



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE PSICOLOGIA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

"ESTUDIO DE LA RESPUESTA FARMACOLOGICA
EN NEURONAS DEL SISTEMA LIMBICO
DURANTE LA ADMINISTRACION INTRACISTERNAL
DE HORMONAS"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRIA EN PSICOBIOLOGIA

P R E S E N T A :

JOSE LUIS DIAZ MEZA

DIRECTOR: DR. CARLOS M. CONTRERAS P.

SINODAL: DRA. MARIA CORSI CABRERA
M en C ALFONSO SALGADO BENITEZ
DRA. DOLORES RODRIGUEZ ORTIZ
DRA. MATILDE VALENCIA FLORES

MEXICO, D. F.

FEBRERO DE 1995

FALLA DE ORIGEN



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.

En 1848 la cirugía del cerebro
era imposible, casi inconcebible,
hoy es parte de la vida cotidiana.

Aunque, aun no entendemos muchas
de las capacidades del cerebro,
damos por sentado que algún día
las entenderemos.

Es un órgano, más delicado y complicado,
sin duda, que un riñón o un músculo,
y más importante para nosotros.
Porque en cierto modo nos da nuestra identidad.

Pero aun así, es un órgano,
sigue siendo un profundo misterio,
una entidad funcional singular,
un concierto de electricidad y química,
y una estructura que lucha
por conocerse a si misma.

Dedico este trabajo...

**Con todo mi amor y agradecimientos a mis
padres Luis Díaz J. y Rosa Meza N.**

**A mis hermanas Claudia, Isela, Guadalupe y
Norma por el amor brindado.**

**A "Panchito" por este amor que me enseñó a
sentir.**

**A Juana, Lourdes, Jorge, Edgar y Yazmin por
su paciencia y cariño**

**A Irma Yolanda del Río P.; A Myriam Zepeda
G.; A Marcos Martínez D. y A Manuel Sánchez.
por su amistad, sus compañerismo y por ... el
silencio de la lucha.**

**A Ma. Luisa Marván G. y Verónica Alcalá H.
por sus enseñanzas, su entusiasmo, su amistad
y por... dejar las manos amalgamarlas con las
otras manos.**

**A Consuelo Arce O., Miguel Angel Guevara. y
Maricela H. por su amistad, su apoyo y por...
empuñar las llaves de la puerta.**

A Cynthia Silva M., Nora D. Vargas O. y Adriana A. Sandoval. P. por sus comentarios alentadores, su amistad, su confianza y por... trazar con paciencia la secuencia de lo que va naciendo.

A mis compañeros del Laboratorio, Horacio, Margarita, Dolores, Maribel, Alejandro, Alejandra, Erika, Ivan, Lucia y Miguel. por su compañerismo, su amistad y por... hacer la noche más certera.

A "Magda", Hilda y "Chio" por su apoyo administrativo para la realización del presente trabajo.

A Samuel Jurado por la ayuda prestada para la realización de este escrito.

A las señoras Ester, Yolanda, Elba, Flor, Teresa; a los señores Padilla, José, Luis, Manuel y Reyna por su interés en mi trabajo.

A "La Loca"; A "Un hermoso silencio"; A "Mis Niñas"; mis amigos; A mis maestros.

De igual forma un agradecimiento a la Dra. Dolores Rodríguez por sus comentarios y sus conocimientos compartidos.

Deseo dar mi más sincero agradecimiento al director de este trabajo, al Dr. Carlos M. Contreras P. por permitirme compartir sus enseñanzas, habilidades, actitudes y aptitudes ante la investigación y por su apoyo, paciencia y amistad, en lo humano... Para darle a la mirada un horizonte que sepa utilizar.

A todas las personas que de alguna forma hicieron posible la realización del presente trabajo. A todos muchas GRACIAS.

Finalmente un reconocimiento especial a los miembros del comité de tesis:

Director: Dr. CARLOS M. CONTRERAS P.

Dra. MARIA CORSI CABRERA.

Dra. DOLORES RODRIGUEZ ORTIZ.

Dra. MATILDE VALENCIA FLORES.

M en C ALFONSO SALGADO BENITEZ.

Este trabajo fue realizado en el Laboratorio de Neurofarmacología, Depto de Fisiología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM. e Instituto de Neuroetología, Universidad Veracruzana.

