

48
2º jº



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

Las Neuronas Remanentes a una Lesión Perinatal
de los Núcleos Septales Laterales Conservan
sus Propiedades Neurofarmacológicas

TESIS DE LICENCIATURA

Lic. en Psicología

DÍAZ MEZA JOSÉ LUIS

Asesor de Tesis:
DR. CARLOS M. CONTRERAS



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MÉXICO, D. F.

1992



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

INDICE

RESUMEN.	6
INTRODUCCION.	7
LA DEPRESION.	9
Modelos para el Estudio Experimental de la Depresion.	12
SEPTUM, HIPOCAMPO Y NUCLEOS DEL RAPE.	15
ANTIDEPRESIVOS.	22
Antidepresivos Inhibidores de la Monoaminooxidasa.	23
Antidepresivos Tricíclicos.	24
Antidepresivos Atípicos.	26
SINAPSIS.	28
MICROIONTOFORESIS.	35
JUSTIFICACION E HIPOTESIS.	44
MATERIAL Y METODO.	46
Programa Experimental.	46
Sujetos.	46
Cirugía Perinatal.	47
Preparación Electrofisiológica.	49
Control Histológico.	52
Análisis de Datos.	52
Análisis Estadístico.	54
RESULTADOS.	55
Registro Total de Neuronas Septales.	55
Efectos de la Lesión Perinatal sobre la Actividad Neuronal.	57
Frecuencia de Disparo de las Neuronas Septales.	58
Microiontoforesis de Desmetilimipramina.	61
DISCUSION.	62
APENDICES	
Apendice 1:	
La Depresión.	71
Conceptos Históricos.	71
Conceptos Actuales.	78
Apendice 2:	
Neurotransmisores en el sistema límbico.	83
Cuerpos Celulares Noradrenérgicos.	83
Vías dopaminérgicas.	84
Vías serotoninérgicas.	84
Células Colinérgicas.	85
BIBLIOGRAFIA.	86

RESUMEN

Se ha reportado que la administración de fármacos antidepresivos sobre estructuras límbicas pueden tener como consecuencia un incremento en la frecuencia de descarga de las neuronas del núcleo septal lateral. Empero, los fármacos antidepresivos no solo actúan a nivel del septum sino también sobre otras estructuras límbicas relacionadas anatómicamente como lo son el hipocampo y la amígdala.

El objetivo del presente trabajo fue: 1) Determinar si existían modificaciones de la actividad unitaria extracelular del área septal lateral. 2) Observar las posibles variaciones de las propiedades electrofisiológicas de las conexiones serotoninérgicas septales mediante la estimulación del núcleo del rafe dorsal; y 3) Determinar la respuesta de las neuronas septales remanentes a una lesión perinatal.

Para ello se utilizaron dos grupos de animales de siete días de edad. Al grupo lesión se le produjo una lesión bilateral de los núcleos septales por electrocoagulación, mientras que al grupo sham control únicamente se le introdujo el electrodo sin practicar la lesión. En la etapa adulta ambos grupos fueron tratados crónicamente con desmetilimipramina (DMI). Se estimuló eléctricamente el núcleo del rafe dorsal, registrándose el núcleo septal lateral a través de una micropipeta que contenía DMI, la cual fue eyectada microiontóforéticamente; registrándose nuevamente la actividad del núcleo septal lateral; una vez concluido el periodo de estimulación al núcleo del rafe dorsal.

La lesión perinatal se asoció con una disminución en el porcentaje de aquellas células que respondieron con excitación, mientras que su frecuencia de descarga neuronal fue parecida a la del grupo control. La lesión también se asoció con un ligero aumento en aquellas neuronas que respondieron con inhibición. Mientras que las células que no presentaron respuesta la frecuencia de disparo fue menor en el grupo lesión.

En conclusión: La sensibilidad de las células septales remanentes a la lesión perinatal conservan su respuesta a la aplicación de DMI por microiontóforesis. Así como el profundo cambio de las características de respuesta de las neuronas septales remanentes a la estimulación de la vía serotoninérgica. Lo anterior sugiere que el sistema serotoninérgico es susceptible a una hiperinervación cuando ocurre una lesión perinatal gracias a los procesos de plasticidad del sistema nervioso, los cuales han sido ampliamente documentados y continúan siendo un tema de gran interés.

INTRODUCCION

Los trastornos afectivos constituyen una de las alteraciones más frecuentes y mejor reseñadas a lo largo de la historia de la humanidad (ver apéndice 1). Este tipo de padecimiento ha sido motivo de numerosas investigaciones encaminadas a identificar sus características y conocer su etiología de aparición. Entre estas alteraciones encontramos a la DEPRESION, que es un trastorno afectivo que se ha clasificado dentro de los trastornos del estado de ánimo (Pichot, 1988) y que afecta más a las mujeres que a los hombres entre los adultos jóvenes (Campillo y Caraveo, 1979).

La depresión ha intrigado a un gran número de investigadores, quienes han planteado diversas hipótesis y realizado diferentes estudios para explicar su génesis, evolución y mecanismo de acción de las diversas terapias antidepressivas. De entre estos estudios, sólo pocos han podido realizarse en sujetos humanos y los datos aportados por estas investigaciones no son suficientes para confirmar las hipótesis actuales. Algunos de estos trabajos han involucrado: la aplicación de pruebas psicométricas, el análisis electroencefalográfico y la medición de metabolitos de neurotransmisores en el líquido cefalorraquídeo, entre otros.

Esta limitante para realizar investigación en sujetos humanos ha obligado a crear " Modelos de Depresión en Animales de Laboratorio " para dar respuesta a las diversas hipótesis que van surgiendo a lo largo del estudio de esta enfermedad. Por lo anterior, la mayor parte de la investigación sobre depresión y tratamientos antidepresivos se ha realizado en animales de laboratorio. Una gran parte de estos trabajos, se ha enfocado al estudio de las acciones de los compuestos antidepresivos sobre la actividad de poblaciones neuronales seleccionadas empleando animales tan sanos como es posible. En algunos otros, como en el presente trabajo de tesis, se han producido ciertas maniobras experimentales cuyo objetivo general consiste en reproducir algunas de las características (inferidas por supuesto) que remedan a la depresión humana.

Una de las hipótesis relativamente antiguas que han tratado de explicar las causas de la depresión se refiere a la disminución en los niveles de las aminas biogénicas. Empero, esta hipótesis es parcial, dado que en los últimos años se ha postulado que en la depresión podrían estar afectados sistemas más complejos que podrían involucrar a su vez estructuras subcorticales y receptores sinápticos específicos. Hasta ahora, solo se sabe que el mecanismo de acción de los fármacos antidepresivos tiene un proceso lento, ya que se tiene que

esperar de dos a tres semanas para observar los efectos terapéuticos en el paciente deprimido.

El presente trabajo está enfocado en evaluar con mayor eficacia la acción de los fármacos antidepresivos por medio de la microiontoforesis, técnica en la que se usa una corriente eléctrica para controlar la eyección de sustancias químicas a través de micropipetas. Los estudios se realizaron en ratas adultas sometidas a una lesión perinatal de una estructura del sistema límbico: el núcleo septal lateral. Se seleccionó dicha estructura debido a que se conoce su participación en el mecanismo de acción de los fármacos antidepresivos.

LA DEPRESION

Clasificación

La depresión se ha clasificado en dos grandes grupos: depresión exógena y depresión endógena o depresión mayor. La primera es una depresión neurótica en la que no hay pérdida de la realidad y cuyas características principales son presencia de ansiedad y de complejos de frustración e inferioridad. La depresión exógena generalmente es causada por factores

externos. por lo que los pacientes que presentan este tipo de depresión suelen tener una solución rápida mediante un tratamiento psicoterapéutico. Por otro lado, la depresión endógena o mayor se caracteriza por un enlentecimiento de las funciones psíquicas y psicomotoras, presencia de insomnio y búsqueda de la muerte (ver Apéndice 1). A diferencia de la depresión exógena, la depresión endógena es causada por factores internos, por lo que estos pacientes deprimidos deben ser sometidos inevitablemente a un tratamiento farmacológico con antidepresivos. En algunos casos, es necesario emplear la terapia electroconvulsiva, principalmente en aquellos sujetos con intento de suicidio (Calderón, 1987). Este tipo de depresión es en la que tenemos mayor interés y sobre el cual se han planteado diversas hipótesis para indagar su génesis.

Etiología

Al tratar de explicar la etiología de la depresión, originalmente se postuló que ésta tenía como causa una disminución en los niveles de las aminas biogénicas (Schildkraust, 1965). Se partió de la observación de que los primeros antidepresivos utilizados afectaban directamente la disponibilidad de las catecolaminas. Hubo en efecto algunas observaciones consistentes con esta idea, tales como el

determinar en sujetos humanos la cantidad de metabolitos de los neurotransmisores presentes en el liquido cefalorraquideo. De esta forma, se ha destacado que el metabolito de la serotonina (5-HIAA) se encuentra en concentraciones bajas principalmente en pacientes víctimas de suicidio (Asberg, 1976).

En la actualidad, se considera que los fármacos antidepresivos ejercen sus efectos por medio de una regulación hacia abajo de receptores 5-Hidroxitriptamina (5-HT). (Stahl, 1984), a la vez que incrementan la sensibilidad de los receptores posinápticos a la serotonina o 5-HT (Bljer y col., 1988). Sugrue y Wang (1983) plantearon que los antidepresivos inducen una supersensibilidad central de los receptores Alfa-1 y 5-HT. Así mismo, estos autores mencionan que debe haber una importante interacción entre los sistemas de neurotransmisores y los sistemas moduladores, enfatizando que el funcionamiento de un sistema monoaminérgico puede ser modificado por cambios surgidos en otros sistemas.

Ahora bien, se ha planteado que los fármacos antidepresivos deben ejercer sus acciones, esto es, modificar las concentraciones de los neurotransmisores o la sensibilidad de los receptores, sobre un conjunto de estructuras del sistema nervioso central, principalmente las que conforman el sistema

limbico. Así, se ha sugerido que los subtipos de los receptores adrenergicos alfa y beta en los núcleos de la amígdala juegan un papel importante en el mecanismo de acción de la imipramina, desimipramina y amitriptilina (Araki y col., 1983). Otros autores reportan que, la clorimipramina administrada de manera crónica incrementa la frecuencia de disparo de las neuronas del área septal, primordialmente en los núcleos intermedio y lateral dorsal (Contreras et al., 1989, 1990, 1991) y que la administración crónica de desimipramina incrementa la frecuencia de disparo de las células del hipocampo (Huang, 1979). En relación a lo último, se ha involucrado al hipocampo, específicamente su inervación noradrenérgica, como uno de los sitios de acción de los antidepresivos, lo cual se ve corroborado por los experimentos en los que la administración de compuestos antidepresivos en esta estructura, tienen como efecto una disminución en el número de fracasos de escape en la prueba conductual de desesperanza aprendida (Soubrie et al., 1987).

Modelos para el Estudio Experimental de la Depresión.

Las hipótesis planteadas para explicar el mecanismo de acción de los fármacos antidepresivos han tratado de ser comprobadas como ya se mencionó, utilizando principalmente

modelos de depresión en animales de laboratorio. debido a que es eticamente imposible indagarlos empleando sujetos humanos. Algunos de estos modelos han sido retomados para asociarlos con métodos de investigación bioquímica y electrofisiológica. Entre los modelos animales que destacan se tienen los siguientes:

1. Modelo de reserpina. La administración de reserpina produce un estado depresivo caracterizado por apatía, miedo, actividad disminuida, trastornos cardiovasculares y trastornos de memoria, entre otros. Este estado depresivo se ha asociado con un descenso en los niveles de 5-HT, NA y DA y puede ser revertido por la administración de fármacos antidepresivos (Everett y Toman, 1959).

2. Lesión del bulbo olfatorio. La extirpación del bulbo olfatorio produce un serie de cambios conductuales que remedan un cuadro semejante al de los pacientes deprimidos. que en este caso, se caracteriza primordialmente por la presencia de apatía y desinterés. Al igual que en el modelo de reserpina, el efecto se ve revertido por medio de fármacos antidepresivos (Tyffany, et al., 1979).

3. **Desesperanza aprendida.** En el modelo de desesperanza aprendida los sujetos experimentales son sometidos a una situación estresante incontrolable e inevitable, por ejemplo: la aplicación de un estímulo aversivo (choques eléctricos) del cual no puede escapar. Posteriormente, los sujetos son sometidos a una tarea en la que tienen que aprender la evitación del estímulo aversivo. Como resultado los animales muestran un retardo en el aprendizaje o simplemente no intentan aprender. La administración de fármacos antidepresivos reduce el número de fracasos para evitar el estímulo aversivo (Seligman et al., 1967).

4. **Prueba de nado forzado.** La prueba de nado forzado consiste en meter repetidamente a un sujeto a un recipiente con agua del que no se le permite salir. La variable que se cuantifica son los tiempos de inmovilidad en los cuales permanece el sujeto. Estos se consideran como representativos de "humor bajo o ánimo bajo", ya que el animal deja de tratar de sobrevivir después de un cierto tiempo de lucha. Nuevamente, la aplicación de fármacos antidepresivos se asocia a una reducción de los periodos de inmovilidad (Porsolt, et al., 1977; Porsolt, et al., 1978).

5. Modelo de separación en monos. En este modelo, las crías son separadas de sus madres y a consecuencia de ello presentan conductas muy semejantes a la depresión anaclítica (depresión que se presenta en los primeros meses de edad). Este modelo es también sensible a la aplicación de tratamientos con potencia antidepressiva en el humano (Suomi, 1978).

SEPTUM, HIPOCAMPO Y NUCLEOS DEL RAFA

Septum e Hipocampo

El área septal y el hipocampo forman parte del sistema límbico. Este sistema es considerado como el responsable de la integración de la conducta emocional. El área septal se ha relacionado con la conducta de placer debido a que es una estructura susceptible al fenómeno de autoestimulación reportado por Olds y Milner (1954), mientras que el hipocampo se ha visto asociado con la memoria (Sutherland, 1989). Por otro lado, el núcleo del rafe dorsal, el cual es un reservorio de 5-HT. (ver Apendice 2) proyecta hacia ambas estructuras (Lopes da Silva y Arnolds, 1978). Por lo anterior, tanto el septum como el hipocampo poseen innervación de 5-HT o serotoninérgicas. Los niveles más altos de serotonina se

encuentran en el núcleo septal lateral y triangular, a diferencia del núcleo septal fimbrial que contiene el nivel más bajo de este neurotransmisor. Específicamente, la distribución de las células serotoninérgicas en el área septal se ubican en la banda diagonal y en la porción lateral del septum lateral. El núcleo septal lateral y triangular poseen además, una gran cantidad de noradrenalina. (ver Apéndice 2) mientras que el núcleo septal intermedio contiene el menor nivel de ésta.

En relación a las conexiones del septum, algunas fibras que parten de esta estructura proyectan al hipocampo formando la estria terminal longitudinal encajada en el indusium griseum (Barr y Kierman 1986). La principal vía del septum al hipocampo, se encuentra formada por las fibras que se proyectan de los núcleos septal lateral y medial. Las proyecciones del núcleo septal medial también llegan al hipotálamo, al complejo amigdalino, al núcleo del rafe dorsal y al área tegmental ventral; mientras que el núcleo septal lateral proyecta además al hilus del área dentada y al estrato oriens y radiatum de las capas CA1 y CA3 (Issacson, 1982). Los axones de las capas CA1 y CA3 proyectan a su vez, hacia el área septal lateral vía el fornix precomisural. La parte anterior de la capa CA1 proyecta al área septal perirrinial (Lopes da Silva y Arnolds, 1978), complejo septo fimbrial, a su porción medial, núcleos

septales triangular y medial y a su porción medial. En tanto que los axones que salen de la parte posterior de la capa CA1 terminan en el septum medial y fimbrial (Meibach y Siegel, 1977a).

La mayor parte de las aferencias del hipocampo provienen de los núcleos tálamicos, área septal, área amigdalina, hipotálamo y región amigdaló-hipocámpal (Issacson, 1982). Mientras que las fibras que provienen del tallo cerebral son originadas en el núcleo del rafe dorsal, locus coeruleus y tegmento superior (Walaas, 1983). Los axones que se originan en la banda diagonal, en el núcleo septo medial y que proyectan al hipocampo, son de carácter colinérgico (ver Apéndice 2). La parte compacta de la sustancia nigra y la parte central del área tegmental ventral tienen proyecciones catecolaminérgicas que asimismo terminan en el hipocampo. Por otro lado, la vía serotoninérgica que nace en el núcleo del rafe dorsal, también termina en el hipocampo (Walaas, 1983; Issacson, 1982; Jacobowitz, 1982).

Se ha reportado que, la lesión amigdalina produce un aumento en la actividad septal (Marván, 1985). También se ha reportado que, la aplicación aguda de algunos tratamientos farmacológicos y no farmacológicos produce un aumento en la

frecuencia de descarga de las células del núcleo septal lateral (Alcalá, 1988; Contreras y col., 1989). Por lo anterior, parece probable la existencia de un mecanismo de acción común de las diferentes terapias antidepresivas sobre el septum. En este sentido, Contreras y col. (1990) reportaron que la administración crónica de clorimipramina produce un aumento en la frecuencia de descarga de las células septales posterior a tres semanas de tratamiento; particularmente en aquellas células que reciben una influencia inhibitoria del hipocampo dorsal (Marvan, 1990).

Por otro lado, se ha observado que de entre las diversas terapias antidepresivas, tanto el electrochoque como los fármacos antidepresivos incrementan la sensibilidad de las células piramidales del hipocampo debido probablemente a una estimulación serotoninérgica, efecto que no es reproducido con otros fármacos que bloquean la recaptura de serotonina -- pero que no son antidepresivos -- (de Montigny y Aghajanian, 1978; de Montigny, 1984).

Núcleos del Rafe

El rafe es una estructura que se ubica a lo largo del plano medio del tallo cerebral. Las células que lo conforman

se encuentran entremezcladas entre los tractos decusados de axones mielinizado formando una columna contigua. El rafe se encuentra integrado por varios núcleos individuales con diferente citoarquitectura cuyas proyecciones eferentes se identifican en varios niveles del tallo cerebral (Barr y Kierman. 1986). Los núcleos que forman el rafe son los siguientes: rafe centralis, rafe dorsalis, rafe magnus, rafe obscurus, rafe eXtrarafelis y rafe intrarafelis (DeArmond et al., 1989).

