internos que intentan explicar la depresión. La variedad de los modelos ofrecidos como explicaciones de la depresión, sirven para ilustrar el carácter multifacético de este trastorno psicológico tan frecuente. El conocimiento de las causas y el tratamiento de los trastornos psicológicos se beneficia con el cúmulo de datos provenientes de las distintas perspectivas y logros empleando una diversidad de paradigmas.

Feidman (1976, citado en Bacot, 1991) agrupa a los enfoques sobre depresión en cuatro categorías principales: 1) Enfoque cognitivo, 2) Enfoque conductual, 3) Enfoque psicoanalítico y 4) Enfoque biomédico. Cada uno propone un modelo diferente para explicar la depresión:

2.1 Enfoque cognitivo

El trabajo experimental realizado por varios autores ha demostrado que el estado afectivo de un sujeto puede ser influido por el contenido de las cogniciones a las que el

sujeto presta atención. El modelo cognitivo tienen un enfoque más empírico y orientado hacia lo conductual. Este modelo se apoya en las siguientes premisas:

- 1) El organismo responde a las representaciones cognitivas del ambiente y no al ambiente
- 2) Estas representaciones cognitivas son aprendidas al igual que la conducta observable
- 3) La mayor parte del aprendizaje humano está mediado cognoscitivamente
- 4) Los pensamientos, emociones y conductas están interrelacionados causalmente

Estas premisas están apoyadas en el modelo del aprendizaje social de Albert Bandura, en relación con el modelo cognitivo conductual de la depresión. Beck (1979, citado en Bacot 1991) postula que la depresión es producto de distorsiones cognitivas que se presentan cuando el sujeto evalúa sus experiencias negativamente, y esto se puede ver en la percepción que tiene de sí mismo, del mundo y del futuro. La persona deprimida genera pensamientos automáticos disfuncionales que producirán y mantendrán la depresión. Estos pensamientos traerán como consecuencia un sistema de creencias o reglas absolutistas y estas serán la base para la evaluación de las experiencias vividas por el individuo, este sistema de creencias cuando son de suficiente magnitud harán que la persona sea más vulnerable a la depresión, de estos pensamientos automáticos no está plenamente consciente el sujeto.

El modelo cognitivo de la depresión propone una estrecha vinculación entre: pensamientos, conducta y emociones. Argumenta que una vez que se pueden cambiar los pensamientos irracionales, cambia la conducta y como consecuencia las emociones.

El modelo cognoscitivo propuesto por Beck (1970, en Sabanés 1993) atribuye un papel importante al pensamiento y al juicio de los pacientes depresivos en el desarrollo y mantenimiento de la depresión. Para Beck cada persona tiene un esquema, una forma de pensar con la que enfoca y experimenta la vida. Beck también propone que ya hay una alteración previa en la manera de pensar que provoca el desarrollo de la alteración del estado de ánimo. Las personas que presentan depresión tienen esquemas de

autodesprecio y de autoacusación, y esto las lleva a interpretar los sucesos ajustándose a esos esquemas previos. Considera que los deprimidos presentan maneras de pensar características como son: subestimación de sí mismo, ideas de pérdida, autocrítica y autoinculpación, ideas exageradas del deber y la responsabilidad, frecuentes autoimposiciones, deseos de huir y de suicidarse. Asimismo, considera que la depresión es un conjunto de pensamientos que aparecen de manera automática en el individuo sin que éste los perciba adecuadamente, estos pensamientos se caracterizan por ser irracionales. Los pensamientos de este tipo generan emociones dolorosas y para modificarlos es necesario que el individuo los identifique.

2.2 Enfoque conductual

Las ideas conductuales de Lewinsohn (1979, en Salinas 1998), recalcan el efecto deprimente que el escaso índice de reforzamiento positivo dependiente de la respuesta produce en una persona una depresión, la cual, sobreviene cuando una persona se comporta de maneras que rara vez dan lugar a consecuencias positivas debido a varias razones: la persona puede encontrar que pocos acontecimientos son reforzadores, desinterés de los reforzadores, o no realizar acciones necesarias para obtener reforzamiento.

Según Salinas (1998) el primer intento de un análisis conductual de la depresión se encuentra en la obra de Skinner (1953) *Ciencia y Conducta Humana*, en la que se define a la depresión como:

“Un debilitamiento de la conducta debido a la interrupción de secuencias de conducta que han sido positivamente reforzadas por el ambiente socia...(63)”

Fester (1965, citado en Kendall y Norton 1988) sugiere que ciertos factores como son los cambios súbitos en el ambiente, el control aversivo y el castigo, así como cambios en las tasas de reforzamiento; pueden ser detonantes de la depresión.

Lewinsohn, Youngren y Grosscup (1979, en Salinas, 1998) consideran que una alta tasa de experiencias castigantes (interacciones aversivas, estresantes o desagradables) son causa de depresión. Las interacciones castigantes o punitivas con el medio ambiente pueden causar depresión, directa o indirectamente, al interferir con la involucración y disfrute de actividades reforzantes. La falta de eventos reforzantes que son relevantes a la depresión pueden ser de varias clases como: experiencias sexuales, relaciones sociales, actividades recreativas en el hogar, soledad, experiencias en donde se compite, entre otras. Los eventos castigantes que se relacionan más a la depresión abarcan: discordia marital, trabajo excesivo en el hogar, reacciones negativas de otras personas, entre otros.

Finalmente, se conceptualiza a la depresión como un fenómeno de extinción y baja frecuencia de emisión de conductas positivamente reforzadas.

2.3 Enfoque psicoanalítico

Éste modelo nos dice que un factor clave causante de la depresión proviene de traumas causados durante la niñez, además menciona que las disposiciones se combinan con las pérdidas personales como por ejemplo la pérdida de un ser querido.

Freud (1917) en su obra el *“Duelo y la Melancolía”*, mostró interés en la depresión; en esta obra compara la melancolía con el duelo, encontrando numerosas semejanzas, así como diferencias. En los dos fenómenos se presenta una dolorosa sensación de abatimiento por una pérdida, falta de interés en el mundo externo, pérdida de la capacidad de amar, e inhibición de la actividad. Pero sólo en la melancolía se presenta disminución de la autoestima que da lugar a autorreproches y a expectativas irracionales de castigo. El melancólico tiene un conocimiento incierto de la naturaleza de su pérdida y no es capaz de definir la causa de su desconsuelo. No obstante que sabe quien es la persona perdida no tiene claro que es lo que ha perdido con ella. Esta observación hace concluir a Freud, que se trata de una pérdida interna e inconsciente. También la disminución de la autoestima sugiere un empobrecimiento interno. En el duelo, el mundo se vuelve pobre y vacío; en la melancolía esto le sucede al yo.

Segal (1975) menciona que Freud argumentó que en la infancia el sujeto depresivo estableció una relación objetal muy intensa que resultó deteriorada por el desengaño ocasionado por la persona amada. Según Freud esto es causado por una ruptura del yo del sujeto depresivo, ya que una parte del yo se opone al otro, lo enjuicia y lo ve como un objeto externo.

Partiendo de estos datos clínicos, Freud sugiere que los autorreproches no están dirigidos en realidad hacia la propia persona, sino a alguien que el sujeto ama, amó o siente que debería haber amado. Los autorreproches son reproches a un objeto amado, que fueron desviados hacia el yo del propio paciente. En consecuencia, el sujeto melancólico no debería avergonzarse ya que las recriminaciones están dirigidas a otra persona.

2.4 Enfoque biomédico

Gómez y Martínez (1996) mencionan que entre las hipótesis bioquímicas de la depresión; se ha revisado la evidencia respecto a la hipótesis de que los cambios bioquímicos en el metabolismo de las catecolaminas están relacionados con los cambios del estado de humor. Los estudios genéticos ofrecen un modelo biológico adicional para conceptualizar los trastornos depresivos, se piensa que la tendencia de una persona a desarrollar un trastorno depresivo es una característica hereditaria.

En el caso de la psiquiatría, se considera que los trastornos de la personalidad, como la depresión están relacionados con el funcionamiento orgánico. Navarro (1990) comenta que en el cerebro humano se producen continuamente numerosos cambios bioquímicos, como por ejemplo alteraciones en los sistemas de neurotransmisión y recepción, regulación de los sistemas, almacenamiento de la información, entre otros. Algunos de esos cambios al parecer explican de manera adecuada la etiología de la depresión. En relación con tales cambios, se cree que los aspectos bioquímicos, genéticos y neurológicos se encuentran muy relacionados.

Lingjarde (1983, citado en Navarro 1990) aporta un resumen de las investigaciones llevadas a cabo en casos de depresión que sugieren la presencia de antecedentes bioquímicos:

- 1) En la mayoría de los casos existe un factor genético, que influye de familia en familia. Algunas de estas familias ya tienen predisposición a la depresión. No obstante, para producir los síntomas del trastorno depresivo completo, además de la predisposición se requiere de otros factores de naturaleza psicosocial
- 2) La mayoría de los profesionales del campo de la salud no estarían de acuerdo en que una explicación psicológica es suficiente para explicar satisfactoriamente la depresión, sino que es tomada como un complemento
- 3) En depresiones donde existen factores bioquímicos, la mayoría de las veces se responde favorablemente a los tratamientos psiquiátricos, empleando sustancias antidepresivas, terapia electro-convulsiva, entre otras, y por lo general no se responde a la psicoterapia
- 4) La psicoterapia puede ser efectiva para tratar a la depresión endógena cuando se combina con los medicamentos antidepresivos adecuados
- 5) Las investigaciones vinculadas con la teoría biomédica sugieren la presencia de alguna deficiencia primaria en las funciones bioquímicas

En los últimos años, las hipótesis bioquímicas de la depresión han focalizado sus estudios en investigar el mecanismo de diversas sustancias conocidas como *neurotransmisores*; pero no sólo en éstos, sino que también en el estado de sus *receptores* dando lugar a teorías sobre las bases biológicas de la depresión.

Los diversos estudios han demostrado que entre los factores biológicos, las hipótesis bioquímicas sobre las alteraciones en diversos neurotransmisores los pacientes deprimidos exhiben reducciones significativas en la concentración de 5-HT, y los tratamientos antidepresivos aumentan la eficacia de la neurotransmisión 5-HTérgica (Boer, Bosker y Slaap 2000).

Capítulo 3

CONFORMACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO

Antes de abordar nuestro tema principal, es necesario conocer las principales partes y estructuras del Sistema Nervioso, para así poder comprender en que consiste, conocer los nombres, donde se localizan sus estructuras principales y el modo que tienen éstas de comunicarse unas con otras.

Según Pinel (2002), el sistema nervioso se compone de dos partes: el Sistema Nervioso Central (SNC), que es la parte del sistema nervioso situada en el cráneo y la columna, y Sistema Nervioso Periférico (SNP), que es la parte localizada fuera del cráneo y la columna (Figura 1).

El SNC se compone de dos partes: el encéfalo o cerebro y la médula espinal. El encéfalo es la parte del SNC que se sitúa dentro del cráneo. La médula espinal es la parte que se localiza en el interior de la columna.

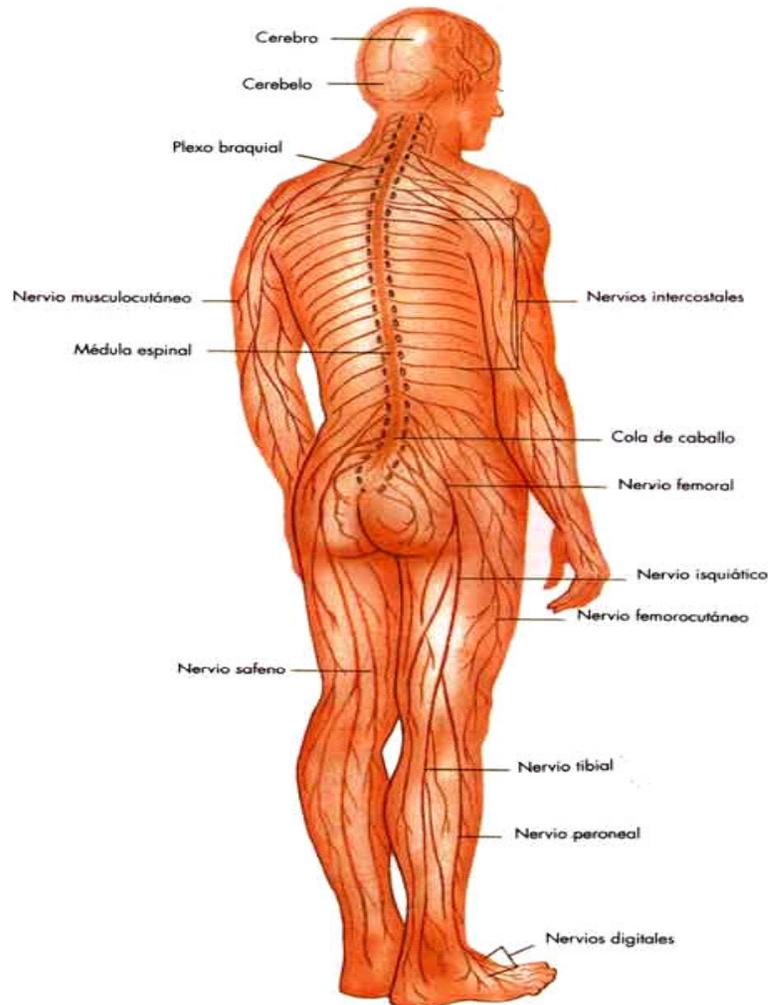


Figura 1: Sistema Nervioso (Fuente: Imagen disponible en <http://www.araucaria2000.cl/snervioso/snervioso.htm>).

El SNP consta de dos partes: el Sistema Nervioso Somático (SNS) y el Sistema Nervioso Autónomo (SNA); el SNS es la parte del SNP que interacciona con el ambiente exterior, se compone de los nervios aferentes y eferentes. El SNA es la parte del SNP que participa en la regulación del ambiente interno, se compone de nervios aferentes y de nervios eferentes. El SNA tiene dos tipos de nervios eferentes: nervios simpáticos y nervios parasimpáticos; los nervios simpáticos son nervios motores que se proyectan desde el SNC en la zona lumbar y torácica de la médula espinal, los nervios parasimpáticos son nervios motores que se proyectan desde el encéfalo o desde la región sacra de la médula espinal (Ver Figura 2).

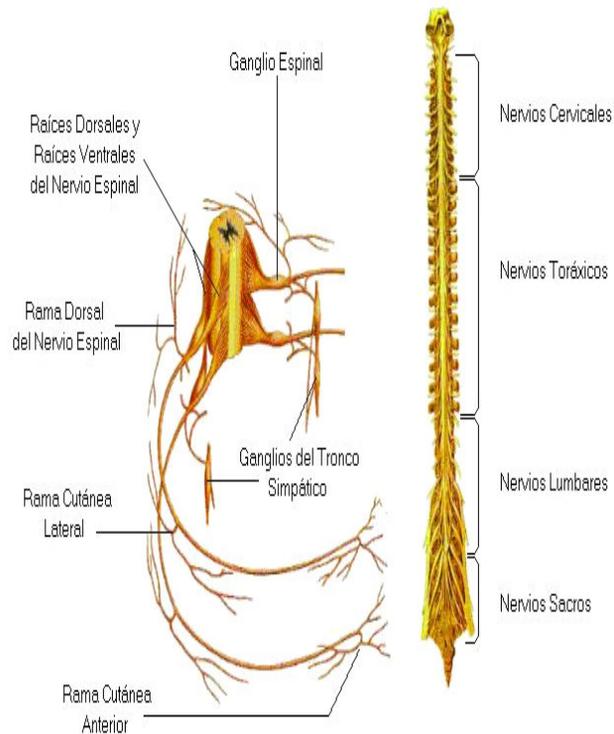


Figura 2: Médula Espinal (Fuente: Imagen disponible en <http://www.campusdeportivo.com/cienciasbiologicas/medula.gif>).

3.1 Partes del sistema nervioso

El sistema nervioso de los vertebrados tiene tres ejes: antero-posterior, dorso-ventral y medio-lateral. Anterior (Rostral) significa hacia la punta de la nariz y Posterior (Caudal) significa hacia al final de la cola. Dorso significa hacia la superficie de la espalda o hacia la parte superior de la cabeza y Ventral significa hacia la superficie del pecho o parte debajo de la cabeza. Medial significa hacia la línea media del cuerpo y Lateral significa hacia la superficie lateral del cuerpo.

El cerebro esta dividido en cinco partes desde la parte anterior a la posterior, estas cinco divisiones son: el telencéfalo (hemisferios cerebrales), el diencefalo (tálamo e hipotálamo), el mesencéfalo (tectum y tectum), el metencéfalo (situado sobre el puente de Varolio) y el mielencéfalo (o bulbo raquídeo) (Ver Figura 3).