RESUMEN

La relación entre las hormonas con los neurotransmisores y su repercusión sobre la conducta es un tema de actualidad. Los neurotransmisores ejercen acciones sobre la liberación de las hormonas. No obstante, no se ha explorado completamente la relación inversa; es decir, las acciones de las hormonas sobre la excitabilidad de neuronas del sistema límbico. Por otro lado se ha identificado parcialmente la relación que existe entre el sistema serotoninérgico (5-HT) con la liberación de diversas hormonas y con los estados afectivos. Por lo menos en roedores se conoce que del complejo nuclear del rafe, surge un complejo sistema de fibras que proporciona la innervación 5-HT al resto del sistema nervioso central, teniendo como parte relevante al núcleo dorsal del rafe (NRD). De entre las estructuras innervadas por el rafe, destacan algunas del sistema límbico. Y dentro de estas últimas, otros autores han demostrado que en algunas de ellas es posible que ocurra el fenómeno de autoestimulación intracraneal. Los núcleos laterales del septum, son estructuras límbicas susceptibles del fenómeno de autoestimulación intracraneal y, en trabajos de nuestro grupo hemos demostrado que la tasa de disparo neuronal del núcleo septal lateral (NSL), se modifica por la administración de compuestos que tienen potencia antidepressiva en el humano.

La mayor parte de los estudios de las interacciones entre los sistemas hormonales y los neurotransmisores se han llevado a cabo en estructuras relacionadas sobre la misma liberación de las hormonas, pero pocas en estructuras relacionadas con la conducta emocional. Por lo tanto, el objetivo del presente trabajo consistió en determinar las acciones de la progesterona en el disparo de las neuronas del NSL identificadas por su relación con el NRD.

Se utilizaron ratas Wistar de peso promedio de 300 gr, anestesiadas con etilcarbámid, a las cuales se realizó el registro de la actividad multiunitaria en el NRD y el registro unitario extracelular del NSL. Se aplicó progesterona ($1\mu\text{g}/\mu\text{l}$) por vía intracisternal, disuelta en aceite vegetal a dosis acumulativas de 1, 3 y 5 μg . Los resultados fueron contrastados mediante la aplicación del vehículo (aceite vegetal) en dosis acumulativas de 1, 3 y 5 μl .

La progesterona produjo en ambos núcleos una disminución de la tasa de disparo neuronal del valor de la media menos dos cuerpos de la desviación estándar del control, es decir la progesterona produjo esencialmente fenómenos de disminución de la tasa de disparo. Sin embargo, solo se encontraron efectos directamente relacionados con la dosis para las neuronas del NRD, que no obstante la acción general inhibitoria, respondieron con aumento de la tasa de disparo. Además, se encontró un claro efecto del vehículo. En diversas ocasiones, los cambios fueron paralelos a los producidos por el aceite vegetal.

Los resultados globales en el sentido de que la hormona produce acciones inhibitorias, corroboran otras observaciones y podrían explicar casos de placidez prolongada como sucede en el embarazo, en donde ocurren niveles elevados de, entre otras hormonas, la progesterona. Las acciones sobre el NRD se explican de acuerdo a la identificación de los receptores de membrana a progesterona relacionados con el receptor GABA-A, ya que estos receptores coexisten en el sistema del rafe, junto con los receptores 5-HT y se ha identificado una interacción entre los dos neurotransmisores. De manera que la progesterona podría promover liberación de 5-HT, pero solamente en el rafe, lo que explicaría las acciones inhibitorias de la hormona.

INDICE

| | |
|--|----|
| RESUMEN | |
| INTRODUCCION | 1 |
| ACCION DE LOS TRATAMIENTO ANTIDEPRESIVOS FARMACOLOGICOS | 4 |
| RECEPTORES 5HT Y DEPRESION | 7 |
| CAMBIOS NEUROENDOCRINOS EN LA DEPRESION | 12 |
| DEPRESION Y SINDROME PREMENSTRUAL | 16 |
| OBJETIVO | 21 |
| HIPOTESIS | 21 |
| MATERIAL Y METODO | 22 |
| SUJETOS | 22 |
| CIRUGIA | 22 |
| REGISTRO DE LA ACTIVIDAD MULTIUNITARIA | 23 |
| REGISTRO DE LA ACTIVIDAD UNITARIA EXTRACELULAR | 24 |
| APLICACION INTRACISTERNAL DE SUSTANCIAS | 25 |
| CONTROL HISTOLOGICO | 25 |
| PROGRAMA EXPERIMENTAL | 25 |
| DISEÑO EXPERIMENTAL | 29 |
| ANALISIS ESTADISTICO | 29 |
| RESULTADOS | 31 |
| TOTAL DE REGISTROS | 31 |
| ACCION DEL VOLUMEN OLEOSO INYECTADO | 31 |
| ACCION DEL VEHICULO Y DE LA PROGESTERONA SOBRE LA TASA DE DISPARO | 32 |
| GRUPOS NEURONALES QUE RESPONDIERON CON DISMINUCION DE LA TASA DE DISPARO | 33 |

