



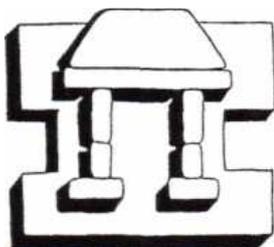
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA

EFFECTOS AGONISTAS Y ANTAGONISTAS 5-HT<sub>1A</sub> EN LA  
AVERSIÓN INDUCIDA POR LITIO

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
**LICENCIADO EN PSICOLOGÍA**  
P R E S E N T A  
JAVIER TADEO SÁNCHEZ BETANCOURT

ASESOR PRINCIPAL: DR. FLORENCIO MIRANDA HERRERA  
DICTAMINADOR: MTRA. AIDA IVONNE BARRIENTOS NORIEGA  
DICTAMINADOR: MTRA. ROSA ISELA RUIZ GARCÍA



LOS REYES IZTACALA, MÉXICO

2008



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*

*Esta obra esta dedicada a Dios por su intenso amor hacía mí, el cual respiro y contemplo a cada segundo. Si no fuese por Jesucristo y el espíritu santo no tendría alegría ni ímpetu para realizar ninguno de mis actos sobre esta tierra. No alcanza un libro para agradecer lo que han hecho por mí. Gracias DIOS por tus lecciones, tus hazañas y todo lo que falta que hagas en mí. Hoy día, alcanzo a entender porque el salmista dijo que es mejor estar un día en tu presencia que mil fuera de ella. Bendito seas por la eternidad, Dios de majestad, puesto que eres mi mejor elección.*

*Gracias doy a mis padres y hermanos por enseñarme valores y la disciplina en cada una de mis actividades. Doy gracias por sus cuidados, por sus preocupaciones y hasta por sus reprensiones porque me ayudaron a esculpir una mejor arquitectura humana. En especial, a mi madre por su ayuda en momentos difíciles.*

*Agradezco la enseñanza de mis profesores durante toda mi formación intelectual a lo largo de estos años. Su enseñanza no termina en el salón de clases porque también impregna muchas de mis actividades. Gracias Dr. Florencio Miranda Herrera por ser un buen apoyo durante mi estancia universitaria.*

*Los consejos y la convivencia con mis amigos, no hace falta decir sus nombres, me han instruido en humildad y en momentos de reflexión que me han impulsado a sobresalir.*

*Esta obra no tiene ningún mérito propio, ya que es reflejo del resultado de la interacción con seres estupendos.*

## Índice

Resumen.....	3
1. Historia y cotidianidad de la depresión.....	4-7
2. Definición.....	7-12
3. Estadísticas.....	12
3.1 Contexto Internacional.....	12
3.2 Contexto Nacional.....	13-14
4. Teorías que explican la depresión.....	14
4.1 Teorías sociales.....	14-15
4.2 Teorías psicológicas.....	16
4.2.A Teorías psicoanalíticas.....	16-17
4.2.B Enfoque cognitivo-conductual.....	17
4.2.C Indefensión aprendida.....	17
4.2.D Enfoque conductual.....	17
4.3 Teorías integradoras.....	18
4.4 Teorías neurobiológicas.....	18
4.4.A Hipótesis genética.....	19
4.4.B Hipótesis de alteraciones neuroendócrinas.....	19-20
4.4.C Teoría de la neuroimagen.....	20
4.4.D Hipótesis bioquímicas.....	20
4.4.D.1 Hipótesis Dopaminérgica.....	21
4.4.D.2 Hipótesis colinérgica y GABAérgica.....	21
4.4.D.3 Hipótesis serotoninérgica.....	21-30
5. Método.....	31-33
6. Resultados.....	33-37
7. Discusión.....	37-42
8. Conclusiones.....	42-43
9. Referencias.....	44-47

## Resumen

Acompañando el andar humano desde los comienzos de la construcción de la cultura occidental así como en otras culturas, impactando a más de 120 millones de personas en el mundo, situándose en una de las 10 enfermedades más frecuentes en el mundo y siendo nuestro país uno de los más afectados con una prevalencia de 8.3%, la depresión es un trastorno del estado de ánimo o del humor que abarca a las esferas cognitivas, somáticas y conductuales. Así también, al no ser homogénea su etiología y manifestación, resulta complicado establecer parámetros conceptuales que permitan trabajarla con facilidad en el contexto científico y clínico, siendo prueba los diversos tipos de depresión descritos por los dos sistemas de clasificación más importantes para la comunidad científica; el DSM-IV y el CIE-10.

Dada esta complejidad, se requiere de teorías que expliquen la depresión, encontrándose las teorías sociales, psicológicas, integradoras y neurobiológicas. Estas últimas proponen diversas hipótesis que explican a la depresión como una alteración en las estructuras y funciones del Sistema Nervioso Central (SNC) como; la genética, la neuroendócrina o la neuroimagen, aunque las que fueron de interés para este estudio son las bioquímicas, mismas en las que se explica la depresión por un desequilibrio en diversos sistemas de neurotransmisión cerebral como el GABAérgico, dopaminérgico, colinérgico, noradrenérgico y serotoninérgico. De manera concreta, este último sistema explica la depresión por un decremento de serotonina en el SNC además de ser en el que esta investigación se centró. Por otra parte, el litio fue introducido como antidepresivo a la psiquiatría clínica desde algunas décadas y, aunque dejó de utilizarse algunos años por sus efectos secundarios, recientemente se ha renovado el interés sobre sus acciones antidepresivas debido a que podrían estar relacionadas con un aumento en la disponibilidad de serotonina, probablemente por un efecto inhibitorio en los autorreceptores 5-HT<sub>1A</sub>.

Debido a que los efectos inhibitorios del litio sobre los autorreceptores 5-HT<sub>1A</sub> son reversibles, la administración de agonistas 5-HT<sub>1A</sub> podría revertir el efecto del litio sobre los autorreceptores 5-HT<sub>1A</sub>. por tal motivo, en el presente experimento se examinaron los efectos del indorrenato (INDO), agonista con alta afinidad por los receptores 5-HT<sub>1A</sub>, sobre la aversión condicionada a los sabores inducida por litio y con el fin de averiguar si los efectos del Litio son mediados por los receptores 5-HT<sub>1A</sub>, evaluándose si administración del antagonista selectivo WAY100135 previene los efectos del INDO sobre el Condicionamiento Aversivo a los Sabores (CAS) inducido por LiCl en 48 ratas.

Los resultados indicaron que el INDO anuló en CAS en dos situaciones. La primera en las pruebas de adquisición y la segunda en las pruebas de preferencia por la sacarina. En ambas, cuando el INDO precedió los apareamientos sacarina-LiCl se dio una anulación de la aversión a la sacarina inducida por litio. Así mismo, este efecto, provocado por el INDO; fue anulado por el antagonista WAY100135. Estos resultados confirman la acción del litio sobre los receptores 5-HT<sub>1A</sub> a nivel neuronal, ya que, al administrar agonistas de éstos, los efectos del litio evaluados con el CAS, fueron anulados. De la misma forma, los efectos provocados por los agonistas 5-HT<sub>1A</sub> fueron anulados por el antagonista WAY100135. Similares a los encontrados en otras investigaciones en donde se utilizaron otros agonistas y antagonistas 5-HT<sub>1A</sub> como el 8-OH-DPAT, MKC-242 p-MPPI y pindolol. Finalmente, se concluye que el litio actúa inhibiendo a los receptores 5-HT<sub>1A</sub> aumentando así el nivel de serotonina cerebral, situación que resulta alentadora para el tratamiento para la depresión ya que ésta, desde esta hipótesis, es explicada por un decremento de la serotonina.

## 1. *Historia y cotidianidad de la depresión*

Para poder llegar a definiciones y clasificaciones precisas de la depresión es importante realizar un recorrido histórico que muestre los intentos intelectuales de definirla dada la atención y la problemática que ha causado en las sociedades antiguas y actuales. Es en este recorrido histórico, en el que se constata, a través de los escritos (la Biblia, narraciones españolas del siglo II, narraciones árabes del siglo X) y de las obras de arte, las manifestaciones de diversas tiempos y espacios de ésta alteración del estado de ánimo que ahora se reconoce como depresión.

Los griegos explicaban todas las enfermedades y los cambios de "humor" (triste, alegre) a partir de la influencia de cuatro líquidos corporales que ellos llamaban "humores": la sangre, la linfa, la bilis negra y la bilis amarilla. Según esta explicación, si una persona se comportaba de una manera que ahora llamaríamos hiperactiva, la causa era un exceso de sangre, y la causa de un exceso de tristeza sería tener demasiada bilis negra. Por lo tanto, para decir que alguien estaba triste decían "tiene bilis negra" aunque en griego se decía entonces "melancolía" (Gerrit, 1994).

De acuerdo con Morley (1994) se describieron algunos ejemplos de registros antiguos de alteraciones en los estados de ánimo:

Constantino, el africano, en el siglo XI, planteaba que la melancolía perturba el "espíritu" más que otras enfermedades del cuerpo. Una de sus clases llamada hipocondríaca, está ubicada en la boca del estómago; la otra está en lo íntimo del cerebro. Los accidentes que a partir de ella suceden al alma, parecen ser el temor y la tristeza. Ambos son considerados como pésimos porque confunden al alma. La definición que se le da a la tristeza es la pérdida de lo muy intensamente amado. Cuando las emisiones de la bilis negra suben al cerebro y al lugar de la mente, oscurecen su luz, la perturban y sumergen, impidiéndole que comprenda lo que solía comprender, y que es menester que comprenda.

A partir de este proceso, la desconfianza se vuelve tan frecuente que se imagina lo que no debe ser imaginado y hace temer al corazón cosas que se construyen como “temibles”. Todo el cuerpo es afectado por estos procesos, pues necesariamente el cuerpo sigue al alma (el cuerpo sigue al alma en sus acciones y el alma sigue al cuerpo en sus accidentes). Por consiguiente se padece vigilia, malicia, demacración, alteración de las virtudes naturales, que no se comportan según lo que solían, mientras estaban sanas.

Por otra parte Zung (1976) indica que en el Medioevo se encuentra una definición llamada *acedia* y que, según él, puede ser análoga a la depresión solo que definida desde contextos espirituales. Así pues, ejemplo de ello son las narraciones que da Aldous Huxley acerca de alteraciones del humor de los cenobitas de la Tebaida; “se hallaban sometidos a los asaltos de muchos demonios. La mayor parte de esos espíritus malignos aparecía furtivamente a la llegada de la noche. Pero había uno, un enemigo de mortal sutileza, que se paseaba sin temor a la luz del día. Los santos del desierto lo llamaban *daemon meridianus*, pues su hora favorita de visita era bajo el sol ardiente.

Yacía a la espera de que aquellos monjes que se hastiaran de trabajar bajo el calor opresivo, aprovechando un momento de flaqueza para forzar la entrada a sus corazones. Una vez instalado dentro, a las personas afectadas el día les resultaba intolerablemente largo y la vida desoladoramente vacía. Iban a la puerta de su celda, miraban el sol en lo alto y se preguntaban si un nuevo Josué había detenido el astro a la mitad de su curso celeste. Regresaba entonces a la sombra y se preguntaba por qué razón él estaba metido en una celda y si la existencia tenía algún sentido. Volvía entonces a mirar el sol, hallándolo indiscutiblemente estacionario, mientras que la hora de la merienda común se le antojaba más remota que nunca. Volvía entonces a sus meditaciones para hundirse, entre el disgusto y la fatiga, en las negras profundidades de la desesperación y el consternado descreimiento. Cuando tal cosa ocurría el demonio sonreía y podía marcharse ya, a sabiendas de que había logrado una buena faena mañanera”.

En la época del Renacimiento, el término de melancolía siguió usándose de manera indiscriminada para describir a personas que tuviesen alteraciones en su estado de ánimo como tristeza, aflicción, desesperación o un carácter sombrío. Stanley Jackson da muestra de esta situación al mencionar que la gran mayoría de hombres de genio son melancólicos, término, que poco a poco fue cambiado por el de depresión (Morley, 1994).

La palabra depresión deriva del latín *de* y *premere* (apretar, oprimir) y *deprimere* (empujar hacia abajo), según Gerrit (1994) se usó por primera vez en Inglaterra en el siglo XVII. Así pues, se hallan en escritos médicos a Richard Blackmore, en 1725, quien habla de estar deprimido en profunda tristeza y melancolía. Robert Whytt, 1764, relaciona depresión mental con espíritu bajo, hipocondría y melancolía. En 1808 J. Haslam habla de aquellos que están bajo la influencia de pasiones depresivas. Para ese entonces el término depresión gana terreno y se usa junto al de melancolía para designar a la enfermedad, mientras melancolía siguió conservando su uso popular y literario.