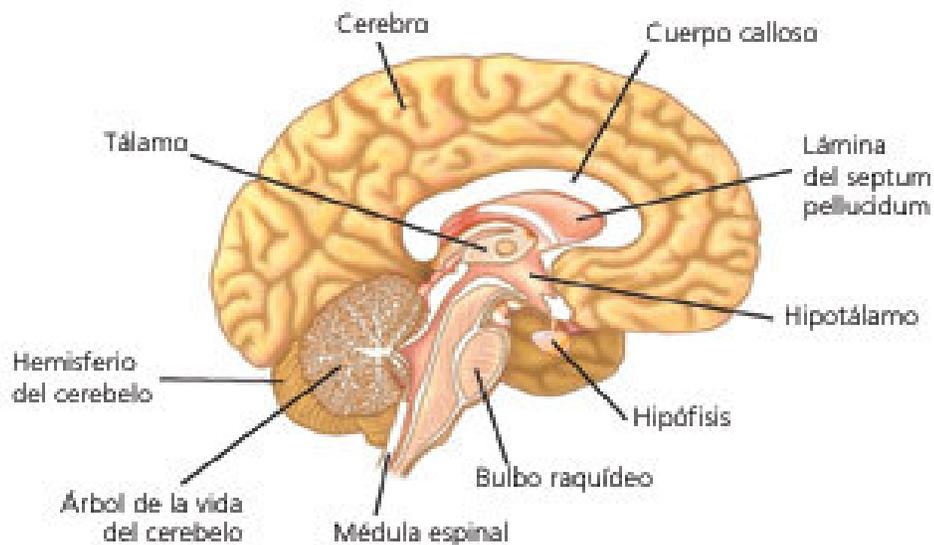


Figura 3: Estructura Cerebral (Fuente: Imagen disponible en http://www.santillana.es/proyectosEnRed/secunda/htm/3biologiaYgeologia/bio06_2.htm#arriba).

3.2 Las células del sistema nervioso

De acuerdo con Haines (2003) las células del sistema nervioso son básicamente de dos tipos: células de sostén y neuronas. Las células de sostén son las encargadas de darle cuerpo al sistema nervioso. Las neuronas son células especializadas en la recepción, conducción y transmisión de señales electroquímicas. Las neuronas se pueden clasificar de acuerdo al número de procesos o axones que parten de su cuerpo celular. Una neurona que presenta más de dos procesos se denomina neurona multipolar, una neurona con un proceso se denomina neurona unipolar y una neurona con dos procesos bipolar. Las neuronas con axones juntos o sin axones se denominan interneuronas, cuya función consiste en integrar la actividad neuronal dentro de una única estructura cerebral. (Ver Figura 4).

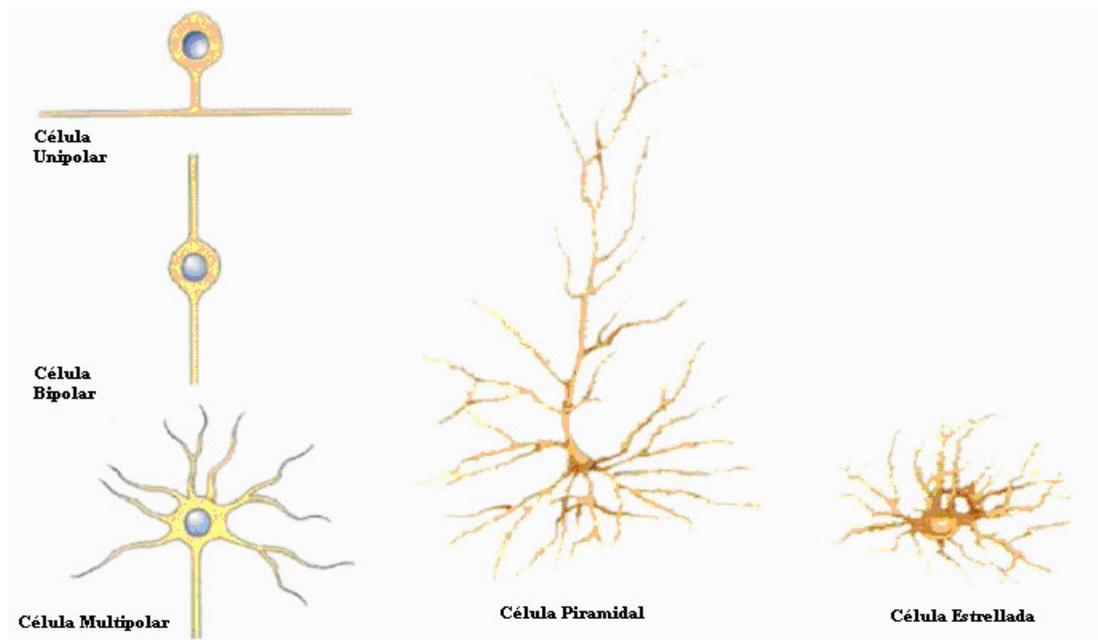


Figura 4: Tipos de Neuronas (Fuente: Imagen disponible en http://www.unav.es/tecnun/psicologia/basesbiologicas/tipos_de_neuronas.jpg).

3.3 Estructuras neuronales

Por lo general existen dos tipos de estructuras neuronales: las formadas principalmente por los cuerpos celulares y las formadas principalmente por los axones. Los grupos celulares del Sistema Nervioso Central se llaman núcleos, y en el Sistema Nervioso Periférico se llaman ganglios. Las células del sistema nervioso están conformadas por una membrana celular (membrana semipermeable que encierra la neurona), cuerpo celular (centro metabólico de la neurona o soma), dendritas (prolongaciones cortas que parten del cuerpo celular), cono axónico (región con forma de cono situada en el punto de unión entre el axón y el cuerpo celular), axón (prolongación larga y estrecha que se proyecta desde el cuerpo celular), mielina (aislamiento graso que envuelve varios axones), botones (extremos finales de las ramas de los axones que liberan sustancias químicas a las sinapsis) y sinapsis (huecos entre neuronas adyacentes a través de los cuales se transmiten las señales químicas) (Ver Figura 5).

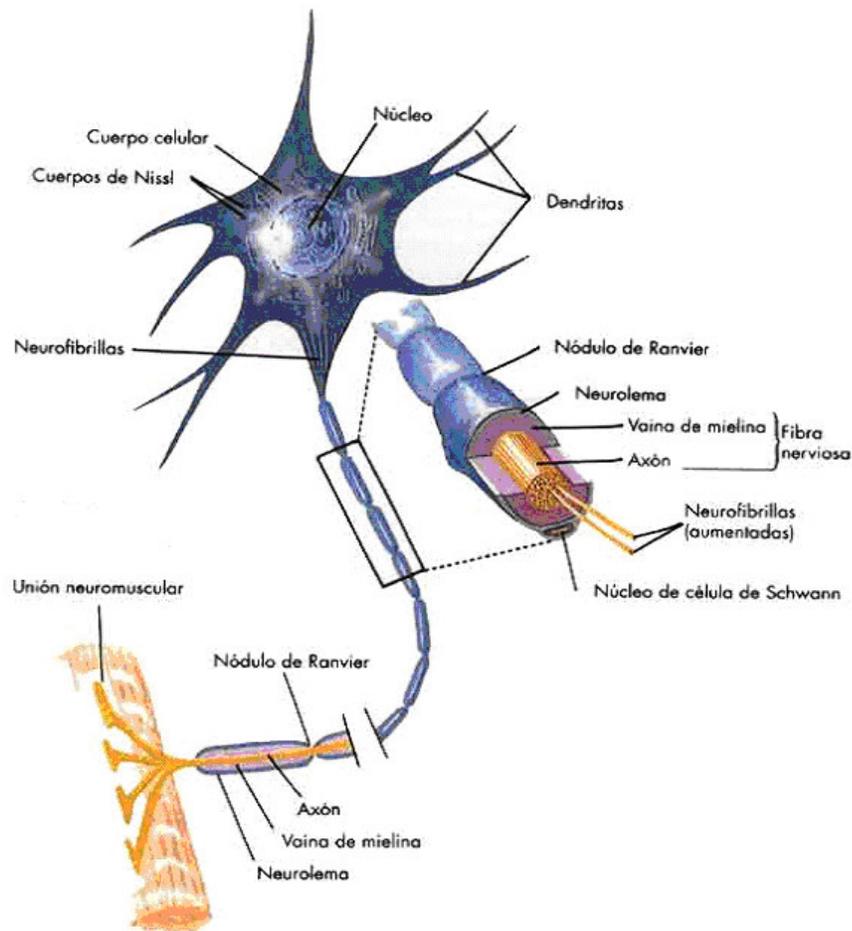


Figura 5: Estructura de la Neurona (Fuente: Imagen disponible en <http://www.raucaria2000.cl/snervioso/snervioso.htm>).

3.4 Propagación de la información

Kandel, Schwartz y Jessell (2001), mencionan que el funcionamiento cerebral está basado en la organización de las neuronas, ya que las neuronas tienen una propiedad importante (su excitabilidad eléctrica), gracias a ella se propagan los potenciales de acción desde el cuerpo celular a través del axón hasta la terminación nerviosa. Lo que ocurra entre las neuronas va a determinar los procesos cognitivos y por lo tanto la conducta.

La comunicación entre las neuronas se realiza a través de la sinapsis, se estima que existen alrededor de 10^{15} conexiones en el sistema nervioso humano. Las neuronas son los instrumentos de comunicación que reciben, integran y envían las señales. Tales trabajos

dependen de los iones intra y extra celulares, la diferencia de voltaje a través de la membrana celular, los canales simples de iones que controlan el paso entre membranas de los distintos tipos de iones y los cambios sensibles de voltaje que pueden permitir pasar los iones.

Las neuronas reciben impulsos nerviosos y potenciales graduados en función de la distribución de los movimientos de los iones de sodio (Na⁺), potasio (K⁺) y cloro (Cl⁻). Tanto el exterior como el interior de la neurona, tiene otros iones con cargas negativas de manera que el total de cargas positivas y negativas está prácticamente equilibrado en cualquier zona.

Existen unos canales de transporte activo en la membrana de las neuronas que son los responsables de las concentraciones de reposo de los iones de sodio, potasio y cloro. Cuando están activados esos canales, el sodio y el cloro son expulsados fuera de la neurona y el potasio es absorbido hacia adentro de la misma.

El flujo iónico producido por un neurotransmisor excitatorio produce un potencial de acción (impulso o señal eléctrica) en la neurona, mientras el flujo iónico originado por un neurotransmisor de inhibición reducirá la respuesta de la neurona al transmisor de excitación. El sistema de comunicación neuronal es un proceso que comienza con la recogida de información externa o interna por los receptores, continua con la elaboración de la información por el sistema nervioso y termina con el envío de la información a los órganos efectores.

Para entender la función nerviosa es necesario conocer el potencial de membrana el cual, es la diferencia de carga electrónica que existe en el interior y en el exterior de una célula debido a que la neurona tiene dos funciones principales: la propagación del potencial de acción a través del axón y su transmisión a otras neuronas o a células efectoras para inducir una respuesta (Ver Figura 6).

La conducción de un impulso a través del axón es un fenómeno eléctrico causado por el intercambio de iones Na⁺ y K⁺ a lo largo de la membrana. En cambio, la transmisión del impulso de una neurona a otra o a una célula efectora no neuronal depende de la acción de neurotransmisores específicos sobre receptores también específicos.

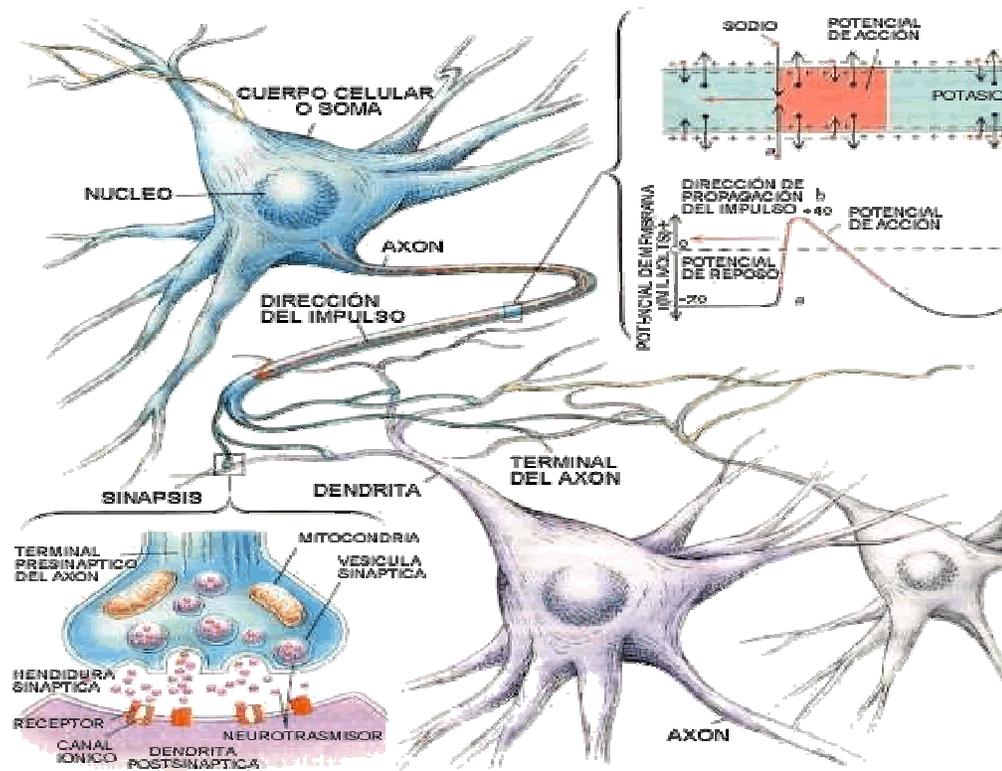


Figura 6: Sinapsis Nerviosa (Fuente: Imagen disponible en <http://ohm.utp.edu.co/neuronales/Capitulo1/RNBiologica.htm>).

3.5 Neurotransmisores y receptores

Un impulso eléctrico o un potencial de acción no puede pasar directamente de una neurona a otra por la separación del espacio sináptico, para ello necesita un transmisor químico o una sustancia transmisora: un *neurotransmisor*, que será el que lleve el mensaje de una neurona a otra en cualquier dirección. Definimos a un neurotransmisor como una sustancia producida por una célula nerviosa capaz de alterar el funcionamiento de otra célula de manera breve o durable por medio de la ocupación de receptores específicos y por la activación de mecanismos ionotrópicos o metabotrópicos (Haines 2003).

Los neurotransmisores son sustancias químicas liberadas al final de las terminaciones axonales de las neuronas durante la transmisión de un impulso a través de la sinapsis u órgano efector. Los neurotransmisores pueden inhibir o excitar las células, son

sustancias químicas que almacenadas en las células nerviosas del cerebro y se liberan como respuestas.

León (1995) menciona que existen determinados criterios para clasificar a una sustancia como neurotransmisor: La sustancia ha de estar presente en las neuronas conjuntamente con aminos biosintéticos y estar almacenada en las vesículas que se encuentran en las terminales nerviosas. Los receptores de la sustancia están presentes en la sinapsis de la célula postsináptica de tal forma que la unión de la sustancia con el receptor altera la excitabilidad de la célula postsináptica.

Existen receptores específicos de la sustancia en las terminaciones nerviosas (receptores presinápticos) y éstos limitan la liberación de sustancias, que aunque se consideraba como única fuente para las aferencias hacia la corteza al tálamo, se sabe en la actualidad que hay diferentes proyecciones extratálamicas.

Los transmisores se clasifican en mensajeros de molécula pequeña. Entre los neurotransmisores aminoácidos figuran el ácido γ -aminobutírico (GABA), la glicina, el aspartato y el glutamato, entre las aminos biógenas, se incluyen neurotransmisores como la acetilcolina, la dopamina, la noradrenalina, la adrenalina, la 5-HT y la histamina.

Distribución

El cuerpo neuronal produce ciertas enzimas, éstas actúan y se distribuyen sobre determinadas moléculas precursoras captadas por la neurona para formar el correspondiente neurotransmisor, éste se almacena en la terminación nerviosa dentro de vesículas, y algunas moléculas neurotransmisoras se liberan de forma constante en la terminación pero en cantidad insuficiente para producir una respuesta fisiológica significativa.

Liberación

Tiene que demostrarse que la sustancia liberada por el elemento presináptico con respuesta a la activación de la terminal y coincidiendo con la despolarización de la neurona a la que ésta pertenece.

Identidad

La aplicación del supuesto neurotransmisor a sus células blanco debe producir los mismos efectos que la estimulación de las neuronas en cuestión.

Asimismo, existen diferentes sistemas de neurotransmisión:

1. Catecolaminérgico
2. Colinérgico
3. Aminoácido-dependiente
4. Neuropéptidos
5. Histaminérgico
6. Serotoninérgico¹

Una vez liberadas por la célula presináptica los mensajeros químicos deben interaccionar con una neurona postsináptica para transmitir la información. La membrana postsináptica posee moléculas blanco que contienen afinidad por el único mensajero químico, a éstas moléculas se les conoce como receptores (Ver Figura 7). El receptor es capaz de modificar la función intracelular en respuesta a un cambio en la concentración ambiental de un mensajero químico específico.

Los neurotransmisores son liberados por neuronas activas e influyen en la actividad de otras células; una vez liberados producen señales en las neuronas postsinápticas al unirse a los receptores. Cada receptor es una proteína que contiene solamente lugares de unión para determinados neurotransmisores, por tanto, un neurotransmisor solamente puede ejercer su influencia en aquellas células que tengan receptores para ese neurotransmisor.

¹ El sistema 5-HTérgico tiene una función inhibitoria, en la psicoterapia y algunas técnicas de relajación parecen actuar en este sistema. La 5-HT es sintetizada del triptofano y es un precursor de la melatonina. Se da fundamentalmente en las células del rafe en el tronco del encéfalo, desde donde es transportada al cerebelo y el cordón espinal.