Las fibras aferentes a los núcleos del rafe del mesencéfalo y puente, proceden de varias partes del hipotálamo y del sistema límbico. Por otro lado, la sustancia gris central del mesencéfalo está conectada, aunque no por fibras directas, al núcleo magno del rafe en el bulbo raquídeo (Barr y Kierman. 1986). El núcleo del rafe dorsal recibe vías proveniente del núcleo septal lateral y del pedúnculo superior (Issacson. 1982); mientras que el núcleo de la cama de la estría terminal, proyecta por medio del fascículo medial del cerebro anterior a los núcleos del rafe dorsal y del rafe medial.

Los núcleos del rafe proyectan a los núcleos centrales y mediales de la amígdala. Asimismo, éstos envían proyecciones

serotonérgicas al área septal, principalmente a las porciones ventrales de la zona lateral de los núcleos septales laterales, siendo escasas las proyecciones hacia los núcleos septofimbriales. El núcleo del rafe medial proyecta fibras al bulbo olfatorio y por medio de la fimbria manda fibras serotonérgicas al hipocampo (Lopes da Silva, 1978); mientras que el núcleo magno del rafe proyecta al cuerno dorsal espinal (Barr y Kierman, 1986).

El núcleo dorsal del rafe (NRD) ubicado por detrás del fascículo longitudinal medial, el cual se extiende rostralmente hacia la sustancia gris central anterior en el mesencefalo caudal, proyecta al: núcleo medial amigdalino, bulbo olfatorio, área septal e hipocampo, entre otras estructuras. (Shiosaka, et al. 1983).

En el mecanismo de acción de los diversos tratamientos antidepresivos (TAD) están involucrados procesos de lenta instauración en los que participa el sistema serotonérgico. Los efectos de la estimulación a los núcleos del rafe aparecen con latencia de varios segundos en el cuerpo geniculado lateral. Además, la respuesta del hipocampo a la estimulación del rafe se ve aumentada después de dos semanas de tratamiento con terapias antidepresivas. Por otro lado, se reporta que la

administración de TDA produce una disminución del disparo de las neuronas de los núcleos del rafe. Dicho efecto se desvanece conforme transcurren los efectos del tratamiento antidepresivo (Contreras, et al. 1990).

Los estudios de la actividad neuronal de los núcleos del rafe y del locus coeruleus de animales sometidos a TAD han demostrado tener acciones inhibitorias de la actividad neuronal. Si se toma en cuenta que la acción propuesta de los TAD se da sobre los receptores presinápticos (subsensibilidad) y posinápticos (hipersensibilidad), entonces los reservorios de los neurotransmisores que en diversos estudios muestran claramente procesos de inhibición bajo TAD, podrían ser considerados como los elementos presinápticos en el mecanismo de acción de este tipo de terapias, mientras que los elementos posinápticos podrían ubicarse en aquellas estructuras del sistema límbico en las que los TAD producen aumento de la actividad neuronal, como lo son los núcleos septales y el hipocampo (Contreras et al., 1990). Dichos trabajos sugieren la participación de las vías hipocampo-septales en el mecanismo de acción de los tratamientos antidepresivos.

ANTIDEPRESIVOS

Los métodos terapéuticos contra la depresión o terapias antidepresivas (TAD) que han mostrado mayor eficacia son la privación de sueño, el electrochoque y en forma particular los tratamientos de tipo farmacológico. En 1957 dió inicio la farmacología de la depresión cuando Kuhn informó que la imipramina ejercía efectos antidepresivos por conferir notables beneficios a algunos pacientes deprimidos. En ese mismo año, Selikoff reportó que el estado de ánimo mejoraba en aquellos pacientes que eran tratados con iproniazida, fármaco que fue probado como tuberculicida. Posteriormente, se hizo constar este efecto antidepresivo en la clínica psiquiátrica (Uriarte, 1988; Baldessarini, 1989).

Clasificación

Existen tres géneros de fármacos antidepresivos a los cuales se les divide por sus propiedades farmacológicas, estructura química y reciente descubrimiento en: inhibidores de la monoaminooxidasa, antidepresivos tricíclicos y antidepresivos atípicos, respectivamente.

Antidepresivos Inhibidores de la Monoaminoxidasa

Los antidepresivos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) producen su efecto antidepresivo al inhibir a la monoaminoxidasa (MAO), enzima que tiene como función catalizar la degradación de los neurotransmisores monoaminérgicos cerebrales tales como la DA, NA y 5-HT. De esta forma, produce un aumento tanto en la concentración como en la actividad de estos neurotransmisores (NTs) a nivel de la hendidura sináptica (Díaz, 1988; Uriarte, 1988; Heinze, 1989).

La MAO es una enzima distribuida en todo el organismo y es particularmente activa en el hígado. A nivel cerebral, su mayor actividad se encuentra en el hipotálamo (Díaz, 1988). Existe evidencia de que esta enzima tiene por lo menos dos subtipos: La MAO-A y la MAO-B (Murphy, 1984; Baldessarini, 1986, 1989; Díaz, 1988). La MAO-A se ubica en las terminales sinápticas de la mucosa intestinal y en los fibroblastos afectando preferentemente a los sistemas noradrenérgico y serotoninérgico y es muy sensible a la inhibición por clorgilina. La MAO-B prefiere como sustrato a la feniletilamina, siendo muy sensible a la inhibición por deprenil (Baldessarini, 1989; Heinze, 1989) y parqilina (Díaz, 1989). El deprenil a dosis bajas incrementa la concentración de DA, mientras que a dosis

más altas incrementa también las concentraciones de NA y 5-HT (Heinze, 1989).

Antidepresivos Tricíclicos.

La imipramina es el principal representante de los antidepresivos tricíclicos (ADTs). En un inicio fue sintetizada para posible uso como antihistaminico, sedante, analgésico y antiparkinsonico. No fue sino hasta 1958, que Kuhn descubrió sus efectos antidepresivos y una vez comprobada su eficacia ha sido ampliamente utilizada desde entonces en el tratamiento de la depresión (Uriarte, 1988).

Los ADTs poseen una amina terciaria en su cadena alifática. Se metabolizan por desmetilación resultando metabolitos activos. De la imipramina se obtiene la desimipramina y de la amitriptilina la nortriptilina. En el siguiente paso metabólico, se producirán los derivados hidroxilados de estas dos sustancias resultando la hidroximipramina y la hidroxiamitriptilina respectivamente, las cuales al parecer solo son activas in vitro y sus efectos son dudosos in vivo (Uriarte, 1988).

Los antidepresivos actúan en forma selectiva sobre la función de la NA y la 5-HT. En específico, los ADTs bloquean la recaptura de la NA y la 5-HT en las terminales presinápticas potenciando la acción de estos neurotransmisores sobre los receptores posinápticos (Aghajanian, 1982; Baldessarini, 1986, 1989; Díaz, 1988). El mecanismo de acción de los ADTs es compatible con el mecanismo de acción de los IMAOs, lo que sugiere que la NA y la 5-HT participan en la depresión, ya que al inhibirse la degradación de estos neurotransmisores aumenta su disponibilidad en el espacio sináptico afectando por lo tanto el funcionamiento de los receptores sinápticos. Los ADTs desmetilados (protriptilina, desipramina, etc.) son menos sedantes y más potentes para la NA.

Por otro lado, se reporta que el tratamiento crónico con ADTs produce una disminución en la sensibilidad de los receptores adrenérgicos Alfa-2 presinápticos, lo cual produce un incremento progresivo en la liberación de monoaminas (Díaz, 1988). En cambio, la aplicación prolongada de ADTs así como de IMAOs, produce un aumento de la respuesta neuronal de los agonistas adrenérgicos Alfa-1 (Menkes, 1983; Díaz, 1988; Baldessarini, 1989), de los receptores colinérgicos muscarínicos (Díaz, 1988; Uriarte, 1988) y de los receptores histamínicos H-1 y H-2 (Baldessarini, 1986, 1989). La

administración crónica de ADTs incrementa la sensibilidad a la 5-HT cerebral (de-Montigny, 1978; Diaz, 1986; Baldessarini, 1986, 1989).

Antidepressivos Atípicos.

El último grupo corresponde a los antidepressivos nuevos o atípicos (ADA), los cuales han demostrado tener estructuras y efectos bioquímicos diferentes a los anteriores. De entre los diferentes tipos de antidepressivos, los ADA junto con los IMAOs, son los compuestos que se emplean con mayor frecuencia en la geriatría, debido a que no producen efectos colaterales anticolinérgicos evitando el glaucoma, la cardiotoxicidad y la retención urinaria. (Baldessarini, 1986; Diaz, 1988; Uriarte, 1988).

No se ha determinado el mecanismo de acción de los ADA. En el caso de la mianserina, que es un tetracíclico pero sin la cadena lateral típica de los tricíclicos, tiene efectos antiserotónérgicos periféricos y por otro lado incrementa el recambio de NA, siendo también un potente bloqueador de los adrenoreceptores Alfa-1 y Alfa-2. Mientras que la trazodona actúa como agonista en el sistema nervioso central (SNC) al inhibir la recaptura de 5-HT (Baldessarini, 1983; 1986;

Richelson, 1984; Uriarte, 1988). pero a nivel del sistema nervioso periférico es un antagonista de la serotonina. La trazodona posee además acciones ligeras como anticolinérgico, antihistamínico y antidopaminérgico y el bloqueo que realiza de la DA es en un grado menor que el de los ADTs (Uriarte, 1988). Otros bloqueadores de la recaptura de 5-HT son la fluoxetina, la zimelidina, el citalopram y la fluvoxamina, los cuales son selectivos a este sistema, mientras que el bupropión es un potente bloqueador de la DA y la loxapina bloquea los receptores dopaminérgicos DA-2 (Baldessarini, 1983; 1986; Richelson, 1984).

En en la actualidad se sabe que las drogas antidepresivas actúan a nivel del espacio sináptico, ya sea: colocando mayor cantidad de monoaminas, inhibiendo la recaptura de éstas, bloqueando el catabolismo o incrementando la liberación de diversos neurotransmisores. Sin embargo, los efectos ejercidos en los receptores presinápticos y posinápticos posibilitan una nueva interpretación del mecanismo de acción de los antidepresivos (Díaz, 1981).

SINAPSIS

La célula nerviosa o neurona está especializada para excitarse o inhibirse, conducir impulsos nerviosos y transmitir información a través de la sinapsis, por lo tanto es la unidad responsable de las funciones que caracterizan al Sistema Nervioso (SN). La célula nerviosa posee una serie de características muy particulares, a saber: un cuerpo o soma que varía tanto en su forma como en su tamaño y que realiza un sinnúmero de funciones metabólicas; múltiples ramificaciones que son de dos tipos: las dendritas encargadas de la recepción de información y el axón de forma y longitud muy variada a lo largo del cual viaja el potencial de acción; una membrana semipermeable que asume una gran importancia por los múltiples papeles que desempeña tales como la iniciación y transmisión de los impulsos nerviosos a partir del potencial de reposo, la regulación del intercambio entre la célula y el medio externo (permeabilidad) y las funciones receptoras y de transporte, entre otras muchas (Kandel, 1983).

La membrana de la célula nerviosa en reposo, estado en el que se encuentra la neurona cuando no presenta excitación o inhibición, permite que se establezca una diferencia de potencial entre el interior del axón o axoplasma (líquido

intracelular) y el líquido extracelular el cual es aproximadamente de 60 a 70 mv negativo (-60 a -70 mv) con respecto al exterior. Dicha diferencia se basa en la concentración de iones potasio (K^+) la cual es de 30 a 50 veces mayor en el axoplasma que en el líquido extracelular. Por el contrario, los iones de sodio (Na^+) y cloro (Cl^-) están presentes en concentraciones mayores en el líquido extracelular que en el axoplasma por lo que sus gradientes de concentración a través de la membrana son mucho mayores que los del K^+ , dado que la membrana en estado de reposo es mucho menos permeable a estos iones. Así, las características de los líquidos intra y extracelulares y las propiedades de la membrana de la célula nerviosa determinan que la presencia del Potencial de Reposo o Potencial de membrana (López, 1979; Cooper et al., 1984; Weiner y Palmer-Taylor, 1989) a partir del cual se dispara el potencial de acción

El Potencial de Acción (PA) da inicio en una región de la membrana neuronal en respuesta a un estímulo que sobrepasa al umbral de disparo de ésta. Lo anterior, produce una disminución en el potencial de reposo o despolarización de la célula nerviosa al hacerse la membrana más permeable a los iones de Na^+ , el cual penetra a la célula en forma masiva. A la entrada del ion Na^+ se le denomina corriente entrante de Na^+

o conductancia de Na^+ , tales cambios se conocen como dependientes de voltaje. En seguida se produce la repolarización de la membrana como consecuencia del aumento de la permeabilidad al K^+ o corriente saliente de K^+ . Es decir, la despolarización depende de que se abran los canales iónicos (componentes proteicos que funcionan como vías específicas para los iones) para el Na^+ y la repolarización depende de que se abran los canales iónicos para el K^+ y de la disminución progresiva de la permeabilidad de la membrana para el Na^+ hasta alcanzar nuevamente el potencial de reposo (Lopez, 1979; Koester, 1983).

Las corrientes iónicas que se propagan por el axoplasma movilizan los iones positivos hacia zonas cercanas en reposo en las que existen cargas negativas. Dichas corrientes iónicas atraviesan la membrana más allá de la zona excitada y al hacerlo producen despolarización, iniciando un nuevo PA. Las corrientes iónicas de transmembrana producen corrientes locales alrededor del axón, lo que produce la propagación del PA. En fibras mielínicas, los cambios de permeabilidad se producen únicamente en los nódulos de Ranvier, en consecuencia se produce una conducción saltatoria. La propagación del PA a lo largo de toda la fibra nerviosa se conoce como impulso nervioso (Koester, 1983).

Todos los cambios de voltaje son originados por el movimiento de los iones a través de la membrana. La membrana está constituida por proteínas y lípidos. Las proteínas tienen funciones mecánicas, receptoras, antigénicas, enzimáticas y de transporte. El descubrimiento de que el movimiento de cationes puede ser selectivamente bloqueado por medio de fármacos y de que la permeabilidad del Na^+ , el cual puede ser bloqueado por la tetrodotoxina (Cooper, 1984) y la saxitoxina, se puede diferenciar de la permeabilidad del K^+ , que puede ser bloqueado por el tetracetilamonio (TEA), hicieron posible un análisis de los mecanismos del movimiento iónico (Segundo, 1984; Weiner, 1989).

Los canales iónicos son componentes proteicos los cuales funcionan como vías específicas para los iones, dado que son capaces de seleccionar a uno o más especies iónicas de las restantes. Para que la célula guarde su estado de reposo o se de el intercambio iónico, los canales poseen la propiedad de cerrarse o abrirse (Cooper, 1984; Stevens, 1986; Cota, 1991).

Los canales han sido clasificados en dos grandes grupos: canales dependientes de ligando y canales dependientes de voltaje. Los canales dependientes de ligando están gobernados por la unión de un ligando específico a un sitio receptivo el

cual forma parte del canal. Es decir, para que el canal dependiente de ligando pueda abrirse o cerrarse, el componente receptor del canal debe reconocer un ligando específico provocando el cambio iónico. En este caso, el término canal es sustituido por el término receptor (Stevens, 1986; Brown, 1988, Cota, 1991).

El segundo grupo lo forman los canales iónicos dependientes de voltaje, los cuales responden a los cambios del potencial de reposo. Se reporta que los canales poseen sensores de voltaje, que pudieran estar constituidos por grupos ionizados o dipolos en las cadenas laterales de los aminoácidos del canal, lo que se traduce en cambios en el campo eléctrico a cambios conformacionales de las proteínas (Stevens, 1986; Brown, 1988; Cota, 1991) que realizan esta función.

Un último grupo reportado son los canales iónicos regulados por la proteína G. Estos canales son regulados en forma directa por el Trifosfato de Guanosina (GTP), el cual provoca los cambios en el mecanismo de cierre-apertura del canal (Brown, 1988; Ross, 1989; Cota, 1991).

El cambio en los canales iónicos, de cerrados a abiertos y viceversa es la base de la conducción y la comunicación entre

las células nerviosas. Cuando el impulso llega a las terminales axónicas, permite la entrada de calcio (Ca^{+}) al axoplasma, el resultado es que el Ca^{+} facilita la fusión de las vesículas sinápticas a la membrana presináptica liberando el NT, proceso conocido como exocitosis. Es decir, el NT contenido en las vesículas sinápticas es descargado al espacio sináptico por medio de este proceso (López, 1979; Kandel, 1983).

El NT que se encuentra en el espacio sináptico se combina con receptores especializados de la membrana posináptica, de lo cual resulta un aumento localizado no propagado de la permeabilidad iónica, lo que puede dar lugar a cambios en la permeabilidad a los cationes o a los aniones. Cuando se producen cambios en la permeabilidad al Na^{+} , la resultante es un potencial posináptico excitatorio (PPSE). En cambio, cuando la permeabilidad está en relación con el K^{+} y Cl^{-} se produce una hiperpolarización y el resultado es un potencial posináptico inhibitorio --PPSI-- (López, 1979; Kandel, 1983).

La modificación en la permeabilidad de los canales iónicos está dada en parte por el NT, es decir, el potencial está específicamente regulado por los receptores posinápticos

especializados (Iversen, 1986; Weiner, 1989).

Los receptores son componentes proteicos capaces de reconocer una sustancia de otras, su selectividad es más específica que la de los canales. Debido a que los receptores presentan una gran especificidad, se les nombra dependiendo del NT u hormona que sean capaces de reconocer, es decir, los receptores noradrenérgicos son los que responden ante la presencia de NA, los receptores serotoninérgicos son los que responden ante la 5-HT. La gran mayoría de los receptores se ubican tanto en la membrana presináptica como en la posináptica y se caracterizan por: la unión específica de los receptores que consiste en una alta afinidad y una baja capacidad, mientras que la unión no específica es de una baja afinidad y una alta capacidad. La especificidad de los receptores es tan grande, lo cual significa que el receptor sólo responde a un NT u hormona en particular, que se ha probado la existencia de múltiples receptores para todas las aminas biogénicas, de tal forma que nos encontramos con receptores adrenérgicos: Alfa-1, Alfa-2, Beta-1 y Beta-2, receptores serotoninérgicos: 5-HT1, 5-HT2, 5-HT3, 5-HT4 y sus subtipos. La última característica es que las acciones de los agentes sobre los receptores, tanto las aminas biogénicas como los fármacos, deben ser reversibles y es de esperarse que el ligando de un receptor reversible no

sólo debe ser disociable sino que también tenga la capacidad de recuperar su forma original (Schwartz, 1983; Cooper, 1984; Bloom, 1985).