| | |
|---|----|
| GRUPOS NEURONALES QUE RESPONDIERON CON AUMENTO DE LA TASA DE DISPARO | 35 |
| COMPARACION PROGESTERONA VS VEHICULO | 39 |
| DISCUSION | 41 |
| CONCLUSIONES | 49 |
| APENDICE 1: MODELOS DE DEPRESION | 50 |
| APENDICE 2: NUCLEOS SEPTALES Y NUCLEOS DEL RAPE | 51 |
| APENDICE 3: SINDROME PREMENSTRUAL | 53 |
| APENDICE 4: SISTEMA HIPOTALAMO-HIPOFISISARIO | 57 |
| APENDICE 5: ACIDOS GRASOS. | 59 |
| BIBLIOGRAFIA. | 63 |

Hay hombres que luchan un día
y son buenos.

Hay otros que luchan un año
y son mejores.

Hay quienes luchan muchos años
y son muy buenos.

Pero hay los que luchan toda la vida:
esos son los indispensables

Bertolt Brecht

Quando un hombre tiene un conocimiento
incompleto de la verdad, cree saber
suficiente, pero cuando ha comprendido
totalmente la verdad, está seguro de
que algo le falta.

Anónimo

INTRODUCCION

Los trastornos afectivos, pertenecen a las alteraciones más frecuentes y mejor reseñadas a lo largo de la historia de la humanidad. De entre ellos, la depresión es clasificada dentro de los "Trastornos del Estado de Animo", en el DSM-III-R (Pichot, 1988) y se caracteriza por un abatimiento generalizado que afecta con mayor frecuencia al sexo femenino hacia la segunda o tercer década de la vida y que conlleva el riesgo de suicidio (Campillo y Caraveo, 1979; Calderón, 1987).

La depresión se clasifica de diversas formas pero la que mantiene una vigencia notable simplemente alude a dos grandes grupos: la depresión exógena y la depresión endógena (Abou-Saleh y Coppen, 1983; Calderón, 1987; Marván, et al. 1988).

La depresión exógena es una depresión neurótica cuyas características principales son ansiedad, con conservación de la realidad, sentimientos de frustración e inferioridad y es causada por factores externos; es decir, es posible encontrar alguna experiencia a la que se atribuya el estado depresivo. Sin embargo, el estado conductual difiere de modo claro con la tristeza en cuanto a la intensidad y duración del estado emocional de abatimiento. Los pacientes que presentan este tipo de depresión a menudo requieren tratamiento farmacológico.

En la depresión endógena o depresión mayor, los pacientes presentan un enlentecimiento de las funciones psicomotoras, insomnio y con frecuencia se establece la búsqueda de la muerte, como una alternativa de solución. Estos pacientes deben ser tratados inevitablemente con un tratamiento farmacológico de antidepresivos y en algunos casos, con terapia electroconvulsiva, principalmente en aquellos sujetos con intento de suicidio.

De esta manera puede observarse que en las formas de depresión las diferencias son sutiles. En cuanto a la sintomatología, se encuentran prácticamente todas las equivalencias, sin embargo, en un caso se encuentran causas al menos aparentes (*exógena*), en la segunda no las hay (*endógena*). Adicionalmente, hay diferencias con el individuo sano. En el mundo actual, cualquiera está sometido a presiones excesivas y continuas y, sin embargo, algunas personas son más sensibles que otras a reaccionar de un modo catastrófico ante las pérdidas que en otros representarían estados transitorios de tristeza. Para algunos otros ni siquiera es necesario que ocurran situaciones especiales. La depresión simplemente aparecerá.