Wilhem Griesinger introdujo el término estados de depresión mental como sinónimo de melancolía. Emil Kraepelin usa locura depresiva en una de sus clasificaciones nosológicas, sin desprenderse del término melancolía para designar la enfermedad, y deja depresión para nominar un estado de ánimo, y consideraba que las melancolías eran formas de depresión mental, expresión que le pertenece. Pero en 1899 usó como categoría diagnóstica a locura maniaco depresiva. Adolf Meyer propuso eliminar totalmente el término melancolía y reemplazarlo por el de depresión. Así, en esta situación semántica se llegó a la redundancia de nominar depresión con melancolía cuando los síntomas eran suficientemente graves como para nominarlos simplemente como depresión. El término ciclotimia fue usado por Kahlbaum en 1863 para designar las variaciones de las fases depresiva y maníaca, remedando los ciclos.

En el siglo XX la práctica de la medicina tendió cada vez más a considerar cualquier trastorno del humor que disminuya el rendimiento en el trabajo, independientemente de que su causa sea o no conocida, como una enfermedad, digna de atención médica y de tratamientos de farmacoterapia y psicoterapia.

## *2. Definición*

Una vez hecho este recorrido histórico se pueden justificar las definiciones actuales acerca de la depresión, tanto en un plano de la cotidianidad como en el de la ciencia. Así pues, resulta justificable el uso de términos como el de depresión o melancolía en la cultura actual para dar cuenta de una variedad de condiciones que generalmente indican estados subjetivos de bajo estado de ánimo, de reflexión ante los problemas o de falta de interés aunque sea solo de manera esporádica (Pérez y García, 2001).

En el plano de la ciencia, el término se ha refinado y ajustado aun más para poder explicarla, prevenirla y crear programas efectivos para combatirla. En concreto, actualmente, se entiende a la depresión como el trastorno del afecto o del humor que abarca las esferas cognitiva, somática y conductual, que se caracteriza por el abatimiento del humor, pesimismo, desesperanza, pérdida del apetito e interés, angustia, pérdida de peso y perturbación del sueño. Dicho trastorno se puede presentar como condición única o acompañando de otros estados patológicos. Aunque los síntomas se pueden presentar en forma aguda, es común que sean recurrentes o episódicos (González, 1998).

Los síntomas de la esfera cognitiva incluyen la fijación de la atención en vivencias dolorosas, aumento de la frecuencia de pensamientos negativos y la autodevaluación. Respecto a la esfera somática se incluyen síntomas como la pérdida del apetito, desinterés sexual, cansancio y perturbación del sueño. Por último, los síntomas conductuales se componen por un decremento de realización de actividades satisfactorias y que causan interés. 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 (Barrio, 2001a; Montes, 1998b; McCullough, 2003).

Para Padín (1998) a pesar de que existen problemas en cuanto a clasificaciones (ya que las hay por etiología, por descripción síntomas y por evolución de éstos) las dos clasificaciones más ampliamente utilizadas por la comunidad médica y científica internacional para definir a la depresión son; la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) y el DSM-IV. De acuerdo con el CIE-10, un episodio depresivo típico se caracteriza, tanto en los casos leves como moderados o graves, porque las personas sufren un decaimiento del estado ánimo, con reducción de su energía y disminución de su actividad. Se deteriora la capacidad de disfrutar, el interés, la concentración y es frecuente un cansancio importante, aun después de la realización de esfuerzos mínimos. Habitualmente el sueño se halla perturbado, en tanto que disminuye el apetito.

Casi siempre decaen la autoestima y la confianza en sí mismo, y a menudo aparecen algunas ideas de culpa o de ser inútil, incluso en las formas leves. El decaimiento del ánimo varía un poco de un día al siguiente, es discordante con las circunstancias y suele acompañarse síntomas “somáticos”, tales como la pérdida del interés y de los sentimientos placenteros, el despertar matinal con varias horas de anticipación a la hora habitual, el empeoramiento de la depresión por las mañanas, el marcado retraso psicomotor, la agitación y la pérdida del apetito, de peso y de la libido. El episodio depresivo puede ser calificado como leve, moderado o grave, según la cantidad y la gravedad de sus síntomas.

La taxonomía de los trastornos del humor propuestas por este sistema de clasificación son los que se muestran a continuación:

### *F30 Episodio maníaco*

- F30.0 Hipomanía
- F30.1 Manía sin síntomas psicóticos
- F30.2 Manía con síntomas psicóticos
- F30.8 Otros episodios maniacos
- F30.9 Episodio maniacos sin especificación

### *F31 Trastorno bipolar*

- F31.0 Trastorno bipolar, episodio actual hipomaniaco
- F31.1 Trastorno bipolar, episodio actual maniaco sin síntomas psicóticos
- F31.2 Trastorno bipolar, episodio actual maníaco con síntomas psicóticos
- F31.3 Trastorno bipolar, episodio actual depresivo moderado o leve
- F31.4 Trastorno bipolar, episodio actual depresivo grave sin síntomas psicóticos
- F31.5 Trastorno bipolar, episodio actual depresivo grave con síntomas psicóticos
- F31.6 Trastorno bipolar, episodio actual mixto
- F31.7 Trastorno bipolar, actualmente en remisión
- F31.8 otros trastornos bipolares
- F31.9 Trastorno bipolar sin especificación

### *F32 Episodios depresivos*

- F32.0 Episodio depresivo leve
- F32.1 Episodio depresivo moderado
- F32.2 Episodio depresivo grave sin síntomas psicóticos
- F32.3 Episodio depresivo grave con síntomas psicóticos
- F32.8 Otros episodios depresivos
- F32.9 Episodio depresivo sin especificación

### *F33 Trastorno depresivo recurrente*

F33.0 Trastorno depresivo recurrente, episodio actual leve

F33.1 Trastorno depresivo recurrente, episodio actual moderado

F33.2 Trastorno depresivo recurrente, episodio actual grave sin síntomas psicóticos

F33.3 Trastorno depresivo recurrente, episodio actual grave con síntomas psicóticos

F33.4 Trastorno depresivo recurrente en remisión

F33.8 Otros trastornos depresivos

F33.9 Trastorno depresivo recurrente sin especificación

### *F34 Trastornos del humor (afectivos) persistentes*

F34.0 Ciclotimia

F34.1 Distimia

F34.8 Otros trastornos del humor (afectivos) persistentes

F34.9 Trastorno del humor (afectivos) persistente sin especificación

### *F38 Otros trastornos del humor (afectivos)*

F38.0 Otros trastornos del humor (afectivos) aislados

F38.1 Otros trastornos del humor (afectivos) recurrentes

F38.8 Otros trastornos del humor (afectivos)

### *F39 Trastorno del humor sin especificación*

Por otro lado, la clasificación del DSM-IV indica que los trastornos del estado de ánimo están divididos en trastornos depresivos unipolares, trastornos bipolares y dos trastornos basados en la etiología: trastorno de ánimo debido a enfermedad médica y trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias. Los trastornos depresivos se distinguen de los trastornos bipolares por el hecho de no haber historia previa de episodio maniaco, mixto o hipomaniaco. Los

trastornos bipolares implican la presencia de episodios maníacos, episodios mixtos o hipomaníacos, normalmente acompañados por la presencia de episodios depresivos mayores.

El trastorno depresivo mayor se caracteriza por uno o más episodios depresivos mayores (al menos dos semanas de estado de ánimo depresivo o pérdida del interés acompañados de al menos otros cuatro síntomas de depresión). El trastorno distímico se distingue por al menos dos años en los que ha habido más días con estado de ánimo depresivo que sin él, acompañado con otros síntomas depresivos que no cumplen con criterios para cumplir con un episodio depresivo mayor. El trastorno depresivo no especificado se incluye para codificar los trastorno con características depresivas que no cumplen los criterios para un trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno adaptativo con estado de ánimo deprimido, trastorno adaptativo con estado de ánimo mixto ansioso y depresivo o con síntomas depresivos sobre los que hay una información inadecuada o contradictoria (Padín, 1998).

La clasificación taxonómica que el DSM-IV hace a las alteraciones del estado de ánimo son las siguientes:

#### *Episodios afectivos*

Episodio depresivo mayor

Episodio maníaco

Episodio mixto

Episodio hipomaníaco

#### *Trastornos Depresivos (con episodios depresivos)*

Trastorno depresivo mayor

Distimia o Trastorno distímico

Trastorno bipolar I

Trastorno bipolar II

Trastorno ciclotímico

Trastorno bipolar no especificado

*Trastorno del estado de ánimo debido a enfermedad médica*

*Trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias*

*Trastorno del estado de ánimo no especificado*

### 3. Estadísticas

#### 3.1 Contexto internacional

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (2002), en la actualidad hay aproximadamente más de 120 millones de personas que sufren depresión. A nivel mundial, la prevalencia de la depresión es hasta 2 veces más alta en mujeres que en hombres. La edad de más alto riesgo es entre los 25 y 44 años de edad, la cual coincide con la edad de mayor productividad en el empleo, así como con los años de maternidad. Además, uno de cada 5 deprimidos recibe tratamiento y uno de cada 50 es hospitalizado. Uno de cada 200 deprimidos se suicida y el 50% de todos los suicidas, sufre depresión. Así, la depresión ocupa el cuarto lugar entre las 10 causas principales de morbilidad y en el año 2020 ocupará el segundo lugar.

La depresión es uno de los problemas sanitarios más acuciantes de la sociedad occidental. Los síntomas psicopatológicos más frecuentes son los depresivos. Asimismo, los trastornos depresivos son la tercera psicopatología más común, con una prevalencia vital entre el 2 y el 25%, tanto en Estados Unidos como en España. Estos problemas colapsan los Centros de Atención Primaria y los Centros de Salud Mental españoles. Entre un 15 y un 40% de los pacientes de los Centros de Atención Primaria presentan trastornos psicológicos, y un 25% de ellos depresión.

Los trastornos depresivos cursan habitualmente con recaídas, cronificación y repercusiones graves, entre ellas el suicidio. Entre un 40 y un 85% de las personas con depresión mayor presentan alguna recaída durante la vida. De las personas que cometen suicidio, entre un 50 y un 70% tenían historia de algún trastorno depresivo (González y cols. 2006).

### *3.2 Contexto nacional*

En nuestro país, Montes (1998a) muestra los siguientes datos: la prevalencia de los trastornos afectivos es de 12% en la población estudiada. El índice de recurrencia fue del 59%, ya que estas personas reportaron más de un episodio depresivo. La edad promedio en que se inició este padecimiento se ubicó en la segunda mitad de la tercera década de la vida y se evidenció que la proporción respecto al género fue de dos mujeres por cada hombre afectado. Así también, parece ser que México ocupa el cuarto lugar en incidencia de esta enfermedad y se estima que para el año 2020 ocupará el segundo lugar en el mundo.

En México se ha calculado que 8.3% de la población ha padecido este trastorno al menos una vez en la vida. Sin importar el país o la cultura, la depresión es de dos a tres veces más frecuente en las mujeres que en los hombres, y la sufren más las personas solas, separadas o divorciadas, o que viven en áreas rurales. Aunque se puede presentar a cualquier edad, en 50% de los sujetos el trastorno se inicia entre los 20 y los 50 años (López, 2004).

Adicionalmente, Bello y cols. (2005) muestra los resultados encontrados tras la aplicación de la Encuesta Nacional de Evaluación del Desempeño (ENED) 2002-2003, los cuales indican que la prevalencia nacional de depresión en el año anterior a la aplicación de la encuesta fue de 4.5%. En concordancia con las cifras internacionales respecto al sexo, nuestro país muestra mayor número de mujeres afectadas (5.8%) respecto a los hombres (2.5%). La prevalencia se incrementa con la edad (en el caso de las mujeres el porcentaje de las afectadas fue de 4% en las menores de 40 años de edad y alcanzó una cifra de 9.5% entre las mayores de 60 años; respecto a los hombres, la prevalencia fue

de 1.6% en los menores de 40 años de edad y de 5% en los adultos mayores) y disminuye al aumentar la escolaridad. En los hombres, la prevalencia es más alta en áreas rurales que en zonas urbanas. Finalmente, un alto porcentaje de los afectados no refiere haber recibido atención médica (solo la han recibido un 27.2% en mujeres y el 19% de hombres).