La interacción entre el NT y el receptor se puede determinar por medio del estudio de la respuesta biológica de un órgano aislado, administrando agonistas y antagonistas del supuesto NT por medio de diálisis, donde se determina el complejo receptor-ligando y por medio de ligandos de gran especificidad radiactiva y de gran afinidad por el receptor. Los receptores serotoninérgicos marcados selectivamente por [3 H] 5-HT, regulados por nucleótidos de guanina, son de tipo 5-HT1 y los marcados selectivamente por [3 H] espiroperidol, y no regulados por nucleótidos de guanosin son de tipo 5-HT2 (Cooper, 1984).

MICROIONTOFORESIS

Una buena aproximación para estudiar al sistema nervioso consiste en la aplicación de sustancias a la misma neurona de la que se está obteniendo el registro de su actividad eléctrica. De cierta manera se simula una sinapsis. El método más eficaz hasta la fecha para la administración local de

drogas se basa en los principios de electroforesis. En este caso, se emplean micropipetas conteniendo una solución ionizada de la droga o sustancia química a estudiar, la cual es eyectada mediante un flujo de corriente eléctrica (Kelly, 1975).

La técnica de microiontoforesis, usualmente controla y evita los efectos del pH, de la corriente eléctrica y en cierta medida, de la difusión del compuesto a neuronas vecinas. Esta técnica ha superado las principales limitaciones de las técnicas neurofarmacológicas clásicas, ya que la aplicación local de las sustancias evita el retardo y el impedimento de la absorción causados por la barrera hematoencefálica. Así, el intervalo entre la aplicación del medicamento y el registro de la respuesta ocurre en tiempos relativamente breves. El fármaco es aplicado casi en forma directa a la neurona y el retardo en el registro es mínimo, un intervalo de milisegundos, tan sólo el requerido para la transmisión sináptica (Kelly, 1975; Ashby, 1990).

La técnica de microiontoforesis se aplica básicamente de dos formas: utilizando un grupo de micropipetas con una de las cuales se registran las descargas neuronales, en tanto que las restantes son utilizadas para la aplicación de una o varias drogas. La segunda forma emplea una sola micropipeta con la

que se obtiene el registro y se aplica la droga contenida en la misma (Stone, 1985; Mower y Christen, 1989).

También se puede construir microelectrodos intracelulares conectado a un microelectrodo extracelulares que contenga la droga a estudiar de manera que los efectos de estos supuestos NTs sobre la membrana neuronal, puedan compararse con los efectos de la estimulación vías nerviosas. El microelectrodo intracelular puede ser empleado para fijar la polaridad de la membrana detectando la droga aplicada, la cual debe causar que la membrana logre un potencial iónico idéntico al logrado por su neurotransmisor (Kelly, 1975; Cooper, 1984).

La aplicación de la droga mediante microintoforesis se logra a través de la colocación en la micropipeta de una solución iónica mezclada con el líquido que ha de servir como conductor (NaCl 2M). El paso de una corriente eléctrica aprovecha las propiedades catódicas o anódicas según la cualidad del ión. Pasando una carga por el electrodo se provoca la salida del ión. Por ejemplo, en el caso de una micropipeta que contiene una solución iónica de sodio (Na⁺), debe pasarse una corriente de carga positiva por el electrodo de referencia para que la solución salga de la pipeta. Se establece así, un flujo de corriente entre la micropipeta que

contiene la sustancia y el electrodo de referencia. lo que causa la expulsión del Na+. Dicho de un modo conocido: "dos polos iguales se repelen y dos polos opuestos se atraen" (Kelly, 1975).

La microiontoforesis ha permitido evaluar las acciones de diversos fármacos sobre los neurotransmisores (de-Montigny, 1984; Mower y Christen, 1989), pudiéndose llevar a cabo simultáneamente el registro unitario extracelular o intracelular de la actividad de las neuronas, lo que permite una mejor evaluación de las acciones de esos fármacos sobre la célula que se está registrando (Kelly, 1975). Por ello, este método resulta ideal para la identificación de los receptores presinápticos o posinápticos (White y Wang, 1984). Un fármaco estudiado es un ligando del receptor, cuya propiedad puede ser agonista (que remeda las acciones) o antagonista (que atenúa las acciones) de los supuestos neurotransmisores (Kelly, 1975; Segal, 1976).

Otra ventaja que proporciona el método de la microiontoforesis, es que permite evaluar las características farmacológicas de la droga empleada sobre todo a nivel de los receptores posinápticos (White y Wang, 1984). Una de las alternativas de la evaluación farmacológica es poder valorar el

mecanismo de acción de la droga empleada a nivel de los receptores. Mediante el uso de drogas selectivas se ha logrado la identificación de receptores específicos, sobre todo a nivel de la membrana posináptica cuando las drogas empleadas son reconocidos como agonistas o antagonistas de un neurotransmisor específico (Segal, 1976; Ashby y Wang, 1990).

Los flujos de corriente eléctrica que se manejan en la técnica de microinfeofresis rara vez sobrepasan los 100 nanoamperios (100 nA). Cuando el flujo de corriente sobrepasa dicha medida puede ocasionar descargas neuronales no relacionadas con la droga empleada. La concentración de la droga es recomendada en cantidades expresadas en medidas molares o milimolares. Primero, por la propiedad de los receptores neuronales y segundo, para evitar que la droga se expanda a neuronas vecinas. De otra manera, se corre el riesgo de obtener un registro con resultados dudosos, sobre todo si se trata de un registro extracelular unitario (de-Montigny, 1984; Stone, 1985).

Las drogas agonistas y/o antagonistas utilizadas pueden suscitar cambios en el tiempo-espacio de las descargas neuronales. Dichos cambios son dependientes de la concentración de las mismas, los cuales se pueden ver

modificados por los iones que quedan unidos a la superficie de la micropipeta y a la concentración de la droga expulsada. Se corre el riesgo de saturar los receptores dependiendo de la concentración de la droga y si ésta es de acción prolongada o de acción de vida media (Stone, 1985).

El estudio microiontoforético ha ayudado a clarificar cuestiones relacionadas a la sensibilidad neuronal de ciertos neurotransmisores y de algunas drogas y a la estimación cuantitativa de la variación de la sensibilidad de diferentes regiones del SNC o diferentes tipos de células. Ya sea posteriores a una lesión o a la administración de drogas: la farmacología del neurotransmisor receptor, la localización de receptores en diferentes partes de la membrana neuronal; el mecanismo y la reacción iónica en la transmisión, el efecto de las modificaciones en los neurotransmisores (antagonistas) en la transmisión sináptica, así como algunas vías cerebrales identificadas en cuanto al neurotransmisor que contienen .

Una de las limitaciones más grandes de la técnica microiontoforética es la poca información sobre la concentración de la droga que llega a los sitios receptores de la célula, así como la distribución de la misma (Stone, 1985). De igual forma, la técnica microiontoforética al probar las

drogas agonistas o antagonistas en sitios específicos debe procurar tomar en cuenta algunas variables tales como los cambios crónicos que pueden suscitarse cuando la estructura a estudiar o el sujeto han sido tratado crónicamente o tienen alguna lesión, y los cambios en los receptores neuronales los cuales pueden ser tónicos o fásicos (Seegal, 1976).

La aplicación más efectiva de la microiontoforesis consiste en la identificación de propiedades excitatorias o inhibitorias de los neurotransmisores. Se ha postulado que algunos neurotransmisores poseen ambas propiedades. Con la microiontoforesis se ha podido definir que el ácido L-Glutámico y L-Aspartico tienen una marcada actividad excitatoria (Stone, 1985); mientras que el ácido Gamma-4-Aminobutírico (GABA) es un neurotransmisor inhibitor de la actividad neuronal en el SNC. (Stone, 1985; Mower, 1989). Se ha demostrado también que la aplicación microiontoforética de un antagonista gabaérgico, la bicuculina, a nivel de la corteza visual modifica la respuesta neural (Burchfiel, 1981; Stone, 1985; Mower, 1989). Mientras que las aplicaciones microiontoforéticas de este compuesto en el hipotálamo posterior incrementan la frecuencia cardíaca en las ratas (Di-Micco, 1986).

Los estudios microiontoforéticos en cuanto a la sensibilidad de la acetilcolina (ACh), han ilustrado que ésta tiene propiedades excitatorias en la respuesta neuronal. Tal es el caso de la corteza orbitofrontal (Aou, 1983). También se habla de que la DA y la NA tienen papeles importantes en dicha corteza sobre todo en la adquisición de alguna tarea conductual (Aou, 1983a).

Los estudios de microiontoforesis de la 5-HT, han demostrado también la localización y función de las células serotoninérgicas tales como la descripción de la sensibilidad neuronal a la 5-HT en el globus pallidus y la localización específica de células serotoninérgicas en los núcleos del rafe (Stone, 1985), los cuales ya se habían identificado como reservorios de 5-HT (Nahmod, 1978; Gudelsky, 1986). A su vez, las drogas antipsicóticas, del tipo de la clozapina, interactúan con el receptor 5-HT₂ (Ashby, 1990). Por otro lado, se reporta que las células piramidales del hipocampo responden a la aplicación microiontoforética de la 5-HT después de haber recibido un electrochoque (de-Montigny, 1984).

En fin, la técnica de microiontoforesis ha demostrado su utilidad en una gran variedad de casos, clarificando por un lado cuestiones sobre la sensibilidad y ubicación de los

receptores neuronales y las vias especificas de los neurotransmisores, y por otro lado el neurotransmisor involucrado en la sinapsis (Guevara-Aguilar, 1982).

JUSTIFICACION E HIPOTESIS

En un trabajo previo (Marquez Flores, 1992), se estudio la posible repercusion de una lesion perinatal inflingida a los nucleos septales laterales sobre la ejecucion de la prueba de nado forzado en la rata. La lesion se realizo a los siete dias de edad y las ratas fueron estudiadas en la etapa adulta. En tal estudio, el paradigma seguido fue un modelo hipotetico que consistio en el planteamiento de que una lesion perinatal bien puede ser enmascarada por diversos procesos de plasticidad del sistema nervioso (por ejemplo, gemacion colateral); puede extenderse a lo largo de la vida; o bien, puede enmascararse durante cierto tiempo. La prueba de nado forzado permite evaluar en animales con precision aceptable, la potencia de diversos tratamientos con efectos antidepressivos en el humano. Los resultados en este estudio mostraron que la lesion afecto más a los machos que las hembras, pero que estas ultimas son más sensibles al tratamiento con clorimipramina (CMI) y electrochoque. El estudio histológico ilustró que el área de lesión efectivamente había abarcado los nucleos septales laterales. Sin embargo no se apresió una gran zona de devastacion neuronal. Mas bien, se aprecio que los nucleos septales laterales estaban hipotróficos, lo que daba un cierto

aspecto de dilatación a los ventriculos laterales. Pero con la técnica empleada (Nissl), no se apreciaron grandes modificaciones en la citoarquitectura.

Por lo tanto los objetivos del presente trabajo fueron:

- 1) Determinar si existian modificaciones en la actividad unitaria extracelular del área septal lateral en algunos animales sometidos a una lesión perinatal.
- 2) A su vez, y dado que el neurotransmisor serotonina se encuentra involucrado en las acciones de prácticamente todos los antidepresivos conocidos, estudiar las posibles variaciones de las propiedades electrofisiológicas de las conexiones serotoninérgicas septales mediante la estimulación del nucleo del rafe dorsal.
- 3) Determinar la respuesta de las neuronas septales remanentes a la lesión perinatal, a la aplicación microiontoforética de desmetilimipramina, con base en que en el estudio conductual se encontró --a pesar de la lesión-- una respuesta adecuada al tratamiento con otro antidepresivo (CMI) pero aplicado por vía sistémica (IP).

MATERIAL Y METODOS

PROGRAMA EXPERIMENTAL

El paradigma experimental consistió en lo siguiente: lesión perinatal de los núcleos septales laterales a la edad de 7 días. En la etapa adulta se realizaron primero estudios de corte conductual. Una vez concluidos estos estudios se proporcionaron 30 días de tratamiento con DMI por vía sistémica, es decir el sistema nervioso primero se sensibilizó a las acciones del antidepressivo. Entonces dió comienzo la sesión experimental electrofisiológica; se estimuló el núcleo del rafe dorsal, registrándose el núcleo septal lateral por medio de una micropipeta que contenía DMI, la cual fue eyectada microiontoforéticamente, una vez concluido el periodo de estimulación al núcleo del rafe dorsal: a) identificación del tipo de conexión NRD-núcleo septal lateral b) identificación de las acciones de la DMI aplicada por medio de la microiontoforesis: c) reagrupamiento de resultados en cuanto a los dos grandes grupos experimentales: sham control y lesión.

SUJETOS

Se utilizaron ratas pupas de siete días de edad de la cepa Wistar sin distinción de sexo. Posteriormente, las ratas fueron

estudiadas en la etapa adulta. Los animales se mantuvieron en un bioterio de estancia con agua y alimento ad libitum y con un ciclo luz - oscuridad de 12 por 12 horas.

CIRUGIA PERINATAL

Se formaron dos grupos de animales de siete días de edad*. El primero de ellos se denominó grupo lesión, al cual se le produjo una lesión bilateral de las áreas septales laterales por medio de electrocoagulación. Para ello, las pupas fueron anestesiadas con éter. En seguida, se realizó una incisión sagital sobre la línea media del cráneo. Posteriormente se introdujo un electrodo de acero inoxidable en las áreas septales laterales derecha e izquierda. Previamente se había realizado una serie de estudios piloto a fin de delimitar las coordenadas en las cuales se localizan estos núcleos en animales de 5 a 8 días de edad. Determinándose que estos núcleos se encuentran 0.2 mm de la línea media sobre la proyección del bregma y 3 mm por debajo de la superficie del cartilago que forma el cráneo. Dado que a esa edad el cartilago es bastante delgado no fue necesario utilizar más cirugía que aquella que permitiera exponer el cartilago. El

*Este lote de animales en realidad incluyo a una centena de ellos, los cuales fueron estudiados a lo largo de más de doce meses en distintos proyectos del laboratorio de Neurofarmacología del Instituto de Investigaciones Biomedicas, en su sede ubicada en la Universidad Veracruzana.

electrodo de lesión estuvo constituido por un alambre de acero inoxidable del diámetro antes mencionado y de 3 mm de largo. Este electrodo retuvo el asilante con que vienen envueltos de fábrica y la punta se corto a "bisel" en un plano de 45 grados, de modo que el diámetro de la punta estuvo constituido por el grosor del alambre (50 μ M). Se vigiló continuamente la profundidad de la anestesia y una vez introducido el electrodo se hizo pasar corriente directa (2.5 mA durante 10 segundos). Las pupas fueron mantenidas sobre una gasa húmeda y tibia de modo que el electrodo indiferente abarcó la superficie humedecida del cuerpo. Al término de la lesión, la incisión fue cerrada con pedamento vegetal.

El segundo grupo de animales estuvo formado por compañeros de camada y se le denominó sham control (lesión falsa). Estas pupas fueron sometidos a la misma cirugía y penetración del electrodo, pero no se hizo pasar corriente alguna.

Al finalizar la cirugía, las pupas fueron regresadas con sus madres hasta cumplir la edad de destete (25 días). A partir de la cual, se les agrupó en cajas de estancia (10 animales por caja) de acuerdo al sexo y al grupo experimental al que pertenecían. Los animales fueron sometidos a una serie de ensayos del corte de la farmacología conductual. Este trabajo constituye solo uno de los protocolos.

PREPARACION ELECTROFISIOLOGICA

Entre los 6 y 9 meses de edad los animales fueron incluidos en el protocolo electrofisiológico y entonces tratados con el antidepresivo desmetilimipramina (DMI) durante 30 días a una dosis de 2.14 mg/kg IP. repartido en dos tomas diarias. Al cabo de este tiempo de tratamiento, las ratas se anestesiaron con uretano, el cual se inyectó una hora después de la última administración de DMI. Continuamente se vigilaron los movimientos de los animales y tan pronto como hubo cambios respiratorios o movimientos sugerentes de que la anestesia estaba desapareciendo, se les readministró una dosis de entre 10 y 20% de la dosis original de uretano.

Por medio de la técnica estereotáxica (Paxinos y Watson, 1982), se les implantó un electrodo de estimulación bipolar concéntrico de acero inoxidable (distancia entre puntas: 1 mm) en el núcleo dorsal del rafe (NRD [L= 0.0, Ap= -7.2, H= -3.9]). Se verificó la localización correcta del electrodo en el NRD por medio de la visualización de la actividad eléctrica recabada durante el descenso del electrodo y por la respuesta a la estimulación sensorial. Tan pronto se detectó una vigorosa respuesta neuronal ante el tacto a contrapelo y el pinzamiento del rabo y habiendo corroborado la precisión estereotáxica, se concluyó el descenso del electrodo, el cual se fijó al cráneo con cemento acrílico dental.

Este electrodo fue utilizado para la estimulación eléctrica.

Se practicó otro trépano para introducir micropipetas de vidrio (resistencia de 8 M Ω ; diámetro de 4 micras) para el registro unitario extracelular de los núcleos septales laterales (NSL [L= 0.5 mm, AP= -0.3, H= -3.0 a 4.0]). Las micropipetas contenían NaCl 2M como solución conductora y vehículo. A este vehículo se agregó desmetilimipramina 2mM, la cual fue eyectada microiontoforéticamente. Además se colocó un electrodo epidural frontal como referencia.

Las ratas fueron colocadas en una caja de Faraday y la micropipeta --guada por medio de un micromanipulador hidráulico-- se condujo al NSL. La búsqueda de la actividad unitaria se inició 3.00 mm por debajo de la superficie de la corteza cerebral y se concluyó a los 5.00 mm. El electrodo se conectó a un preamplificador cuya salida estaba conectada en paralelo a un osciloscopio y a un multivibrador monoestable, que generaba pulsos cuadrados de amplitud constante producidos por cada disparo neuronal. Los pulsos activaban la salida de un estimulador conectado en paralelo a un amplificador de audio y a una microcomputadora PC. En la computadora, una serie de programas elaborados expresamente procesaron la actividad unitaria extracelular, realizaron el análisis estadístico de las medias de frecuencia de

disparo de cada célula y elaboraron histogramas de distribución de intervalos de correlación cruzada y de frecuencia.