Una de las hipótesis antiguas que tratan de explicar las causas de la depresión, se refiere a la disminución de los niveles de las áminas biógenas. Empero, esta hipótesis, es débil, ya que el origen de la depresión se atribuía a una simple disminución de los niveles circulantes de serotonina y noradrenalina. No obstante a partir del estudio de las acciones de los tratamientos

antidepresivos (TAD, terapias farmacológicas: antidepresivos, terapias No farmacológicas: privación de sueño y terapia electroconvulsiva) se ha establecido que la causa de la depresión se encuentra en procesos sinápticos más íntimos. Como sería el caso de alteraciones de la función de receptores membranales específicos, de los que destacan, en lo general los serotoninérgicos (5-HT) y en lo particular el subtipo 5-HT_{1A} (Verge, et al. 1985; Blier, et al. 1987; Kennett, et al. 1987; Peroutka, 1987; Cheetham, et al. 1990; Zemlan y Garver, 1990; Wieland y Lucki, 1990; Lesch, et al. 1990; Pandey, et al 1991; Contreras, et al. 1992).

Así, el mecanismo de acción de las diversas TAD es sólo parcialmente conocido, tal vez, porque estos estudios naturalmente tienen que ser realizados en animales de laboratorio. Sólo pocos estudios pueden realizarse con sujetos humanos y los datos obtenidos no son suficientes ya que, entre otros, se restringen a baterías psicológicas, electroencefalograma, captura de deoxiglucosa y medición de metabolitos de neurotransmisores en líquidos biológicos, como el cefalorraquídeo y la orina.

La limitante para realizar investigación en sujetos humanos ha obligado a crear los llamados modelos de depresión en animales de laboratorio y estudiar los procesos involucrados (Apéndice 1). Además estos modelos son útiles para estudiar las acciones de los TAD. Los animales son sometidos a pruebas sin solución, lo que ocasiona una serie de cambios conductuales que son revertidos por

la administración de TAD; pero con frecuencia el estudio involucra las acciones de los TAD sobre la actividad de redes neuronales.

Acciones de los Tratamientos Antidepresivos Farmacológicos

Uno de los aspectos más intrigantes de las acciones de los TAD farmacológicos es que se trata de un proceso lento: el deprimido ha de esperar varias semanas sin suspender el tratamiento para sentir las acciones terapéuticas. En este sentido, diversos estudios señalan que, en efecto, la actividad de redes neuronales, relacionadas con la conducta emocional, se modifica a lo largo de las primeras semanas de tratamiento (*Chacón, et al. 1991; Contreras, et al. 1992; 1993; Marván, et al. 1992; 1993A; 1993B; 1993C*), lo que coincide con cambios de la afinidad de los receptores pre y posinápticos (*Peroutka 1987; Lesch, et al. 1989; Pandey, et al. 1991; Contreras, et al. 1992; 1993; Marván, et al. 1992; 1993*).

Entre las hipótesis más socorridas en el pasado se suponía una simple disminución de los niveles de aminas biógenas para explicar la depresión (*Schilkraut, 1965*), de entre los datos que apoyan esta hipótesis el estudio de los niveles de metabolitos de neurotransmisores en el líquido cefalorraquídeo de deprimidos ha ilustrado que el metabolito de la 5-HT, el ácido-5-hidroxi-indol-acético (5-HIAA) se encuentra en concentraciones bajas en comparación con sujetos sanos (*Asberg, 1976*). Empero, este hallazgo

puede interpretarse de varias maneras. Si lo que se encuentra reducido es el metabolito del neurotransmisor, podría deberse a una reducción de la síntesis, pero también a un aumento de la tasa de degradación. Es decir, tanto a una disminución de su anabolismo como a un aumento de su catabolismo. De ser así, todo su metabolismo estaría disminuido, la consecuencia sería que entrarían en acción procesos plásticos de compensación que tendrían que ser buscados a nivel de redes neuronales, sus membranas y sus citoplasmas y en la capacidad de los receptores de membrana para fijarse a sus substratos o neurotransmisores.

Una hipótesis para tratar de explicar la acción de los fármacos antidepresivos, es que éstos ejercen sus efectos por medio de una desensibilización de los receptores de los neurotransmisores monoaminérgicos (*Stahl, 1984; Blier, et al. 1984; Curet, et al. 1988; De Montis, et al. 1990*). Por otro lado, diversos autores suponen que las acciones de los antidepresivos se ejercen sobre vías esencialmente monoaminérgicas, es decir las que involucran a la noradrenalina (NA) y a la 5-HT (*Hallberg, et al. 1981; Green, et al. 1983; Blier, et al. 1984; Contreras, et al. 1989; 1990A; De Montis, et al. 1990*). La consecuencia, sería un aumento de la sensibilidad de los receptores ubicados en las neuronas postsinápticas a la 5-HT (*Blier, 1988*) y/o a la NA (*Granville-Grossman, et al. 1966; Curet, et al. 1988*).