#### *4. Teorías que explican la depresión*

Dada la intensidad, magnitud y complejidad que implica tanto el estudio como el tratamiento de la depresión para la condición humana en cualquier época o en cualquier cultura, actualmente se han elaborado una gran diversidad de explicaciones hacia esta. Dada esta diversidad, se pueden hacer las categorías; sociales, psicológicas y biológicas.

##### *4.1 Teorías sociales*

El estrés es un fenómeno que se ha visto en aumento en las últimas décadas en la cultura occidental, fenómeno que, a su vez, se ha sugerido reiteradamente está relacionado con el inicio y desarrollo de trastornos depresivos (Moya-Albiol y cols, 2005). Esta respuesta de estrés, que en muchas de las ocasiones, no se da ante situaciones de peligro real para el organismo, se desarrolla ante eventos vitales. Para este mismo autor, los factores o eventos vitales son definidos como aquellos en los que se requieren adaptación del sujeto a la situación social que se le presenta de manera inesperada. Estos, a su vez, se dividen en factores predisponentes y precipitantes.

Dentro de los primeros se detectan pérdida de progenitor, dificultades en la intimidad con la pareja así como confianza en esta, convivencia con más de tres hijos, el desempleo, las personalidades introvertidas, la falta de autoconfianza y decisión, dependencia a personas para hacer actividades

satisfactorias, falta de habilidades sociales, tendencia a la preocupación, pesimismo y ausencia de redes sociales.

Además, dentro de estos factores se enmarcan condiciones desfavorables en la cultura de occidente, siendo algunas de ellas el excesivo individualismo, las propuestas de vida y felicidad propagadas en los medios de comunicación, la creación de modelos de cómo debe ser un cuerpo femenino y masculino, el aumento de horas laborales y la pérdida de valores. Dentro de los factores precipitantes se encuentran aquellas situaciones de pérdida y desagrado que no pueden ser controlables.

Barrio (2001) menciona que la agrupación en comunidades le ha exigido al sujeto renuncias pulsionales en pos de una convivencia social más armónica. La magnitud y el ritmo de los cambios sociales de hoy en día, la vorágine mediática, los vínculos intersubjetivos puramente formales sin contenido trascendente, las condiciones del ser exitoso, sumados a la angustia del desamparo en épocas de crisis, la carencia de proyectos y/o la imposibilidad de implementarlos, van a desembocar inexorablemente en el sentimiento de fracaso, pérdida de la autoestima, apatía y pesimismo característicos de la depresión.

Sin duda, las condiciones sociales actuales se muestran como influyentes en el desarrollo de la depresión, aunque Morales y cols. (2002) sugieren que este fenómeno pudiera tener un efecto circular. Es decir, que así como las condiciones sociales afectan el estado de ánimo del sujeto, éste produce pérdidas en el avance tecnológico y productivo de las sociedades occidentales. La siniestralidad laboral, en forma de bajas temporales o permanentes, de accidentes de trabajo de la más diversa gravedad, que en algunos casos pueden llevar a la muerte; la improductividad o escaso desarrollo profesional; los elevados costes que supone al trabajador, a la familia, al gasto público arrojan unas cifras, son ejemplos de dicho efecto según estos autores.

## 4.2 *Teorías psicológicas*

Las teorías psicológicas que explican la depresión son diversas, cada una pone énfasis en distintas cualidades de la condición humana. No obstante, parece ser que tienen en común el explicar la depresión desde una incapacidad de las personas para adaptarse a la realidad que les rodea, creando así comportamientos depresivos (pensamientos pesimistas, conductas de agresión a sí mismas).

### 4.2.A *Teorías psicoanalíticas*

Dentro del ámbito psicoanalítico, la base de los fenómenos psicopatológicos está en las experiencias tempranas, cuya influencia conformará dinámicamente las estructuras mentales en desarrollo. Respecto a la depresión desde este enfoque, se han propuesto tres teorías para explicarla. La primera de ellas recibe el nombre de agresión dirigida hacia uno mismo, según la cual, el trastorno depresivo deriva de la retroflexión de impulsos agresivos de manera ambivalente hacia el objeto amado. Es un intento de prevenir la pérdida traumática del objeto amado, éste se internaliza y el individuo se reviste de sus cualidades, quedando a merced de los impulsos fanáticos, ya que la agresión hacia él, revierte en el propio individuo (González, 1998).

La teoría de la depresión por pérdida del objeto amado indica que existe ésta porque hay una ruptura traumática de vínculos afectivos con la madre o su figura substitutoria. Toda esta dinámica coloca a las personas como candidatas a la depresión no olvidando la influencia de factores biológicos y de adecuación al soporte social. Por último, la explicación de la depresión por pérdida de la autoestima indica, como su nombre lo dice, que una incapacidad del yo para renunciar a metas inalcanzables es la que pone en riesgo la autoestima. Debido a que ese yo está arraigado a la realidad sociocultural, la pérdida de

autoestima puede resultar por pérdidas simbólicas de poder, status, roles, valores y propósitos para la existencia (Barrio, 1998; González, 1998).

#### *4.2.B Enfoque cognitivo-conductual*

Por otro lado, para el enfoque cognitivo, basado en el modelo de A. Beck, se considera al pensamiento negativo como eje de la depresión clínica. Esto se constata en la estructuración de la triada cognitiva en donde el sujeto se conceptualiza así mismo como incapaz, débil e inútil, al tiempo en que ve su entorno desfavorable y con un futuro desesperanzador. Adicionalmente, se puede notar un modo atribucional negativo, que se estructura en forma de esquema, sesgando la realidad en la que interactúa el sujeto de manera cotidiana.

#### *4.2.C Indefensión aprendida*

El modelo de la indefensión aprendida, propuesto por M. Seligman, menciona que la postura depresiva es una respuesta aprendida de experiencias pasadas en las que el individuo fracasó a la hora de resolver contingencias desfavorables para él. La acumulación de recuerdos de este tipo ocasiona una expectativa generalizada de incontrolabilidad de sus experiencias negativas en donde el sujeto es incapaz de emitir una respuesta para evitar situaciones desagradables por creer que es un esfuerzo inútil. Según este modelo, el recuerdo de los eventos que resultaron ser desagradables ocasiona respuestas de pasividad, falta de hostilidad y auto culpa, mismas que se encuentran en pacientes deprimidos.

#### *4.2.D Enfoque conductual*

P. Lewinsohn formula la suposición de que la depresión es causada por una alteración en los mecanismos de reforzamiento. Según este autor, existe una dismunición de refuerzo positivo contingente a la respuesta. La falta de recompensa se explicaría por algunos entornos carentes de reforzamiento o

por recibir recompensas no contingentes a la respuesta. El trastorno primario depresivo sería una deficiencia en habilidades sociales, la cual restringe las posibilidades del sujeto a obtener recompensas del medio.

#### 4.3 *Teorías integradoras*

Esta teoría propone que el fenómeno de la depresión no debe entenderse desde las categorías excluyentes biológico o psicológico. Según Akistal, la depresión no solo es causada por las aminos biológicas, sino por un proceso interactivo de éstas junto con fracasos en el medio psicosocial o un mal manejo del estrés. Para fundar esta noción menciona que el diencefalo es una estructura cuya función en el trastorno depresivo consiste en fungir como canal de la interacción entre los factores biológicos (alteración de distintos neurotransmisores) y los psicosociales (fracaso social ante el estrés) (McCullough, 2003).

Así pues, esta explicación propone los siguientes postulados:

Ni los factores biológicos ni los psicológicos son primarios en la explicación de la depresión, se da por una acción recíproca.

La intensidad de la depresión, la sensación de desamparo y el desinterés son resultado de alteraciones biológicas y disfunciones psicosociales.

Se evidencia la relación biológico-psicológico en las alteraciones biológicas encontradas en el sistema autónomo posterior al fracaso psicosocial y al estrés.

#### 4.4 *Teorías neurobiológicas*

Al igual que las teorías psicológicas, numerosas hipótesis subyacen la explicación de la depresión desde un enfoque neurobiológico. De manera

general, estas teorías explican la depresión como resultado de la alteración o desequilibrio en las funciones normales de diversas estructuras biológicas.

#### *4.4.A Hipótesis genética*

La hipótesis genética postula que los desórdenes afectivos, en especial el bipolar, son causados por la influencia de determinados genes. Nace al encontrarse que gran número de personas deprimidas cuentan con familiares con similares patologías. Los estudios de los que se apoya son: el análisis de segregación (observar la frecuencia de desórdenes afectivos en un árbol genealógico), estudios de Linkage (basados en que dos genes próximos se transmiten conjuntamente, de manera que el hallazgo de una mayor frecuencia de un determinado carácter, asociado a una determinada enfermedad, supone que el gen responsable de la enfermedad se encuentra cercano al de cierta característica. En concreto, se relaciona la depresión con el grupo sanguíneo O, ceguera a los colores rojo-verde y al cromosoma X) y de RFLP (fragmentos de restricción de ADN). A pesar del desarrollo de la biología molecular en esta área, los resultados en torno a la herencia de los trastornos afectivos, resultan contradictorios ya que cada persona tiene una expresividad genética distinta al igual que su relación con el medio ambiente. Por tanto, el hallazgo de la depresión en familiares puede ser explicado solamente por causas genéticas sino también a condiciones del ambiente como los estilos de crianza (Montes, 1998b).

#### *4.4.B Hipótesis de alteraciones neuroendocrinas*

Esta hipótesis sostiene que la actividad neuroendocrina es responsable de los trastornos afectivos. Dicho planteamiento nace al encontrarse que algunos neurotransmisores (noradrenalina, serotonina y acetilcolina) estimulan el hipotálamo, estructura que a su vez estimula la hipófisis, la cual se encarga de activar la liberación de diversas hormonas en el torrente sanguíneo.

De manera concreta, se menciona que una hipersensibilidad en el eje hipotálamo hipofisopararrenal implica una pérdida en el ritmo circadiano del cortisol. Parece ser que el responsable de esta activación es el agente liberador de corticotropina secretado por el hipotálamo y que actúa directamente sobre la hipófisis para estimular la liberación de acetilcolina, neurotransmisor que, curiosamente, está involucrado en la disminución de la conducta motora en las personas deprimidas.

Las enfermedades tiroideas se acompañan con elevada frecuencia de enfermedades de la esfera afectiva, naciendo así, la suposición de que una alteración del eje hipotálamo hipofisotiroideo puede ser base de la depresión. No obstante, esta tesis parece tener resultados contradictorios por lo que se debe tomar con cuidado. Otros probables hormonas que pudieran estar implicadas en patologías afectivas son la hormona del crecimiento y la prolactina (Eskelinen y cols., 2007; Shibusawa, Hashimoto y Yamada, 2007).

#### *4.4.C Teorías de la Neuroimagen*

La teoría de neuroimagen indica que la depresión se puede explicar por un aumento de los ventrículos laterales, hiperdensidades subcorticales de la sustancia blanca y disminución (tanto de tamaño como de actividad nerviosa) del caudado y putamen. Es decir, la explicación que da la neuroimagen a los trastornos afectivos radica en el daño o desequilibrio de estructuras nerviosas (que a su vez, alterarán sus funciones y las de otras partes por las múltiples conexiones neuronales) (Montes, 1998b).

#### *4.4.D Hipótesis bioquímicas*

Otro tipo de explicaciones de la depresión radican en la consideración de las alteraciones de sistemas de neurotransmisión en el Sistema Nervioso Central (SNC). Así pues, la hipótesis noradrenérgica de la depresión fue promovida por Schildkraut en el año de 1965 y halla fundamentos por el hallazgo de la disminución de este neurotransmisor en estados depresivos y su aumento en

estados de manía. Las estrategias con las que se trata de verificar el nivel de Noradrenalina (NA) cerebral consisten en la medición del metabolito noradrenérgico Metoxi-hidroxifenilglicol (MHPG) en la orina así como del análisis *post mortem* para medir la cantidad de receptores  $\alpha$ -2 (Juckel, 2007).

Las principales contribuciones de esta hipótesis son: la comprobación de bajos niveles de MHPG en la orina de pacientes bipolares tipo I, pero no en los bipolares tipo II, el dar cuenta de la existencia de un grupo de unipolares con excreción de MHPG disminuida con riesgo de pasar a ser bipolares así como que los unipolares presentan variabilidad en las concentraciones de MHPG por la influencias de las variables del sexo, edad, entre otras (Montes, 1998b).

#### 4.4.D.1 *Hipótesis dopaminérgica*

La influencia dopaminérgica ha tenido poco interés en los trastornos afectivos, aunque se sugiere su influencia por encontrarse hiperactividad dopaminérgica y elevadas concentraciones de los niveles del metabolito ácido homovanilíco (HVA) en episodios maniacos (Singh y cols., 2007).