El programa de la computadora colectó 3000 eventos (potenciales de acción) o 10 minutos, lo que sucediera primero. Posteriormente, se estimuló el NRD (0.3 Hz, 0.5 msq, 0.1 mAmp) durante otros 10 minutos o 3000 eventos. La colección de estos datos se procesó en cuanto a la frecuencia previa y durante la estimulación del NRD y se elaboraron los histogramas de distribución de intervalos. Además se obtuvieron histogramas de correlación cruzada. Esta evaluación se realizó con el objetivo de identificar --de ser el caso-- el tipo de conexión de la neurona registrada con el NRD.

Una vez concluido el periodo de estimulación del NRD se procedió a la microiontoforesis de la DMI. Para ello, se obtuvieron también mediante programas computarizados, las gráficas de frecuencia a lo largo del tiempo y los promedios de la frecuencia de disparo correspondientes. Se dejó transcurrir un minuto de registro control, y se procedió a la microiontoforesis. Se aplicó la DMI microiontoforéticamente (0.5 seg, +10 nAmp) y se continuó el registro durante cuatro minutos más.

CONTROL HISTOLOGICO

Una vez finalizado el experimento, se marco el sitio de estimulación, por medio de corriente directa (1 mAmp, 30 segs cada polaridad), así como el ultimo sitio registrado (1 mAmp durante 6 minutos: 3 min cada polaridad). Los cerebros fueron perfundidos vía cardiaca con formaldehído al 20%, y extraídos para la verificación posterior de las zonas de registro y de estimulación por medio del procedimiento rápido para localización de electrodos (Guzmán-Flores y cols., 1958).

ANALISIS DE DATOS

El total de las células analizadas se agruparon en base a su tipo de respuesta a la estimulación del NRD. Los resultados obtenidos del grupo lesionado perinatalmente en el NSL fueron comparados con los obtenidos en el grupo sham control.

Las células fueron divididas basándose en el tipo de respuestas presentadas ante la estimulación iterativa del NRD. Dicha evaluación se realizó midiendo las gráficas de correlación cruzada (Ver Figura 1) de cada una de las células en donde se había comparado la actividad neuronal antes y después de la estimulación eléctrica al NRD.

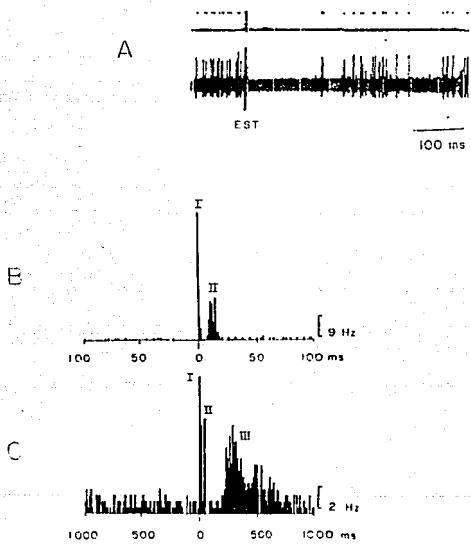


FIGURA 1A: Fotografía de la actividad de una neurona septal antes y después de la estimulación iterativa (EST) del núcleo dorsal del rafe. Obsérvese el abatimiento del disparo neuronal posterior a la estimulación. 1B: Histograma de correlación cruzada que ilustra el artefacto de estimulación (I) y la respuesta inmediata RI (II). 1C: Histograma de correlación cruzada que ilustra el artefacto de estimulación (I), la respuesta inmediata (II) y la posdescarga compensatoria PS (III). Nótese que los valores de las abscisas de 1B y 1C son diferentes.

Se definió como respuesta excitatoria o inhibitoria, al cambio en la tasa de disparo hacia arriba o abajo, respectivamente, que rebaso el valor de la media \pm dos cuerpos de la desviación estándar obtenida en cada registro antes de aplicar cualquier clase de estimulación al NRD. En seguida se presentan las respuestas que se consideraron para el análisis estadístico de los datos.

I) En el presente trabajo, se consideró la respuesta que se presentó posterior a la estimulación como respuesta primaria o inmediata (RI). Dependiendo de esta respuesta se estableció la siguiente clasificación: A) células que presentaron un aumento en su frecuencia de descarga, con respecto a la actividad previa a la estimulación; B) células que presentaron una inhibición de disparo posterior a la estimulación; y C) células que no presentaron una respuesta ante la estimulación del núcleo del NRD.

II) Además se consideró la presencia o ausencia de posdescargas compensatorias (PS). Con frecuencia cuando una neurona emite un cierto tipo de respuesta ante la estimulación de otra neurona anatómicamente conectada, no solo aparece una respuesta primaria de relativamente reducida latencia, sino que también aparece una posdescarga que por lo general sigue una cierta regla de "signo contrario". En otras palabras, cuando la respuesta de latencia breve consiste en un aumento de la tasa de disparo, a

menudo aparece una respuesta de mayor latencia consistente en un abatimiento de la tasa de disparo y viceversa. Por lo tanto, se midieron la duracion y latencia de la RI y de la PS posterior a la estimulación del NRD.

III) Análisis de la frecuencia de descarga de las células del NSL. Se realizo una comparacion del promedio de frecuencia de descarga de las células septales de los grupos sham control y lesión, con respecto a las diferentes fases experimentales.

IV) Análisis de latencia de inicio, el efecto máximo y la duración de la respuesta a la microiontoforesis de la DMI.

ANALISIS ESTADISTICO

La significancia estadística de las diferencias de disparo entre las diversas poblaciones neuronales se determino mediante el análisis multivariado de varianza, la prueba t de Student, la prueba de Friedman, la U de Mann Whitney. La prueba post hoc utilizada fue la de Tukey. El criterio de significancia sólo incluyó diferencias a $p < 0.05$. Finalmente, los resultados se expresaron como la media \pm el error estándar.

RESULTADOS

1. Se Registraron un Total de 37 Neuronas Septales. De ellas 20 correspondieron al grupo sham control y 17 al grupo de animales lesionados perinatalmente en los núcleos septales. La estimulación iterativa del NRD provocó dos tipos de respuestas primarias: excitación o inhibición del disparo neuronal en los núcleos septales laterales. En el 27.59% de los registros no se encontraron respuestas ante la estimulación del NRD. Los datos que se presentan en los párrafos siguientes corresponden a la totalidad de los registros, se incluyen por tanto el grupo sham control y el lesionado.

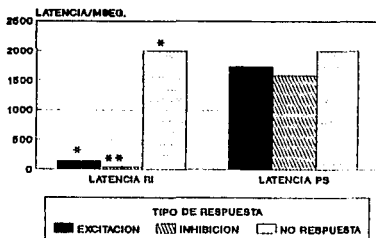
1.1. En el 24.1% de la totalidad de las neuronas registradas de los remanentes de los núcleos septales laterales apareció una respuesta primaria de tipo excitatorio (Ver Tabla 1). La latencia de esta respuesta excitatoria fue de 140.08 mseg. (\pm 72.30; EE) y duró 242.74 mseg. (\pm 120.70). Esta respuesta excitatoria primaria fue seguida de una posdescarga compensatoria inhibitoria que apareció con una latencia de 1729.54 mseg. (\pm 269.14) y que tuvo una breve duración (11.36 mseg. \pm 10.46) (Ver Grafica 1).

1.2. En casi la mitad de las neuronas septales (48.28%) la respuesta primaria a la estimulación del NRD consistió en inhibición del disparo neuronal. Esta respuesta inhibitoria apareció con una latencia de 42.18 mseg. (± 3.70) y duró por espacio de 129.00 mseg. (± 36.14). A su vez esta neuronas mostraron un breve período (49.26 mseg. ± 31.48) de posdescarga compensatoria excitatoria, que tuvo una latencia considerable (1586.63 mseg. ± 218.92) (Ver Grafica 1).

TABLA I: Respuesta primaria en núcleos septales laterales producida por la estimulación del núcleo dorsal del rafe (0.5 c/s, 0.5 mseg, 0.3 mAmp). Esta respuesta (RI) en ocasiones fue seguida de una posdescarga (Los datos estan expresados en mseg. y representan la media \pm error estandar).

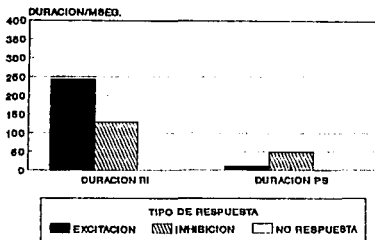
R I	LATENCIA RI	LATENCIA PS	DURACION .RI	DURACION PS
EXCITACION (N=7)	140.08 \pm 72.30	1729.54 \pm 269.14	242.74 \pm 120.70	11.36 \pm 10.46
INHIBICION (N=14)	*42.18 \pm 3.70	1586.63 \pm 218.92	129.00 \pm 36.14	49.26 \pm 31.48
NO RESPUESTA (N=8)	1998.60 \pm 0.34	1999.04 \pm 0.30	0.60 \pm 0.14.	1.04 \pm 0.30
	F (2.20)=28.07 P < 0.0001 *P < 0.05 (TUKEY TEST).	F (2.20)=0.52 NS	F (2.20)=1.89 NS.	F (2.20)=0.52 NS

RESPUESTA PRIMARIA (RI) Y POSDESCARGA (PS) DEL SEPTUM SEGUN LATENCIA.



* P < 0.0001 ** P < 0.05

RESPUESTA PRIMARIA (RI) Y POSDESCARGA (PS) DEL SEPTUM SEGUN DURACION



N8

GRAFICA I. Respuesta primaria en los núcleos septales laterales producida por la estimulación del núcleo dorsal del rafe. Esta respuesta (RI) en ocasiones fue seguida de una posdescarga (PS). En la gráfica superior se muestra la latencia tanto de la RI como de la PS. La duración de la RI y de la PS están representadas en la gráfica inferior.

2. Efectos de la Lesión Perinatal Sobre las Respuestas Primarias de los Núcleos Septales a la Estimulación Iterativa del NRD.

Del total de registros (N=37) en el grupo sham control el 37.9% respondieron con excitación a la estimulación iterativa del NRD, el 16.2% se inhibieron y el 8.1% no respondieron a la estimulación. En contraste, en el grupo de animales lesionados, disminuyó el porcentaje de neuronas que mostraron excitación a 8.1%, pero aumentó el de aquellas que respondieron con inhibición a un 21.6%, mientras que el porcentaje de neuronas que no respondieron a la estimulación del NRD se mantuvo a niveles semejantes a los del control (8.1%). En síntesis se encontró una inversión (excitación/inhibición) de la distribución porcentual de las neuronas remanentes del septum lateral. Mientras que en el grupo control la mayor parte de las neuronas septales respondieron con excitación a la estimulación del NRD, en el grupo de lesión la mayor parte lo hicieron con inhibición.

La latencia y duración de la respuesta primaria ya fuese inhibitoria o excitatoria fue semejante en los dos grupos experimentales. En cambio las diferencias significativas ocurrieron en las posdescargas compensatorias del grupo lesionado. En las neuronas septales cuya respuesta primaria fue excitación a

la estimulación del NRD no se encontró posdescarga compensatoria. Es decir solamente apareció la excitación inicial con una tendencia no significativa a ser de mayor latencia y de menor duración en comparación con lo observado en el grupo sham control. Por el contrario, en las neuronas septales que respondieron con inhibición el cambio significativo asociado a la lesión perinatal consistió en un alargamiento significativo ($p < 0.05$) de la duración de la posdescarga compensatoria.

3. Frecuencias de Disparo Neuronal.

Las frecuencias de disparo también fueron afectadas por la lesión septal (Ver Tabla IIa, IIb, IIc). En general, las neuronas septales remanentes tendieron a disparar con frecuencias más bajas que las neuronas del grupo sham control. La excepción está dada por las neuronas que respondieron con excitación a la estimulación del NRD en las cuales las frecuencias de disparo previas a la estimulación fueron semejantes entre el grupo de lesión ($9.62 \text{ Hz} \pm 5.69$) y el sham control ($6.50 \text{ Hz} \pm 1.33$). Sin embargo, las frecuencias que se alcanzaron durante la respuesta primaria fueron estadísticamente diferentes entre los dos grupos ($F_{2,20} = 5.58$, $p < 0.01$). Las neuronas del grupo sham control alcanzaron una frecuencia de $28.37 \text{ Hz} (\pm 4.51)$ durante la respuesta primaria, en cambio las del grupo lesionado alcanzaron más del doble de esta

frecuencia ($68.40 \text{ Hz} \pm 22.85$) en la respuesta primaria. obviamente excitatoria.

TABLA IIa. Neuronas del nucleo septal que respondieron con excitación a la estimulación del NDR. La frecuencia de disparo alcanzada por las neuronas de las ratas lesionadas fue significativamente más elevado con respecto a los registros del grupo sham control. Notese, a pesar de la significancia obtenida el escaso número de neuronas con esta respuesta.

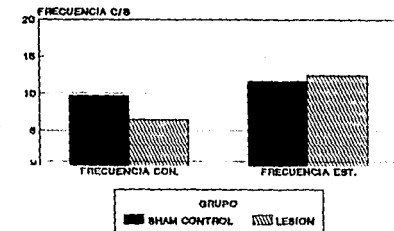
GRUPO	FRECUENCIA CON	FRECUENCIA EST	FRECUENCIA RI	FRECUENCIA PS
SHAM CONTROL (N=14)	9.62 ± 5.69	11.57 ± 6.11	$*28.37 \pm 9.51$	8.37 ± 6.16
LESION (N=3)	6.50 ± 1.33	12.44 ± 3.53	68.40 ± 22.85	6.33 ± 1.45

TABLA IIb. Las Neuronas septales que resultaron inhibidas por la estimulación del NRD tuvieron mayor frecuencia de disparo en el grupo de lesión, pero además fueron las que respondieron más efectivamente a la estimulación del NRD y tuvieron una posdescarga.

GRUPO	FRECUENCIA CON	FRECUENCIA EST	FRECUENCIA RI	FRECUENCIA PS
SHAM CONTROL (N=6)	$*1.23 \pm 0.41$	$*1.54 \pm 0.53$	0.45 ± 0.19	$*0.83 \pm 0.34$
LESION (N=3)	8.46 ± 3.44	6.76 ± 3.33	1.12 ± 0.61	12.00 ± 3.31

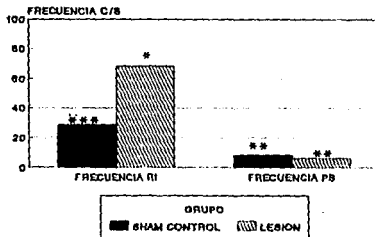
Por otro lado, las neuronas septales del grupo sham control dispararon antes de la estimulación con frecuencias notablemente más bajas ($1.23 \text{ Hz} \pm 0.41$) con respecto a las del grupo lesionado ($8.46 \text{ Hz} \pm 3.44$). A la inversa, las neuronas que no respondieron a

FRECUENCIA CON. Y DE EST. EN SEPTUM.
CONSIDERANDO GRUPO Y RI - EXCITACION.



NS

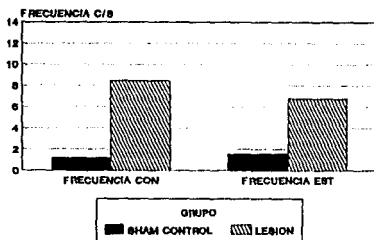
FRECUENCIA DE RI Y DE LA PS EN SEPTUM.
CONSIDERANDO GRUPO Y RI - EXCITACION.



* P < 0.01 ** P < 0.04 *** P < 0.05

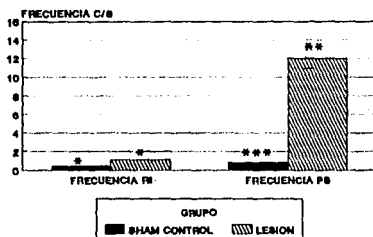
GRAFICA IIa. Neuronas del nucleo septal lateral que respondieron con excitación a la estimulación del NRD. La frecuencia de disparo alcanzada por las neuronas de las ratas lesionadas fue significativamente más elevada con respecto a los registros del grupo sham control. En la gráfica superior se muestra la frecuencia Control (CON) y la frecuencia durante la estimulación (EST). En la gráfica inferior, se señala tanto la frecuencia de RI como la de las PS.

FRECUENCIA CON. Y DE EST. EN SEPTUM.
CONSIDERANDO GRUPO Y RI - INHIBICION.



NS

FRECUENCIA DE RI Y DE LA PS EN SEPTUM.
CONSIDERANDO GRUPO Y RI - INHIBICION.



* P < 0.01 ** P < 0.04 *** P < 0.05

GRAFICA IIB. Las neuronas septales que resultaron inhibidas por la estimulación del NRD tuvieron mayor frecuencia de disparo en el grupo de lesión, pero además fueron las que respondieron más efectivamente a la estimulación del NRD y tuvieron una postdescarga (PS). Gráfica superior: nos señala la frecuencia control (CON) y la frecuencia durante la estimulación (EST). Gráfica inferior: nos muestra tanto la frecuencia de RI como la de la PS.

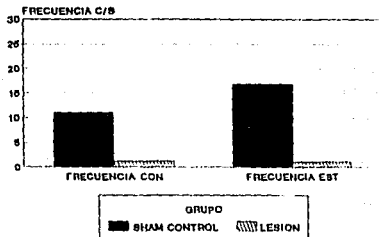
la estimulación del NRD mostraron frecuencias más bajas ($1.18 \text{ Hz} \pm 0.24$) en el grupo lesionado con respecto al grupo control ($11.07 \text{ Hz} \pm 5.77$) (Ver Grafica IIa, IIb, IIc).

TABLA IIc. Neuronas de los núcleos septales laterales que no respondieron a la estimulación del NRD. En este caso, las neuronas no relacionadas con el NRD del grupo lesionado, fueron las que tuvieron frecuencias de disparo más bajas.