Además, se suponen interacciones entre sistemas de

neurotransmisores. Por ejemplo, se ha propuesto (*Sugrue, 1983*) que los antidepresivos inducen una hipersensibilidad del receptor α_1 -adrenérgico y del 5-HT y que hay una importante interacción entre neurotransmisores y sistemas moduladores, enfatizando que el funcionamiento del sistema monoaminérgico puede ser modificado por cambios surgidos en otros sistemas. Más adelante se comprobó (*Menargues y cols., 1990*) que el TAD prolongado produce una desensibilización del receptor α_2 -adrenérgico, y que existen ciertas analogías entre los agonistas β -adrenérgicos y los antidepresivos (*Frances, et al. 1987*). En efecto, el TAD produce a largo plazo desensibilización del receptor β -adrenérgico (*Banerjee, et al. 1977; Manier, et al. 1987; Maggie, et al. 1980*).

Los TAD actúan entonces modificando la sensibilidad de los receptores de un conjunto de estructuras del sistema nervioso central, principalmente las que conforman el sistema límbico. Se ha ilustrado que los receptores α - y β -adrenérgicos en los núcleos de la amígdala, juegan un papel importante en las acciones de la imipramina, desimipramina y amitriptilina (*Furguiele, et al. 1963; 1964; Horovitz, 1965; 1966; Duncan, et al. 1983; 1986; Araki, 1983; Kawashima, et al. 1987; Chacón-Gutiérrez, 1989*). Entretanto la clorimipramina administrada de manera crónica, incrementa la frecuencia de disparo de las neuronas del área septal, principalmente en el núcleo septal lateral (NSL) en su porción dorsal e intermedia (*Contreras, 1989; 1990*). De igual forma se ha reportado que la frecuencia de disparo de las células del hipocampo

se incrementa por la administración crónica de desimipramina (Huang, 1979; de Montigny y Aghajanian, 1978; de Montigny, 1984; Soubrie, et al. 1987). En consistencia, la inervación NA del hipocampo, representa un sitio exclusivo de acción de antidepresivos para disminuir los fracasos de escape en la prueba conductual de desesperanza aprendida (Soubrie, 1987).

Receptores 5-HT y Depresión

El desarrollo con éxito de nuevos fármacos agonistas y antagonistas selectivos a la 5-HT, permite clasificar y definir con precisión diversos tipos de receptores 5-HT en el SNC (Peroutka, 1980; 1987). Por medio de técnicas de radioligando, se ha demostrado la existencia de dos clases principales de receptores 5-HT, llamados 5-HT1 y 5-HT2. Recientemente, se han identificado e incluso clonado muchos más tipos de receptores 5-HT que se han denominado 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1C, 5-HT1D y 5-HT1E (Pedigo, et al. 1981; Pazos, et al. 1985; Peroutka, 1987; Herrick-Davis, et al. 1988; Leonhardt, et al. 1989); además, del receptor 5-HT3 (Kilpatrick, et al. 1987), y el 5-HT4 (Martin, 1990). Así mismo, se ha reportado la existencia de los receptores 5-HT6 y 5-HT7 (Branchek, et al. 1993).

También ha sido posible identificar la localización de los receptores 5-HT. Estos receptores se encuentran, en el sistema nervioso central, en la membrana neuronal, tanto pre- como

postsináptica. Por ejemplo, a los receptores 5-HT_{1A} se les encuentra ubicados en somas y dendritas de neuronas del núcleo del rafe dorsal (NRD), mientras que el receptor 5-HT_{1B} se ubica en las terminales presinápticas de la sustancia nigra, globo pálido, subiculum dorsal, núcleo pretectal de la oliva y colículo superior de la rata, pero este receptor no se identifica en el humano (Pazos, et al. 1985; Verge, et al. 1985; Peroutka, 1987; Zifa et al. 1992).