#### 4.4.D.2 *Hipótesis colinérgica y GABAérgica*

El sistema colinérgico ha sido propuesto por la evidencia de una hipersensibilidad colinérgica en dichos trastornos. No obstante, los resultados de este sistema de neurotransmisión deben tomarse con cuidado ya que tiene múltiples conexiones con otros sistemas. Así también, el Acido-Gamma-Amino-Butírico (GABA) es un neurotransmisor que puede estar involucrado en los trastornos depresivos ya que se han hallado niveles bajos de éste en el cortex anterior, occipital y en el líquido cefalorraquídeo del cerebro (LCR) durante trastornos depresivos (Bhagwagar, 2007).

#### 4.4.D.3 *Hipótesis serotoninérgica*

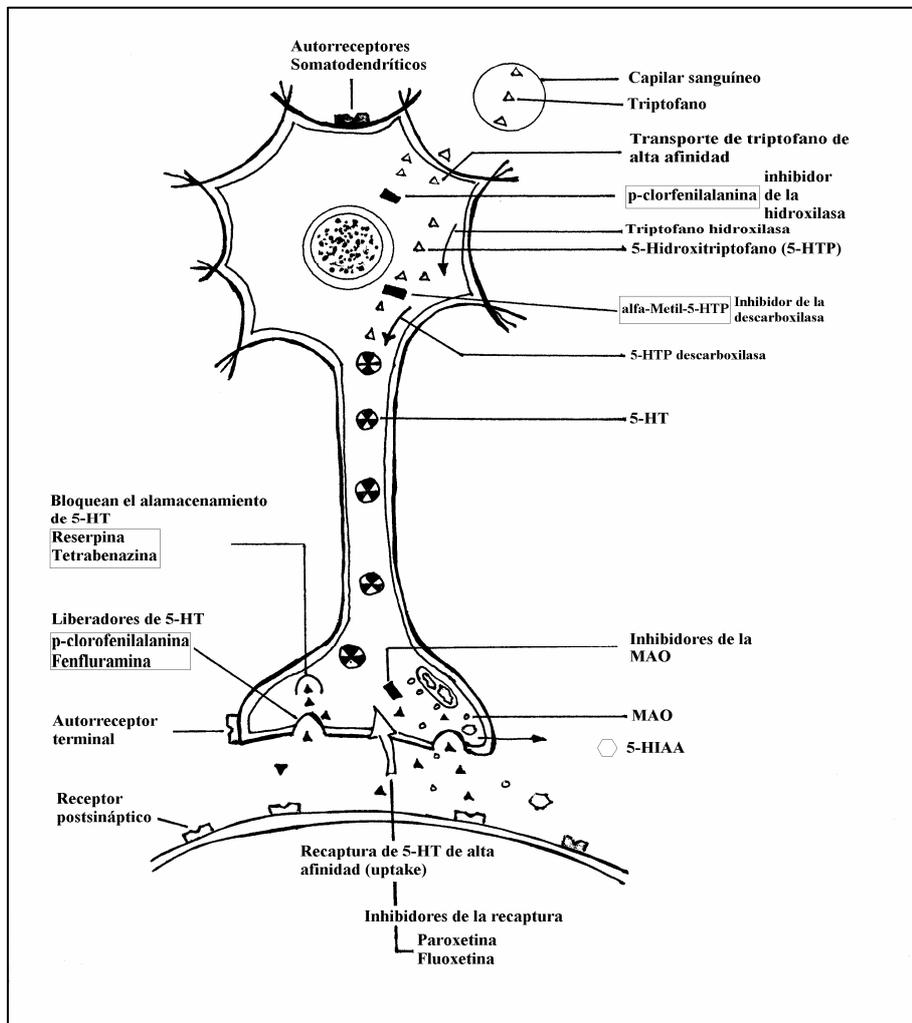
La hipótesis serotoninérgica de la depresión explica ésta por una alteración en los niveles de concentración a nivel cerebral de la serotonina. Este postulado radica en que una disminución de la actividad 5-HTérgica tendría como una de sus principales consecuencias la depresión y, por ende, sus manifestaciones o síntomas. La relación entre la serotonina y la depresión fue publicada por Freis (citado en; Kalia, 2005). Al igual que en muchas de los descubrimientos científicos de la era moderna y postmoderna del ser humano, de manera casual, o mejor dicho accidentalmente, este investigador descubrió que la reserpina (sustancia usada en el tratamiento de la hipertensión arterial) al ser administrada en 5 de sus pacientes hipertensivos, desarrollaron depresión después del tratamiento de fuertes dosis de ésta. Posteriores investigaciones farmacológicas mostraron que los tratamientos con reserpina potencializaban la liberación de la enzima monoamina oxidasa (MAO) disminuyendo así la cantidad liberada de noradrenalina y serotonina debido a que la acción principal de la reserpina consiste en bloquear el almacenamiento de la serotonina como se ilustra en la figura 1. Así mismo, esta hipótesis parece cobrar mayor relevancia al encontrarse que pacientes deprimidos que se han suicidado muestran niveles bajos de serotonina cerebral (Uriarte, 1990).

Para comprender de manera amplia y precisa esta hipótesis resulta conveniente conocer y analizar el sistema de neurotransmisión de la serotonina.

La serotonina (5-HT, 5-hidroxitriptamina) se encuentra en muchas de las especies animales y vegetales. En 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. Es el restante 2 % es el que llama la atención de la comunidad científica y clínica por encontrarse en diferentes estructuras del SNC modulando una gran variedad de procesos biológicos y psicológicos.

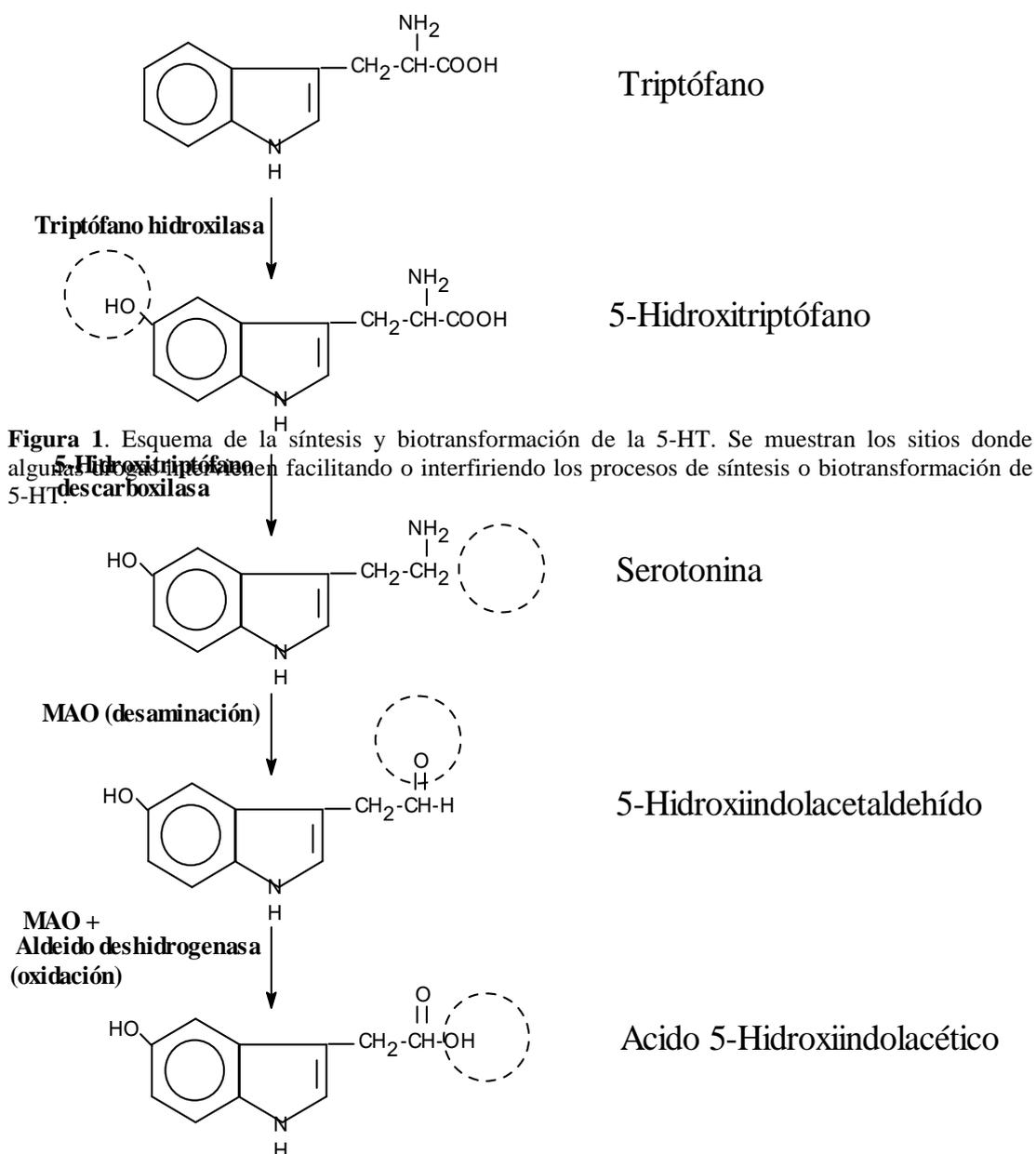
Las neuronas que contienen 5-HT se encuentran distribuidas en los núcleos del rafe del tallo cerebral, en algunas regiones de la formación reticular, en el área postrema, el locus ceruleus caudal, y el núcleo interpeduncular entre otros. Las proyecciones neuronales de estas áreas inervan virtualmente todas las regiones del SNC (Duffy-Whritenour y Zelikoff, 2007).

Debido a que la 5-HT no cruza la barrera hematoencefalica, resulta evidente que las células cerebrales deben sintetizarla. En la figura 1 se muestra un esquema de la síntesis y biotransformación de la 5-HT y en la figura 2 se muestra un diagrama de los mismos procesos. El primer paso comienza con la captación de 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.



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

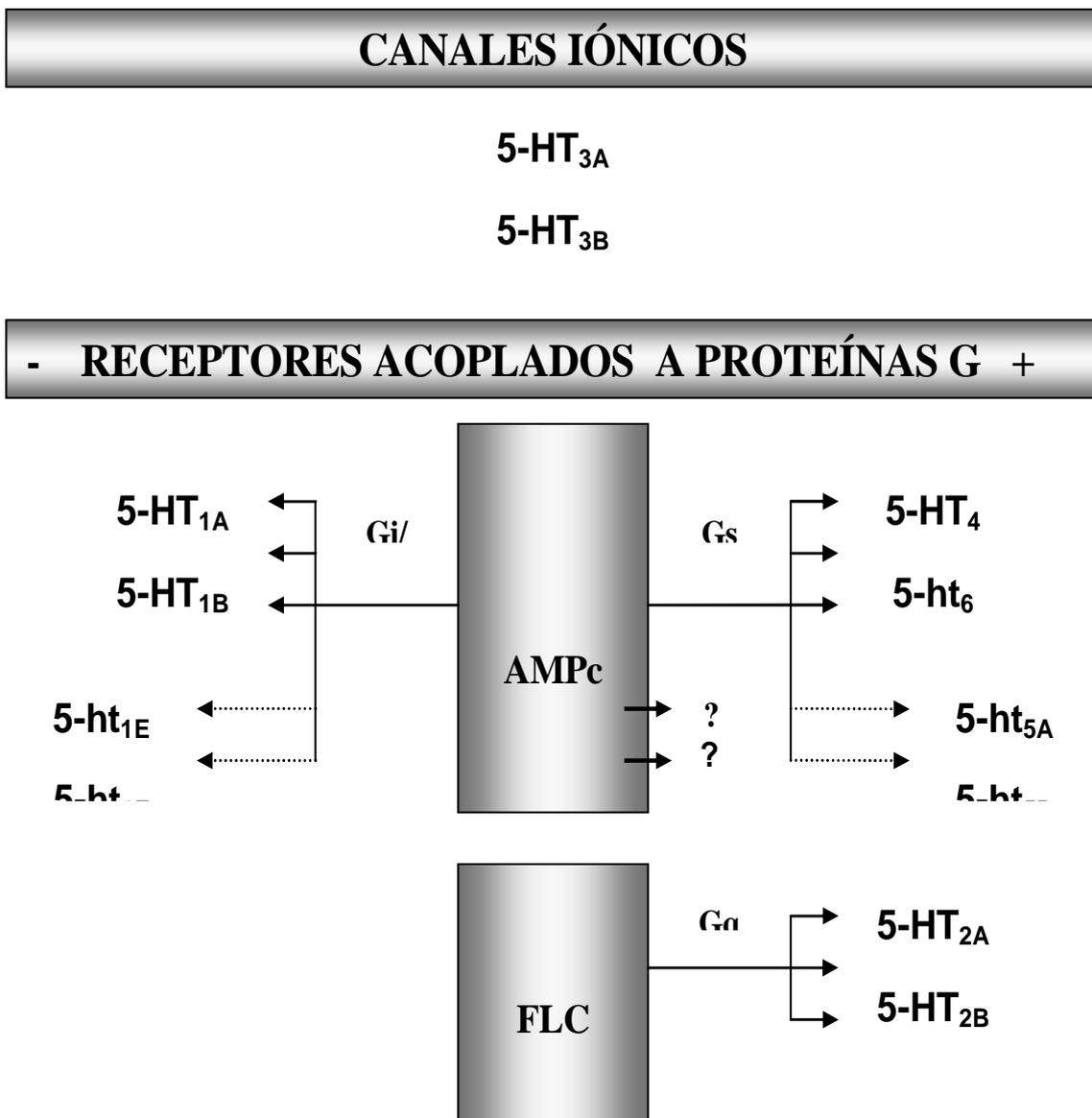
La biotransformación de la 5-HT comienza con la desaminación de la 5-HT por la MAO para formar 5-hidroxiindolacetaldeido el cual es oxidado rápidamente para formar ácido 5-hidroxiindolacético el cual es el producto final de la biotransformación de la 5-HT.