GRUPO	FRECUENCIA CON	FRECUENCIA EST	FRECUENCIA RI	FRECUENCIA PS
SHAM CONTROL (N=3)	11.07 ± 5.77	16.70 ± 8.44	16.66 ± 8.43	11.06 ± 5.75
LESION (N=3)	$*1.18 \pm 0.24$	$*1.17 \pm 0.52$	$*1.15 \pm 0.25$	$*1.15 \pm 0.25$
	F (2.20)=2.39 NS	F (2.20)=2.42 NS	F (2.20)=5.58 P < 0.01 *P < 0.05 (TUKEY TEST)	F (2.20)=3.65 P < 0.04 *P < 0.05 (TUKEY TEST)

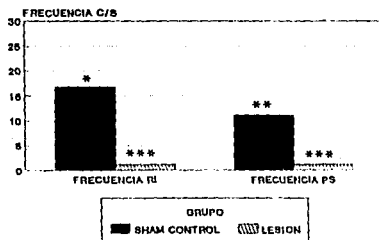
En resumen, la lesión perinatal se asoció a una disminución en el porcentaje de neuronas que respondieron con excitación a la estimulación del NRD, en las cuales las frecuencias de disparo fueron semejantes a las del grupo control. También la lesión se asoció a un ligero aumento de las neuronas que respondieron con inhibición a la estimulación del NRD, las cuales a su vez fueron más activas, es decir, tuvieron frecuencias de disparo más altas. Por último, la lesión no afectó el porcentaje de neuronas que no respondieron a la estimulación del NRD, sin embargo, la frecuencia de disparo fue menor en el grupo lesionado.

FRECUENCIA CONT. Y DE EST. EN SEPTUM.
CONSIDERANDO GRUPO Y RI - NO RESPUESTA.



NS

FRECUENCIA DE RI Y DE LA PS EN SEPTUM.
CONSIDERANDO GRUPO Y RI - NO RESPUESTA.



* P < 0.01 ** P < 0.04 *** P < 0.05

GRAFICA Iic. Neuronas de los nucleos septales laterales que no respondieron a la estimulación del NRD. En este caso, las neuronas no relacionadas con el NRD del grupo lesionado, fueron las que tuvieron frecuencias de disparo más bajas. Gráfica superior: Frecuencia CON y Frecuencia EST. Gráfica inferior: Frecuencia RI Y Frecuencia PS.

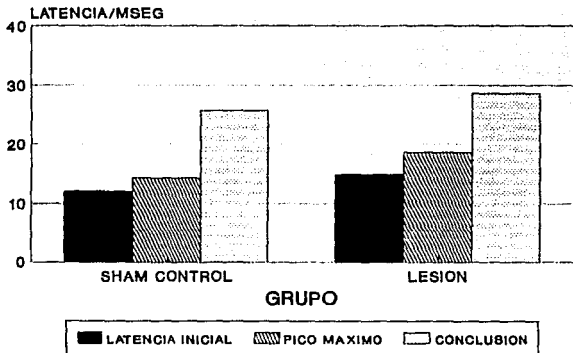
4. Microiontoforesis de la Desmetilimipramina (DMI).

La microiontoforesis de la DMI (2 mM, +10 nA, 0.5 seg.) provocó un aumento semejante de la tasa de disparo neuronal septal en ambos grupos (Ver Tabla III). En el grupo sham control la respuesta a la microiontoforesis de la DMI provocó la respuesta con una latencia de 12.01 seg (\pm 3.86) que alcanzó el pico máximo de efectos a los 14.29 seg (\pm 5.11) y desapareció 25.74 seg (\pm 9.60) después del inicio de la aplicación local del antidepresivo. En el grupo de lesión, las respuestas fueron semejantes y sin diferencias significativas (Ver Grafica III). Es decir, la respuesta de las neuronas septales remanentes en el grupo lesionado a la microiontoforesis de la DMI no se afectó como consecuencia de la lesión perinatal.

TABLA III. La lesión perinatal de los núcleos septales laterales no modificó las latencias de inicio, de efecto máximo, ni de la conclusión de las acciones de la microiontoforesis de DMI.

GRUPO	INICIO	PICO	FINAL
SHAM CONTROL (N=13)	12.01 \pm 3.86	14.29 \pm 5.11	25.74 \pm 9.60
LESION (N=13)	14.88 \pm 5.00	18.66 \pm 6.16	28.64 \pm 7.40
	T = 0.454 NS	T = 0.546 NS	T = 0.057 NS

ACCION MICROIONTOFORETICA DE DMI. LATENCIA INICIAL, PICO MAXIMO Y CONCLUSION.



NS

GRAFICA III. La lesión perinatal de los núcleos septales laterales no modificó las latencias de inicio, de efecto máximo, ni de la conclusión de las acciones de la microiontoforésis de DMI.

DISCUSION

Se ha encontrado que la lesión del área septal en etana adulta produce placidez y sumisión en animales, así como reducción en la dominancia social y en la actividad locomotora, irritabilidad, cambios en la reacción hacia estímulos nuevos o bien parecen menos motivadas en tareas de conducta operante (Issacson, 1982). En un estudio anterior no se evaluaron otro tipo de conductas más que la prueba de nado forzado. En tal estudio se observó que la lesión perinatal del área septal produjo durante los registros control, un mayor tiempo de inmovilidad así como un mayor número de periodos de inmovilidad y emisión de bolos fecales: en tanto que el coeficiente Σ mostro un mayor grado de inmovilidad. Cuando estos animales lesionados fueron tratados con CMI y electrochoque (ECS), se pudo observar que disminuyeron sus tiempos y periodos de inmovilidad, principalmente con ECS. Llamo la atención el hecho de que los animales lesionados fueron mas sensibles a los tratamientos. Esta sensibilidad aumentada sólo puede ser explicada en terminos de reinervación.

En efecto, en el presente estudio, uno de los hallazgos mas sobresalientes consistió en la observacion de que la sensibilidad de las neuronas septales remanentes a la lesión

conservaron sus propiedades de respuesta a la administración de DMI por microiontoforesis. La latencia de inicio de efectos, el pico máximo alcanzado y la duración de las acciones del tricíclico fueron semejantes entre el grupo lesionado y el grupo sham control.

Los procesos de plasticidad del sistema nervioso han sido ampliamente documentados y continúan siendo tema de interés. La simple manipulación de ratas de laboratorio puede producir un aumento de la densidad de las espinas dendríticas (Horner et al., 1991), mientras que dentro del lapso de minutos de activación electrofisiológica, (potenciación posttétrica) es posible inducir la formación de nuevas sinapsis (Chang et al., 1984). Por otro lado, en el hipocampo, el número y la morfología sináptica puede ser modificada mediante acciones sostenidas aunque ejercidas por tiempos relativamente breves (Petit et al., 1989). Estas propiedades plásticas del sistema nervioso incluyen a las acciones de los AD. La infusión continua de dos AD, la maprotilina y la desmetilimipramina produce regeneración de axones NE en la corteza frontal de ratas que previamente habían sido lesionadas (Nakamura, 1990). Por supuesto que estas suposiciones deberán de ser corroboradas mediante estudios histológicos.

En el presente estudio tal cosa se llevo a cabo, pero mediante tecnicas histologicas que no permitieron determinar grandes diferencias. Como sigue: en los grupos sham control, se encontro que la simple penetracion del electrodo produjo un area de despoblacion neuronal, que aunque de menor amplitud que la encontrada en los animales lesionados, se detecto en todo tiempo. En otras palabras, los animales controles tambien tenian una lesion septal. Sin embargo la diferencia fue evidente en cuanto al area de lesion. Asimismo, llamo la atencion el hecho de que no fue posible detectar una gran area lesionada en los grupos de lesion. Los hallazgos pueden resumirse en que se observo un area general de septum e hipocampo reducida. Lo que dio a los cerebros un aspecto de que los ventriculos laterales y el acueducto de Silvio, estuvieran dilatados. Más bien, lo que ocurrio es que al menos estas dos estructuras se apreciaron hipotróficas. Tal vez, un estudio posterior deberia de incluir tecnicas de marcaje anterogrado y retrógrado con lo que se podria dar cuenta de procesos de reinervacion, lo que explicaria con mayor precision varios de los resultados obtenidos.

El segundo hallazgo de interes consistió en el profundo cambio de las características de la respuesta de las neuronas septales remanentes a la estimulación de la via serotoninérgica.

evidenciadas por la estimulación del NRD. Incluso, en ocasiones la respuesta se exagera. En este sentido, conviene destacar que el sistema serotoninérgico es susceptible a una hiperinervación cuando han ocurrido lesiones perinatales, lo que produce respuestas exageradas a por lo menos la administración de ciertos fármacos, tales como el triptofano (Pranzateli et al., 1989). Esta observación ilustra una analogía con nuestros resultados.

Sin embargo, es de esperar que los cambios de las propiedades de la respuesta a la estimulación no solo abarquen a los núcleos lesionados, en este caso los del septum lateral. El área septal se encuentra ubicada (en los mamíferos no primates) bajo la porción anterior del cuerno calloso, en la parte frontal del hipocampo precomisural y por detrás del hipocampo comisural. En el caso de los primates, se localiza por delante del área comisural en la base del cerebro. El área septal se encuentra constituida por varios núcleos: el núcleo septal lateral, el cual a su vez se divide en regiones dorsal, intermedia y ventral; el núcleo septal medial; el núcleo posterior, compuesto por los núcleos septofimbrial y triangular; y el núcleo ventral el cual corresponde al núcleo de la cama de la estria terminal. Otros núcleos que se incluyen en el área septal son los núcleos accumbens y de la banda diagonal de Broca (Isaacson, 1982). El

septum medial contiene células gigantes, mientras que la parte restante del área septal está constituida por células de tamaño mediano.

Las conexiones aferentes de los núcleos septales han sido ampliamente documentadas. La capa CA1 y CA3 del hipocampo proyectan al septum lateral por medio del fornix precomisural. La capa CA1 en su porción anterior manda fibras a la porción medial del complejo septofimbrial y a los núcleos septal triangular y septal medial, mientras que las fibras que salen de la parte posterior de la capa CA1 terminan en los núcleos septo medial y septofimbrial (Meibach, 1977). La amígdala proyecta hacia los núcleos de la banda diagonal de Broca y al núcleo de la cama de la estria terminal, en tanto que la parte supracomisural de la estria terminal proveniente de la amígdala, manda fibras al núcleo septal laterobasal. Otras aferencias provienen del tubérculo olfatorio y de la corteza piriforme (De Olmos, 1972). Las fibras que llegan al núcleo septal medial y al núcleo de la banda diagonal parten del hipotálamo llegando al septum por medio del haz medial del cerebro anterior (Isaacson, 1976). Al núcleo accumbens le llegan fibras provenientes de la amígdala, hipocampo, corteza del cíngulo y de la misma área septal (Meibach, 1977). Por otro lado, algunas de las fibras que llegan al área septal parten del tallo cerebral, del locus

coeruleus y del área tegmental ventral. llegando a éste por medio de la vía del fascículo prosencefálico medial (Isaacson, 1976). Esta observación es pertinente, dado que la lesión neuronal conlleva la denervación de otras estructuras que están conectadas, por ello, es de esperarse cambios análogos a los encontrados en el presente estudio, por lo menos en el hipocampo.

Por cuanto toca a las conexiones septales eferentes, el núcleo septal lateral proyecta hacia el complejo septal-banda diagonal y por medio del fascículo medial del cerebro envía fibras a las áreas preóptica, al hipotalámica anterior y lateral; a los núcleos dorsomedial y mamilar del hipotálamo y al área tegmental ventral mesencefálica. Otras eferencias se realizan por medio de la estria medular a los núcleos habenular lateral y medial, a los núcleos paratenial y medial del tálamo y al núcleo paraventricular del hipotálamo. Las proyecciones del núcleo septal medial llegan a las siguientes áreas del hipotálamo región preoptica medial, hipotálamo lateral y complejo mamilar: al núcleo del rafe dorsal y al rafe mesencefálico; al núcleo paratenial del tálamo y al área tegmental ventral. El núcleo septal medial también proyecta al hilus del área dentada y al estratus oriens y radiatum de la capa CA1 y CA2 del hipocampo (Isaacson, 1982). El cerebro

anterior recibe fibras, via fascículo medial, del área septal, la cual también proyecta a la habénula medial y lateral por medio de la estria terminal. Por su parte, el bulbo olfatorio recibe proyecciones via tubérculo olfatorio. La parte dorsal del núcleo septal lateral proyecta a la región hipotalámica lateral y preóptica, mientras que la porción ventral del núcleo septal lateral proyecta al área de la región supramamilar y otras áreas más posteriores. La región lateromedial del área septal lateral proyecta al hipotálamo lateral y al núcleo dorsomedial, al área preóptica medial y área hipotalámica anterior. Mientras que el núcleo septal posterior proyecta al núcleo interpeduncular y al núcleo habénular lateral. Por otro lado la corteza límbica anterior recibe fibras provenientes del núcleo de la banda diagonal de Broca. En fin, no es de suponer un cambio total de la citoarquitectura cerebral como consecuencia de la lesión temprana, pero sí es de esperar cambios profundos en las conexiones y en las propiedades electrofisiológicas de las estructuras relacionadas con aquellas a las que se ha infringido una lesión perinatal.

Brady y Nauta (1953) describieron que la lesión del septum (en ratas) produce animales con un abatimiento del "umbral de la furia", el animal se caracteriza por una extrema agitación emocional, la cual llega a tal grado que el animal

presenta un ataque sanginario y feroz ante cualquier estímulo que se le presente. Por otro lado la lesión septal en ratones produce hipermotilidad que hace muy difícil atraparlos (Carlson, 1982). Al incremento de la reacción de rabia y la hipermotilidad, que presenta la rata, posterior a la lesión septal, se le conoce como el "síndrome septal" (Isaacson, 1982). James Olds estudio la localización de puntos específicos, encefálicos, los cuales tuvieran alguna relación con la evitación o el aprendizaje del estímulo. Olds implanto electrodos en zonas reticulares, por error, los cuales llegaron al sistema límbico y el cual al ser estimuladas producian, lo que Olds llamó, el "fenómeno de autoestimulación". Por ello, a las estructuras que se encontraban relacionadas con la autoestimulación: el área septal, el haz medial del cerebro anterior, el área ventral tegmental, la región dorsotegmental y el hipotálamo se les llamó "las áreas de placer" (Olds, 1968; ref. en Alcalá, 1988). Otros efectos debidos a la lesión del septum son: un aumento en la ingesta de agua y comida, dificultad en la adquisición de pruebas de aprendizaje y memoria. Por otra parte la estimulación septal también produce cambios a nivel del sistema nervioso autónomo como: alteraciones cardíacas, alteraciones en la respuesta galvánica de la piel y otras (Isaacson, 1982). Pero además, en el ser humano se han estimulado algunas de las estructuras que se

relacionan con el fenómeno de autoestimulación. En este caso los pacientes reportan un estado de "bienestar y satisfacción", es decir, una sensación placentera (Lopez, 1979). En síntesis, los núcleos septales laterales se relacionan con situaciones llamadas placenteras. La línea de investigación de nuestro grupo, en conjunto con los resultados antes expuestos sugieren que los antidepressivos ejercen parte de sus acciones en estas estructuras límbicas y que a su vez una alteración primaria de estas zonas podría relacionarse con la incapacidad que experimentan los deprimidos para reaccionar ante situaciones que habitualmente producen reacciones placenteras.

APENDICES

APENDICE 1

DEPRESION

CONCEPTOS HISTORICOS

Los trastornos afectivos constituyen una de las alteraciones psicopatológicas más frecuentes y mejor reseñadas a lo largo de la historia de la humanidad. La historia de la depresión es la historia de la melancolía. Las primeras referencias doctrinales y clínicas acerca de la melancolía se encuentran en los escritos de Hipócrates (S. V y IV A.D.), quien menciona que su agente causal era la atrabilis o bilis negra --traducción literal del término melancolía-- (Ayuso, 1981).

Hipócrates basó sus conceptos sobre la melancolía en la teoría de los cuatro humores corporales: sangre, bilis negra, bilis amarilla y flema. Cada humor tenía un correlato con los elementos del ambiente: aire, agua, tierra y fuego; y las cualidades de los mismos: húmedo, caliente, seco y frío. La enfermedad se originaba cuando algún factor interno o externo provocaba el aumento o disminución de algunos de estos humores (Pichot, 1979; Jackson, 1986; Calderón, 1987).

El mayor éxito de la formulación hipocrática residió en la adscripción de la melancolía a un origen natural: la acción morbosa de la atrabilis o bilis negra. El tratamiento aconsejado para la melancolía prescribía: evacuación y desviación del humor de una región del cuerpo a otra, refrigeración o aplicación de calor mediante baños a temperatura apropiada y corrección del régimen alimenticio (Ayuso, 1981).

Platón (437-347 A.C.) planteó la existencia de dos almas: la racional (inmortal y divina) ubicada en el cerebro y la irracional (fuente de placer, cólera, dolor, miedo, amor y esperanza) cuyo asiento se localizaba en el tórax y en el abdomen. El alma racional dominaba al alma irracional. Con base en esto, Platón reconoció tres tipos de trastornos mentales: la melancolía, la manía y la demencia correspondientes al alma irracional, además de la locura "superior" considerada un don de los dioses.

Aristóteles (384-322 A.C.) discípulo de Platón, consideraba que el centro del alma y de la vida se ubicaba en

el corazón. Toda enfermedad psíquica estaba ligada al cuerpo, rechazando la idea de los trastornos puramente psicológicos. El modelo físico-humoral de Aristóteles, en el cual se relacionaban el calor y el frío, planteaba: "Si la bilis negra es moderadamente fría, produce el vértigo y la aprensión; si es caliente, el contento y la alegría. La bilis muy fría hace hombres perezosos y estúpidos, la bilis muy caliente produce deseo amoroso, la inteligencia y la locuacidad." (Pichot, 1979).

Herófilo (335-280 A.C.) y Erasístrato (310-250 A.C.) descubrieron que los nervios son portadores o transmisores de impulsos motores y de impresiones sensitivas, lo que explicaba la conexión con el Sistema Nervioso Central. Tal descubrimiento originó un concepto revolucionario. Herófilo consideró al sistema nervioso como sede de la inteligencia y al cerebro como órgano primordial de dicho sistema y de la localización del espíritu. Mientras que Hipócrates localizó al espíritu, en la parte secretora de la pituitaria (Barquin, 1980; ref. en Alcalá, 1988).