Entre los receptores 5-HT el subtipo 5-HT_{1A} participa de forma importante en las acciones de los TAD (Verge, et al. 1985; Blier, et al. 1987; Kennett, et al. 1987; Cheetham, et al. 1990; Zemlan y Garver, 1990; Wisland y Lucki, 1990). Un receptor seguramente relacionado funcionalmente con otros e involucrado en las acciones lentas de los TAD, de cuyo funcionamiento da lugar a cambios adaptativos de las redes neuronales (Chacón, et al. 1991; Contreras, et al. 1990; 1992A; 1993).

Algunas observaciones sugieren la participación de las vías hipocampo-septales en las acciones de los TAD, pero en interacción con el sistema 5-HT. 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).

Los efectos de la estimulación eléctrica a los núcleos del rafe aparecen con latencia de varios segundos en el cuerpo geniculado lateral (Kayama, et al. 1989). Además, la respuesta del hipocampo a la estimulación del rafe se ve aumentada después de dos semanas de tratamiento con TAD (De Montigny y Aghajanian 1978; Huang, 1979A; 1979B). Por otro lado, los TAD producen una disminución del disparo de las neuronas de los núcleos del rafe. Dicho efecto se desvanece conforme transcurren los efectos del TAD (Contreras, et al. 1990), todos ellos involucran procesos lentos (sobre los receptores presinápticos -subsensibilidad- y posinápticos -hipersensibilidad) en los que participa la 5-HT (de Montigny 1984; Lesch, et al. 1990; Contreras, et al. 1993C; 1993D).

El sistema 5-HT más relevante proviene del núcleo dorsal del rafe (NRD), el cual está ubicado por detrás del fascículo longitudinal medial, se extiende rostralmente hacia la sustancia gris central anterior en el mesencéfalo caudal y proyecta al núcleo medial amigdalino, bulbo olfatorio, septum e hipocampo, entre otras

estructuras límbicas (Shiosaka, et al. 1983). 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 la función del hipocampo se asocia con la memoria (Sutherland, 1989); el núcleo del rafe dorsal, proyecta hacia ambas estructuras (Lopes da Silva y Arnolds, 1978) (Figura 1). Por lo tanto, el septum y el hipocampo poseen inervación 5-HT (Apéndice 2). Los niveles más altos de 5-HT se encuentran en el NSL y núcleo septal triangular, a diferencia del núcleo septal fimbrial que contiene niveles bajos de 5-HT. 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 NA, mientras que el núcleo septal intermedio contiene el menor nivel de NA (Azmitia, et al. 1978; 1978A; Steinbusch, 1981).

Se ha reportado que la lesión amigdalina produce un aumento en la actividad septal (Chacón-Gutierrez, 1989; Contreras, et al. 1992). También se ha reportado que la aplicación aguda de algunos tratamientos farmacológicos y no farmacológicos produce un aumento de la frecuencia de descarga de las células del núcleo septal lateral (Alcalá-Herrera, 1988; Marván, 1987; 1990; Contreras, et al. 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 después de tres semanas de tratamiento; particularmente en aquellas células que reciben una influencia inhibitoria del hipocampo dorsal (Contreras et al. 1992; Marván, et al. 1992; 1993). Además, el electrochoque como otros TAD incrementan la sensibilidad de las células piramidales del hipocampo debido probablemente a una estimulación 5-HT, efecto que no es reproducido con otros fármacos que también bloquean la recaptura de 5-HT, pero no tienen potencia como TAD (de Montigny y Aghajanian, 1978; de Montigny, 1984).

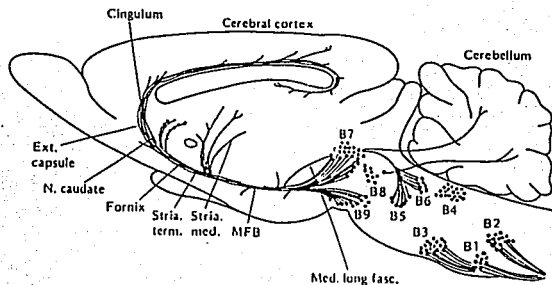


Figura 1. Esquema que ilustra la distribución de los somas y vías serotonérgicas del sistema nervioso central de la rata (Tomado de Cooper, et al 1991 p. 349).