**Figura 1.** Esquema de la síntesis y biotransformación de la 5-HT. Se muestran los sitios donde algunos fármacos pueden facilitar o interferir los procesos de síntesis o biotransformación de 5-HT.

**Figura 2.** Esquema químico de la síntesis y biotransformación de la 5-HT

Las neuronas serotoninérgicas contienen una gran diversidad de receptores que se involucran, a su vez, en una gran variedad de funciones. De manera general, los receptores de la serotonina se clasifican en 7 familias, que por el tipo de activación (directa o iónica, indirecta o metabotrópica) y los canales que abren (positivos o negativos). A continuación se muestra la figura 3 de esta clasificación según Hoyer, Hannon y Martin (2002):



**Figura 3.** Muestra una clasificación de las familias de los receptores de la serotonina. En el caso de los receptores 5-HT1A y 5-HT1B, se observa que son similares en el sentido de que son receptores metabotrópicos, es decir, que se abren mediante la activación de la proteínas G así como que abren canales negativos. La diferencia de ambos radica en la localización a nivel neuronal de la cual se hablará posteriormente.

Una vez descrito el sistema de neurotransmisión de la serotonina se han de mencionar algunos procesos fisiológicos y psicológicos con los que se le ha relacionado; regulaciones inmunológicas (Duffy-Whritenour y Zelikoff, 2007) apetito y obesidad (Vickers y Dourish, 2004), conducta sexual (Maciag, Coppinger y Paul, 2006), aprendizaje y memoria (Chen y cols., 2007); además de verse relaciona en psicopatologías como la esquizofrenia (Oades y cols, 2005), suicidio (Sawiniec y cols., 2007), el control de las cogniciones durante estados de ansiedad y depresión (Strobel y cols., 2007), trastornos obsesivos compulsivos y la depresión (Graef, 1997; Montes, 1998b; Kalia, 2005).

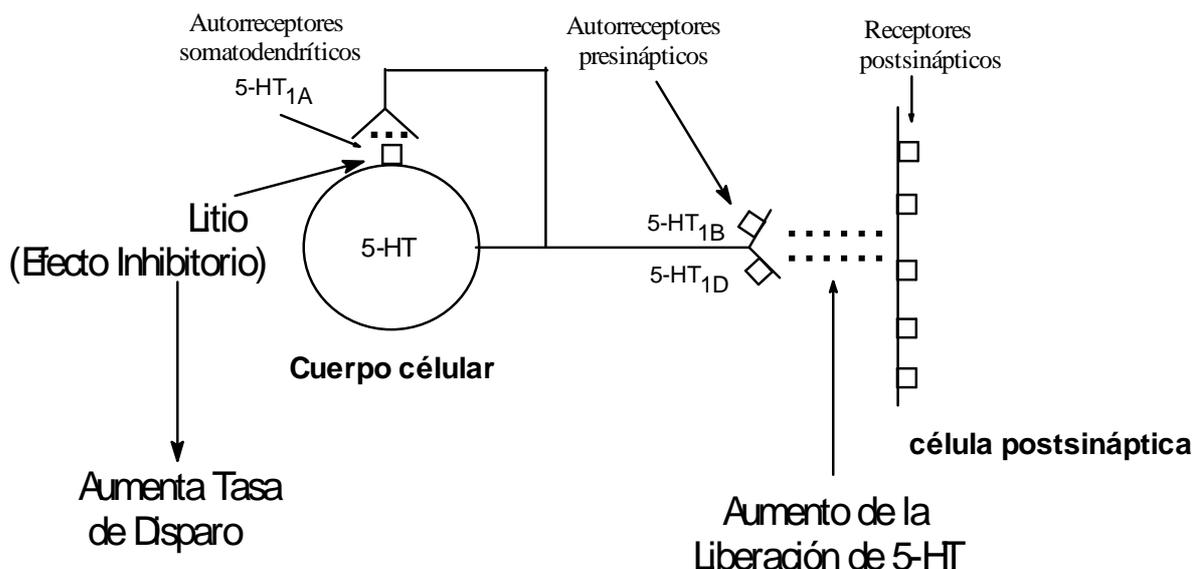
Al respecto de estos últimos trastornos, se ha reportado que en estados depresivos hay niveles bajos de serotonina. Ejemplos de este hallazgo se muestran con la determinación del nivel del metabolito 5-Hidroxiindolacetico en el LCR ha sido una de las herramientas usadas como indicador de la actividad serotoninérgica central en estados de depresión, encontrándose que ésta se encuentra disminuida. Así mismo, se ha registrado una disminución en la unión del marcador 3-H-imipramina a los receptores encargados de la recaptura de serotonina a nivel presináptico, aunque se han encontrado resultados más concluyentes con el marcador 3-H-paroxetina. Así también, se ha reportado que la aplicación de fenfluramina, un agente liberador de serotonina, provoca aumento en las concentraciones plasmáticas de prolactina, y esta respuesta esta aplanada en pacientes deprimidos. La misma respuesta es aplanada con el L-Triptófano (Montes, 1998b).

Debido a que esta hipótesis explica la depresión por un decremento en la actividad serotoninérgica resulta lógica la posibilidad de aumentar esta actividad en los tratamientos farmacológicos. Diversos antidepresivos que se utilizan con mayor frecuencia (Inhibidores Selectivos de la Recaptura de la Serotonina, Inhibidores de la Monoamina Oxidasa, tricíclicos, heterocíclicos) reportan un

aumento de la actividad de la serotonina al tiempo en el que los pacientes mencionan tener mejorías en su estado de ánimo y reducción y/o eliminación de síntomas depresivos (Redondo, Gariiga y Clan, 2003; López, 2004; Uriarte, 1990).

El litio fue introducido como antidepresivo a la psiquiatría clínica desde el siglo pasado aunque dejó de utilizarse algunos años por sus efectos secundarios. Actualmente, se le ha relacionado con funciones neuronales como; la apertura de los canales de sodio y calcio (Yanagita, 2007), la anulación de respuestas ante estímulos hipotérmicos y de estrés en modelos animales de ansiedad (Olivier, 1994), en los mecanismos de transducción neuronal, en las activación de proteínas G y en alteraciones de sistemas de neurotransmisión como el de la noradrenalina, dopamina, acetilcolina así como en un aumento en la disponibilidad de la serotonina (Anand, 1997). Recientemente se ha renovado el interés del litio sobre sus acciones antidepresivas debido a que podrían estar relacionadas con un aumento en la disponibilidad de serotonina, probablemente por un efecto inhibitorio en los autorreceptores 5-HT<sub>1A</sub> (Kalia, 2005; Shaldubina, Agam y Belmaker, 2001; Haddjeri y cols., 2000; López, 2002). En la figura 4 se muestra un esquema de la acción del litio sobre dichos receptores:

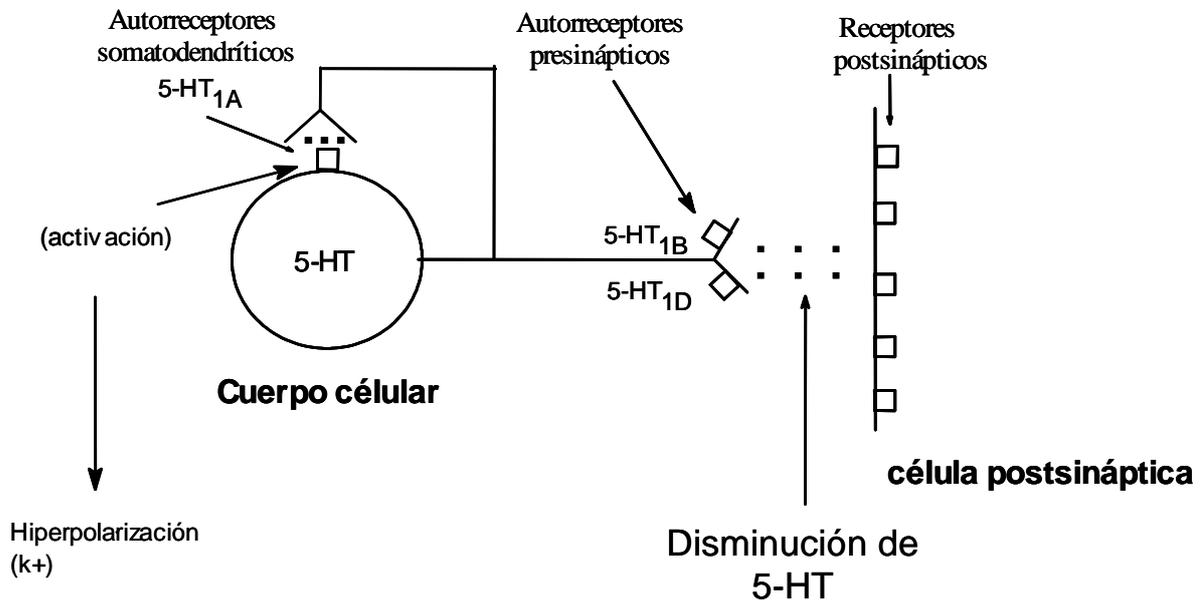
## MECANISMO DEL LITIO



**Figura 4.** Representación de la acción del Litio en una neurona serotoninérgica. Como puede observarse, el litio tiene un efecto inhibitorio sobre los receptores 5-HT<sub>1A</sub>, lo cual produce que la cantidad de serotonina liberada sea mayor. En la clínica, estos resultados son prometedores porque una de las explicaciones más importantes de la depresión radica, precisamente, en el decremento de la serotonina cerebral.

Previamente se había descrito que estos receptores son metabotrópicos (es decir, que su activación requiere de una serie de procesos indirectos entre los cuales se encuentra la activación de proteínas G). pues bien, los receptores 5-HT<sub>1A</sub> están ampliamente distribuidos en el SNC; a nivel postsináptico se localizan en el sistema límbico, particularmente el hipocampo. No obstante, los que son de interés para este estudio son los que se encuentran en el núcleo del rafe, éstos son somatodendríticos y actúan como autoreceptores para inhibir los disparos de la célula con la función de una regulación o equilibrio cuando el nivel secretado de serotonina ha rebasado los niveles regulares de secreción de ésta. La activación de estos receptores causa una hiperpolarización mediada por los canales de K<sup>+</sup> acoplados a las proteínas G, logrando así, una disminución de la cantidad de serotonina liberada (López, 2002; Haddjeri y cols., 2000). A continuación se muestra la figura 4 que representa la función reguladora de estos receptores en las neuronas serotoninérgicas:

## FUNCIONAMIENTO DE LOS AUTORRECEPTORES 5-HT<sub>1A</sub>



**Figura 5.** Representación de la acción de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> en una neurona serotonérgica. La serotonina viaja desde el cuerpo neuronal hasta los botones presinápticos a través del axón. No obstante, otra cantidad viaja por un axón colateral que llega hacia el soma de la neurona serotonérgica estimulando a los receptores 5-HT<sub>1A</sub>. Una vez que son estimulados, se inhibe la secreción de serotonina, restableciendo así el nivel regular de serotonina liberada.