Areteo de Capadocia (S. I D.C.) vislumbró una conexión entre la manía y la melancolía, para lo cual describió: "la melancolía es una alteración epirética del ánimo que está siempre fijo y adherido a un mismo pensamiento. A mí me parece que la melancolía es el principio y una parte de la manía. Mientras que el ánimo de los maniacos tiende al furor y al placer, el de los melancólicos está inclinado a la tristeza y a la pesadumbre" (Ayuso, 1981). Areteo asimismo describió algunos de los síntomas que presentaban los melancólicos: estreñimiento, oliguria, alitosis y "pulso pequeño".

Galeno (130-200 D.C.) postuló la existencia de tres especies de vida en los seres superiores: la psíquica, la animal y la vegetativa, las cuales correspondían a tres almas jerarquizadas y diferentes. El alma racional en la cúspide, la que a su vez se dividía en interna o masculina constituida por el juicio, la memoria, la percepción y el movimiento; y la externa o femenina constituida por funciones sensoriales (los cinco sentidos). Las dos almas irracionales se encontraban bajo el dominio del alma racional. La primera, la masculina se localizaba en el cerebro y estaba conformada por la energía y la cólera. La segunda, la femenina se ubicaba en el hígado y estaba constituida por la sensualidad y la concupiscencia. También describió tres tipos de espíritus: el vital, agente de la vida biológica; el natural que nutre las pasiones y el animal como base del pensamiento que se localizaba en los ventrículos (particularmente en el cuarto ventrículo). Así,

para Galeno la enfermedad mental era un trastorno de los espíritus animales ubicados en el cerebro. Para la melancolía retomaba la teoría hipocrática de la bilis negra proponiendo tres posibilidades:

1. Una Afección localizada en el encéfalo "que llega de dos maneras: sea que el humor melancólico se lance proveniente de otro lugar, sea que se engendre en el sitio, puesto que es engendrado por el calor considerable que quema la bilis amarilla o la parte más negra y más espesa de la sangre".
2. Una Afección melancólica generalizada, en la cual la atrabilis se difunde por todo el cuerpo mediante las venas alcanzando al cerebro.
3. Una Afección melancólica cuya sede esté a nivel de los órganos digestivos y alcance secundariamente al encéfalo por medio de exhalación y vapores, la cual puede originarse en el estómago inflamado y lleno de bilis negra, por lo tanto los vapores suben al encéfalo ofuscando la inteligencia y produciendo los síntomas melancólicos (Pichot, 1979; Avuso, 1981).

Galeno mencionaba: "los melancólicos son siempre víctimas de temores, pero las imágenes fantasmagóricas no se presentan siempre bajo la misma forma. Así, uno imaginaba estar hecho de conchas y evitaba en consecuencia a todos los pasantes por miedo a ser triturado. Otro temía que Atlas, fatigado del peso del mundo que soporta, sacudiría su carga y de esta manera se aplastaría, al tiempo que nos haría perecer a todos. Existen diferencias entre los melancólicos, todos son víctimas de temores, de tristezas pero no todos desean morir. Existen, por lo contrario, otros en quienes la esencia misma de la melancolía es el miedo a la muerte. De la misma manera que las tinieblas exteriores inspiran el temor a casi todos los hombres, el color de la bilis negra al oscurecer, como lo hacen las tinieblas, la sede de la inteligencia engendra el temor." (Pichot, 1979).

En la Edad Media, el estado depresivo se mostraba como una consecuencia y casi castigo de una existencia culpable, debido al pensamiento mágico y a la tendencia a la interpretación demonológica de la enfermedad mental.

San Isidoro de Sevilla (S. VII D.C.) describió los síntomas de la melancolía como angustia del alma, alteraciones del ritmo cardíaco, acumulaciones de espíritus demoníacos en el entorno, ideas de persecución y desesperanza del futuro (Ayuso, 1981; Jackson, 1986).

Timothy Bright escribió en 1586 el "Tratado sobre la Melancolía", el cual constituye la primera monografía escrita (en inglés) que describe los sentimientos de los pacientes melancólicos con precisión y detalle. El autor mantuvo que la melancolía no constituía una "conciencia del pecado" como los teólogos y filósofos de la Edad Media la habían calificado (Ayuso, 1981; Jackson, 1986).

El español Francisco Valles (1524-1592) rechazaba el concepto demoníaco de la enfermedad y afirmaba que la melancolía era producida por el intercambio de las causas naturales.

Robert Buiton (1577-1640) escribió un libro denominado "La Anatomía de la Melancolía" en donde retomaba la teoría humoral, reconociendo además la existencia de un continuo entre factores como la herencia, falta de afecto, frustraciones sexuales y alteraciones de accesos hipertímicos y melancólicos (Ayuso, 1981; Jackson, 1986).

Philippe Pinel (1745-1826) en su "tratado Médico-Filosófico sobre la Alineación Mental", afirmaba que la melancolía consistía en "... un juicio falso que el enfermo se forma acerca del estado de su cuerpo que el cree en peligro por causas nimias, temiendo que sus intereses le salgan mal". Para Pinel, la idea exclusiva y el juicio falso eran un síntoma primario de la melancolía (Ayuso, 1981; Jackson, 1986).

Pinel realizó una descripción del pensamiento del melancólico. Según él, el sujeto se encontraba completamente concentrado en un objeto (obsesivamente) mientras que la asociación de ideas y la memoria se encontraban perturbadas, lo que podía inducir al suicidio. Por otro lado, menciona que las causas posibles de la melancolía eran en primer lugar las psicológicas (p.e.: el miedo, los desencantos amorosos, la pérdida de propiedades, las dificultades familiares, etc.) y en segundo lugar, las físicas (p.e.: la amenorrea y el puerperio, entre otras) (Calderon, 1987).

Griesinger (1817-1868) aun cuando consideró a la depresión como un trastorno funcional cerebral, reconoció la importancia de los factores psicológicos como precipitantes de

esta. Asimismo, habló de un periodo de melancolía que se presentaba en la fase inicial de la mayoría de las enfermedades mentales, clasificándolas en las siguientes variedades:

- Hipocondría.
- Melancolía con estupor.
- Melancolía simple.
- Melancolía con tendencia destructiva.
- Melancolía con suicidio y homicidio.
- Melancolía con persistente excitación de la voluntad.

Kraepelin (1869) enunció el concepto de locura maniaco-depresiva, como entidad nosológica independiente. Bleuler (1924) propuso la denominación de "Psicosis Afectivas Endógenas".

Whylobrow y Pastore (1973) propusieron utilizar el término de depresión como sinónimo de tristeza para designar la respuesta emocional que se asociaba al proceso de adaptación a las situaciones de estrés y frustración, reservando la expresión melancolía para los estados más prolongados de profundo descenso del humor que acompañaban al síntoma de depresión primaria (Ayuso, 1981; Jackson, 1986).

La depresión como se ha referido va, figura en las antiguas enseñanzas de Hipócrates y Aristoteles. En Mesoamérica, la depresión también fue bien identificada.

Los antiguos mexicanos consideraron tres centros anímicos mayores: el corazón, que superaba a los otros dos en cuanto importancia y número de funciones; el hígado y la cabeza. Con la participación de dichos centros y otras partes del cuerpo se efectuaban todos los procesos anímicos.

En la parte superior de la cabeza (cuatl) localizaron a la razón y a la conciencia; en el corazón (yollotl) ubicaron a todos los procesos anímicos y por último, en el hígado (elli) se encontraban las pasiones y los sentimientos que se consideraban más alejados de las funciones del conocimiento. De esta manera, en la parte superior se localizaba lo racional (cabeza) y en la parte inferior las pasiones (hígado), pero era el corazón el centro del cuerpo, en donde se ubicaban las funciones más valiosas para la persona.

Otra entidad importante era el Tonalli, fuerza a la que dieron muchos significados (alma o espíritu). El Tonalli tenía

su sede en la cabeza de los sujetos y era considerado como una fuerza que determinaba el valor animico de la persona; que imprimía un temperamento particular afectando la conducta futura; y que establecía una relación entre el hombre y la voluntad divina por medio de la suerte. De esta forma, las furzas que mantenían la naturaleza positiva del Tonalli partían del corazón y del hígado. Para los aztecas el Tonalli significaba de igual forma el destino de las personas señalado por el día de su nacimiento. Las personas nacidas en 9-conejo poseían un Tonalli que los destinaba a vivir la soledad hasta que finalmente les llegara la muerte. En cambio, los nacidos en 4-agua eran considerados como deprimidos crónicos. Es decir, las personas nacidas en días determinados estaban señaladas para poseer una personalidad melancólica (López, 1984).

La depresión era considerada una enfermedad básicamente del Yollotl (corazón). Las afecciones del corazón eran descritas como el corazón blanco, consecuencia de la alegría y de la satisfacción de haber superado aquello de lo que sufría (López, 1984).

Los habitantes precolombinos reconocían dos tipos de depresión: la Tlahuilolocoyotl o agitada y la Xolopiyotl o retardada. Sahagun menciona que aparentemente se interesaban en prevenir la depresión posparto por medio de la comadrona, la cual practicaba una especie de "psicoterapia de apoyo" al decirle a la mujer que acababa de dar a luz que "...había sido muy valiente y hábil como el águila y el tigre, había ganado una batalla equivalente a las luchas libradas por los soldados más valientes". Por otro lado, Sahagun menciona que los aztecas contaban con un té compuesto de dos hierbas, la iztauhyat y la quauhyayual, el cual se daba a las personas que tuvieran "...el corazón angustiado por algún disgusto que lo estuviera oprimiendo" (De la Fuente, 1981).

Martín de la Cruz (1552) describió un tratamiento para la depresión, el cual se encontraba en el Códice Badiano o Libellus de Medicinalibus Indorum Herbis, con el título de Remedio para la Sangre Negra (Negri Remedium Sanguinis). Dicho tratamiento consistía en un cocimiento de hierbas y un jugo obtenido de flores de buen olor. Martín de la Cruz también menciona que el deprimido "...ha de andar en lugar sombreado, ha de abstenerse de trato carnal, beberá muy moderadamente el pulque, y mejor no lo beba, si no es como medicina. Dedicuese a cosas alegres, como es el canto, la música, el tocar los instrumentos con que acostumbramos acompañar nuestras danzas públicas" (Calderon, 1987).

Otro dato de que los antiguos mexicanos reconocían la depresión es proporcionado por cuatro figurillas de cerámica que representan sujetos en los que la depresión se encuentra claramente caracterizada. La primera representa al parecer a una mujer con depresión posparto, con un rostro triste, sumida en una profunda pena y que da la impresión de un desaliento total. La segunda figura representa a una anciana mordiendo los dedos, al parecer representando una depresión agitada (melancolía involutiva). Entre las características de este trastorno se encuentran: la edad, la agitación psicomotriz y la melancolía (literalmente bilis negra). La figura número tres representa a un hombre sombrío, taciturno y abatido, al parecer la imagen de una depresión retardada. Por último, la cuarta figura representa una depresión involutiva que ilustra el afecto imperturbable, el silencio, la mirada baja y el labio caído; todo ello característico de la depresión (De la Fuente, 1981).

Sahagún realizó una descripción de la actitud psicológica de Moctecuhzoma a la llegada de los españoles. El emperador azteca poseedor de una gran personalidad, se encontraba abatido por la incertidumbre, el temor y la ansiedad. Sahagún dice "... el gran Tlatoani, se encontraba agobiado, resignado su corazón para ver y admirar lo que habría de suceder, pues cuando oía Moctecuhzoma que mucho se indagaba sobre él, que se escudriñaba su persona, que los " dioses " (recién llegados) mucho deseaban verle la cara, como se le apretaba el corazón, se llenaba de grande angustia. Estaba para huir, tenía deseos de huir, anhelaba esconderse huyendo, estaba para huir, intentaba esconderse. Se les quería esconder, se les quería escabullir a los "dioses". Y pensaba y tuvo el pensamiento: proyectaba y tuvo el proyecto: planeaba y tuvo el plan; meditaba y andaba meditando en irse a meter al interior de una cueva. Y algunos de aquellos en quienes tenía puesto el corazón, en quienes el corazón estaba firme, en quienes tenía gran confianza los hacía sabedores de ello. Ellos le decían: se sabe el lugar de los muertos y la tierra de Tláloc, y la casa de Cintli, allá habrá que ir en donde sea tu buena voluntad, por su parte él tenía su deseo: deseaba ir a casa de Cintli (templo de la diosa del maíz). Así se pudo saber, así se divulgó entre la gente. Pero esto no lo pudo. No pudo ocultarse. Ya no estaba válido, ya no estaba ardoroso, ya nada se pudo hacer. La palabra de los encantadores con que habían trastornado su corazón, con que se lo habían desgarrado, se lo habían hecho estar como girando, se lo habían dejado lacio y decaído, lo tenía totalmente incierto e inseguro por saber (si podía ocultarse) allá donde se había mencionado. No hizo más que esperarlos. No hizo más que resignarse; dominó

finalmente su corazón. se recomió en su interior. lo dejó en disposición de ver y admirar lo que habria de suceder".

Dicha descripción nos muestra el estado deplorable en que se encontraba Moctecuhzoma II. Esto es, muestra como de un Tlatoani energético, fuerte y dominante pasó a ser solo una sombra y como su deseo de vivir y autoestima quedaron en el pasado. El veía la ruina de México y fue de esta manera que aquellos mexicanos nos legaron su propia visión "La Visión de los Vencidos" (León-Portilla, 1982).

CONCEPTOS ACTUALES DE LA DEPRESION

El término depresión ha sido utilizado en el lenguaje popular como sinónimo de tristeza y pena. La escuela psicoanalítica encabezada por Freud, lo denominaba pesadumbre o duelo y lo describió como una situación de "pérdida del objeto amado", que era expresado a través de un comportamiento acusador y una profunda frustración por no poder amar y no ser amado (Mendels, 1977; Ey, 1980; Calderón, 1987).

En el campo clínico, la depresión ha sido caracterizada por un descenso del humor (timia) que concluye con una inhibición de los procesos tanto psíquicos como motores y un sentimiento de autodesprecio denominado "el dolor moral" (Ey, 1980).

Hoy en día y debido a los múltiples enfoques terapéuticos es importante destacar la diferencia entre duelo, tristeza y depresión. El duelo está constituido por tres estadios:

1. Estado de Desesperación. En este estadio el sujeto presenta un choque emocional, el cual se manifiesta con alteraciones somáticas (insomnio, fatiga, pérdida del apetito, etc.) y psicológicas: (llantos, sollozos, negación del suceso, sentimientos de autoculpa, autodesprecio, etc.).
2. Estado Depresivo: Estadio que lleva consigo incapacidad de amar, tristeza, desinterés e inhibición psicomotriz.
3. Estado de Adaptación: Este estadio principia cuando el sujeto empieza a darse cuenta de su realidad y a fijarse nuevas metas, para lo cual el

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

DIAZ MEZA JOSE LUIS 79
TESIS DE LICENCIATURA

sujeto debe ir retirando la carga afectiva del objeto perdido "lo que significa la metabolización progresiva del estado depresivo" (Calderón, 1987).

La duración del duelo es variable dependiendo del sujeto (rasgos de personalidad), de la cultura y de sus creencias religiosas. Cualquier variación del cuadro descrito, ya sea debido a su duración o intensidad debe considerarse patológica. Mientras que la tristeza, es una emoción corriente que va ligada a vivencias cotidianas y no es considerada como enfermedad o patología.

Los trastornos que caracterizan a la depresión pueden dividirse en cuatro grupos (Calderón, 1987):

1. Trastornos Afectivos.

Indiferencia afectiva (los intereses vitales se ven perdidos), tristeza (con o sin tendencia al llanto), inseguridad (dificultad para tomar decisiones), pesimismo (sentimientos de autoderrotismo), miedo (indiferenciado o específico), ansiedad (se intensifica por las mañanas), irritabilidad (en forma agresiva).

2. Trastornos Intelectuales.

Sensopercepción disminuida (la captación de estímulos es deficiente), trastornos de memoria (dificultad para la evocación), disminución de la atención (deficiente fijación de los hechos de las vivencias cotidianas), disminución de la comprensión (comunicación deficiente), ideas de culpa o fracaso (autodevaluación e incapacidad de enfrentamiento) y pensamiento obsesivo (ideas o recuerdos repetitivos).

3. Trastornos Conductuales.

Actividad disminuida (descuido de su aseo personal y de sus obligaciones), productividad disminuida (su rendimiento en el trabajo es deficiente), impulsos suicidas (intentos o ideas de privarse la vida) e impulso a la ingesta de alcohol y otras drogas (tendencia a utilizar drogas como un mecanismo de escape a la ansiedad).

4. Trastornos Somáticos.

Trastornos en el sueño (dormir inquieto, hipersomnia, insomnio va sea al principio o al final del periodo de sueño), trastornos en el apetito (anorexia o hiperfagia), disminución de la libido (el deseo sexual se ve disminuido o es nulo), cereales tensionales (los músculos de la nuca y los temporales se ven afectados), trastornos digestivos (náuseas, meteorismo, aerofagia, dispepsia, etc.), trastornos cardiovasculares (taquicardia, bradicardia, disnea suspirosa, etc.), otros (mareos, prurito, alopecia, etc.) (Ev. 1980; Calderon, 1987; Alcalá, 1988; Marvan, 1988).

CLASIFICACION DE LA DEPRESION SEGUN EL DSM III - R

En el DSM III-R los trastornos del estado de ánimo son subdivididos en trastornos bipolares y trastornos depresivos. Aquí, solamente nos referiremos a los relacionados con la depresión.

Existen básicamente dos trastornos depresivos: la depresión mayor y la distimia.

En la depresión mayor la sintomatología consiste en uno o más episodios depresivos mayores, sin una historia de episodio maniaco o de episodio hipomaniaco inequívocos (depresión mayor episodio único, depresión mayor recurrente)

La Distimia es un trastorno crónico del estado de ánimo que incluye un estado de ánimo deprimido. En niños y adolescentes se caracteriza por irritabilidad y se presenta con una duración aproximada de un año a diferencia de la edad adulta en la que tiene una duración de dos años como mínimo. Durante el periodo depresivo existen algunos síntomas asociados tales como poco apetito o voracidad, insomnio o hipersomnia, falta de energía, fatiga, autodevaluación, falta de concentración, dificultad para tomar decisiones, y sentimientos de desesperanza. Para realizar el diagnóstico el sujeto no debe presentar síntomas depresivos por más de dos meses. En caso de existir evidencia de un estado depresivo mayor o un trastorno psicótico crónico el diagnóstico no es verificado (Pichot, 1988).