Cualquier molécula que una a otras se le conoce como ligando por lo que se dice que un neurotransmisor es un ligando de su receptor. Los diferentes tipos de receptores a los que pueden unirse determinados neurotransmisores se denominan subtipos de receptor. La unión de un neurotransmisor a uno de sus subtipos de receptor puede influir en la membrana postsináptica dependiendo si el receptor es ionotrópico o metabotrópico. Los receptores ionotrópicos son los receptores asociados a canales activados por ligandos; los receptores metabotrópicos son aquellos receptores que están asociados a proteínas señal y proteínas G.

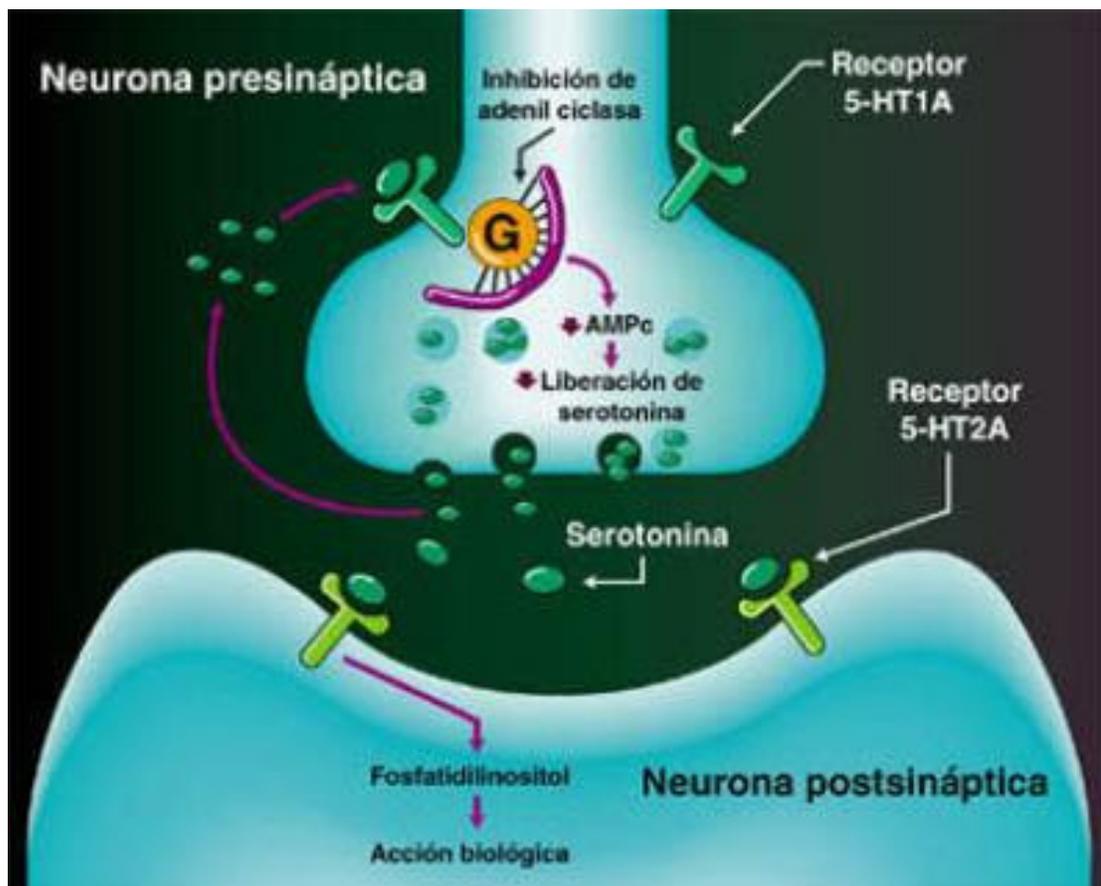


Figura 7: Ejemplo de una Neurotransmisión (Fuente: Imagen disponible en <http://www.iladiba.com/upr/1997/No61997/htm/depre2.asp>).

Capítulo 4

LA 5-HT Y SU SISTEMA DE RECEPTORES

Como mencionamos al principio del capítulo anterior, es necesario conocer las principales partes y estructuras del Sistema Nervioso para poder brindar un panorama más amplio de nuestro tema en cuestión ya que la 5-HT y el estado de los receptores serotoninérgicos cerebrales han sido relacionados con la fisiopatología de la depresión.

En esta investigación nos centraremos únicamente en la hipótesis 5-HTérgica y su relación con el litio; sin embargo, antes de describir esta hipótesis hablaremos sobre la 5-HT y su sistema de receptores (enfocándonos principalmente en el 5-HT_{1A}); para posteriormente hablar del litio y sus propiedades antidepresivas.

4.1 Antecedentes históricos

Desde mediados del siglo XIX, los fisiólogos detectaron una sustancia que aparecía en el suero de la sangre cuando se dejaba coagular. Esta sustancia causaba fuertes contracciones de los órganos con musculatura lisa y recibió el nombre de vasotonina. En 1948, Rapport, Green y Page (en Sjoerdsma y Palfreyman, 1990) aislaron e identificaron el factor vasoconstrictor del suero como 5-hidroxitriptamina y la denominaron serotonina debido a que se encontraba en el suero de la sangre. En la década de 1930 y de manera independiente, Erspamer (en Douglas, 1982) observó una distribución amplia de una sustancia que también contraía la musculatura lisa. Esta sustancia la llamaron enteramina porque se encontraba en grandes cantidades en las

células enterocromafines del tracto gastrointestinal. En 1952, Erspamer y Asero reportaron que la enteramina y la 5-HT eran idénticas (ver Sjoerdsma y Palfreyman, 1990). En la década de 1950 ya se sabía que la 5-HT tenía una amplia distribución en la naturaleza y que poseía diferentes acciones farmacológicas, lo que condujo a que Hamlin y Fisher la sintetizaran por primera vez en 1951 (Zifa y Fillion, 1992). Sin embargo, los acontecimientos que produjeron una explosión en la investigación sobre la 5-HT fueron los hallazgos de Twarog y Page (1953, en Zifa y Fillion, 1992) y Amin, Crawford y Gaddum (1954, en Zifa y Fillion, 1992) quienes descubrieron su presencia en el cerebro, lo que permitió sugerir que la 5-HT podría actuar como un neurotransmisor en el SNC (Bogdanski, Pletscher, Brodie y Udenfriend, 1955).

4.2 Distribución

La 5-HT se encuentra en la mayoría de las especies animales y vegetales. En el caso de los mamíferos cerca del 90% se sintetiza y almacena en las células enterocromafines de la mucosa del sistema digestivo. Cerca del 8% se almacena en las plaquetas y se libera por la desintegración de estas y, por tanto, se encuentra en el suero de la sangre. En algunas especies (exceptuando al hombre), se encuentra en los gránulos de las células cebadas y es liberada simultáneamente con la histamina. La 5-HT se encuentra también en algunos invertebrados, moluscos, artrópodos y celenterados. También se encuentra en algunas frutas como el plátano, la ciruela y las nueces, así como en algunos venenos de escorpiones y de avispas (ver Douglas, 1982). Sin embargo, la fracción de 5-HT (cerca del 2%) que ha ocasionado mayor interés es la que se encuentra en el SNC de los mamíferos.

Las neuronas que contienen 5-HT se encuentran distribuidas en los núcleos del rafe del tallo cerebral en algunas regiones de la formación reticular, en el área postrema, el locus ceruleus caudal, y el núcleo interpeduncular entre otros. Las proyecciones neuronales de estas áreas inervan virtualmente en todas las regiones del SNC (ver Törk, 1990).

La distribución heterogénea de la 5-HT en el SNC de los mamíferos permitió sugerir que podría actuar como un neurotransmisor (Bogdanski *et al.*, 1955). En la actualidad se sabe que

la 5-HT actúa como un neurotransmisor que regula numerosos procesos fisiológicos, como la contracción del músculo liso (Parsons, 1991), el sueño (Jouvet, 1967), la termorregulación (Myer, 1981), el aprendizaje y la memoria (McEntee y Crook, 1991), el dolor (Richardson, 1990), la agresión (Di Chiara, Camba y Spano, 1971), la conducta sexual (Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1994) y la alimentación (Curzon, 1990), entre otros. La 5-HT también juega un papel importante en algunos procesos psicopatológicos como ansiedad (Hamon, 1994; Handley y McBlane, 1993), depresión (Risch y Nemeroff, 1992; Schatzberg y Rothschild, 1992), desordenes obsesivo-compulsivos (Dominguez, 1992; Insel, Zohar, Benkelfat y Murphy, 1990), esquizofrenia (Schatzberg y Rothschild, 1992), conducta suicida (Linnoila y Virkkunen, 1992) y desordenes neurodegenerativos (Cross, 1990), entre otros.

4.3 Síntesis y biotransformación de 5-HT

Debido a que la 5-HT no cruza la barrera hematoencefálica, resulta evidente que las células cerebrales deben sintetizarla. En la figura 8 se muestra un esquema de la síntesis y biotransformación de la 5-HT y en la figura 9 se muestra un diagrama de los mismos procesos. El primer paso comienza con la captación del triptofano por la célula a través de un proceso activo que está abierto competitivamente para otros aminoácidos. Ya en el interior de la célula, el triptofano es hidroxilado en la posición 5 por la enzima triptofano hidroxilasa para formar 5-hidroxitriptofano. El siguiente paso consiste en la descarboxilación del 5-hidroxitriptofano por la 5-hidroxitriptofano descarboxilasa para formar 5-hidroxitriptamina.

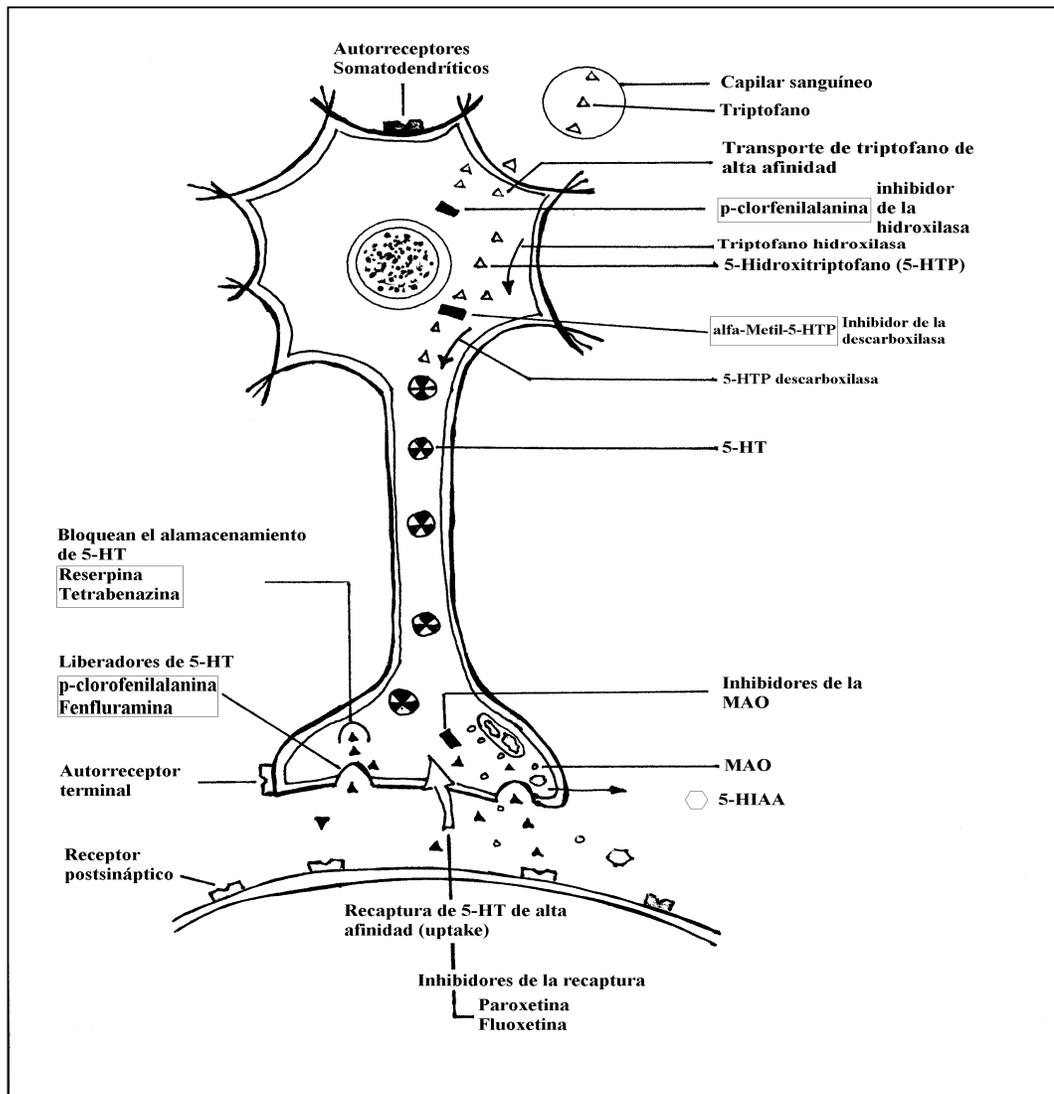


Figura 8: Síntesis y biotransformación de la 5-HT. Se muestran los sitios donde algunas drogas intervienen facilitando o interfiriendo los procesos de síntesis o biotransformación de 5-HT (Elaboración con base en la Tesis de Doctorado cuyo nombre es "Determinación del subtipo de receptor 5-Hidroxitriptamínérgico a través del cual el Indorrenato ejerce el control de estímulos". Autor: Florencio Miranda Herrera; 2001).

La síntesis de la 5-HT se puede bloquear con p-clorofenilalanina, un inhibidor de la triptofano hidroxilasa, o con α -metil-5-HTP, un inhibidor de la 5-hidroxitriptofano descarboxilasa.

La biotransformación de la 5-HT comienza con la desaminación de la 5-HT por la MAO para formar 5-hidroxiindolacetaldeído el cual es oxidado rápidamente para formar ácido 5-hidroxiindolacético el cual es el producto final de la biotransformación de la 5-HT.

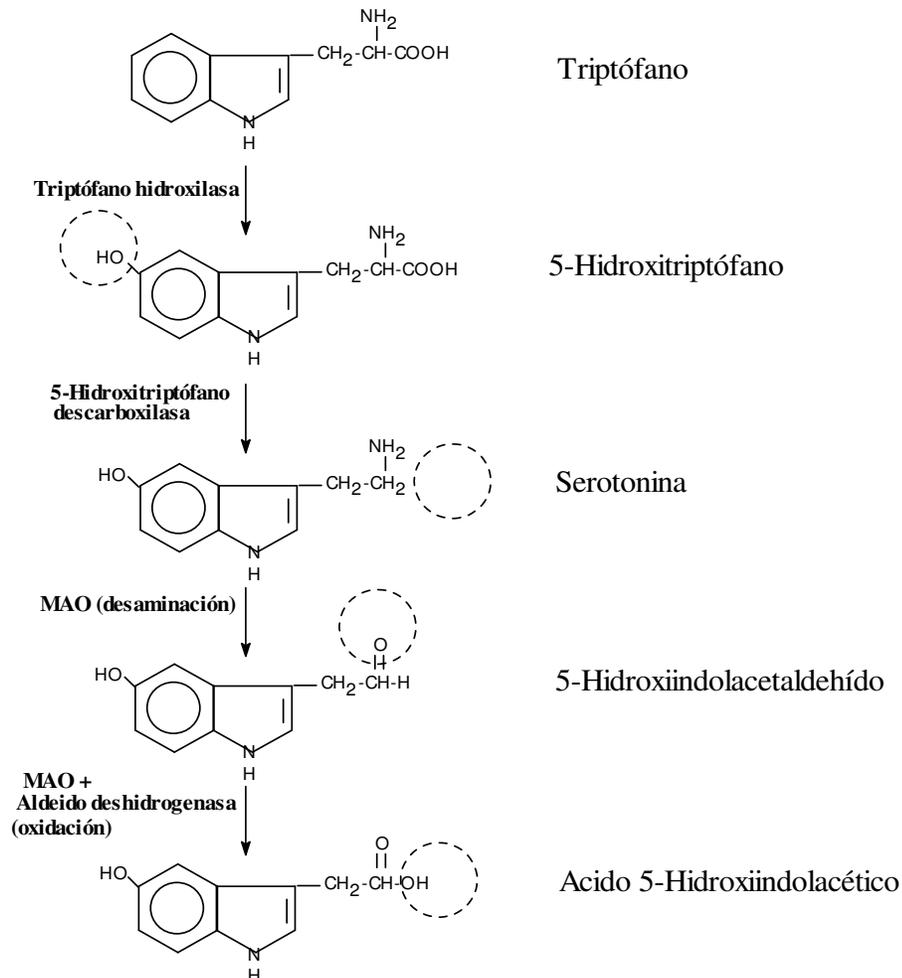


Figura 9: Esquema químico de la síntesis y biotransformación de la 5-HT (Elaboración con base en la Tesis de Doctorado cuyo nombre es "Determinación del subtipo de receptor 5-Hidroxitriptamínérgico a través del cual el Indorrenato ejerce el control de estímulos". Autor: Florencio Miranda Herrera; 2001).