Una estrategia de para evaluar las acciones de los receptores consiste en la administración de fármacos llamados agonistas y antagonistas. Un agonista es un medicamento que se une a su receptor para activarlo mientras que un antagonista es un inhibidor o bloqueador que impide la respuesta producida por un agonista o que inhibe las funciones normales de una molécula/receptor (Katzong y Trevor, 1997; Page y cols., 1998).

Diversos estudios han evaluado los mecanismos de acción del litio a nivel neuronal utilizando diversas estrategias, como por ejemplo las bioquímicas, en las cuales se inyectan los agonistas o antagonistas a evaluar directamente en las estructuras cerebrales que se relacionan con los mismos para medir las cantidades liberadas de neurotransmisores. Ejemplo de este tipo de estudios se encuentran en las investigaciones de Muraki y cols. (2001) así como la de

Carli, Afkhami-Dastjerdian y Reader (2001) en donde se aplicó el MKC-242 y 8-OH-DPAT antes de la inyección de Litio directamente en neuronas del núcleo del rafe y la corteza.

Así mismo, el Condicionamiento de Aversión a los Sabores ha resultado ser una estrategia conductual útil y fiable para evaluar, con ayuda de agonistas y antagonistas, los mecanismos de acción de diversos fármacos, entre ellos el Litio. Este condicionamiento consiste en que si un organismo consume un estímulo alimenticio, sólido o líquido, cuya ingesta tiene como consecuencia un efecto tóxico, como la aplicación de un irritante gástrico para producir náusea (como el LiCl), en el futuro el organismo evitará consumir ese estímulo (Chance, 1995). En el caso de la dilucidación de los mecanismos de acción del Litio, en las investigaciones se han empleado agonistas de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> como el 8-OH-DPAT (Limebeer y Parker, 2003; Wegener y cols. 2001) y antagonistas de los mismos receptores como el p-MPPI y pindolol qceptores 5-HT<sub>1A</sub> (Wegener, Smith y Rosenberg, 1997).

Ahora bien, debido a que los efectos inhibitorios del litio sobre los autorreceptores 5-HT<sub>1A</sub> son reversibles, la administración de agonistas 5-HT<sub>1A</sub> podría revertir el efecto del litio sobre los autorreceptores 5-HT<sub>1A</sub>. En el presente experimento se examinaron los efectos del indorrenato (INDO), agonista con alta afinidad por los receptores 5-HT<sub>1A</sub>, sobre la aversión condicionada a los sabores inducida por litio y con el fin de averiguar si los efectos del Litio son mediados por los receptores 5-HT<sub>1A</sub>, evaluándose si administración del antagonista selectivo WAY 100135 previene los efectos del INDO sobre el CAS inducido por LiCl.

## MÉTODOS

### Sujetos:

Se utilizaron 48 ratas machos de la cepa Wistar de aproximadamente 120 días de edad y con un peso promedio de 200 a 250 g provenientes del Bioterio General de la UNAM Campus 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 ( $\pm$ 1) grados centígrados.

### Aparatos y escenario experimental:

Se emplearon cajas-experimentales de acero inoxidable de 30 x 20 x 20 cm en las cuales se colocaron 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 se llevaron a cabo en un cuarto de 4 x 4 m iluminado por dos lámparas de luz fluorescente de 100 W cada una y con un ruido blanco para enmascarar ruidos.

### Fármacos y solución saboreada:

Los fármacos empleados en todos los experimentos fueron: Indorrenato (INDO, CINESTAV-Miles, Ciudad de México, México: 1.0, 3.0 y 10 mg/kg), WAY100635 (Tocris USA) y LiCl (Baker, Ciudad de México). Todos los fármacos se administraron intraperitonealmente (ip) en un volumen de 1 ml/kg, excepto el LiCl que fue administrado en una dosis de 2 ml/kg de 0.3 M. La solución con sabor fue de sacarina (Elly-Lilly) al 0.15% (p/v) en agua destilada.

Procedimiento:

Habitación al consumo de agua. A su llegada al laboratorio, en todos los sujetos hubo restricción del 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 habitación al consumo de agua y se determinó como la línea base de consumo de agua.

*Adquisición del condicionamiento aversivo a los sabores.* Antes de comenzar el procedimiento para adquirir el condicionamiento aversivo a los sabores, 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 devueltas a sus cajas-hogar. Las ratas obtuvieron acceso al agua simple durante 10 minutos dos horas después de la administración del LiCl. Antes de cada ensayo de condicionamiento las ratas, divididas por grupos, recibieron la administración de INDO (1.0, 3.0 y 10.0 mg/kg) o WAY100135 (0.0, 0.1, 0.3 y 1.0 mg/kg) + INDO (1.0, 3.0 y 10.0 mg/kg). Cada dosis de estos fármacos fue un grupo experimental.

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.* Dos días después de los ensayos de condicionamiento, las ratas fueron sometidas a una prueba 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.

Variabes:

Durante la fase de adquisición del condicionamiento aversivo a los sabores, 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 obtiene con la fórmula  $A/A+B$ ; donde A es el consumo de sacarina y B el consumo de agua. Con esta fórmula, el índice de 0.0 indica una fuerte aversión a la sacarina, mientras que un índice de 1.0 indica una fuerte preferencia por la sacarina. La variable independiente es la administración de agonistas y antagonistas de los receptores 5-HT<sub>1A</sub>.

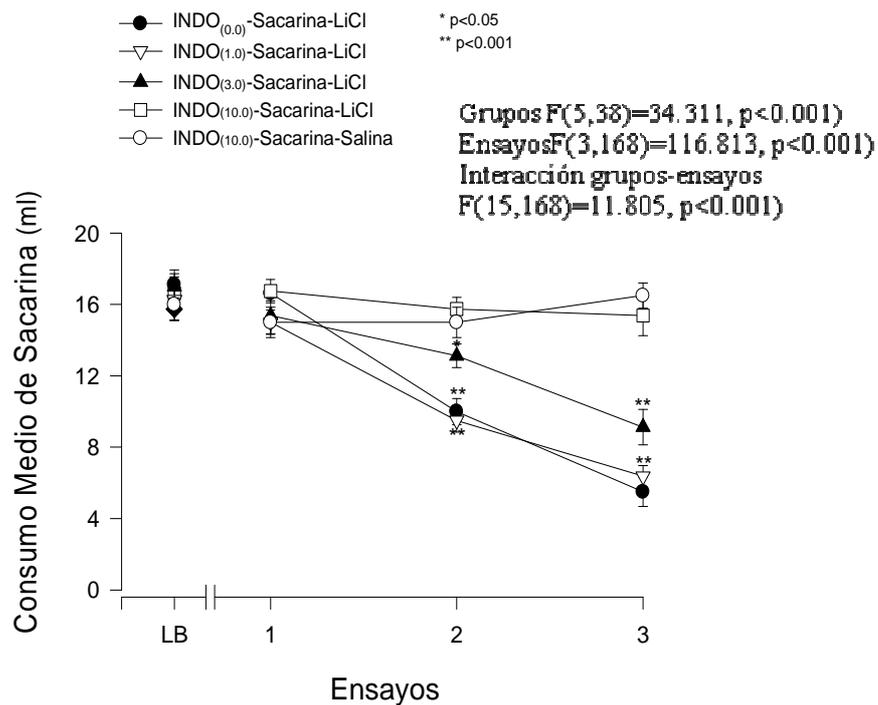
Análisis estadístico:

Los datos obtenidos durante la adquisición del condicionamiento aversivo a los sabores 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 ANOVAs 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.

## *RESULTADOS*

La administración de INDO anuló la aversión a la sacarina inducida por litio en función de los ensayos de condicionamiento. En la figura 5 se muestra el consumo de sacarina durante esta fase. Como se puede observar, el consumo de sacarina durante la línea base es muy similar al consumo observado durante el primer ensayo en todos los grupos. No obstante, puede notarse que el consumo de la sacarina disminuyó conforme pasaron los ensayos en los que se administró INDO antes del apareamiento sac-LiCl. Un ANOVA factorial reveló diferencias significativas al comparar los grupos ( $F_{5,38}=34.311$ ,  $p<0.001$ ), los ensayos ( $F_{3,168}=116.813$ ,  $p<0.001$ ) así como la interacción de grupos y ensayos ( $F_{15,168}=11.805$ ,  $p<0.001$ ). Esta diferencia se debió a que la administración de INDO anuló la aversión inducida por Litio a la sacarina.

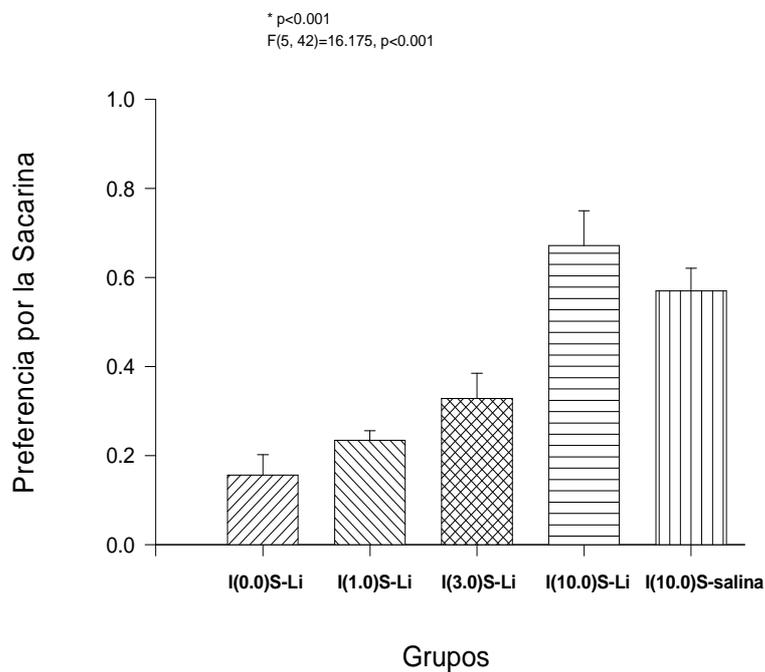
Con respecto al apareamiento INDO(0.0)-Sac-Litio, se puede observar que el consumo de sacarina disminuye y difiere respecto al primer ensayo. Este resultado se debió a que se administró una solución salina antes de los apareamientos sac-LiCl. En el apareamiento INDO(10.0)-Sac-salina se nota que el consumo durante los tres ensayos no disminuye no encontrándose diferencias significativas.



**Figura 6.** Se muestran los efectos del INDO sobre la adquisición de aversión a la sacarina inducida por LiCl. El INDO se administró 90 min antes del acceso a la sacarina. Se puede notar que el efecto del INDO fue dependiente de la dosis; conforme se aumentó la dosis, el INDO anuló de manera más pronunciada la aversión inducida por el LiCl.

En las pruebas de preferencia a la sacarina se encontró que el INDO anula el CAS conforme se incrementó la dosis. En la figura 6 se muestra la preferencia por la sacarina en todos los apareamientos, en donde los consumos cercanos a 0.0 indican aversión y los cercanos a 1.0 preferencia. Como se puede observar, en el apareamiento INDO(0.0)-sac-LiCl, se encontró que el consumo estuvo cercano al 0.0, es decir, que se dio una aversión por la sacarina porque se administró salina antes del apareamiento sac-LiCl. Respecto al apareamiento INDO(1.0)-sac-LiCl se nota que la aversión es menor respecto del grupo en el que se administró salina antes del apareamiento sac-LiCl. Hallazgos similares son los que se observan en el apareamiento INDO(3.0)-sac-LiCl aunque la aversión disminuyó. El grupo en el que se administró la mayor dosis de INDO (10.0) antes del apareamiento entre sacarina y litio muestra un consumo

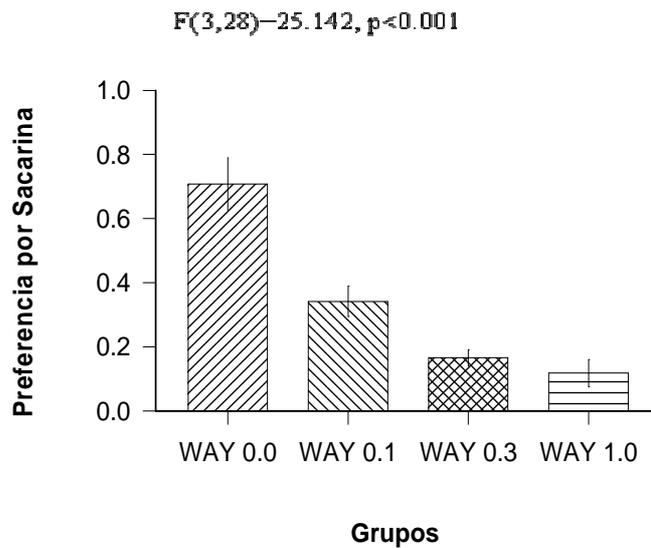
cercano al 1.0, es decir, una preferencia por la sacarina. Los resultados de estos tres últimos apareamientos se explica porque el INDO anuló el CAS conforme se elevó su dosis. El ANOVA factorial aplicado en esta prueba indico diferencias significativas ( $F(5,42)=16.175$ ,  $p<0.001$ ), el grupo indo10.0-sac-salina, indica un consumo que también es cercano a 1.0. El análisis de comparaciones múltiples confirmó que entre estos dos últimos grupos y los primeros tres existieron diferencias significativas entre los apareamientos.