En la actualidad la depresión es considerada como uno de los padecimientos más abundantes, al cual se le ha denominado "el resfriado común de la enfermedad mental" (Zermeffo, 1982).

Las personas que presentan una depresión patológica no solo se ven afectadas ellas mismas, sino que además también afectan, por un lado, su actividad laboral lo que trae como consecuencia un bajo nivel de ingresos, tanto personal, como familiar y nacional y por otro lado, a las personas que de una u otra forma tienen relación con el enfermo (Calderon, 1987).

El riesgo que presenta la población de sufrir una depresión patológica es mayor de uno en diez. Se dice que aproximadamente entre un 3% y un 10% de la población total puede tener algún tipo de depresión, siendo la depresión larvada una de las más comunes. El número de personas con depresión crece día a día. En los Estados Unidos se reporta que el índice de suicidios se incrementa notablemente, sobre todo en jóvenes y mujeres menores de 30 años (Calderon, 1987). En tanto que en Alemania Federal se calcula que 38 ciudadanos se suicidan diariamente a causa de la depresión (Zermeño, 1982). Campillo (1979) menciona que entre el 45% y el 70% de los sujetos que se han suicidado sufrían de depresión, mientras que el 15% de los pacientes deprimidos va a suicidarse.

Un dato importante, es que el periodo de vida de los pacientes deprimidos hasta antes de la primera guerra mundial, era en promedio de 40 a 50 años. Al parecer ese promedio ha ido disminuyendo con el paso de los años va que en la actualidad se habla de un promedio de 30 a 40 años, sobre todo en Estados Unidos (Calderon, 1987). La causa de hospitalización más frecuente en este país después de la esquizofrenia es la depresión, empero, se estima que entre los no hospitalizados la depresión es cinco veces mayor que la esquizofrenia (Zermeño, 1982). En México, la depresión ocupa el cuarto lugar entre los trastornos afectivos, siendo más frecuente la psicosis maniaco-depresiva y la psicosis reactiva depresiva (Campillo, 1979).

La Depresión Endógena es más frecuente entre los adultos jóvenes de 20 a 25 años (aproximadamente) y el índice de la depresión involutiva (corresponde a un cuadro depresivo presente por primera vez a partir de los 45 años en la mujer y de los 50 años en el hombre con ausencia de síntomas condicionados por un proceso de Arteroesclerosis cerebral y con negatividad entre los antecedentes de trastornos psíquicos manifiestos) crece después de los 51 años (Campillo, 1979; Calderón, 1987); mientras que la depresión anaclítica se da entre los 6 y 8 meses de edad (Ey, 1980).

Existen diferencias en la incidencia de episodios depresivos dependientes del sexo. Se calcula que el 5.9% de

hombres contra el 9.1% de mujeres corren el riesgo de que alguna vez en su vida sufran depresión (Campillo, 1979). En forma más general se estima que el trastorno es dos veces más habitual en la mujer que en el hombre (Caraveo, 1986; Calderón, 1987; Pichot, 1988).

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), existen en el mundo por lo menos cien millones de personas que padecen alguna forma clínica reconocible de depresión. La OMS, asimismo reporta que el problema va en ascenso por varios motivos tales como: el promedio del periodo de vida ha aumentado, por lo que las personas están en un mayor riesgo de presentarla; "eventos de la vida" y situaciones estresantes como desintegración familiar, pérdida de seres queridos, baja de status social o cambios del ambiente psicosocial, enfermedades físicas (reumatismo, trastornos gástricos, trastornos intestinales, trastornos cerebro vasculares); problemas neurológicos; abuso de medicamentos (anticceptivos, antihipertensivos, fenotiacinas, barbituricos, etc.); e intervenciones quirúrgicas. De la misma manera, en las mujeres: los partos, los abortos, violaciones, etc. traen como consecuencia en la gran mayoría de los casos un trastorno depresivo (Campillo, 1979; Calderón, 1987).

APENDICE 2.

NEUROTRANSMISORES EN EL
SISTEMA LIMBICO

Por medio de los métodos histoquímicos, estimulación, ensayos microenzimáticos, marcadores radiactivos, micropunción, y ablación neuronal, se puede dar una cartografía de las células monoaminérgicas (NA, 5-HT y DA).

Los somas celulares catecolaminérgicos fueron designados, en un convenio por Dhalstrom y Fuxe (1964), quienes establecieron una nomenclatura para la localización de los somas celulares de la serotonina, dopamina y noradrenalina (Jacobowitz, 1982).

CUERPOS CELULARES NORADRENERGICOS

Grupo A1. Se localiza en la cara ventral de la médula, en la región del núcleo reticularis lateralis.

Grupo A2. Esta contenido principalmente dentro de la región del núcleo del tractus solitarius.

Grupo A3. Debido a la escasez de somas celulares no se le designa más como núcleo, hay unos cuantos cuerpos celulares en la región del fascículo longitudinalis medialis.

Grupo A4. Constituye un pequeño grupo caudal al locus coeruleus y sus cuerpos celulares se ubican lateral y dorsalmente al cuarto ventrículo.

Grupo A5. Los cuerpos celulares de este grupo se proyectan rostralmente y se sitúan lateralmente a la oliva superior y medialmente a la raíz de los nervios V y VII. Es la proyección noradrenergica más grande.

Grupo A6. Los cuerpos celulares se localizan en el locus coeruleus.

Grupo A7. Los cuerpos celulares se ubican en una pequeña región ventrolateral al nivel rostral del locus coeruleus.

VÍAS DOPAMINÉRGICAS

Grupo A8. Esta formado por los cuerpos celulares del núcleo cuneiforme y ventromedial del núcleo rojo. Esta vía se mezcla con el grupo A9.

Grupo A9. Los cuerpos celulares se localizan, principalmente en la sustancia nigra, zona compacta, en forma parcial en la zona reticular y ventromedialmente al lemnisco medial. Ambos grupos forman el tracto nigro-estriado.

Grupo A10. Los cuerpos celulares se ubican en la región medial por encima del núcleo interpeduncular y dentro de la decusación del pedunculo cerebeloso superior y el área tegmentalis ventralis. Esta vía es la responsable del tracto dopaminérgico-mesolímbico hacia el cerebro anterior.

Grupo A11. Los cuerpos celulares están contenidos en el tálamo caudal y en el área hipotálamica posterior, medial al fascículo retroflexus y al lemnisco medial.

Grupo A12. Está contenido dentro del núcleo arcuatus y forma el tracto tubero-infundibular, que inerva la eminencia medial y la glándula pituitaria.

Grupo A13. Se localiza rostralmente a A11, está contenido en la parte dorsal del núcleo dorsomedialis, inmediatamente medial al fascículo mamilotalámico y a la zona incerta. Las fibras de A13 y A11 se les designa como sistema incerto-hipotalámico, el cual proyecta hacia la parte dorsal del núcleo dorsomedialis y a las áreas hipotalámicas dorsales anteriores.

Grupo A14. Se localiza en la cara rostral del núcleo periventricular. Se cree que da origen a los núcleos periventriculares, preópticos, supraquiasmáticos, área hipotalámica anterior y porción más caudal del núcleo septal lateral. El grupo A14 está considerado como parte del sistema incerto-hipotalámico.

VÍAS SEROTONÉRGICAS

La localización de los cuerpos celulares serotoninérgicos ocurre en la línea medial de los núcleos del rafe.

Grupo B1-B3. Inerva la médula espinal (bulbo-espinal).

Grupo B5-B6. Proyecta axones al cerebro anterior.

Grupo B7. Ubicado en el rafe dorsal.

Grupo B8. Localizado en el núcleo superior central y rafe medial.

Grupo B9. Inerva una pequeña porción del área talamo-metatalamo.

CELULAS COLINERGICAS

La localización de las células colinérgicas dentro del sistema nervioso central es poco precisa y poco conocida, debido a que el marcador bioquímico que se ha utilizado no es selectivo para las neuronas colinérgicas.

Algunos de los tractos estudiados son el: septo-hipocámpal, habenuilo-interpeduncular, subcortical y caudado-putamen. Algunos trabajos describen al tracto septo-hipocámpico como un sitio específico con inervación y activación de células colinérgicas. En dicho tracto la estimulación de los núcleos septales provocan un aumento en la liberación de acetilcolina (ACh). Por otro lado, la lesión aguda del septum provoca un aumento en los niveles de ACh en el hipocampo (Kuhar, 1982).

Otras vías que se describen como colinérgicas son el sistema tegmento-mesencefálico-cortical difuso que termina en las vías tegmentales ventral y dorsal. La primera se origina en la sustancia nigra que proyecta a los colículos; la segunda se origina en el núcleo cuneiforme proyectando al cerebelo, septum, sistema límbico, estriado, núcleos interpedunculares y habenuila.

El sistema tegmento-mesencefálico-cortical finaliza en la corteza a través de sus ramas tegmentales y pueden estar implicadas algunas vías talamo-corticales, septo-corticales y mesen-diencéfalo-corticales directas. Los sistemas que finalizan a nivel de la corteza como el septo-hipocámpal-cortical y el talamo-cortical que pueden ser antagónicos del sistema colinérgico excitador ascendente (Karczmar y Ginn, 1982).

BIBLIOGRAFIA

AGHAJANIAN, G.K. y Wang, R.Y.. (1982). Fisiología y farmacología de las neuronas serotoninérgicas centrales.. En Lipton, M.A.; Di Mascio, A. y Killam, K.F. (eds). Psicofarmacología a los treinta años de progreso. Ed. Espaxs, España.. p.p. 211 - 224

ALCALA H.V.. (1985). Activación progresiva septal producida por la impregnación de un antidepresivo tricíclico (clorimipramina).. Facultad de Psicología. UNAM.

ALCALA, H.V.; Marván, M.L.; Mexicano, G. y Contreras, C.M.. (1987). Efecto de la combinación de diversas terapias antidepresivas sobre la actividad unitaria septal de la rata.. Bol. Estud. Méd. Biol. Méx. 35.. p.p. 186.

ALCALA, H.V.. (1988). Efectos de la administración aguda y de la asociación de diversos tratamientos antidepresivos sobre la actividad unitaria del área septal de la rata.. Tesis de Maestría.. Facultad de Psicología.. U.N.A.M., Mexico. D.F.

AOU, S.; Oomura, Y. y Nishino, H.. (1983). Influence of acetylcholine on neuronal activity in monkeys orbitofrontal cortex during bar press feeding task. Brain Research. 275 (1).. p.p. 178 - 182.

AOU, S.; Oomura, Y.; Nishino, H.; Inokuchi, A. y Mizuno, Y.. (1983a). Influence of catecholamines on reward-related neuronal activity in monkey orbitofrontal cortex.. Brain Research. 267.. p.p. 165 - 170.

AOU, S.; Oomura, Y.; Nishino, H.; Ono, T.; Yamabe, K.; Sikdar, S.; Noda, T. y Inoue, M.. (1983b). Functional heterogeneity of single neuronal activity in the monkey dorsolateral prefrontal cortex.. Brain Research. 260.. p.p. 121 - 124.

ARAKI, H.; Kawashima, K. y Ahira, H.. (1983). The Role of amygdale on the effect of antidepressant in the rat behavioral despair test.. Jap. J. Pharmacol. 33 (5).. p.p. 53.

ASBERG, M.; Thoren, P. y Traskman, L.. (1976). Serotonin Depression " A biochemical subgroup within the affective disorders.. Science. 191. (4246).. p.p. 478 - 480.

ASHBY, C.R. y Wang, R.Y., (1990). Effects of antipsychotic drugs on 5-HT-sub-2 receptors in the medial prefrontal cortex. Microdialytic studies. Brain Research, 178., p.p. 346 -348.

AYUSO, J.L. y Saiz, J., (1981). Las depresiones, nuevas perspectivas clinicas, etiopatogenicas y terapeuticas. Ed. Interamericana. España.

AXELROD, J.; Whitby, L.G. y Hertting, G., (1961). Effect of psychotropic drugs on the uptake of 3H-Norepinephrine by tissues. Science, 133., p.p. 383 - 384.

BALDESSARINI, R.J., (1983). Clinical pharmacology and side effects of antipsychotic and mood-stabilizing drugs used in the treatment of psychiatric Patients with chronic or recurrent disorders. En Barofsky, I.; Budson, R.D. (eds). The Chronic Psychiatric Patient in the Community y Psychiatric Patient in the Community. Ed., Spectrum, Nueva York., p.p. 321 - 379.

BALDESSARINI, R.J., (1986). Las Bases biomedicas de la depresion y su tratamiento. Ed. La Prensa Medica Mexicana, Mexico. D.F.

BALDESSARINI, R.J., (1989). Las Drogas en el tratamiento los trastornos psiquiatricos. En Goodman, L.S. y Gilman, G.A. (eds). Las Bases Farmacologicas de la Terapeutica. Ed. Panamericana. Buenos Aires, Argentina., p.p. 378 - 431.

BARR, M.L. y Kierman, J.A., (1986). El sistema nervioso humano, un punto de vista anatomico. Ed. Harla, Mexico., p.p. 285 - 292.

BARRADAS BRIBIESCA, J. A., (1988). Efectos electrofisiologicos de la clorimipramina sobre los nucleos septales de ratas con encéfalo aislado. Facultad de Psicología, UNAM.

BERLANGA, G., (1985). El Uso Combinado de Antidepresivos Triciclicos e Inhibidores de la MAO. Una reevaluacion. Salud Mental, Vol. 8, No. 4., p.p. 29 - 34.

BLIER, P.; de Montigny, C. y Chaput, J., (1988). Electrophysiological assessment of 5 - HT neurotransmission. J. Clin. Neuropharmacol. 11 (S 2). p.p. 1 - 10.

BLOOM, F.E.; Lazerson, A. y Horstadter, L., (1985). Brain, Mind and Behavior., Ed. An Annenberg / CPB Project y W.H. Freeman and Company, New York, E.U., p.p. 235 - 271.

BROWN, A.M. y Birnbaumer., (1988). Direct G. protein gating of ion channels., American Journal Physiology, 254 H., p.p. 401 - 410.

BURCHFIEL, L.J. y Duffy, H.F., (1981). Role of intracortical inhibition in deprivation amblyopia reversal by microiontophoretic bicuculline., Brain Research, 206., p.p. 479 - 484.

CALDERON, N.G., (1987). Depresión, causas, manifestaciones y tratamiento., Ed. Trillas, México.

CAMPILLO, S.C. y Caraveo, A.J., (1979). Epidemiología de la depresión., Salud Mental, Vol. 2, No. 4., p.p. 40 - 44.

CARAVEO, A.J.; Ramos, L.L. y Gonzalez, F.C., (1986). Diferencia en la sintomatología psíquica de uno y otro sexo, en una muestra de pacientes de la consulta Médica General., Salud Mental, Vol. 9, No. 2., p.p. 85 - 89.

CARLSON, H.R., (1982). Fisiología de la conducta., Ed. C.E.C.S.A., México., p.p. 439 - 506.

CHACON GUTIERREZ, L., (1989). Participación de la amígdala basolateral en el mecanismo de acción de las terapias antidepressivas., Maestría en Psicobiología, UNAM.

CHACON, L.; Guzmán-Saenz, M.A.; Marván, M.L.; Alcalá, H. V.; Herrera, A.; Barradas y Contreras, C.M., (1989). La acción de los antidepressivos como un modelo de plasticidad neurofarmacológica., Ciencias, 5., p.p. 68-73.

CHANG, F.L. y Greenough, W.T., (1984). Transient and enduring morphological correlates of synaptic activity and efficacy change in the rat hippocampal slice., Brain Res. 309., p.p. 35-46.

COOPER, J.R.; Bloom, F.E. y Roth, R.H., (1984). Las bases bioquímicas de la neurofarmacología., Ed. El Manual Moderno, México, D.F., p.p. 6 - 149.

CONTRERAS, C.M.; Alcalá-Herrera, V. y Marván, M.L., (1989). Action of antidepressants on the septal nuclei of the rat., Physiol. Behav. 46., p.p. 793-798.

CONTRERAS. C.M.; Marvan. M.L.; Alcala Herrera. V. v Guzman Saenz. M.A. (1990). Chronic clomipramine increases firing rate in the lateral septal nuclei of the rat. *Physiol Behav.* 48.. p.p. 551 - 554.

CONTRERAS. C.M.; Marvan.M.L.; Lara Morales H.; Barradas. A.; Chacon. L.; Guzman Saenz MA. v Marquez Flores C. (1991). Clomipramine actions on firing rate in septal nucleus of the rat are not related to anesthesia (urethane). *Bol. Estud. Med. Biol. Mex.* 39.. p.p. 3-6.

CONTRERAS. C.M.; Marvan. M.L.; Marquez. F.C.; Chacon. L.; Guzman-Saenz. M.A.; Barradas. A. v Lara. H. (1990). La Plasticidad del Sistema Nervioso y el Mecanismo de Accion de las Terapias Antidepresivas.. *Salud Mental.* Vol. 13. No. 1.. p.p. 39 - 48.

COTA. G. (1991). Canales para iones en las membranas neuronales.. *Ciencias.* Numero especial 5.. p.p. 10 - 22.

DaArmond. J.S.; Fusco. M.M. v Dewey. M.M. (1989). *Structure of the Human Brain: A Photographic Atlas.* Ed. Oxford University Press.. New York. p.p. 104 - 183.

DI-MICCO. J.A.; Abshire. V.M.; Hankins. K.D.; Sample. R. H.B. v Wible. J.H. (1986). Microinjection of GABA antagonists into posterior hypothalamus elevates heart rate in anesthetized rats.. *Neuropharmacology.* vol. 25. No. 9.. p.p. 1063 - 1066.

DE LA FUENTE. J.R. v Alarcon-Segovia. D. (1981). La depression expresada en el arte precolombino mexicano.. *Salud Mental.* Vol. 4. No. 4.. p.p. 30 - 33.

DE OLMOS. J.S. v Ingram. W.R. (1972). The Projections field of the stria terminalis in the rat brain. An experimental study.. *J. Comp. Neurol.* 146.. p.p. 303 - 334.

DE OLMOS. J.S.; Hay. H. v Heimp Lennart. (1978). The Afferent connections of the Main and the accessory Olfactory Bulb formations in the rat. An experimental HRP-Study.. *J. Comp. Neuro.* 181.. p.p. 213 - 244.

DIAZ. J.L. (1981). Avances y perspectivas en quimioterapia psiquiatrica.. *Gac. Med. Mex.* 117.. p.p. 183-187.