4.4 Clasificación de receptores 5-HT

La primer evidencia sobre la existencia de receptores para la 5-HT fue presentada por Gaddum y Picarelli (1957, en Sjoerdsma y Palfreyman, 1990) quienes describieron dos tipos de receptores que mediaban la contracción del íleo de cobayo. Uno de ellos fue llamado receptor D porque podía ser bloqueado por la dibenzilina. El otro fue llamado receptor M porque podía ser bloqueado con morfina. Posteriormente, Peroutka y Snyder (1979) propusieron la existencia de dos clases de receptores serotoninérgicos, los receptores 5-HT₁, que podían ser marcados con alta afinidad por [³H]5-HT, y los receptores 5-HT₂, que podían ser marcados por [³H]espiperona. Ellos mismos propusieron que posiblemente los

receptores 5-HT₁ no eran una clase homogénea. Posteriormente, Pedigo, Yamamura y Nelson (1981) propusieron dos subtipos de receptores 5-HT₁, los llamados 5-HT_{1A}, que tenían alta afinidad por el espiroperidol y los llamados 5-HT_{1B} que mostraban baja afinidad por el espiroperidol. Más tarde, se propuso un tercer subtipo de receptor 5-HT₁ que fue llamado 5-HT_{1C}, el cual mostraba alta afinidad por la mesulergina.

TABLA 1
Clasificación de receptores 5-HT de Bradley *et al.*, (1986)

Receptor	Agonistas	Antagonistas
5-HT _{1-like}	Alta afinidad por 5-HT y 5-CT	Metiotepina Metisergida
5-HT ₂	Baja afinidad por 5-HT	Ketanserina Metisergida Mianserina
5-HT ₃		Alta afinidad por cocaína

Los receptores 5-HT_{1-like} fueron llamados 5-HT₁ por Peroutka y Snyder (1979).

Los receptores 5-HT₂ fueron llamados D por Gaddum y Picarelli (1957).

Los receptores 5-HT₃ fueron llamados M por Gaddum y Picarelli (1957).

La existencia de estas dos propuestas de clasificación de receptores serotoninérgicos causó confusión y llevo a Bradley *et al.*, (1986) a reconciliar las dos nomenclaturas a partir de criterios funcionales (principalmente con el uso de nuevos fármacos agonistas y antagonistas para la 5-HT). Ellos propusieron tres clases principales de receptores serotoninérgicos: 5-HT_{1-like}, 5-HT₂ y 5-HT₃ (ver tabla 1).

El término 5-HT_{1-like} fue propuesto para el grupo heterogéneo de receptores que tenían una alta afinidad por la 5-HT y 5-CT y que eran antagonizados por la metiotepina y la metisergida. Originalmente, Peroutka y Snyder (1979) los habían llamado 5-HT₁. El termino 5-HT₂ fue propuesto para los receptores que Gaddum y Picarelli habían llamado

receptores D. Estos receptores corresponden a los sitios de unión que Peroutka y Snyder llamaron 5-HT₂ y que tenían una baja afinidad por la 5-HT y una alta afinidad para antagonistas como la ketanserina, la metisergida y la mianserina. Los receptores 5-HT₃ corresponden a los que Gaddum y Picarelli llamaron receptores M, los cuales están presentes principalmente en las neuronas periféricas. Estos fueron caracterizados por tener una alta afinidad por los derivados de la cocaína.

Heuring y Peroutka (1987) descubrieron un nuevo subtipo de receptor 5-HT₁ que se encontraba en los mamíferos no roedores entre los que se encontraban el cerdo, el conejo y humanos. Su distribución regional era similar a la del receptor 5-HT_{1B} en ratas y ratones, este nuevo receptor fue llamado 5-HT_{1D}.

Por su parte, Dumuis, Bouhela, Sebben y Bockaert (1988) sugirieron la existencia de un nuevo receptor el cual denominaron 5-HT₄ ya que mostraba afinidad por la 5-HT y la 2-Me-5-HT, pero por el cual la 8-OH-DPAT no mostraba afinidad.

Las clasificaciones anteriores de receptores 5-HT fueron basadas predominantemente en las propiedades farmacológicas de los receptores. Por ejemplo, los receptores 5-HT₁ fueron definidos como sitios que mostraban alta afinidad por la [³]5-HT. Así, estas clasificaciones dependieron de la disponibilidad de agentes farmacológicos selectivos.

De manera más reciente, Hoyer, Clarke, Fozard, Hartig, Martin, Mylecharane, Saxena y Humphrey (1994) propusieron una nueva clasificación de los receptores 5-HT a la luz de nuevos estudios con técnicas de la biología molecular con las que se ha descubierto la existencia de otros receptores a la 5-HT. Esta clasificación se basó en tres criterios (ver tabla 2).

El primero de ellos es de tipo operacional y se refiere a las características relacionadas de los fármacos con afinidad para receptor. Por ejemplo, agonistas-antagonistas y constantes de disociación.

El segundo criterio es de tipo transduccional y se refiere a los mecanismos intracélulares de transducción de la información nerviosa. En otras palabras, los eventos producidos por la interacción fármaco-receptor.

El tercer criterio es de tipo estructural y se refiere al origen genético de los receptores y a la secuencia de aminoácidos que los constituyen.

TABLA 2
Criterios para la caracterización de receptores
(Hoyer *et al.*, 1994)

Criterio	Definición
Operacional	Características relacionadas de los fármacos con afinidad por el receptor (constantes de disociación, agonistas-antagonistas)
Transduccional	Mecanismos intracelulares de transducción de la información nerviosa
Estructural	Origen genético de los receptores y la secuencia de aminoácidos que lo constituyen

Bajo esta nueva clasificación, los receptores fueron agrupados en siete clases o grupos (ver tabla 3).

El grupo de receptores 5-HT₁: con alta afinidad por la 5-HT, y que incluía los subtipos 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} y se incluyó a nuevos miembros que fueron clonados y clasificados como 5-ht_{1E} y 5-ht_{1F} sobre las bases de su homología y su sistema de transducción (ver Hoyer *et al.*, 1994). Además, se incluyó a los 5-HT_{1-like}, un grupo de receptores que no habían sido igualados positivamente con ningún subtipo 5-HT₁ y que se

distinguían de los receptores 5-HT_{1A/1B/2C} aunque mostraban similitud con los receptores 5-ht_{1E} o 5-ht_{1F}, pero hasta ese momento faltaban datos para evaluar plenamente.

El grupo de receptores 5-HT₂: en el cual se incluyó al receptor 5-HT_{1C} por su gran homología estructural con el receptor 5-HT₂ y por compartir el mismo sistema de transducción de segundo mensajero. Bajo esta clasificación fue denominado 5-HT_{2C} y el anterior receptor 5-HT₂ fue denominado 5-HT_{2A}. Además, se incluyó un nuevo miembro, el receptor 5-HT_{2B} que originalmente fue llamado 5-HT_{2F} (Kursar *et al.*, 1992).

También se clasificó el grupo de receptores 5-HT₃ que median las acciones depolarizantes de la 5-HT a través de un mecanismo de canales iónicos, y el grupo de receptores 5-HT₄ (identificado en el corazón, tracto gastrointestinal y cerebro) y a los receptores 5-ht₅, 5-ht₆ y 5-ht₇ clonados recientemente. Las letras minúsculas en los receptores 5-ht_{1E}, 5-ht_{1F}, 5-ht₅, 5-ht₆ y 5-ht₇ es debido a que su denominación debe considerarse provisional a causa de que no hay ligandos selectivos para ellos (ver Hoyer *et al.*, 1994).

TABLA 3
Clasificación de receptores 5-HT
(Hoyer *et al.*, 1994)

Receptores	Subtipos
5-HT ₁	5-HT _{1A} , 5-HT _{1B} , 5-HT _{1D} , 5-ht _{1E} , 5-ht _{1F} y 5-ht _{1-like}
5-HT ₂	5-HT _{2A} , 5-HT _{2B} y 5-HT _{2C}
5-HT ₃	
5-HT ₄	
5-ht ₅	5-ht _{5A} , 5-ht _{5B}
5-ht ₆	
5-ht ₇	

4.5 Agonistas y antagonistas 5-HT

Aunque cada uno de los receptores 5-HT puede ser activado potentemente por la 5-HT la diferencia en sus estructuras proteicas los hace tener diferentes afinidades para distintas drogas sintéticas.

Hasta el presente, se han identificado un gran número de agonistas y antagonistas para cada uno de los receptores. Por ejemplo, los fármacos 5-CT, 8-OH-DPAT, gepirona, buspirona e ipsapirona son agonistas para el receptor 5-HT_{1A}. Como antagonistas se han identificado al NAN-190, espiperona y pindolol. Los fármacos identificados como agonistas para el receptor 5-HT_{1B} son el CP 93129, el TFMPP y la m-CPP entre otros. Como antagonistas se encuentran el cianopindolol y la metiotepina. En el caso particular del receptor 5-HT_{1D}, el sumatriptan, el L 694247 y CGS 12066 han sido descritos como agonistas, y como antagonistas se encuentran la metiotepina y la metergolina entre otros. En el caso de los receptores 5-HT_{1E} y 5-HT_{1F} no se han identificado agonistas ni antagonistas selectivos.

En el caso del receptor 5-HT_{2A}, entre los agonistas más selectivos se encuentran el DOI y la α -metil-5-HT. Como antagonistas se encuentran la ketanserina y la ritanserina. Los fármacos identificados como agonistas para el receptor 5-HT_{2B} son la α -metil-5-HT y la 2-MeOT. Como antagonistas para este receptor se encuentran el 1-NP y la rauwolscina. Para el receptor 5-HT_{2C} los agonistas identificados se encuentran la α -metil-5-HT, el DOI, la m-CPP y el TFMPP. Como antagonistas se han identificado a la metergolina, la mesulergina y la ritanserina.

En el caso del receptor 5-HT₃, entre los agonistas identificados se encuentran la 2-metil-5-HT y la fenilbiguanida. Como antagonistas se encuentran el tropisetron, la zacoprida y el granisetron entre otros. Para el receptor 5-HT₄ se han identificado como agonistas la cisaprida, la 5-MeOT y la zacoprida entre otros. Como antagonistas se han identificado al SB 204070 y el GR 113808 entre otros.

En el caso particular de los receptores 5-HT₅, 5-HT₆ y 5-HT₇ no se han identificado ningún ligando selectivo (para mayor detalle sobre agonistas-antagonistas 5-HT (vease Hoyer *et al.*, 1994).

Hoyer, Hannon y Martin (2002) revisaron la literatura sobre los receptores 5-HTérgicos y propusieron una clasificación de estos receptores más refinada y de mayor precisión debido a los avances en la biología molecular. Ellos sugirieron, al igual que Hoyer *et al.*, (1994) 7 distintas clases de receptores 5-HT con base en sus características estructurales y operacionales subdivididos en 13 distintos subtipos de receptores que pertenecen a la superfamilia de receptores asociados a las proteínas G (proteínas que regulan guanosa-trifosfato para realizar su función) y un subtipo (probablemente, como lo sugieren Hoyer, Hannon y Martin, una familia) de receptores asociados a canales iónicos activados por ligandos.

La figura 10 muestra la clasificación sugerida por Hoyer, Hannon y Martin (2002)

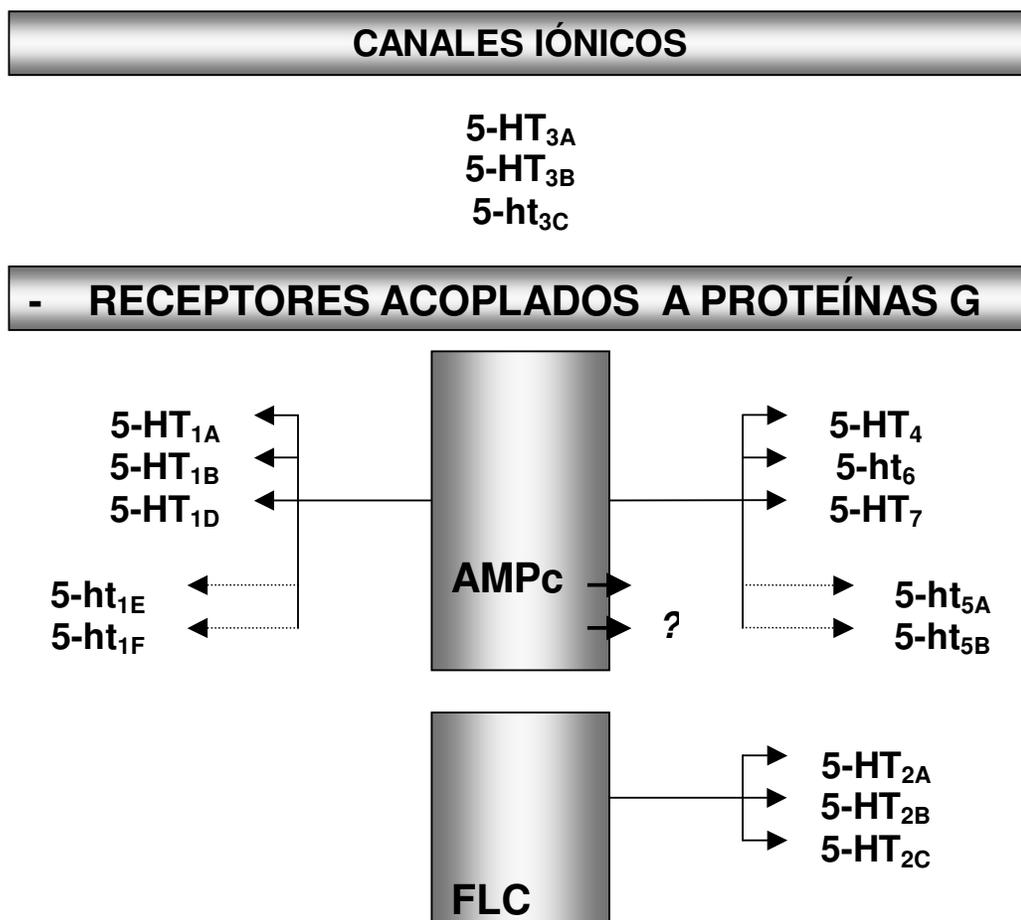


Figura 10: Se muestra la clasificación actual de receptores 5-HT. Las letras minúsculas en los receptores 5-ht_{3C}, 5-ht_{1E}, 5-ht_{1F}, 5-ht_{5a}, 5-ht_{5B}, y 5-ht₆ es debido a que su denominación debe considerarse provisional a causa de que no hay ligandos selectivos para ellos.

Como puede verse, la figura anterior representa el sistema 5-HTérgico dividido en 13 receptores asociados a las proteína G (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-ht_{1E}, 5-ht_{1F}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₄, 5-ht_{5A}, 5-ht_{5B}, 5-ht₆, 5-HT₇) y 1 receptor asociado a canales iónicos (5-HT₃, aunque como lo sugieren, Hoyer *et al.*, 2002, probablemente sea una familia de receptores). Los receptores colocados a la izquierda de la figura indica que están acoplados negativamente a la adenilato ciclasa, los receptores colocados a la derecha de la figura indica que están acoplados positivamente a la adenilato ciclasa o a la fosfolipasa C.

Bajo esta clasificación, el grupo de receptores 5HT₁ esta compuesto de 5 subtipos (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-ht_{1E}, 5-ht_{1F}), todos acoplados negativamente a las proteína G_{i/o}¹. Los receptores 5-HT_{1A} están ampliamente distribuidos en el SNC; en el núcleo del rafe son somatodendriticos y actúan como autoreceptores para inhibir los disparos de la célula. A nivel postsináptico están presentes en sistema limbico, particularmente el hipocampo. La activación de estos receptores causa una hiperpolarización mediada por los canales de K acoplados a las proteínas G.

Los receptores 5-HT_{1B} fueron definidos originalmente con criterios operacionales y se creyó que eran exclusivos de los “roedores”. Sin embargo, ahora se conoce que los receptores 5-HT_{1B} de los “roedores” y los 5-HT_{1D} de los “no-roedores”, son especies homologas. Los receptores 5-HT_{1B} están distribuidos en ganglios basales, estriado y la corteza frontal y se cree que son del tipo autoreceptores. Además, también actúa como un heteroreceptor terminal controlando la liberación de otros neurotransmisores como la acetilcolina, el glutamato la DA, la noradrenalina y el ácido γ -aminobutírico.

Los receptores 5-HT_{1D} están compuestos de dos subtipos codificados por dos diferentes genes; los receptores 5-HT_{1D α} y los receptores 5-HT_{1D β} y se demostró que los receptores 5-HT_B y 5-HT_{1D β} son especies homologas con un 97% de homología, por lo que se sugiere

¹ El término G_{i/o} provino originalmente de “G-inhibitory” por su capacidad para inhibir algunas formas de ADC; sin embargo, ahora se conoce también que puede activar a canales de K⁺. La denominación “o” significa “G-other” porque no se conocía su función, inhibe canales de Ca⁺.

reconocer a los receptores 5-HT_{1Dβ} como 5-HT_{1B} y los receptores 5-HT_{1Dα} como 5-HT_{1D}. Estos últimos se encuentran en el núcleo del rafe dorsal como autoreceptores.

Los receptores 5-HT_{1F} se encuentran en la corteza frontal de humanos pero no ha sido posible determinar su distribución total así como su farmacología. Los receptores 5-HT_{1F} están acoplados negativamente, al igual que toda familia de receptores 5-HT₁, a la adenilato ciclasa, sin embargo, poco se conoce sobre su función y distribución.