**Figura 7.** Resultados de la prueba de preferencia por la sacarina. En esta prueba a los animales se les permitió el acceso a dos botellas durante 10 minutos, una de las botellas contenía agua simple y la otra la solución de sacarina.

Con estas pruebas se confirma que el agonista de los receptores 5-HT<sub>1A</sub>, el INDO, anula la aversión a la sacarina inducida por el Litio.

A su vez, la administración del antagonista WAY100135 anuló los efectos que el INDO ejerce sobre el CAS. La figura 7 muestra la prueba de preferencia por la sacarina en la que se administró WAY100135 antes los apareamientos INDO(10.0)-Sac-LiCl. Se observa que en los apareamientos en los que se administró las diferentes dosis de WAY los consumos se encuentran cercanos al valor de 0.0 o de aversión por la sacarina. También se nota que conforme se aumentó la dosis el consumo se acercó más al valor de 0.0. Esta aversión a la sacarina se explica porque el WAY100135 anula los efectos que tiene el INDO sobre el CAS conforme se aumenta su dosis. Respecto al apareamiento en donde se administró salina se observa que el consumo está cercano al valor de 1.0 o de preferencia porque no existe antagonista alguno que anule los efectos que tiene el INDO sobre el CAS. El ANOVA factorial aplicado en esta prueba indicó que existieron diferencias significativas entre los grupos ( $F(3,28)=25.142$ ,  $p<0.001$ ).



**Figura 8.** El antagonista WAY100135 anuló los efectos del INDO (10.0 mg/kg) sobre el CAS inducido por LiCl. Se observaron diferencias significativas (ANOVA simple) y la prueba Newman-Keuls confirmó las diferencias entre el grupo que recibió la dosis más alta de WAY100135 (WAY 1.0) y el que recibió salina (WAY 0.0).

Esta última prueba viene a confirmar que el agonista de los receptores 5-HT<sub>1A</sub>, el INDO anula el CAS ya que éste último efecto fue, a su vez, anulado por un antagonista de los mismos receptores.

## *DISCUSIÓN*

En este estudio se examinaron los efectos del INDO sobre la aversión condicionada a los sabores inducida por Litio, con el fin de averiguar si los efectos del litio son mediados por los receptores 5-HT<sub>1A</sub>. Así también, se evaluó si la administración del antagonista selectivo 5-HT<sub>1A</sub> WAY100135 previene los efectos del INDO sobre el CAS inducido por Litio para dar mayor sustento de la participación de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> en los mecanismos de acción del litio.

Respecto al primer punto, los resultados encontrados durante la fase de condicionamiento indican que se dio una anulación de la aversión a la sacarina inducida por litio cuando se administró INDO antes de dicho apareamiento. Sin embargo, este efecto fue dependiente de la dosis administrada, ya que a mayor cantidad de INDO, se halló mayor anulación del CAS. A su vez, la anulación del CAS por el INDO se evidenció en dos situaciones. La primera de ellas, fue durante los ensayos de condicionamiento. Si la administración de INDO precedió a los apareamientos sacarina-LiCl, los sujetos disminuyeron el consumo por la sacarina. Por el contrario, si la administración de salina precedió los apareamientos sacarina-LiCl, los sujetos consumieron sacarina.

La segunda situación donde se evidenció la anulación del CAS por el INDO se dio en las pruebas de preferencia por la sacarina, ya que cuando éste precedió a los apareamientos sacarina-Litio se dio una preferencia por la sacarina. De manera contraria, la administración de salina antes de los apareamientos sacarina-Litio no altero la aversión a la sacarina inducida por litio. Por otra parte, estos resultados quedan confirmados con la administración de INDO antes del apareamiento

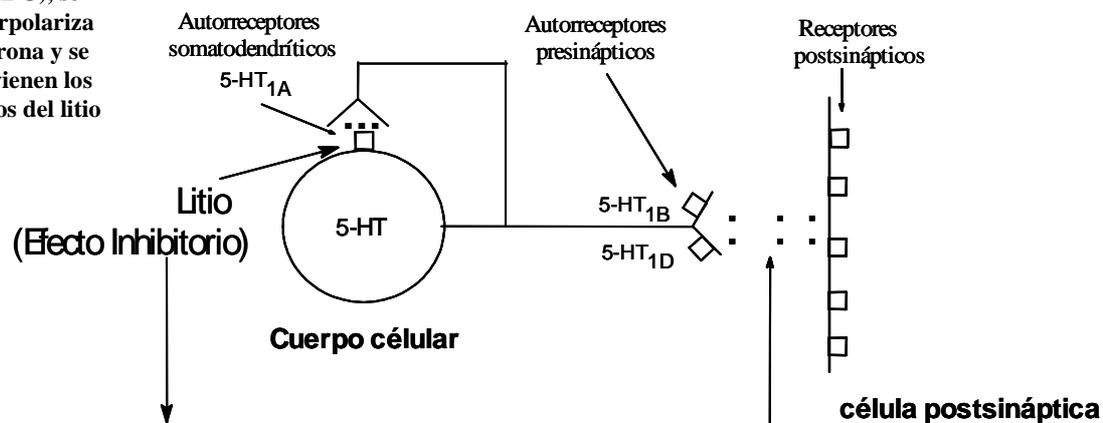
sacarina-salina, ya que al no hallarse alteración alguna en la preferencia por la sacarina, se demuestra que el INDO anula los efectos que ejerce el litio sobre el CAS.

Dada esta clara anulación del CAS por el INDO, queda en evidencia la participación de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> en la mediación de los mecanismos de acción del Litio a nivel neuronal, ya que sus efectos, en el modelo conductual del CAS, fueron anulados por un agonista de los receptores 5-HT<sub>1A</sub>. A su vez, los resultados de este estudio son similares a los de investigaciones donde, usando el CAS para dilucidar los mecanismos de acción del Litio, se encontró que el CAS fue anulado por el 8-OH-DPAT, que también es un agonista de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> (Limebeer y Parker, 2003; Wegener y cols. 2001). Así también, se halla semejanza con los resultados encontrados en investigaciones que utilizaron métodos bioquímicos, en donde la concentraciones postsinápticas de serotonina liberadas tras la administración de Litio disminuyeron cuando se administró con anterioridad MKC-242, que también es un agonista de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> (Muraki, 2001).

Un agonista es un fármaco que se une a su receptor para activarlo mimetizando en estructura y acción a un neurotransmisor (Katzong y Trevor, 1997; Page y cols., 1998). En este estudio el agonista INDO se encargó de mimetizar la acción de la serotonina sobre los receptores 5-HT<sub>1A</sub> que se localizan en el núcleo del rafe. Estos receptores son somatodendriticos y actúan como autoreceptores para inhibir los disparos de la célula con la función de una regulación o equilibrio cuando el nivel secretado de serotonina ha rebasado los niveles regulares de secreción de ésta. La activación de estos receptores (provocada en este estudio por el INDO) causa una hiperpolarización mediada por los canales de K<sup>+</sup> acoplados a las proteínas G, logrando así, una disminución de la cantidad de serotonina liberada a nivel postsináptico (López, 2002; Haddjeri y cols., 2000). En la siguiente figura se representa la actividad del INDO sobre los receptores 5-HT<sub>1A</sub>:

## MECANISMO DEL INDO

Si se administra agonista 5-HT<sub>1A</sub> (INDO), se hiperpolariza neurona y se previenen los efectos del litio



**La tasa de disparo DEBERÍA aumentar, no obstante, la administración previa de INDO hiperpolariza la neurona y previene los efectos del litio**

**Disminución de los niveles de 5-HT**

**Figura 9.** Representa el esquema de una neurona serotonérgica en la que se ha administrado INDO antes del apareamiento entre sacarina y litio. Dado que el INDO está en contacto con los receptores 5-HT<sub>1A</sub>, el Litio no puede actuar inhibiéndolos o bloqueándolos, disminuyendo así la cantidad liberada de serotonina en este tipo de neuronas.

Respecto al segundo punto planteado en el objetivo de éste trabajo, la administración del antagonista WAY100135 antes de la administración de INDO anuló los efectos de éste último. Esta situación se hizo evidente en las pruebas de preferencia por la sacarina en las que se administró WAY100135 antes de los apareamientos INDO(10.0)-Sac-Litio. Cuando se administró WAY100135 antes de dicho apareamiento los sujetos adquirieron aversión por la sacarina. De manera contraria, cuando se administró salina antes de dicho apareamiento se encontró preferencia por la sacarina.

Dado que el antagonista WAY100135 anuló los efectos que ejerce el INDO sobre el CAS se confirma aun más la participación de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> en la mediación de los mecanismos de acción del Litio, ya que, en el modelo

conductual del CAS, sus efectos no fueron anulados aun con la administración precedente del agonista INNO porque, ante que este último, se administró WAY100135. Similares son los resultados encontrados en estudios donde también se empleó el CAS para evaluar los mecanismos de acción del litio, en donde el CAS inducido por Litio no fue anulado aunque se halla administrado 8-OH-DPAT (agonista de los receptores 5-HT1A) antes de los apareamientos sacarina -Litio este último anulo los efectos del 8-OH-DPAT, aunque antes que éste, se administró p-MPPI y pindolol que son antagonistas de los receptores 5-HT1A (Wegener, Smith y Rosenberg, 1997).

Un antagonista es definido como una sustancia encargada de bloquear otras sustancias o receptores (Katzong y Trevor, 1997; Page y cols., 1998). En este estudio el antagonista WAY100135 se encargó de bloquear la acción de la serotonina sobre los receptores 5-HT1A que se localizan en el núcleo del rafe. El bloqueo de estos receptores (dado por la administración de WAY100135) causa despolarización que hace aumentar la tasa de disparo de serotonina y su aumento a nivel postsináptico.

En resumen, los resultados que aquí se reportan, permiten sugerir que el litio tiene acciones inhibitorias en los autorreceptores 5-HT1A y que estos efectos se superan tanto por la administración de INDO como por la administración del antagonista WAY100134.

Respecto a este último punto, se propone que un siguiente nivel de investigación de los mecanismos de acción del litio radica en el empleo de modelos de depresión, como en el caso de Hascoet, Bourin & Khimake (1994) en donde, usando el modelo de nado forzado, se administra el litio, así como diversos agonistas y antagonistas 5-HT1A teniendo resultados similares a los encontrados en este estudio.

Retomando la hipótesis serotoninérgica de la depresión, el aumento de la serotonina cerebral tendría como consecuencia una mejora en el estado de ánimo de las personas deprimidas así como una disminución de las

alteraciones encontradas en esferas somáticas, cognitivas así como conductuales (Montes, 1998b; Kalia, 2005;Uriarte, 1990). No obstante, es importante tener en cuenta que la depresión es una alteración del humor que se le ha relacionado con el desequilibrio de otros sistemas de neurotransmisión que pudieran o no tener relación con el sistema serotoninérgico, cómo el GABAérgico (Bhagwagar, 2007), el dopaminérgico (Singh y cols., 2007) o el noradrenérgico (Montes, 1998b: Juckel, 2007). Por tanto, evaluar la participación de sistemas de neurotransmisión que tengan conexiones con el serotoninérgico o que, por otra parte, se han relacionado con la depresión complementarían el conocimiento de ésta.

## CONCLUSIÓN

Dada la anulación del condicionamiento aversivo a los sabores por el INDO y, a su vez la anulación de este agonista por el WAY100135, se puede concluir que el litio actúa sobre los receptores 5-HT1A bloqueándolos para aumentar la cantidad de serotonina liberada a nivel postsináptico. A su vez, este acontecimiento neuronal sustenta procesos psicológicos que sin duda se relacionan con la mejoría del estado de ánimo y la reducción de muchos de los síntomas dan una estructura a los trastornos del estado de ánimo.