Cambios Neuroendócrinos en la Depresión

A partir de las clásicas observaciones de Claude Bernard se acepta que el organismo funciona como un todo, con constantes ajustes que le permiten sobrevivir mediante un proceso llamado homeóstasis. Precisamente esa capacidad del sistema nervioso, citada varias veces, para establecer ajustes continuos en el funcionamiento de las redes neuronales es la que permite por ejemplo, los procesos de recuperación de funciones que se habían perdido. Pero, por otro lado, permite el establecimiento de las acciones de los TAD. En otro sentido, implica que una función alterada conlleva la alteración de otras. Por ejemplo, en el deprimido ocurre una mayor predisposición a las infecciones y a una mayor prevalencia de padecimientos neoplásicos (*Riley, 1981; Schleifer, et al. 1989*), así como cambios del sistema endócrino. Por ejemplo, durante largo tiempo se supuso que un marcador biológico de la depresión podría ser la supresión de secreción de cortisol inducida por la inyección de dexametasona (*Schlessner, et al. 1981; Agren, et al. 1986; Amsterdam, et al. 1987*). Normalmente, el cortisol se secreta de manera abundante después de la media noche. Es decir, su secreción muestra una ritmicidad ultradiana. La secreción de cortisol, se bloquea por la inyección de un corticoide sintético, la dexametasona. Y como se mencionó antes, algunos deprimidos carecen de esa respuesta. Estas observaciones hacen suponer que por lo menos en algunos deprimidos concurren alteraciones del sistema endócrino.

El sistema endócrino controla funciones metabólicas celulares y rige el transporte de sustancias a través de las membranas celulares. Algunas acciones hormonales pueden ser inmediatas, mientras que otras requieren varios días para manifestarse y la duración de los efectos hormonales puede ser días, semanas, meses o años (Netter, 1986; 1988; Stopa, et al. 1993). Las hormonas son moléculas sintetizadas y secretadas por diversas células especializadas. Para ejercer sus efectos en células blanco, deben circular por la sangre. Algunas hormonas, como la hormona estimulante de la tiroides, ejercen sus acciones sobre un sitio específico, mientras que otras actúan sobre varios tejidos, como ocurre con la insulina y las hormonas tiroideas (Netter, 1986, 1988).

Los órganos encargados de secretar las hormonas reciben el nombre de glándulas, de las que se identifican dos tipos. En las endócrinas, la liberación de la hormona ocurre hacia la sangre para ser transportada al sitio donde actúa. Mientras que las glándulas de secreción exócrinas, como las salivales, las lagrimales, las sudoríparas y el páncreas, liberan su contenido a su alrededor y es ahí donde establecen sus acciones.

La glándula endócrina principal es la hipófisis, la cual se divide en dos porciones: la adenohipófisis se origina a nivel embrionario, a partir de la bolsa de Rathke, una envaginación de la faringe, mientras que la neurohipófisis se forma a partir de una

extensión de la base del tercer ventrículo (Netter, 1986; 1988; Stopa, et al. 1993). La secreción de hormonas neurohipofisarias está regida por fibras nerviosas provenientes del hipotálamo, mientras que la secreción de la adenohipófisis se produce a través de varios péptidos sintetizados y liberados por el hipotálamo denominados factores de liberación o de inhibición hipotalámicos. Estas hormonas son conducidas a la adenohipófisis por el sistema porta hipotálamo-hipofisario que constituye una vía directa desde el cerebro a la adenohipófisis (Greenspan y Forsham, 1988).

Las neuronas 5-HT tienen un papel regulador en la secreción de ACTH, renina, vasopresina, oxitocina y endorfina y prolactina. La activación de receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1C} y/o 5-HT₂ estimula la secreción de ACTH y de β -endorfina. La activación de los receptores 5-HT_{1B} y/o 5-HT₂ incrementa la liberación de prolactina mientras que la activación del 5-HT₂ aumenta la secreción de renina y posiblemente la de oxitocina y vasopresina (Van Praag, 1982; Golden, et al. 1989).