El grupo de receptores 5-HT₂ comprende a los subtipos 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C} y están acoplados positivamente a las proteína G_{q/11}². El receptor 5-HT_{2A} fue originalmente llamado receptor D y media la respuesta de varios músculos lisos. En el SNC esta localizado en la corteza, en el claustró y los ganglios basales. Los receptores 5-HT_{2B}, originalmente denominados como 5-HT_{2F}, median la contracción del músculo liso del fondo del estómago y ha sido difícil caracterizarlos farmacológicamente por la similitud de sus características operacionales que comparte con otros miembros de la familia 5-HT₂. En el SNC se encuentra en unas pocas regiones como el cerebelo, el septum lateral, el hipotálamo y la amígdala medial. Los receptores 5-HT_{2C}, originalmente denominados 5-HT_{1C}, fueron unos de los primeros en ser clonados de la familia 5-HT₂ aunque fue difícil de obtener la secuencia total por la complejidad de su estructura. Tiene características farmacológicas y transduccionales muy similares con los receptores 5-HT_{2A}. Estos receptores se encuentran localizados principalmente en plexo coroide del SNC.

Los receptores 5-HT₃, llamados receptores M por Gaudum y Picarelli en 1957, están clasificados como receptores asociados a canales iónicos activados por ligandos³. Se encuentran en el SNC y periférico donde su activación produce una rápida depolarización debido a la apertura de canales iónicos para Na⁺, Ca⁺⁺ y K⁺. En el SNC están localizados en las capas de células piramidales CA1 en el hipocampo, en el núcleo motor dorsal del tracto solitario y el área postrema. Podrían existir diferentes

² Esta familia de proteínas activan la hidrólisis de fosfoinosítidos y activan los canales de Ca⁺ involucrando a la PKC.

³ Ligando es cualquier molécula que se une a otras, por lo que se puede decir que un neurotransmisor es un ligando de su receptor.

subtipos de receptores 5-HT₃ ya que después que fue clonado el subtipo 5-HT_{3A}, una segunda subunidad denominada 5-HT_{3B} ha sido clonada, y después también fue clonado el subtipo 5-HT_{3C}, aunque de este último hay pocos datos hasta el momento.

Los receptores 5-HT₄, 5-HT₆ y 5-HT₇ están acoplados positivamente a la adenilato ciclasa promoviendo la formación de AMPc a través de la proteína Gs⁴ aunque son clasificados como diferentes clases o familias a causa de su limitada homología (<35%).

Los receptores 5-HT₄ fueron reconocidos en el SNC y periférico antes de su clonación. Sin embargo, no existía la seguridad si eran 5-HT₃ o 5-HT₄. En la década de los 80 fueron caracterizados por Bockaert y sus colaboradores. En el SNC parece que modulan la liberación de neurotransmisores como la DA, la Ach, la 5-HT y el GABA y aumentan la transmisión sináptica. Los receptores 5-HT₆ en la rata fueron clonados y se demostró que tenían una homología del 89% con su equivalente en humanos. Estos receptores están localizados en el estriado, la amígdala, el núcleo acumbens, el hipocampo, la corteza y el tubérculo olfatorio. No ha sido encontrado en tejidos periféricos.

En cuanto a los receptores 5-HT₇ ya fueron clonados de ADNc del ratón, rata, hámster y ser humano. Sin embargo, a pesar de tener una alta homología (>90%) interespecies, estos receptores comparten una baja homología (<50%) con otros miembros de la familia de receptores 5-HT. El perfil farmacológico de estos receptores está caracterizado por una afinidad los agonistas 5-HT_{1A} 8-OH-DPAT y 5-CT, por los antagonistas 5-HT₂ ritanserina, metergolina, metisergida y mesulergina. Los receptores 5-HT₇ están localizados en la corteza, en el núcleo talámico medial y regiones límbicas. En pequeñas densidades se encuentran también en los núcleos de relevo sensorial, sustancia negra, hipotálamo y en el núcleo del rafe dorsal. Se ha sugerido que los receptores 5-HT₇ localizados en regiones hipotálamicas de la rata son del tipo postsináptico.

⁴ Estas proteínas estimulan la adenilato ciclasa y por tanto la síntesis de AMPc. El término Gs significó originalmente "G-stimulatory" por su capacidad para estimular la actividad de ADC.

Los receptores 5-HT₅, denominados huérfanos, tienen dos subtipos, los 5-HT_{5A} y los 5-HT_{5B} que comparten una homología del 70%. Hasta el momento no hay reportes sobre su papel en respuestas funcionales fisiológicas y no se han descrito sitios específicos de enlace.

Por último, otros supuestos receptores huérfanos, los denominados 5-HT_{1-like} que no han sido suficientemente caracterizados para incluirlos en la familia de receptores 5-HT₁.

Capítulo 5

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

5.1 Hipótesis serotoninérgica de la depresión

Desde hace tiempo se han logrado conocer las acciones de la 5-HT en el organismo, principalmente en el SNC; así como de las diferentes familias y subfamilias de los sistemas de recepción. En la actualidad se han logrado evidencias sólidas que muestran que la 5-HT y el estado de los receptores serotoninérgicos cerebrales se han relacionado con la fisiopatología de la depresión (Gómez, Catalán, Navinés y Gastó 2001). Desde entonces a la fecha, se han propuesto diferentes teorías que intentan dar respuesta a esta fisiopatología.

La primer teoría sobre las bases biomédicas de la depresión en relación con los neurotransmisores surgió en 1969; la cual hipotetizaba que ésta era debida a una deficiencia de neurotransmisores monoaminérgicos, principalmente 5-HT y noradrenalina (Schildkraut, 1965). Esta hipótesis surgió a partir de la comprobación de que algunos agentes que agotaban dichos neurotransmisores como por ejemplo la reserpina podían inducir depresión, además fármacos como los antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOS) y otros antidepresivos que según estudios previos, incrementaban dichos neurotransmisores en la unión sináptica (Axelrod *et al.*, 1959).

Esta teoría se basó en las observaciones que incluían la eficiencia terapéutica de los fármacos que intentaban aumentar la neurotransmisión. La investigación tiene sus bases

teóricas en los estudios de Coppen (1967, en Miller, Delgado, Salomón, Licinio, Barr y Charney 1992).y de Meltzer (1987, en Miller *et al.*, 1992). La hipótesis fue apoyada durante años por investigaciones posteriores que demostraban que la neurotransmisión monoaminérgica se encontraba alterada cuando existía depresión (Mann, 1999).

Así, en estudios con tejido cerebral postmortem de víctimas que cometieron suicidio y en plaquetas de pacientes depresivos, se han encontrado diversos hallazgos tales como una reducción de la concentración de 5-HT y su principal metabolito, el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) (Arraz, San, Rosel, Callado y Meana, 1997), una disminución de la concentración de 5-HIAA en el líquido cefalorraquídeo (LCR), y una disminución de la concentración de triptófano en plasma (aminoácido precursor de la 5-HT). Hallazgos similares han sido encontrados en relación con la noradrenalina (Gómez *et al.*, 2001). En las últimas décadas, mediante técnicas más complejas con radioligandos se ha encontrado una disminución del número de los lugares de unión a las moléculas de recaptura de 5-HT en pacientes depresivos y suicidas sin tratamiento (Ellis y Salmond 1994).

Aunque simplista, la hipótesis serotoninérgica ha constituido durante años la base de los enfoques terapéuticos en el tratamiento de la depresión y ha servido de estímulo para una investigación más específica en este campo.

5.2 Propiedades antidepresivas del litio

Teniendo en cuenta las evidencias que apoyan la hipótesis serotoninérgica en los trastornos afectivos del estado de ánimo, se han realizado diversos ensayos terapéuticos con fármacos que favorecen la neurotransmisión a nivel cerebral. Los resultados obtenidos contribuyen a reforzar la base teórica de esta hipótesis. Se han empleado fármacos cuyo mecanismo de acción se puede situar a distintos niveles del sistema 5-HTérgico. Actualmente, se ha renovado el interés por el litio, un agente antidepresivo que se le ha vinculado con un aumento en la neurotransmisión de la 5-HT. Debido al interés por este compuesto, a continuación se resumen algunas características sobre el litio.

Historia

El litio fue descubierto por Johann Arfvedson en 1817. Arfvedson encontró el elemento en la isla Utö (Suecia). En 1818 C.G. Gmelin fue el primero en observar que las sales de litio tornan la llama de un color rojo brillante. Ambos intentaron, sin éxito, aislar el elemento de sus sales, hasta que finalmente lo consiguieron W.T. Brande y Sir Humphrey Davy mediante el método de electrólisis. El nombre del elemento proviene del hecho de haber sido descubierto en un mineral, mientras que el resto de los metales alcalinos fueron descubiertos en tejidos de plantas. En 1880 el litio fue utilizado para el tratamiento y la prevención de depresiones recurrentes, pero en aquella época la estadística y los ensayos controlados no eran empleados.

Las sales de litio han sido indicadas a partir de 1949, cuando el psiquiatra australiano Juan Cade publicó el papel que juegan las sales del litio como droga antidepresiva, desde entonces el litio ha permanecido en uso psiquiátrico (Schou, 2001).

5.3 Mecanismo de acción del litio

Los mecanismos de acción del litio en el tratamiento de la depresión no se encuentran clarificados sin embargo, recientemente se han llevado a cabo estudios con animales encontrando que al utilizar el litio existe un aumento de la neurotransmisión 5-HTérgica a nivel presináptico, existiendo una alta afinidad y un aumento en la disponibilidad de 5-HT cerebral a través de un antagonismo en los autorreceptores 5-HT_{1A}. El litio incrementa la síntesis y la concentración cerebral de metabolitos de la 5-HT en neuronas presinápticas, disminuye la capacidad de fijación de los receptores 5-HT₂ además de que sus efectos sobre la neurotransmisión en el sistema 5-HTérgico, producen inicialmente un incremento de la captación del triptofano en las sinapsis y posteriormente aumenta la síntesis de la 5-HT (Bauer, Adli, Baethge, Berghöfer, Sasse, Heinz, Bschor, 2003).

Estos hallazgos sugieren que las acciones antidepresivas del litio podrían ser mediados por sus efectos sobre el sistema de la 5-HT. Recientemente, se ha sugerido que los receptores 5-HT_{1B} también podrían estar involucrados en las acciones antidepresivas del litio ya que

éstos se encuentran actuando principalmente como receptores inhibidores presinápticos en el núcleo del rafe. Los estudios realizados en seres humanos también demuestran que el litio aumenta la función del sistema 5-HTérgico, (Gregers, Linnet, Rosenberg, Mørk, 2000).

5.4 Problema

Recientemente se ha renovado el interés sobre las acciones antidepresivas del litio ya que como se mencionó previamente, diversos estudios han demostrado desde hace varias décadas que los pacientes deprimidos exhiben reducciones significativas en la concentración de 5-HT cerebral y los tratamientos antidepresivos aumentan la eficacia de la neurotransmisión 5-HTérgica.

El litio se utiliza como un tratamiento agudo y efectivo tanto para la depresión mayor como para la manía en pacientes bipolares. Aunque el mecanismo que subyace a sus efectos terapéuticos no ha sido totalmente definido, hay evidencia de que los efectos antidepresivos del litio podrían estar relacionados con un aumento en la disponibilidad de 5-HT cerebral a través de un antagonismo en los autorreceptores 5-HT_{1A} inducido por el litio. Si tal sugerencia es válida, entonces los agonistas 5-HT_{1A} podrían prevenir los efectos del litio, si se aplican antes de la administración del litio. La presente investigación fue diseñada para explorar esta posibilidad usando el condicionamiento aversivo a los sabores CAS inducido por cloruro de litio (LiCl).

5.5 Objetivo General

Evaluar los efectos del agonista 5-HT_{1A} 8-OH-DPAT sobre la adquisición de la aversión condicionada al sabor inducida por litio.

5.6 Método General

Sujetos

Se utilizaron 48 ratas machos de la cepa Wistar de aproximadamente 120 días de edad al inicio de la investigación, con un peso promedio de 200 a 250 g provenientes del Bioterio General de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala. Las ratas fueron

alojadas individualmente en cajas-hogar de acero inoxidable y mantenidas en un ciclo luz-obscuridad (luz: 8:00 am-8:00 pm) y a una temperatura ambiente de 23(±1) grados centígrados. La comida siempre estuvo disponible.

Aparatos y escenario experimental

Se utilizaron cajas-experimentales de acero inoxidable de 30x20x20 cm. en las que se colocaron una o dos probetas graduadas invertidas. Las probetas fueron colocadas en el panel frontal de la caja a través de las cuales las ratas tuvieron acceso a los líquidos. Las sesiones de habituación, experimentación y de pruebas de generalización fueron conducidas en un cuarto de 4x4 m iluminado por dos lámparas de luz fluorescente de 100W cada una y con un ruido blanco para enmascarar sonidos.

Fármacos y solución saboreada

Los fármacos que se usaron en los experimentos fueron: 8-OH-DAPT (Research Biochemical Inc., Weylan, MA: 0.0, 0.01, 0.03 y 1.0 mg/kg) y LiCl (Baker, Ciudad de México). Los fármacos empleados se administraron intraperitonealmente (**ip**) en un volumen de 1 ml/kg. El LiCl fue administrado en una dosis de 2 ml/kg de 0.3 M. La solución con sabor fue sacarina (Elly-Lilly, Ciudad de México) al 0.15% (p/v) en agua destilada.

5.7 Procedimiento

Habitación al consumo de agua

A su llegada al laboratorio, a todos los sujetos se les restringió el consumo de agua a un período de 10 minutos al día durante 15 días.

Línea base del consumo de agua

Se midió el consumo de agua del último día del periodo de habituación al consumo de agua y se consideró como la línea base de consumo de agua.

Adquisición del CAS

Antes de comenzar el procedimiento para adquirir el CAS, las ratas fueron asignadas aleatoriamente a los diferentes grupos. El procedimiento constó de tres ensayos de condicionamiento, uno cada tercer día:

Ensayos de condicionamiento

Las ratas tuvieron acceso a la solución de sacarina durante 10 minutos. Inmediatamente después de finalizar este período, las ratas fueron inyectadas con LiCl y fueron devueltas a sus cajas-hogar. Las ratas tuvieron acceso al agua simple durante 10 minutos dos horas después de la administración del LiCl. En el caso donde se evaluaron los efectos del 8-OH-DPAT sobre el CAS inducido por litio, antes de cada ensayo de condicionamiento, las ratas fueron divididas en grupos y recibieron la administración de una dosis de 8-OH-DPAT (0.0, 0.1, 0.3 o 1.0 mg/kg).

Entre cada ensayo de condicionamiento hubo 1 día de descanso, donde únicamente se les permitió el acceso al agua simple durante 10 minutos en las cajas-hogar.

Prueba de Preferencia por la sacarina

Las ratas fueron sometidas a una prueba preferencia de dos botellas. Esta prueba consistió en permitir el acceso durante 10 minutos a dos botellas, una con agua simple y otra con la solución de sacarina. Ningún fármaco o salina se administró al final del acceso a las dos botellas.

Variables

Durante la fase de adquisición del CAS, el consumo de sacarina fue la variable dependiente. Durante la prueba de preferencia por la sacarina, la variable dependiente fue el índice de aversión a la sacarina. Este índice se obtuvo con la fórmula $A/A+B$; donde A fue el consumo de sacarina y B fue el consumo de agua. Con esta fórmula, el índice de 0.0 indicó una fuerte aversión a la sacarina, mientras que un índice de 1.0 indicó una fuerte preferencia por la sacarina.

Análisis estadístico

Los datos obtenidos durante la adquisición del CAS fueron analizados usando un ANOVA factorial de dos vías con grupo como un factor y el número de ensayo como el segundo factor. Los datos obtenidos en las pruebas de generalización fueron analizados usando un ANOVA simple. Cuando los ANOVA fueron significativos, se llevó a cabo un análisis de comparaciones posteriores con la prueba Newman Keuls. En todas las pruebas, el nivel de rechazo del error tipo I fue de 0.05.

EXPERIMENTO 1

Curva dosis efecto de la aversión inducida por litio

Este experimento se llevó a cabo para evaluar la dosis de litio que produce una aversión al sabor intermedia. Esto se hizo con la finalidad de utilizar esta dosis en el experimento 2.

Sujetos, aparatos y materiales

Los señalados en el método general

Fármacos y solución saboreada

El fármaco que se usó en este experimento fue: LiCl (Baker, Ciudad de México) disuelto en solución salina. Se administró **ip** en dosis de 2 ml/kg de 0.0, 0.1, 0.3 y 1.0 M. Cada dosis representa un grupo (n=8). La solución con sabor fue sacarina (Elly-Lilly) al 0.15% (p/v) en agua destilada.

Procedimiento

Los animales de este experimento se sometieron a la fase de adquisición del CAS y a la prueba de preferencia por la sacarina como se describió en el procedimiento general. Durante la fase de adquisición, los animales consumieron sacarina e inmediatamente después se les administró una dosis de LiCl (2 ml/kg de 0.0, 0.1, 0.3 y 1.0 M). Cada dosis representa un grupo de ratas (ver tabla 1 para resumen de diseño).