DIAZ. J.L. (1988). ¿Como actuan los farmacos antidepresivos?.. *Salud Mental.* Vol. 11.. No. 1.. p.p. 63 - 75.

DIAZ, J.L. (1989). La Psicodúmica. orígenes y perspectivas.. Salud Mental. Vol. 12. No. 2.. p.p. 1 - 6.

DOUGLAS, W.W. (1989). Histamina y 5-Hidroxitriptamina (Serotonina) y sus antagonistas.. En Goodman, L.S. y Gilman, G. A. (eds). Las Bases farmacológicas de la terapéutica.. Ed. Panamericana. Buenos Aires, Argentina. p.p. 577 - 604.

EVERETT, W.E. y Toman, J.E.P. (1959). Mode of action of rauwolfia alkaloids and motor activity.. En Masserman, J.J. (ed). Biological Psychiatry.. Vol. 1.. Ed. Grune and Stone.. New York.

EY, H.; Bernard, P. y Brisset, CH. (1986). Tratado de psiquiatría.. Ed. Masson., p.p. 224 - 255 y 1026 - 1031.

GUDELSKY, A.G.; Koenig, I.J. y Meltzer, Y.H. (1986). Thermoregulatory responses to serotonin (5-HT) receptor stimulation in the rat.. Neuropharmacology. vol. 25 (12).. p.p. 1307 - 1313.

GUEVARA-AGUILAR, R.; Solano-Flores, L.P.; Donatti-Aguilar, O.A. y Aguilar-Baturoni, H.U. (1982). Differential projections from locus coeruleus to olfactory bulb and olfactory tubercle. An HRP study.. Brain Res. Bull. 8 (6).. p.p. 711 - 719.

GUYTON, A.C. (1989). Tratado de Fisiología Médica.. Ed. Interamericana-McGraw-Hill. Mexico.. p.p. 574 - 694.

HAIGLER, H.J.; Cahill, L.F.; Crager, M.R. y Charles, E. (1987). Met-enkephalin, age and anatomy. A microiontophoretic study in the hippocampus.. Life Sciences 40 (2).. p.p. 203-213.

HEINZE, G.; Berlanga, C.; Junco, G.; Ontiveros, M. y Sosa, A.L. (1989). La Eficiencia antidepressiva y la tolerancia del moclobemide, un inhibidor reversible de la monoaminooxidasa.. Salud Mental. Vol. 2. No. 4.. p.p. 17 - 22.

HILL, R.G.; Morris, R. y Sofroniew, M.V. (1983). Naloxone reversible inhibition of the periaqueductal grey matter.. Pain. 15 (3).. p.p. 249 - 263.

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

HUANG, Y. H. (1979). Chronic desimpramine treatment increases activity of noradrenergic postsynaptic cells. *Life Science*, 25, p.p. 709 - 716.

ISSACSON, R.L. (1976). *The Limbic System*. Ed. Plenum Press. USA.

ISSACSON, R.L. (1982). *The Limbic System*. Ed. Plenum Press. USA.

IVERSEN, L.L. (1986). Química del cerebro. En *Scientific American*, (ed). *El Cerebro en acción*. Ed. Prensa Científica. Barcelona, España. p.p. 85 - 96.

JACOBOWITZ, D.M. (1982). Vías monoaminérgicas en el sistema nervioso central. En Lipton, M.A.; Di Mascio, A. y Killam, K.F. (eds). *Psicofarmacología. A los treinta años de progreso*. Espaxs. España. p.p. 159 - 170.

JACKSON, S.W. (1986). Historia de la melancolía y de la depresión. Desde los tiempos de Hipócrates a la época moderna. Ed. Turner. España.

JIANG, L.H. y Omura, Y. (1981). Effect of catecholamine-receptor antagonists on feeding-related neuronal activity in the central amygdaloid nucleus of the monkey. A microiontophoretic study. *J. Neurophysiology*, 60 (2), p.p. 536 - 548.

KANDEL, E.R. (1983). Nerve cell and behavior. En Kandel, E.R. y Schwartz, J.H. (ed). *Principles of Neural Science*. Ed. Elsevier/North-Holland. p.p. 14 - 23 y 63 - 90.

KARCZMAR, A.G. y Dun, N.J. (1982). Sinapsis colinérgicas. Consideraciones fisiológicas, farmacológicas y conductuales. En Lipton, M.A. ; Di Mascio, A. y Killam, K.F. (eds). *Psicofarmacología. A los treinta años de progreso*. Ed. Espaxs. España. p.p. 341 - 354.

KELLY, S.J. (1975). Microiontophoretic application of drugs onto single neurons. En Iversen, L.L.; Iversen D.S. y Snyder, H.S. (eds). *Handbook of Psychopharmacology*, Vol. 2. Ed. Plenum Press. New York. p.p. 29 - 67.

KESSLER, K.A. (1982). Antidepresivos tricíclicos. Mecanismos de acción y utilización clínica. En Lipton, M.A.; Di Mascio, A. y Killam, K.F. (eds). *Psicofarmacología. A los treinta años de progreso*. Ed. Espaxs. España. p.p. 1439-1454.

KEVETTER, G.A. y Winans, S.S., (1981). Connections of the corticomедial amygdala in the Golden Hamster. 1 Efferents of the "Vomeronasal Amygdala". J. Comp. Neurology. 197., p.p. 81 - 98.

KEVETTER, G.A. y Winans, S.S., (1981a). Connections of the corticomедial amygdala in the Golden Hamster. 11 Efferents of the "Olfactory Amygdala". J. Comp. Neurology. 197., p.p. 99 - 111.

KOESTER, J., (1983). Cell Biology of Potential (Part II). En Kandel, E.R. y Schwartz, J.H. (ed), Principles of Neural Science., Ed. Elsevier/North-Holland., p.p. 25 - 62.

KUHAR, M.J. (1982). Vias colinérgicas centrales. Aspectos fisiológicos y farmacológicos. En Lipton, M.A.; Di Mascio, A. y Killam, K.F. (eds.), Psicofarmacología. A los treinta años de progreso., Ed. Espaxs, España., p.p. 241 - 247.

LARA MORALES H., (1991). Interacción del receptor serotoninérgico con la vía catecolaminérgica septal en la prueba de nado forzado en la rata., Maestría en Psicobiología. Facultad de Psicología. UNAM.

LEON-PORTILLA., (1982). Vision de los vencidos. Relacion indigenas de la conquista., Ed. UNAM., México., p.p. 33 - 38.

LOPES DA SILVA, F. y Arnolds, D.E., (1978). Physiology of the hippocampus and related estructuras., Ann. Rev. Physiol. 40., p.p. 185 - 216.

LOPEZ, A., (1979). Anatomia funcional del sistema nervioso., Ed. Limusa, México., p.p. 89 - 110 y 563 - 590.

LOPEZ-AUSTIN, A., (1984). Cuerpo humano e ideología. La concepción de los antiguos mexicanos. Vol. 1., Ed. U.N.A.M., México., p.p. 197 - 251.

MAAS, J.W., (1982). Implicaciones clínicas de las diferencias farmacológicas entre los antidepresivos., En Lipton M.A.; Di Mascio, A. y Killam, K.F. (eds.), Psicofarmacología a los treinta años de progreso., Ed. Espaxs, España., p.p. 1066 - 1077.

MARQUEZ FLORES C. de J., (1988). Efectos diferenciales de la clorimipramina (antidepresivo tricíclico) y de la trazodona (antidepresivo atípico) sobre las conexiones rinencefálicas de la rata., Tesis de licenciatura. Facultad de

Psicología. UNAM.

MARQUEZ FLORES C. de J.. (1992). Acción de la lesión perinatal de los núcleos septales de la rata sobre la prueba de nado forzado en la etapa adulta. Efectos de dos tratamientos antidepressivos.. Tesis de Maestría en Psicobiología. Facultad de Psicología. UNAM.

MARVAN GARDUÑO M.L.. (1987). Efecto fisiológico sobre los núcleos septales de la rata bajo tratamiento crónico con tres terapias antidepressivas.. Tesis de Maestría en Psicobiología.. Facultad de Psicología. UNAM.

MARVAN GARDUÑO M. L.. (1990). Acción de diversos tratamientos antidepressivos sobre la actividad eléctrica de los núcleos septales de la rata.. Tesis de Doctorado en Ciencias Biomédicas.. Facultad de Medicina. UNAM. 1990.

MARVAN. M.L.; Alcalá. H.V.; Chacon. L. y Contreras. C.M.. (1988). El desarrollo de los conceptos biológicos sobre la depresión.. Bol. Estud. Med. Biol (Mex.). 36.. p.p. 61 - 64.

MARVAN. M. L.; Alcalá. H. V. y Contreras. C. M.. (1985). Interacción de la Inyección Aguda de Clorimpramina con la Lesión Amigdalina en la Rata.. En (Ed) XXVIII Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas.. Puebla. Puebla.

MARVAN. M.L.; Alcalá.H.V.; Mexicano. G. y Contreras. C.M.. (1987). Efectos de la aplicación crónica de tres terapias antidepressivas sobre los núcleos septales de la rata.. Bol. Estud. Med. Biol. Mex. 35.. p.p. 186.

MEIBACH, R.C. y Siegel, A.. (1977). Efferent connection of the hippocampal formation in the rat.. Brain Research, 124.. p.p. 197 - 224.

MEIBACH, R.C. y Siegel, A.. (1977). Efferent connection of the septal area in the rat. An analysis utilizing retrograde and anterograde transport methods.. Brain Res. 119.. p.p.1 - 20

MENDELS, J.. (1977). La depresión. Ed. Herder, España.

MENKES, D.B.; Aghajanian, G.K. y Gallager, D.W.. (1983). Chronic antidepressant treatment enhances agonist affinity of brain alpha-1 adrenoceptors.. Eur. J. Pharmacol. 87.. p.p. 35 - 41.

MILNER, T.A.: Loy, R. y Amaral, D.G., (1983). An Anatomical study of the development of the septo-hippocampal projection in the rat.. Dev. Brain Res. 8.. p.p. 343 - 371.

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

de-MONTIGNY, C., (1984). Electroconvulsive shock treatments enhance responsiveness of forebrain neurons to serotonin.. J. Pharmacol. Exp. Ther. 228 (1).. p.p. 230 - 234.

de-MONTIGNY, C. y Achajanian, G. (1978). Tricyclic antidepressants. long-term treatment increases responsivity of rat forebrain neurons to serotonin.. Science. Vol. 202.. p.p. 1303 - 1306.

MOWER, G.D. y Christen, W.G., (1989). Evidence for an enhanced role of GABA inhibition in visual cortical ocular dominance of cats reared with abnormal monocular experience.. Dev. Brain Research. 45 (2).. p.p. 211 - 218.

MURPHY, D.L., (1984). New contributions from basic science to understanding the effects of monoaminoxidase inhibiting antidepressants.. J. Clin. Psychiat. 47.. p.p. 37 - 43.

NAHMUD, E.V.; Finkielman, S.; Benarrosh, E.E. y Piroia, J.C., (1978). Angiotensin regulates release and synthesis of serotonin in brain.. Science. vol. 202 (8).. p.p. 1091 - 1093.

NAKAMURA, S., (1990). Antidepressants induce regeneration of catecholaminergic axon terminals in the rat cerebral cortex.. Neurosci Lett.. p.p. 64-68.

OLDS, J. y Milner, P., (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other of rat brain.. J. Comp. Physio. Psychol. 47.. p.p. 419 - 427.

OLDS, J. (1978). Centros de Placer.. En. Atkinson, R.C. (eds.). Psicología Contemporánea.. Ed. Herman Blume Ediciones. Espana.. p.p. 28 - 34.

PARE, C.M.D., (1985). The Present status of monoamineoxidase inhibitors.. Br. J. Psychiatry. 146.. p.p. 576 - 584.

PAXINOS, G. v Watson, CH. (1982). The Rat Brain. In stereotaxic coordinates.. Ed. Academic Press. New York.

PETIT, T.L.; LeBoutillier, J.C. v Markus, Ed.; Milgram NW. (1989). Synaptic structural plasticity following repetitive activation in the rat hippocampus. Exp Neurol. 105.. p.p. 72-79.

PICHOT, P. (1979). Hipocrates, Aristoteles, Galeno v la psiquiatria antigua.. Salud Mental. Vol. 2.. p.p. 21 - 27.

PICHOT, P. (1988). Manual Diagnostico y Estadistico de los Trastornos Mentales.. DSM III - R.. American Psychiatric Association.. Ed. Masson. Mexico.. p.p. 255 - 279.

PORSOLT, R. D.; Le Pichot, M. v Jaffre, M. (1977). Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments.. Nature. Vol. 266.. p.p. 730 - 732.

PORSOLT, R. D.; Anton, G.; Blauet, N. v Jaffre, M. (1978). Behavioral despair in rats: a new model sensitive to a antidepressant treatments.. Eur. J. Pharmacol. 47.. p.p. 379 - 391.

FRANZATELI, M.R.; Huang, Y.; Dollison, AM. v Stanley, M. (1989). Brainstem serotonergic hyperinnervation modifies behavioral supersensitivity to 5-hydroxytryptophan in the rat.. Develop. Brain Res. 50.. p.p. 89 - 99.

RICHELSON, E. (1984). The newer antidepressants, structures, pharmacokinetics, pharmacodynamics and proposed mechanisms of action.. Psychopharmacol. Bull. 20.. p.p. 213 - 223.

RICHELSON, E. v Peening, M. (1984). Blockade by antidepressants and related compounds of biogenic amine uptake into rat brain synaptosomes, most antidepressants selectively block norepinephrine uptake.. Eur. J. Pharmacol. 104.. p.p. 277 - 286.

ROSS, E.M. v Gilman, G.A. (1989). Farmacodinamia, Mecanismos de accion de las drogas v relacion entre concentracion y efecto de las mismas.. En Goodman, L.S. v Gilman, G.A. (eds). Las Bases farmacologicas de la terapeutica.. Ed. Panamericana, Buenos Aires.. p.p. 49 - 61.

SCHILKRAUT, J. S. (1965). The catecholamine hypothesis of affective disorders.. Am. J. Psychiatry. 122..

p.p. 509.

SCHWARTZ, J.H., (1983). Chemical Basis of Synaptic Transmission.. En Kandel, E.R. y Schwartz, J.H. (ed). Principles of Neural Science.. Ed. Elsevier/North-Holland.. p.p. 106 - 130.

SEGAL, M., (1976). 5-HT antagonists in rat hippocampus.. Brain Research. 103., p.p. 161 - 166.

SEGUNDO, P.J., (1984). Neurofisiología. Algunos supuestos y bases, recovecos e implicaciones.. Ed. U.N.A.M., Mexico,D.F.

SELIGMAN, M. E. P. y Maier, S. F., (1967). Failure to escape traumatic shock., J. Exp. Psychiatry. 122., p.p. 1-9.

SHIOSAKA, S.; Sakanaka, M.; Inigaki, S.; Senba, E; Hara, Y.; Takagi, H.; Kawai, Y. y Tohyama, M., (1983). Putative neurotransmitters in the amygdaloid complex with special reference to peptidergic pathway., En Emson, P.C. (ed). Chemical Neuroanatomy.. Ed. Raven Press. New York, USA., p.p. 359 - 389.

SOUBRIE, P.; Martin, P.; El Mestikawy, S. y Hamon, M., (1987). Delayed behavioral response to antidepressant drugs following selective damage to the hippocampal noradrenergic innervation in rat., Brain Research. 437., p.p. 323 - 331.

STAHL, S. M., (1984). Regulation of neurotransmitter receptors by desimipramine and other antidepressant drugs. the neurotransmitter receptor hypothesis of antidepressant action., J. Clin. Psychiatry. 45 (10).. p.p. 37 - 44.

STEVENS, C.F., (1986). La neurona., En Scientific American (ed), El Cerebro en acción., Ed. Prensa Científica, Barcelona, España., p.p. 25 -36.

STONE, T.W., (1985). Microiontophoresis and Pressure Ejection., Ed. John Wiley and Sons., Chischester.

SUGRUE, F.J. y Wang, R.Y., (1983). Do antidepressant possess a common mechanisms of action., Biochem. Pharmacol. 32., p.p. 1811 - 1817.

SUOMI, S.J.; Seaman, S.F.; Lewis, J.K.; Delizio, R.D. y McKinney, W.T., (1978). Effects of imipramine treatment on separation-induced social disorders in Rhesus monkeys.. Arch.

Gen. Psychiatry. 35., p.p. 321 - 325.

SUTHERLAND, R.J. v Rudv. J.W. (1989). Configural association theory. The rol of the hippocampal formation in learning, memory and amnesia.. Psychobiology, Vol. 17 (2), p.p. 129 - 144.

TAPIA, R. (1987). Las células de la Mente. Ed. Fondo de Cultura Económica. (Colección. La Ciencia en México). México., p.p. 108 - 113.

TYFFANY, P. B.; Mollenaver, S.; Piotnik, R y White, M. (1979). Olfactory Bullectomy: emotional, behavior and defensive responses in the rat.. Physiol. Behav. 22., p.p. 311 - 317.

URIARTE, V. (1988). Neuro-Psicofarmacología.. Ed. Trillas. México, D.F., p.p. 13 -36, 110 - 111 y 115.

WALAAS, J. (1983). The Hippocampus. En Enson, P.C. (ed). Chemical Neuroanatomy. Ed. Raven Press, New York, USA., p.p. 337 - 358.

WEINER, N. v Palmer-Taylor., (1989). Transmisión Neuro-Humoral. Los sistemas nerviosos autónomos v motor somático.. En Goodman, L.S. v Gilman, S. A. (eds). Las Bases farmacológicas de la terapéutica.. Ed. Panamericana. Buenos Aires, Argentina., p.p. 79 - 111.

WHITE, F.J. v Wang, R.Y., (1984). Pharmacological characterization of dopamine autoreceptors in the rat ventral tegmental area. Microdialytic studies.. J. Pharmacol. Exp. Ther. 231 (2), p.p. 275 -280.

YOKOTA, T.; Reeves, A.G. v McLean, P.D., (1970). Differential effects of septal and olfactory volleys on intracellular responses of hippocampal neurons in awake, sitting monkeys.. J. Neurol. Physiol. 33., p.p. 95 - 107.

ZERMENO, T.E., (1982). La Depresión: Modelo Clínico-experimentales y en su manejo terapéutico. Enseñanza e investigación en Psicología. Vol. VIII, No. 1 (15), p.p. 107 - 134.