Adicionalmente, este trabajo sirve para proponer que la actividad de la serotonina no solo depende de la acción del Litio sobre los receptores 5-HT1A, sino que también pueden verse involucrados otros mecanismos de activación de la serotonina mediante otros tipos de receptores (como los 5-HT1B, por ejemplo). Además, conviene recordar que el fenómeno de la depresión también es explicado por las alteraciones de otros sistemas de neurotransmisión de los cuales se hizo mención en un principio. Es por eso, que esta investigación propone el estudio conjunto de la influencia de otros probables receptores que medien la actividad del litio. En este sentido, el candidato más probable es el receptor 5-HT1B porque, como también se vio en un principio, comparte similitudes con los receptores 5-HT1A.

Parece ser, que la estrategia conductual del CAS resulta ser muy útil y confiable para conocer los mecanismos de acción del Litio por ser una prueba que tome en consideración la interacción del Litio con todo el organismo en comparación de estudios en los que se emplean neuronas aisladas o ciertas estructuras cerebrales.

Las implicaciones de estos hallazgos a nivel clínico tendrían que ser una mejoría del estado de ánimo de los pacientes deprimidos así como una reducción de síntomas en las esferas cognitiva, somática y conductual porque se revela que el litio aumenta la liberación de serotonina a nivel cerebral. Dichas implicaciones parecen ser herramientas que estudian y combaten la

depresión de manera complementaria con otros tratamientos, no sorprendiendo que el litio se convierta en una de las alternativas más usadas en el futuro para trabajar seria y objetivamente a la depresión.

## Referencias:

1. Anand, A., Darnell, A., Helen, L., Miller, L., Robert, M., Berman, A., Cappiello, A., Dan, A., Oren A., Scott, W., & Charney S. (1999). Effect of catecholamine depletion on lithium-induced long-term remission of bipolar disorder. *Biological Psychiatry* 45 (8) (pp. 555-568).
2. Barrio, I. (2001). Pobreza y depresión. *Extensión Universitaria* 41.
3. Barrio, I. (1998). La depresión; una mirada psicoanalítica. *Extensión Universitaria* 21.
4. Belló, M., Puentes-Rosas, E., Medina-Mora, M. & Lozano, R. (2005). Prevalencia y diagnóstico de depresión en población adulta en México. *Salud Publica Mex* (45).
5. Bhagwagar, Z., Wylezinska, M., Jezard, P., Evans, J., Boorman, E. M., Matthews, P. J. & Cowen, P. (2007). Low GABA concentrations in occipital cortex and anterior cingulate cortex in medication-free, recovered depressed patients. *Neuropsychopharmacol*, 11 (pp. 1-6).
6. Carli, M., Afkhami-Dastjerdian, S. & Reader, T. A. (2001). Effects of a chronic lithium treatment on cortical serotonin uptake sites and 5-HT1A receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 66 (2) (pp. 241-246).
7. Chance, P. (1995). Condicionamiento pavloviano: Aplicaciones. En: P. Chance (ed.) *Aprendizaje y conducta* (pp. 75-88). México, El Manual Moderno.
7. Chen, H. I., Lin, L. C., Yu, L., Liu, Y. F., Kuo, Y. M., Huang, A. M., Chuang, J. I., Wu, F. S., Liao, P. C. & Jen, C. J. (2007). Treadmill exercise enhances passive avoidance learning in rats: The role of down-regulated serotonin system in the limbic system. *Neurobiol Learn Mem*,
8. Duffy-Whritenour, J. E. & Zelikoff, J. T. (2007). Relationship between serotonin and the immune system in a teleost model. *Brain Behav Immun*.
9. Eskelinen, S. I., Vahlberg, T. J., Isoaho, R. E. Löppönen, M. K., Kivelä, S.L. & Irjala, K. M. (2007). Associations of thyroid-stimulating hormone and free thyroxine concentrations with health and life satisfaction in elderly adults. *Endocr Pract*, 13 (pp. 451-457).
10. Haddjeri, N., Szabo, S. T., Montigny, C. & Bleir, P. (2000). Increased tonic activation of rat forebrain 5-HT1A receptors by lithium addition to antidepressant treatments. *Neuropsychopharmacology*. 22 (pp. 346-356).
11. Hascoet, M., Bourin, M & Khimake, S. (1994). Additive effect of lithium and clonidine with 5-HT1A agonists in the forced swimming test. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 18 (2) (pp. 381-396).

12. Gerrit, G. (1994). A conceptual history of anxiety and depression. En: G. Gerrit (ed.) *Handbook of depression and anxiety* (pp. 1-48). USA, Marcel Dekker, Inc.
13. Graeff, F. G. (1997). Serotonergic systems. *Psychiatric Clinics of North America*. Vol 20 (4) (pp. 723-739).
14. González, G. S., Fernández, R. C. Pérez, R. J. & Amigo, V. I. (2006). Prevención secundaria de la depresión en atención primaria. *Psicothema* 13 (3) (pp. 471-477)
15. González, G. M. (1998). Etiopatogenia: hipótesis psicosociales de los trastornos del humor. En: M. A. Chinchilla (ed.) *Tratamiento de las depresiones* (pp. 52-61). México, Masson.
16. Juckel, G., Pogarell, O., Augustin, H., Mulero, C., Müller-Siecheneder, F., Frodl, T., Mavrogiorgou, P. & Hegerl, U. (2007). Differential prediction of first clinical response to serotonergic and noradrenergic antidepressants using the loudness dependence of auditory evoked potentials in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*, 68:8(pp. 1206-1212).
17. Kalia, M. (2005). Neurobiological causes of depression: an update. *Metabolism Clinical and Experimental*, 54 (1) (pp. 24– 27).
18. Katzung, G. B & Trevor, J. A. (1997). Farmacodinámica. En: G. B. Katzung y J. A. Trevor (eds.), *Farmacología; autoevaluación y repaso* (pp. 17-30). México, El Manual Moderno.
19. Limebeer, C. L. & Parker, L. A. (2003). The 5-HT<sub>1A</sub> agonist 8-OH-DPAT dose-dependently interferes with the establishment and the expression of lithium-induced conditioned rejection reactions in rats. *Psychopharmacology*, 166 (2) (pp. 120-126).
20. López, F. L. (2002). Expresión del ARN mensajero de los receptores de serotonina 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub> y 5-HT<sub>2A</sub> en pacientes con depresión mayor, trastorno bipolar y esquizofrenia. Tesis doctoral, Universidad de La Laguna, España.
21. López, R. J. (2004). Estudio doble ciego con antidepressivo, psicoterapia breve y placebo en pacientes con depresión leve o moderada. *Salud mental*, 27 (5), (pp. 53-61).
22. Maciag, D., Coppinger, D. & Paul, I. A. (2006). Evidence that the deficit in sexual behavior in adult rats neonatally exposed to citalopram is a consequence of 5-HT<sub>1</sub> receptor stimulation during development. *Brain Res*, 1125 (pp. 171-175).
23. McCullough, H. (2003). Introducción al programa del CBASP y los pacientes con depresión crónica. En: H. McCullough (ed), *Tratamiento para la depresión*

*crónica. Sistema de psicoterapia de análisis cognitivo conductual* (pp. 6-22). México editorial el manual moderno.

24. Montes, J. M. (1998a). Epidemiología. En: M. A Chinchilla (Ed.). *Tratamiento de las depresiones* (pp. 25-32). México, Masson.

25. Montes, J. M. (1998b). Etiopatogenia de los trastornos afectivos. En: M. A. Chinchilla (Ed.) A. *Tratamiento de las depresiones* (pp. 34-50). México, Masson.

26. Morales, M., Méndez, E., Loonis, C. & Salamanca, M. (2002). Depresión y rendimiento laboral. *Extensión Universitaria*, 50.

27. Morley, S. (1994). Singlecase methodology in psychological. En: S. Lindsay & G. Powell (eds.) *Handbook of clinical adult psychology* (pp. 723-745). London, Poutledye.

28. Moya-Albiol A., Serrano A., González-Bono E., Rodríguez-Alarcón G. & Salvador, A. (2005). Respuesta psicofisiológica de estrés en una jornada laboral. *Psicothema*: Vol. 17(2), (pp. 205-211)

29. Muraki, I., Inoue, T., Hashimoto, S., Izumi, T., Ito, K. & Koyama, T. (2001). Effect of subchronic lithium treatment on citalopram-induced increases in extracellular concentrations of serotonin in the medial prefrontal cortex. *J Neurochem* 76 (2) (pp. 490-497).

30. Oades, R. D., Röpcke, B., Henning, U. & Klimke, A. (2005). Neuropsychological measures of attention and memory function in schizophrenia: relationships with symptom dimensions and serum monoamine activity. *Behavioral and Brain Functions*, 1(14).

31. Olivier, B., Molewijk, E., Oorschot, R., Poel, G., Zethof, T., Heyden, J. & Mos, J. (1994). New animal models of anxiety. *European Neuropsychopharmacology*, Vol 4 (2), (pp. 93-102).

32. Padín, G. (1998). Clasificación de los trastornos afectivos. En: M. A. Chinchilla (ed.) *Tratamiento de las depresiones* (pp. 53-77). México, Masson.

33. Page, P. C., Curtis, J. M., Sutter, C. M., Walker, J. A. & Hoffmon, B. B. (1998). Denominaciones de los fármacos y sus sistemas de clasificación. En: J. A. Walter (ed.), *Farmacología integrada* (pp. 8-16). México, editorial Harcourt Brace.

34. Pérez, A. & García, M. (2001). Tratamientos psicológicos eficaces para la depresión. *Psicothema* 13 (3).

35. Redondo, C. S., Garriga, B. M. & Plan, P. (2003). Seguimiento de la utilización de antidepresivos en un hospital. *Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria* (27) (2), (pp. 101-104).

36. Salgado, S. N. & Díaz-Pérez, J. M. (1999). Los trastornos depresivos en la población rural. *Salud mental*, 22 (pp. 68-74).
37. Sawiniec, J., Borkowski, K., Ginalska, G. & Lewandowska-Stanek, H. (2007). Association between 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism and suicidal behavior. *Przeegl Lek*, 64(4-5) (pp. 208-211).
38. Shaldubina, A., Agam, G. & Belmaker, R.H. (2001). The mechanism of lithium action: state of the art, ten years later. *Prog Neuro-psychopharmacol & Biol Psychiat*, 25 (pp. 855-866).
39. Shibusawa, N., Hashimoto, K. & Yamada, M. (2007). Thyrotropin-releasing hormone (TRH) in the cerebellum. *Cerebellum*, 23 (pp. 1-12).
40. Singh, V., Carman, M., Roeper, J. & Bonci, A. (2007). Brief ischemia causes long-term depression in midbrain dopamine neurons. *Eur J Neurosci*, 6 (pp. 1489-1499).
41. Strobel, A., Dreisbach, G., Müller, J., Goschke, T., Brocke, B. & Lesch, K. P. (2007). Genetic Variation of Serotonin Function and Cognitive Control. *Cogn Neurosci*.
42. Uriarte, V. (1990). *Antidepresivos*. En: V. Uriarte (ed.) *Psicofarmacología* (pp.29-81). México, El Manual Moderno.
43. Vickers, S. P. & Dourish C. T. (2004). Serotonin receptor ligands and the treatment of obesity. *Current Opinion in Investigational Drugs* 5 (pp. 377-388).
44. Wegener, G., Smith, D. F. & Rosenberg, R. (1997). 5-HT<sub>1A</sub> receptors in lithium-induced conditioned taste aversion. *Psychopharmacology (Berl)*. 133 (1) (pp. 51-54).
45. Wegener, G., Volke, V., Bandpey, Z. & Rosenberg, R. (2001). Nitric oxide modulates lithium-induced conditioned taste aversion. *Behav Brain Res*, 118 (2) (pp. 195-200).
46. Yanagita, T., Maruta, T., Uezono, Y., Satoh, S., Yoshikawa, N., Nemoto, T., Kobayashi, H. & Wada, A. (2007). Lithium inhibits function of voltage-dependent sodium channels and catecholamine secretion independent of glycogen synthase kinase-3 in adrenal chromaffin cells. *Neuropharmacology* 2 (pp. 972-978).
47. Zung, W. (1976). Self-rating anxiety scale. En: Guy, W. (ed.) *ECDEV assesment manual for psychopharmacology* (337-340). USA, National Institute of mental Health.