RESULTADOS

Adquisición de CAS

La figura 1, muestra el consumo medio de sacarina durante la adquisición del CAS inducido por litio. Como se puede observar la administración del litio después del consumo de sacarina produjo una profunda aversión a la sacarina dependiente de la dosis. Un ANOVA factorial mostró diferencias significativas debido al factor grupos [F(3,112)=70.313,p<0.001], ensayos [F(3,112)=28.528,p<0.001] y a la interacción grupos*ensayos [F(9,112)=23.273,p<0.001]. Las comparaciones posteriores con la prueba

Newman-Keuls indicaron diferencias significativas entre la línea base y el ensayo 2 y 3 de los grupos a los cuales se les administró 0.3 y 0.1.

Los resultados de la prueba de preferencia se muestran en la figura 2. Como se puede observar la preferencia por la sacarina fue menor en los grupos de las dosis más altas (0.3y 1.0). Un ANOVA de una vía mostró diferencias significativas entre los grupos [F(3,28)=91.727,p<0.001] la prueba de comparaciones posteriores Newman-Keuls mostró que los grupos de las dosis de litio 0.3 y 0.1 difieren significativamente del grupo de salina.

TABLA 1

Grupo (n=8)	Condicinamiento	Prueba
1.- Sacarina-Salina (0.0)		Sacarina-Agua
2.- Sacarina-LiCl (0.1)		Sacarina-Agua
3.- Sacarina-LiCl (0.3)		Sacarina-Agua
4.- Sacarina-LiCl (1.0)		Sacarina-Agua

Tabla 1: Dosis de fármacos empleados durante el experimento 1, cada dosis representa un grupo de ratas.

DISCUSIÓN

Los resultados de este experimento mostraron que los animales que se sometieron a los apareamientos sacarina-litio desarrollaron una aversión a la sacarina en función de la dosis de litio; esto es, a mayor dosis de litio, mayor aversión a la sacarina. Además, el grupo que no se le administró litio (grupo sacarina-LiCl 0.0), no desarrolló aversión a la sacarina. Estos resultados son congruentes con los encontrados por García y Koelling (1966). Lo que indica que cuando un liquido o alimento con sabor se aparea con enfermedad producida por un agente toxico como el litio los animales evitan consumir ese liquido o alimento en presentaciones subsecuentes.

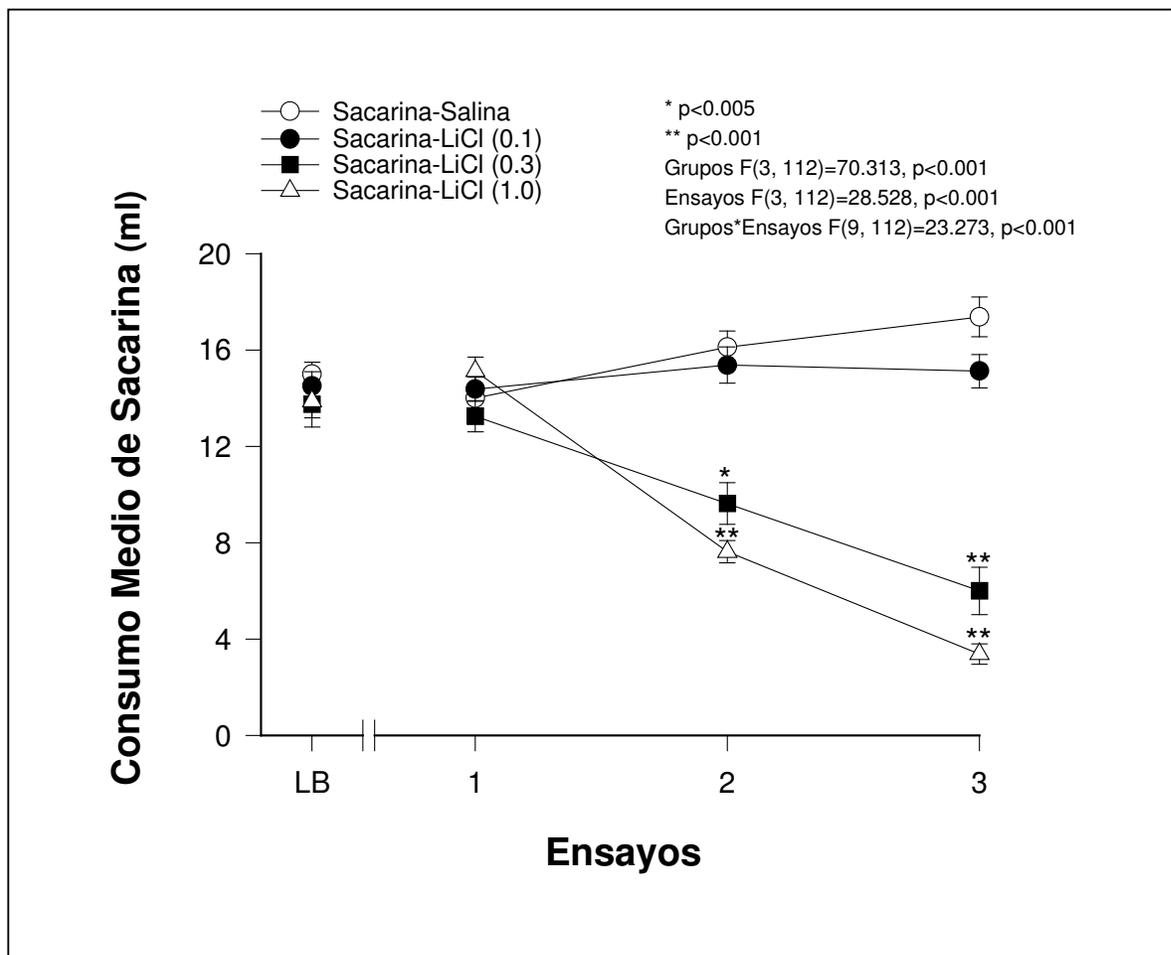


Figura 1: Resultados del consumo medio de sacarina durante la fase de adquisición del experimento 1.

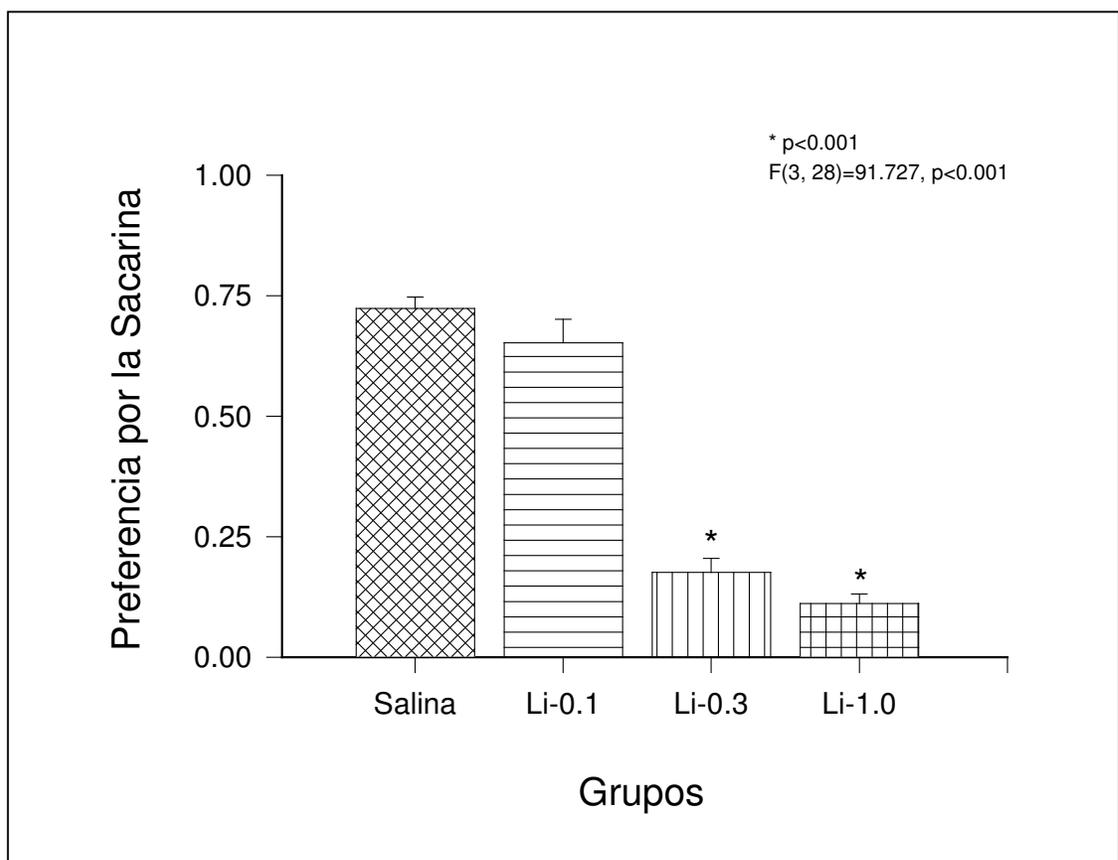


Figura 2: Esta gráfica representa los resultados de la prueba de preferencia por la sacarina del experimento 1.

EXPERIMENTO 2

Efectos del agonista 5-HT_{1A} 8-OH-DAPT sobre el CAS inducido por litio

En el presente experimento, la dosis de 2 ml/kg de 0.3 M produjo una aversión media a la sacarina, por lo cual esta dosis se utilizará en el siguiente experimento.

Los receptores 5-HT_{1A} se ubican principalmente en el cerebro y funcionan como receptores presinápticos; están situados en el soma y en las dendritas de los núcleos del rafe, se expresan como autorreceptores en las neuronas 5-HTérgicas. Los agonistas de los receptores 5-HT_{1A} como el 8-Hidroxi-2-(di-n-propilamino) tetralin (**8-OH-DPAT**), actúan a nivel presináptico. Su activación ha demostrado una alta afinidad por el subtipo de receptor 5-HT_{1A} vinculando a éstos con la hiperpolarización de las neuronas 5-HT; presentan baja afinidad por los subtipos 5-HT_{1B} y 5-HT₂ y su efecto inhibitor tiende a limitar la velocidad de descarga de las células. Los agonistas 8-OH-DPAT son potentes hipotensores que actúan por un mecanismo central.

Debido a que el litio se le vincula con un aumento en la neurotransmisión de la 5-HT, en ésta investigación, se utilizó un agonistas 5-HT_{1A} para determinar si substituyen a los efectos del LiCl. Si tal consideración es cierta, entonces, la administración de agonistas 5-HT_{1A} podrían prevenir los efectos del CAS inducido por litio

Sujetos, aparatos y materiales

Los señalados en el método general.

Fármacos y solución saboreada

El fármaco que se usó en este experimento fue: Bromhidrato de 8-OH-DPAT (Research Biochemical Inc., Weylan) disuelto en solución salina. Se administró **ip** en dosis de 1 ml/kg de 0.0, 0.01, 0.03 y 0.1 MA. Además, se utilizó sacarina (Elly-Lilly) al 0.15% (p/v) en agua destilada y LiCl (Baker, Ciudad de México) según se describió en el método general.

Procedimiento

Los animales de este experimento se sometieron a la fase de adquisición del CAS y a la prueba de preferencia por la sacarina como se describió en el procedimiento general. Durante la fase de adquisición, 30 minutos antes del acceso de la sacarina, a los animales se les administró *ip* una de las siguientes dosis de 8-OH-DPAT 0.0, 0.1, 0.3 y 1.0 mg/kg. Cada dosis representa un grupo de ratas. Adicionalmente, se utilizaron dos grupos de ratas para evaluar si el 8-OH-DPAT induce CAS a la dosis más alta utilizada en este experimento y si el 8-OH-DPAT produce alteraciones en el consumo de total de líquidos (ver tabla 2 para resumen de diseño).

RESULTADOS

Fase de adquisición del CAS y Prueba de Preferencia

Los resultados de la fase de adquisición del CAS y la prueba de preferencia por la sacarina se muestran en la figura 3, 4 y 5. En la figura 3 se muestra la fase de adquisición en donde se puede observar que la administración de 8-OH-DPAT antes de los apareamientos sacarina-LiCl produjo una anulación de la aversión a la sacarina dependiente de la dosis de 8-OH-DPAT. Un ANOVA factorial mostró diferencias significativas debido al factor ensayos [$F(3,112)=47.911$, $p<0.001$], grupos [$F(3,112)=4.911$, $p<0.003$] y a la interacción ensayos-grupos [$F(9,112)=3.523$, $p<0.001$]. Las comparaciones posteriores con la prueba Newman-Keuls indicaron diferencias significativas entre la línea base y el ensayo 2 y 3 de los grupos a los cuales se les administró 0.3 y 0.1 de 8-OH-DPAT.

En cuanto a los grupos Salina-Sacarina 8-OH-DPAT y 8-OH-DPAT (1.0)-Sacarina-Salina, se observó que un ANOVA factorial no mostró diferencias significativas en los ensayos [$F(3,56)=2.645$, $p>0.058$], grupos [$F(1,56)=0.001$, $p>0.972$] ni en la interacción ensayos-grupos [$F(3,56)=0.593$, $p>0.622$]. En este caso no fue necesario emplear ninguna prueba comparativa entre la línea base y los ensayos, ya que como se mencionó anteriormente, no existieron diferencias significativas.

La figura 5 muestra los resultados de la prueba de preferencia. En esta se puede apreciar que la preferencia por la sacarina fue mayor en los grupos de las dosis más altas de 8-OH-DPAT (0.3 y 1.0). Un ANOVA simple mostró diferencias significativas entre los grupos [$F(3,28)=10.765$, $p<0.000$], y [$F(1,14)=0.000$, $p<1.000$] la prueba de comparaciones posteriores Newman-Keuls mostró que los grupos de las dosis de 8-OH-DPAT 0.3 y 0.1 difieren significativamente del grupo de salina-sacarina-LiCl.

TABLA 2

Grupo (N=8)	Condicinamiento	Prueba
1.-	8-OH-DPAT (0.0)-Sacarina-LiCl	Sacarina-Agua
2.-	8-OH-DPAT (0.1)-Sacarina-LiCl	Sacarina-Agua
3.-	8-OH-DPAT (0.3)-Sacarina-LiCl	Sacarina-Agua
4.-	8-OH-DPAT (1.0)-Sacarina-LiCl	Sacarina-Agua
5.-	Salina-Sacarina 8-OH-DPAT	
6.-	8-OH-DPAT (1.0)-Sacarina-Salina	

Tabla 2: Dosis de fármacos empleados durante el experimento 2, cada dosis representa un grupo de ratas.

DISCUSIÓN

Los resultados de este experimento mostraron con claridad que el agonista 5-HT_{1A} 8-OH-DPAT, anuló la aversión condicionada a la sacarina inducida por LiCl. Este efecto fue dependiente de la dosis. Esto es, a mayor dosis del 8-OH-DPAT, mayor efecto sobre la aversión inducida por el LiCl. Estos resultados pueden sugerir que el litio produce sus efectos a través de los receptores 5-HT_{1A}. Adicionalmente, se observó que el 8-OH-DPAT no produce aversión a la sacarina ni altera el consumo de líquidos.

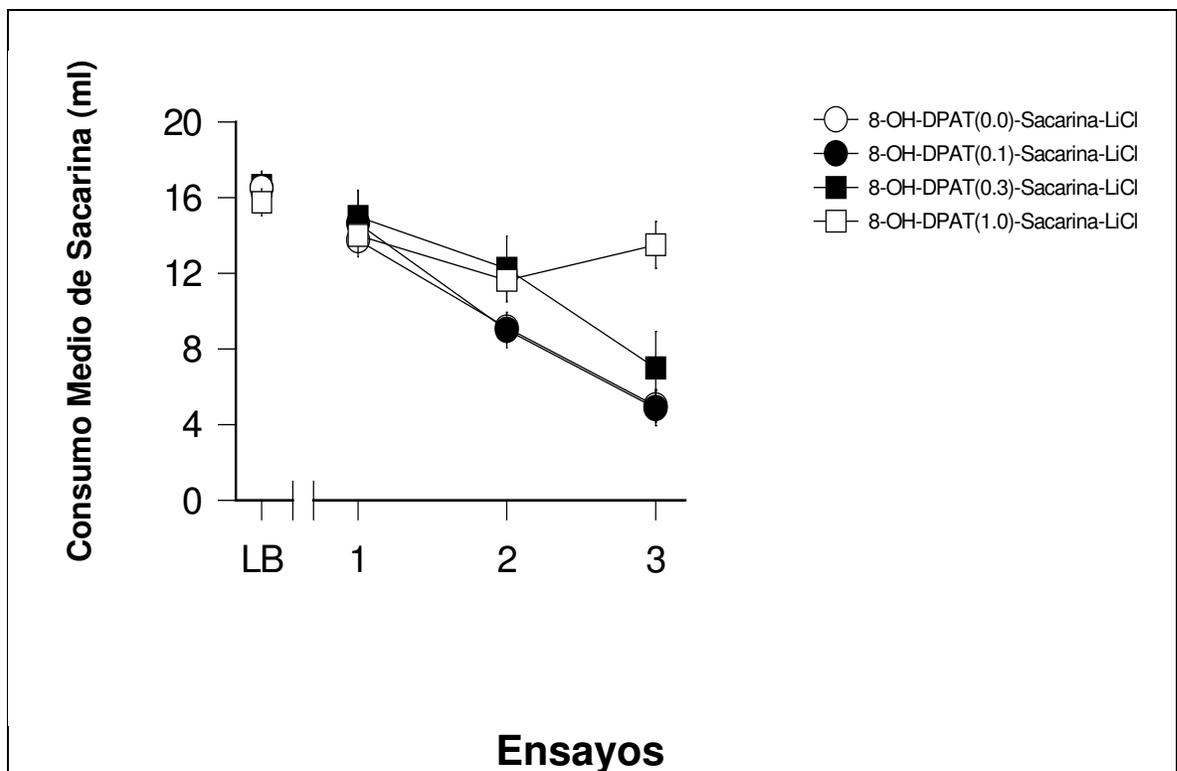


Figura 3: Resultados del consumo medio de sacarina durante la fase de adquisición, en donde el 8-OH-DPAT anuló la aversión de sacarina dependiente de la dosis.

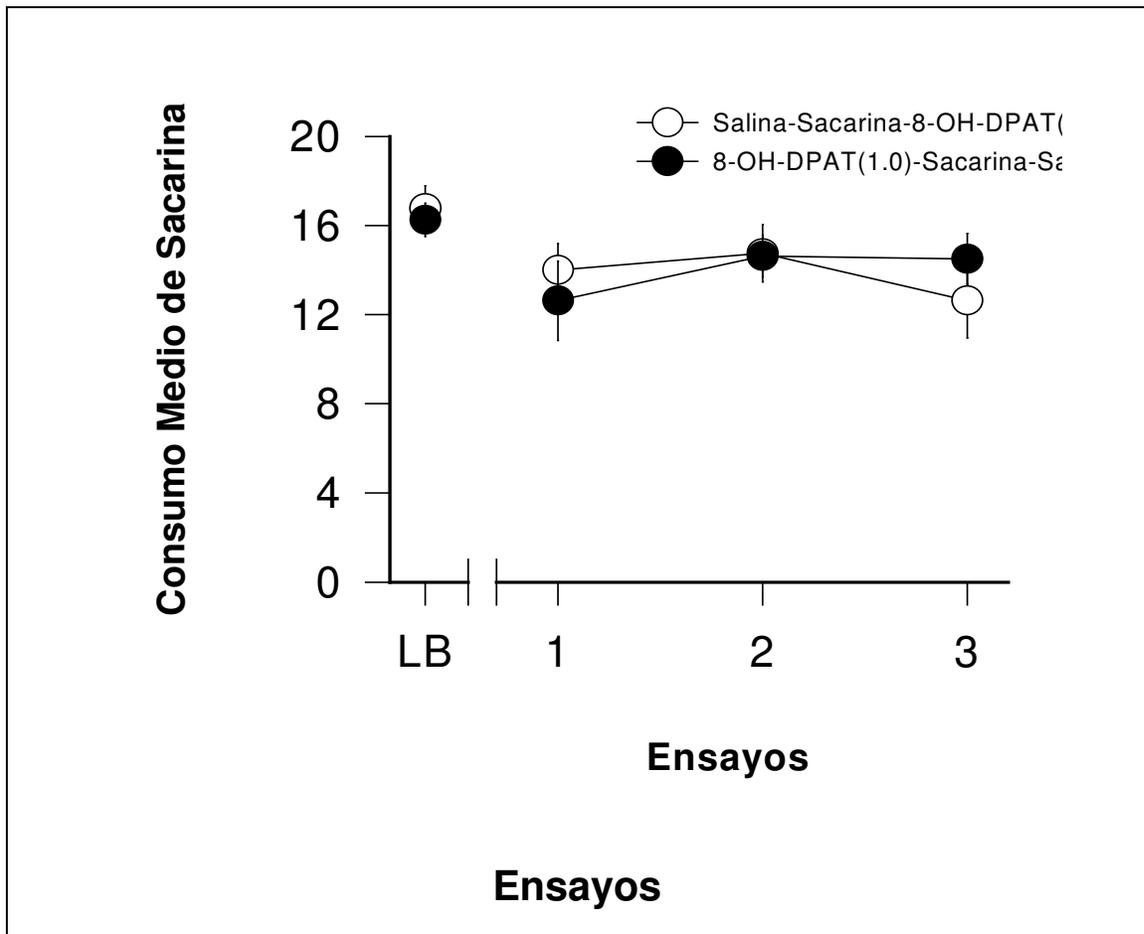


Figura 4: Como se puede observar, los resultados del consumo medio de sacarina no muestran diferencias significativas durante los ensayos.

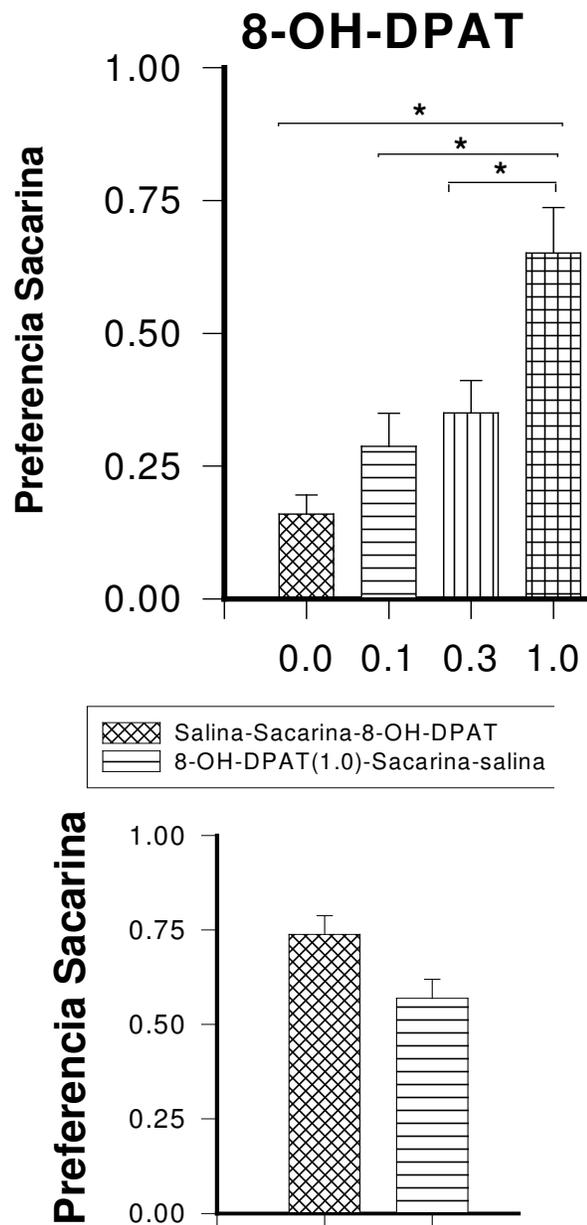


Figura 5: Prueba de preferencia, en donde se puede notar que los efectos son dependientes de la dosis.

DISCUSIÓN GENERAL

Depresión

La depresión es una enfermedad mental que en ocasiones puede estar diagnosticada y tratada; pero muchas veces pasa inadvertida y afecta a millones de personas, principalmente a mujeres. Se caracteriza por alteraciones en el estado de ánimo y está acompañada de episodios melancólicos que pueden durar varias semanas o meses.

La Organización Mundial de la Salud (2003), menciona que existen más de 120 millones de personas que padecen de depresión a nivel mundial. Su prevalencia, es hasta dos veces más alta en mujeres que en hombres además, uno de cada cinco deprimidos recibe tratamiento y uno de cada 50 es hospitalizado, uno de cada 200 deprimidos se suicida y el 50% de todos los suicidas, padecieron depresión. Es así, que la depresión ocupa el cuarto lugar entre las 10 causas principales de mortalidad, se calcula que entre 1990 y 2010 el número de personas que padecerán depresión se incrementará de 20 a 35 millones de personas en América Latina y el Caribe, y se espera que en el año 2020 ocupe el segundo lugar dentro de las causas de mortalidad a nivel mundial. Otro factor que es necesario mencionar, son las graves pérdidas económicas por incapacidad, además de que se considera a la depresión como un factor de riesgo para otras enfermedades.

Finalmente, se sabe que las personas que presentan esta problemática, sufren de una incapacidad para experimentar placer, manifestando una pérdida de interés sobre las cosas que solían realizar y existiendo además, un déficit cognitivo de sentimientos de

infravaloración y culpa, junto con alteraciones del apetito, el sueño y el deseo sexual entre otros.

Debido a que la depresión es un trastorno global, la vida de las personas deprimidas se altera profundamente en sus relaciones familiares, ocupacionales y sociales. Es por eso, que diferentes disciplinas se han encargado de llevar a cabo un sin fin de investigaciones de carácter multidisciplinario para encontrar diferentes alternativas terapéuticas y farmacológicas capaces de solventar esta problemática.

Tratamiento Farmacológico

Los antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la MAO descubiertos por azar hace medio siglo han sido efectivos en producir mejoría en los pacientes deprimidos; por esa razón se han usado hasta ahora. Su efecto típico es aumentar inmediatamente la función monoaminérgica. Sin embargo, esta acción debe conducir, producir y mantener adaptaciones cerebrales específicas responsables para un beneficio terapéutico. Para avanzar en este campo es necesario que haya un tratamiento racional basado en un mejor conocimiento de la patogénesis y la fisiopatología de la depresión. A pesar de los grandes avances ocurridos los años recientes, continúan sin esclarecerse completamente tanto la neurobiología de las alteraciones afectivas como los mecanismos de acción terapéutica de los antidepresivos. Fava y Rosenbaum (1995) han realizado una categorización de los antidepresivos y los clasifican en cinco clases: los antidepresivos tricíclicos, antidepresivos tetracíclicos, inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y antidepresivos atípicos. Por su parte, Hammen (1997) utiliza cuatro categorías: antidepresivos tricíclicos, IMAO, heteróclitos de la segunda generación e ISRS. Freemantle, Anderson y Young (2000) utilizan tres: antidepresivos tricíclicos, ISRS y otros (atípicos y tetracíclicos). Asimismo, Vallejo y Gastó (2000) agrupan en dos las distintas categorías: la primera sobre tratamientos clásicos, donde se incluyen los antidepresivos heteróclitos, los IMAO y el litio (LiCl) (Vallejo, 2000) y la segunda que tiene que ver con los ISRS.

En relación con el litio, cabe aclarar que se absorbe por todas las vías, y en su utilización clínica se prefiere emplear por vía oral. El riesgo de la intoxicación del litio es una desventaja importante del tratamiento, y por ello es necesario tener presentes algunas consideraciones. En casos graves y agudos se observa un rápido desarrollo del cuadro tóxico, con pérdida de la conciencia y coma, temblores agudos, rigidez e hipertonía muscular; pueden ocurrir convulsiones y síntomas neurológicos en caso de sobredosis crónica, la aparición de los síntomas tóxicos es progresiva y gradual durante varios días; prevalecen náuseas y vómitos intensos, diarrea constante, somnolencia, vértigo y dificultad para hablar, entre otros. Las intoxicaciones pueden conducir a la muerte u ocasionar un daño permanente en el cerebro. Debido a que la principal vía de excreción del litio es el riñón, cerca del 95% del litio administrado se excreta por vía renal, y por ello se observa que los mecanismos que presidían la excreción son dañados. Este conocimiento condujo a la elaboración de pautas preventivas, por lo que durante algún tiempo se dejó de emplear el litio en uso psiquiátrico.

No obstante, se ha retomado el interés sobre las acciones antidepresivas del litio, debido a que diversos estudios han demostrado que los pacientes deprimidos exhiben reducciones significativas en la concentración de 5-HT, evidencia que sugiere que los efectos antidepresivos del litio podrían estar relacionados con un aumento en la disponibilidad de 5-HT cerebral a través de un antagonismo en los autorreceptores 5-HT_{1A} inducido por el litio. Si tal sugerencia es válida, entonces los agonistas 5-HT_{1A} podrían prevenir los efectos del litio, si se aplican antes de la administración del litio.

La investigación que aquí se reporta fue diseñada para explorar esta posibilidad usando el CAS inducido por LiCl. La estrategia metodológica que se siguió fue evaluar los efectos del agonista 5-HT_{1A} 8-OH-DPAT sobre la adquisición de la aversión condicionada al sabor inducida por litio.

Los resultados que se obtuvieron fueron:

- a)** Los animales que se sometieron a apareamientos de sacarina-LiCl aprendieron rápidamente a evitar el consumo de sacarina.

Lo anterior indica que el litio es capaz de inducir el condicionamiento de evitación a la sacarina. Este efecto ha sido documentado ampliamente desde los trabajos originales de García y sus colaboradores (ver García y Kimeldorf 1957, García y Koelling 1966, entre otros). Dicho paradigma conductual, es conocido como condicionamiento aversivo a los sabores (CAS).

El CAS, es una técnica mediante la cual los animales aprenden a evitar sabores por la ingestión de un estímulo alimenticio sólido o líquido seguido por la aplicación de un irritante gástrico que produce náusea (por ejemplo LiCl). Por lo que en el futuro, la rata evitará o rechazará consumir ese estímulo. Tradicionalmente, se ha considerado a la irritación gástrica como estímulo incondicionado y a la comida o líquido con un sabor particular se le ha considerado como el estímulo condicionado (García y Koelling 1966).

El principal foco de investigación del CAS en los últimos 30 años ha sido sobre las relaciones entre los eventos participantes y sus implicaciones teóricas. También se ha utilizado como herramienta de investigación para el estudio de preferencias dietéticas en pacientes con cáncer (Berstein y Borson, 1986), para el control de la predación (Gustavson y Gustavson, 1985), para la evaluación de la tolerancia y dependencia a las drogas (Cappell y LeBlanc, 1977, LeBlanc, Poulus y Capell, 1978). Recientemente se ha utilizado como un instrumento de investigación neurológica (Bermúdez-Rattoni, Fernández, Sánchez, Aguilar-Roberto y Duker-Colín, 1987) y para investigar desórdenes alimenticios (Berstein y Borson, 1986). El CAS también se ha utilizado en la investigación sobre el aprendizaje de discriminación de drogas. El primer estudio reportado en esta área fue el de Revusky, Coombes y Pohl (1982), quienes intentaron establecer una discriminación condicional utilizando drogas como señales predictivas de los tóxicos.

En la presente investigación se empleó el CAS como procedimiento conductual para investigar la posible participación de los receptores 5-HT_{1A} en las acciones del litio. Algunas investigaciones han demostrado que el sistema de neurotransmisión

5-HTérgico es indispensable para la expresión del CAS (Gregers *et al.*, 2000, Schou, 2001 y Bauer *et al.*, 2003). Adicionalmente, se ha visto que la destrucción de los cuerpos celulares de las neuronas 5-HTérgicas en el núcleo del rafe impide el desarrollo del aprendizaje de la relación sacarina-LiCl (Casasola, comunicación personal). Por lo que se sugiere que el CAS inducido por litio se puede utilizar como estrategia conductual para evaluar los mecanismos a través de los cuales el litio produce sus acciones.

- b)** El aprendizaje de la relación sacarina-LiCl fue anulado cuando previo a la presentación de los eventos sacarina-LiCl se administró el agonista 8-OH-DPAT. Este descubrimiento proporciona apoyo a la sugerencia que el litio tiene un efecto antagónico en los receptores somatodendríticos 5-HT_{1A} debido a que el agonista 5-HT_{1A} 8-OH-DPAT es capaz de anular el CAS inducido por litio. La administración del agonista 8-OH-DPAT atenuó la aversión condicionada de sacarina-LiCl; el efecto producido es opuesto al del litio, su empleo bloquea el desarrollo de la aversión al sabor producida por litio en ratas que fueron tratadas media hora antes con el agonista 5-HT_{1A} 8-OH-DAPT.
- c)** La alteración producida por el 8-OH-DPAT fue dependiente de la dosis; esto es, a mayor dosis de 8-OH-DPAT, mayor deterioro del aprendizaje de la relación sacarina-LiCl. Esto quiere decir que 8-OH-DPAT produjo una disminución ordenada, Okada, Torii, Saito y Matsuki (1994) y Andrews, Torii, Saito y Matsuki (1996) encontraron que el 8-OH-DPAT inhibe de forma dependiente de la dosis, la respuesta de aversión al sabor inducida por un estímulo aversivo. Estos resultados proporcionaron la evidencia para afirmar que el 8-OH-DPAT tiene una acción eficaz para anular los efectos del litio, el cual, interfiere con el deterioro del aprendizaje de la relación sacarina-LiCl debido a que las reacciones producidas son dependientes de las dosis empleadas.

Como se pudo constatar en los resultados del experimento 1, los cuales indican que la preferencia por la sacarina fue menor en los grupos de las dosis más altas (0.3 y 1.0), ocurriendo lo mismo en el experimento 2 en donde se muestra que la preferencia por la sacarina fue mayor en los grupos de las dosis más altas de 8-

OH-DPAT (0.3 y 1.0), lo cual muestra que a mayor dosis de 8-OH-DAPT existe un mayor deterioro del aprendizaje de la relación sacarina-LiCl.

- d)** Cuando el agonista 5-HT_{1A} 8-OH-DPAT se administró antes de los apareamientos sacarina-salina, no se produjo alteración alguna en el consumo de sacarina

Un cuestionamiento que se puede hacer a los resultados principales de esta investigación, es que probablemente los efectos producidos por el 8-OH-DPAT se debieron a que este compuesto altera el consumo de líquidos.

Lo anterior se descartó con un grupo que se sometió a la secuencia 8-OH-DPAT-sacarina-salina. Los datos señalaron que la administración de 8-OH-DPAT antes de los apareamientos sacarina-salina, no produjeron ningún cambio en el consumo de sacarina, por lo que se puede sugerir que los efectos del 8-OH-DPAT sobre el CAS inducido por litio se debieron a los cambios producidos por el 8-OH-DPAT sobre los receptores somatodentríticos 5-HT_{1A}.

- e)** Cuando el agonista 5-HT_{1A} 8-OH-DPAT se administró en la secuencia temporal salina-sacarina-8-OH-DPAT, tampoco se observó cambio alguno en el consumo de sacarina ni en la fase de adquisición ni en la fase de prueba.

Otro cuestionamiento que se le podría hacer al diseño de la presente investigación es que el 8-OH-DPAT podría inducir CAS y enmascarar los efectos del litio. Como se mostró en la sección de resultados, el agonista 5-HT_{1A} 8-OH-DPAT no fue capaz de inducir CAS a las dosis administradas en la presente investigación. Aunque cabe señalar que otras investigaciones han reportado que el 8-OH-DPAT es capaz de inducir CAS (De Beun, Rijk y Broekkamp, 1993). Sin embargo, en la presente investigación, que evaluó los efectos del 8-OH-DPAT sobre el CAS inducido por LiCl, el 8-OH-DPAT se administró previo a la secuencia sacarina-LiCl, y se ha reportado que el procedimiento para inducir CAS implica que el agente inductor de CAS se administre después del consumo de sacarina.

En resumen, la aversión al sabor inducida por el litio fue anulada de forma dependiente de la dosis por el agonista 5-HT_{1A} 8-OH-DPAT. Estos resultados señalan que el aprendizaje de CAS es un buen modelo para estudiar los mecanismos de acción del litio. No obstante, cabe señalar que actualmente se ha reportado que el litio podría también modular la neurotransmisión de la 5-HT por un mecanismo diferente a los receptores 5-HT_{1A}, y ese otro mecanismo es la participación de los receptores 5-HT_{1B}, por lo que se sugiere evaluar la participación de los receptores 5-HT_{1B} en la modulación de la neurotransmisión de 5-HT utilizando el modelo de CAS inducido por litio.

REFERENCIAS

- Almanza, M. (2001). Concordancia diagnóstica en depresión: Médicos psiquiatras versus médicos no psiquiatras. *Revista de Sanidad Militar*. 55 (4) 135-140.
- American Psychiatric Association. (1994/1995). DSM-IV. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Barcelona: Masson.
- Andrews, P., Torii, Y., Saito, H. & Matsuki, N. (1996). The pharmacology of the emetic response to upper gastrointestinal tract stimulation in *Suncus murinus*. *European Journal of Pharmacology*. 4, 302–313.
- Arieti, S. y Bemporad, J. (1993). Depresión postparto. En: *Psicoterapia de la depresión*. (265-278). México: Trillas.
- Arranz, B., San, L., Rosel, P., Callado, L. y Meana, J. (1997). La neurotransmisión monoaminérgica en el suicidio. El sistema serotoninérgico. *Psiquiatría Biológica*. 5, 205-212.
- Axelrod, J., Weil-Malherve, H. & Tomchick, R. (1959). The physiological disposition of 3H-epinephrine and its metabolite, metanephrine: *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 127, 51-61.
- Bacot, G. (1991). Modelo combinado de terapia conductual para la depresión con enfoque individual y marital: *Revista de Psicología General y Aplicada*. 1 (44), 63-74.
- Bauer, M., Adli, M., Baethge, C., Berghöfer, A., Sasse, J., Heinz, A. & Bschor, T. (2003). Lithium Augmentation Therapy in Refractory Depression: Clinical Evidence and Neurobiological Mechanisms: *Canadian Journal of Psychiatry*. 48, 7.
- Bermúdez-Rattoni, F., Fernández, J., Sánchez, M., Aguilar-Roblero, R. & Druker-Colin, R. (1987). Fetal brain trasplants induce recuperation of taste aversion in cortical and amigdaloid lesioned rats. *Brain Research*. 416, 147-152.
- Bernstein, I. & Borson, S. (1986). Learned food aversion: A component of anorexia syndromes. *Psychological Review*. 93(4), 462-472.
- Bogdanski, D., Pletscher, A., Brodie, B. & Udenfriend, S. (1955). Identification and assay of serotonin in brain. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 117 (88), 82-88.

- Bradley, P., Engel, G., Feniuk, W., Fozard, J., Humphrey, P., Middlemiss, D., Mylecharane, E., Richardson, B. & Saxena, P. (1986). Proposals for the classification and nomenclature of functional receptors for 5-hydroxytryptamine. *Neuropharmacology*. 25, 563-576.
- Cappell, H., & LeBlanc, A. (1977). Gustatory avoidance conditioning by drugs of abuse: Relationships to general issues in research on drug dependence. In: N. W. Milgram, L. Krames and T. M. Alloway (Eds.). *Food Aversion Learning*. New York: Plenum Press. 133-167.
- Cross, A. (1990). Serotonin in Alzheimer-type dementia and other dementing illnesses. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 600, 405-417.
- Curzon, G. (1990). Serotonin and appetite. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 600. 521-531.
- Boer, J., Bosker, F. & Slaap, B., (2000). Serotonergic drugs in the treatment of depressive and anxiety disorders. *Human Psychopharmacology-Clinical and Experimental*. 15(5), 315-336.
- Di Chiara, G., Camba, G. & Spano, P. (1971). Evidence for inhibition by brain serotonin of mouse killing behavior in rats. *Nature*. 233, 272-273.
- Dio, E. (1992). ¿Qué es la depresión? En: *La depresión en la mujer*. (23-46). España: Ediciones Temas de Hoy.
- Dominguez, R. (1992). Serotonergic antidepressants and their efficacy in obsessive compulsive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*. 53, 56-59.
- Douglas, W. (1982). Histamina y 5-hidroxitriptamina (serotonina) y sus antagonistas. En: A. Goodman, L. Goodman y A. Gillman (Eds.). *Las bases farmacológicas de la terapéutica* (604-639). Buenos Aires: Panamericana.
- Dumuis, A., Bouhelal, R., Sebben, M. & Bockaert, N. (1988). A 5-HT receptor in the central nervous system, positively coupled with adenylate cyclase, is antagonized by ICS 205-930. *European Journal of Pharmacology*. 146, 187-188.
- Ellis, P. & Salmond, C. (1994). Is platelet imipramine binding reduced in depression? A Meta-Analysis. *Biological Psychiatry*. 36, 292-299.
- Ezquiaga, T., y García, L. (1997). Factores psicosociales en el inicio y mantenimiento de los trastornos afectivos. En. S. J. Ayuso, y J. Saiz (Ed) *Depresión: Visión actual*. (1-22). España: Grupo Aula Médica.
- Fava, M., & Rosenbaum, J. (1995). Pharmacotherapy and somatic therapies. En E. Beckham y W. R. Leber, (Ed) *Handbook of depression*. (280-301). Nueva York: Guilford.

- Freemantle, N., Anderson, I. & Young, P. (2000). Predictive value of pharmacological activity for relative efficacy of antidepressant drugs. Meta-regression analysis. *British Journal of Psychiatry*. 177, 292-302.
- Freden, L. (1986). ¿Qué es la depresión? En: *Aspectos psicosociales de la depresión*. (16-35). México: Fondo de Cultura Económica.
- Freud, S. (1917). Duelo y melancolía. En: *Obras Completas*. (228-301). Madrid: Biblioteca Nueva.
- García, J. & Kimeldorf, D. (1957). Temporal relationship within the conditioning of a saccharin aversion through radiation exposure. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*. 50, 180-183.
- García, J., & Koelling, R. (1966). Relation of cue to consequence in avoidance learning. *Psychonomic Science*. 4, 123-124.
- Gelder, M., Gath, D. y Mayou, R. (1993). Trastornos afectivos. En: *Psiquiatría* (215-264). México: Mc Graw Hill.
- Gómez, E., Catalán, R., Navinés, R. y Gastó, C. (2001). Alteraciones de los receptores serotoninérgicos en la depresión: Evidencias y limitaciones. *Actas Españolas Psiquiátricas*. 29 (3) 186-194.
- Gómez, G. y Martínez, O. (1996). Pruebas neuroendocrinas de función serotoninérgica y estudios en depresión. *Psiquiatría Biológica*. Barcelona. 3, 142-151.
- Gregers, W., Linnet, K., Rosenberg, R. & Mørk, A. (2000). The effect of acute citalopram on extracellular 5-HT levels is not augmented by lithium: an in vivo microdialysis. *Brain Research*. 871, 338-342.
- Gustavson, C. & Gustavson, J. (1985). Control of predation using conditioned food aversion methodology: Theory, practice and implications. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 443, 348-356.
- Guzmán, A. (1992). Trastornos del estado de ánimo (o trastornos afectivos). En: *Manual de psiquiatría*. (119-141). Venezuela: Disinlimed.
- Haines, Ph. (2003). Principios de neurociencia. Madrid: Elsevier Science.
- Hammen, C. (1997). Depression. Hove, UK: *Psychology Press*. 134, 16-24.
- Hamon, M. (1994). Neuropharmacology of anxiety: perspectives and prospects. *Trends in Pharmacological Science*. 15, 36-39.
- Handley, S. & Mc Blane, J. (1993). 5-HT drugs in animal models of anxiety. *Psychopharmacology*. 112, 13-20.

- Harrison, R., Beck, A. y Buceta, J. (1984). Terapia cognitiva de la depresión. Una introducción al desarrollo histórico. Los conceptos y procedimientos de la alternativa y terapéutica de Beck. *Revista de Psicología General y Aplicada*. 39 (4) 623-645.
- Heuring, R. & Peroutka, S. (1987). Characterization of a novel [3H]5-HT binding site subtype in bovine brain membranes. *Journal of Neurosciences*. 7, 894-903.
- Hoyer, D., Clarke, D., Fozard, J., Hartig, P., Martin, G., Mylecharane, E., Saxena, P., & Humphrey, P. (1994). VII. International union of pharmacology classification of receptors for 5-Hydroxytryptamine (serotonin). *Pharmacological Reviews*. 46, 157-203.
- Hoyer D., Hannon J. & Martin G. (2002). Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 71, 533-554.
- Insel, T., Zohar, J., Benkelfat, C. & Murphy, D. (1990). Serotonin in obsessions, compulsions, and the control of aggressive impulses. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 600, 574-586.
- Jouvet, M. (1967). Neurophysiology of states of sleep. *Physiological Reviews*. 47, 117-177.
- Kandel, E., Schwartz, J., y Jessell T. (2001). Neurociencia y Conducta. Madrid: Prentice Hall.
- Kendall, P. y Norton-Ford, P. (1988). Depresión: ejemplo de modelos y dimensiones En: *Psicología Clínica*. (247-251). México: Limusa.
- Kursar, J., Nelson, D., Wainscott, D., Cohen, M. & Baez, M. (1992). Molecular cloning, functional expression and pharmacological characterization of a novel serotonin receptor (5-Hydroxytryptamine_{2F}) from rat stomach fundus. *Molecular Pharmacology*. 42, 549-557.
- LeBlanc, A., Poulos, C. & Cappell, H. (1978). Tolerance as a behavioral phenomenon: Evidence from two experimental paradigms. En: N.A. Krasnegor (Ed.). Behavioral tolerance: Research and treatment implications: *NIDA Research Monograph 18*. Maryland: NIDA. 72-89.
- León, C. (1995). Manual de neuropsicología humana. España: Siglo XXI.
- Linares, Z. (2002 marzo), Evolución histórica del trastorno afectivo bipolar (10 párrafos). Revista Psicomundo en línea (en red). Disponible en: <http://medired.com/spcv/papeles/N2/art1.htm>. <http://www.herrerros.com.ar>.
- Linnoila, V. & Virkkunen, M. (1992). Agresión, suicidalidad and serotonina. *Journal of Clinical Psychiatry*. 53, 46-51.
- López, S. (2002). ¿Es la depresión un estado constitutivo de la naturaleza femenina? En: Lo corporal y lo psicosomático. (107-126). México: Plaza y Valdés.

- Mann, J. (1999). Role of the serotonergic system in the pathogenesis of major depression and suicidal behavior. *Neuropsychopharmacology*. 21, 2S.
- McEntee, W. & Crook, T. (1991). Serotonin, memory and aging brain. *Psychopharmacology*. 103, 143-149.
- Miller, H., Delgado, P., Salomon, R., Licinio, J., Barr, L., C. & Charney, D. (1992). Acute tryptophan depletion: A method of studying antidepressant action. *Journal Clinica Psychiatrica*. 53, 28-35
- Miranda, H., F. (2001). Determinación del subtipo de receptor 5-Hidroxitriptamínico a través del cual el Indorrenato ejerce el control de estímulos. Tesis de Doctor en Psicología. Facultad de Psicología. UNAM. México.
- Montero, P. (1999). Factores de riesgo de depresión en las mujeres. En. C. C. Leal. (Ed) *Trastornos depresivos de la mujer*. (37-47). España. Masson.
- Myer, M. (1981). Serotonin and thermoregulation: old and new views. *Journal of Physiology (Paris)*. 77, 505-513.
- Navarro, A. (1990). ¿Qué se entiende por depresión y cuales son sus síntomas? En: *Psicoterapia de la depresión*. (11-22). México: Trillas.
- Okada, F., Torii, Y., Saito, H. & Matsuki, N. (1994). Antiemetic effects of serotonergic 5-HT_{1A}-receptor agonists in *Suncus murinus*. *Japanese Journal of Pharmacology*. 64, 109-114.
- Organización Mundial de la Salud. (1992). CIE-10. Trastornos mentales y del comportamiento. Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico. Madrid: Medidor.
- Organización Mundial de la Salud. (2003). Informe anual de Organización Panamericana de la Salud.
- Ortega, L., Lartigue, T. y Figueroa, M. (2001). Prevalencia de depresión, a través de la Escala de Depresión Perinatal de Edinburgo (EPDS), en una muestra de mujeres mexicanas embarazadas: *Revista del Instituto Nacional de Perinatología*. 1 (15) 11-20.
- Parsons, A. (1991). 5-HT receptor in human and animal cerebrovasculature. *Trends in Pharmacological Science*. 12, 310-315.
- Pedigo, N., Yamamura, H. & Nelson, D. (1981). Discrimination of multiple [3H]-5-hydroxytryptamine binding sites by the neuroleptic spiperone in rat brain. *Journal of Neurochemistry*. 36, 220-226.
- Pérez, Z. (2002). Depresión: una posibilidad de crecimiento En: S. R. López. (Ed.) *Lo corporal y lo psicossomático*. (127-139). México: Plaza y Valdés.

- Pérez, L. y Márquez, L. (1998). La importancia del apoyo social durante el proceso de embarazo: *Psicología y Salud*. (9), 110-119.
- Peroutka, S. & Snyder, S. (1979). Multiple serotonin receptors: Differential binding of 3H-5-Hydroxytryptamine, 3H-Lysergic acid diethylamide, and 3H-Spiroperidol. *Molecular Pharmacology*. 16, 687-699.
- Pinel, J. (2002). *Psicobiología*. España: Prentice Hall.
- Richarson, B. (1990). Serotonin and nociception. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 600, 511-520.
- Revusky, S., Coombes, S. & Pohl, R. (1982). Drug states as discriminative stimuli in a flavor-aversion learning experiment. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*. 96, 200-211.
- Risch, S. & Nemeroff, Ch. (1992). Neurochemical alterations of serotonergic neuronal systems in depression. *Journal of Clinical Psychiatry*. 53, 3-7.
- Rodríguez-Manzo, G. & Fernández-Guasti, A. (1994). Reversal of sexual exhaustion by serotonergic and noradrenergic agents. *Behavioral Brain Research*. 62, 127-134.
- Sabanés, F. (1993). Modelos Psicológicos de depresión. En: Modelos psicológicos de depresión en la persona. (44-51). México: Diana.
- Salinas, J. (1998). La aplicación de técnicas cognitivo conductuales para el tratamiento de la depresión: un caso: *Revista Electrónica de Psicología Iztacala*. 1 (1) 1-20
- Schatzberg, A. & Rothschild, A. (1992). Serotonin activity in psychotic (delusional) major depression. *Journal of Clinical Psychiatry*. 53, 52-55.
- Schou, M. (2001). Lithium treatment at 52. *Journal of Affective Disorders*. 67, 21-32.
- Segal, H. (1975). La posición depresiva. En: Introducción a la obra de Melani Klein. (71-94). Buenos Aires: Paidós.
- Sjoerdsma, A. & Palfreyman, M. (1990). History of serotonin and serotonin disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 600, 1-8.
- Skinner, B. (1953). *Science and human Behavior*. Nueva York: Free Press.
- Schildkraut, J. (1965). The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of supporting evidence. *American Journal of Psychiatry*. 122, 509-522.
- Törk, I. (1990). Anatomy of the serotonergic system. *Annals of the New York Academy of Science*. 600, 9-35.

Vallejo, J. (2000). Tratamientos clásicos de la depresión. En: J. Vallejo y C. Gastó, Eds. Trastornos afectivos: ansiedad y depresión. (518-543). Barcelona: Masson.

Vallejo, J., y Gastó, C. (2000). Trastornos afectivos: ansiedad y depresión. 488-517. Barcelona: Masson.

Zifa, E. & Fillion, G. (1992). 5-Hydroxytryptamine receptors. *Pharmacological Reviews*. 44 (3), 401-458.