Los estudios recientes sobre las propiedades de nuevos fármacos agonistas 5-HT han abierto opciones para el tratamiento de la hipertensión arterial, la migraña, la depresión y la ansiedad (Bonate, 1991) y el síndrome premenstrual (PMS). La irregularidad de la neurotransmisión de 5-HT se han relacionado con la depresión, la ansiedad y la ganancia excesiva de peso, por lo tanto los tratamientos farmacológicos agonistas de la función de la 5-HT,

tienen efectos benéficos sobre estos padecimientos (Wurtman, 1988). Inclusive la administración de fenfluramina, que es un liberador presináptico de 5-HT (Rowland y Carlton, 1986), durante la fase lútea de mujeres con PMS reduce los puntajes de depresión y el consumo elevado de carbohidratos y grasas (Brzezinsky, et al. 1990). La nortriptilina también es eficaz en el tratamiento del PMS (Rowland y Carlton, 1986; Brzezinsky, et al. 1990; Eriksson, et al. 1990; Harrison, et al. 1989); y el bloqueador más potente de recaptura de 5-HT que se conoce, la clorimipramina (Adell, et al. 1989; Hall y Ogren, 1981), administrada a dosis relativamente bajas por tiempos prolongados, produce un alivio casi total de la irritabilidad y la tristeza premenstruales en las mujeres en las que se descartó depresión y que se incluyeron en los estudios siguiendo los criterios de diagnóstico del DSM-III-R (Eriksson, et al. 1990). Es conveniente recalcar que los tratamientos del PMS que han tenido más éxito son aquellos en los que se utilizan fármacos que promueven la actividad 5-HT, lo que sugiere una participación particularmente importante de este neurotransmisor en el PMS.

Conviene recalcar que de entre los neurotransmisores, el que se ha logrado relacionar en forma más clara con la depresión y con las acciones de los tratamientos antidepresivos, es la 5-HT en lo general y el receptor 5-HT_{1A}, en lo particular. Por otro lado, mientras que algunos autores han identificado anomalías en el metabolismo de las aminas biógenas en las mujeres con PMS (Apéndice 3), el curso que siguen estos cambios no es paralelo al

desarrollo de los síntomas (Odink, et al. 1990). Sin embargo, se ha demostrado con técnicas de radioinmunoensayo, que las mujeres que padecen PMS, los niveles sanguíneos de 5-HT son inferiores durante la segunda mitad del ciclo menstrual respecto a sus controles (Rapkin, et al. 1987). Estas observaciones son de relevancia, ya que la 5-HT, estaría participando en la liberación de las hormonas gonadales, la acción de los TAD, en la depresión y en el PMS.

Lo anterior invita a estudiar las posibles relaciones entre los TAD, la acción 5-HT, las hormonas gonadales y la actividad neuronal de estructuras cuya participación en la conducta emocional y en las acciones de los antidepresivos, ya ha sido identificada. Tal es el caso de los núcleos del área septal y los principales sistemas 5-HT representada por los núcleos del rafe.

Depresión y Síndrome Premenstrual

Hasta hace poco tiempo los estudios del ciclo menstrual se enfocaban únicamente hacia la potencia de los estrógenos para producir proliferación endometrial y, a la de la progesterona para transformar ese epitelio endometrial en tejido glandular con propiedades secretoras. Sin embargo, en los estudios más recientes se ha demostrado que las fluctuaciones cíclicas de las hormonas gonadales femeninas se asocian con cambios del estado de ánimo. El primer estudio que relacionó el ciclo menstrual con los cambios en

la conducta fueron hechos por Benedek y Rubenstein en 1942 quienes estudiaron a quince pacientes y, concluyeron que durante la primera fase del ciclo menstrual las mujeres son más activas y reportan mayor sensación de bienestar. Cuando los niveles de progesterona empiezan a elevarse hay una conducta más introvertida, pasiva y receptiva. En el periodo premenstrual, cuando descienden los niveles hormonales puede presentarse irritabilidad, hostilidad, angustia, temores de mutilación y muerte, y rasgos de depresión (Velo, 1980).

En las mujeres que padecen PMS es frecuente encontrar una historia de episodios depresivos, trastorno depresivo mayor y, en general, trastornos afectivos (Price y Di Marzio, 1986). En un estudio longitudinal se logró demostrar que las mujeres con puntajes elevados en la escala de depresión del "Test Premenstrual Assessment Form" suelen presentar períodos de depresión mayor (Graze, et al. 1990); por lo cual, se ha sugerido que los síntomas premenstruales severos de naturaleza depresiva son la manifestación subyacente de un trastorno depresivo (Hallman, 1986). Algunos autores consideran que existe una relación estrecha entre la depresión y el PMS (Endicott, y Halbreich, 1988; Mc Millan, et al. 1989). Un número elevado de mujeres ingresan a las clínicas psiquiátricas durante los días que anteceden a la menstruación; a menudo los internamientos se deben a actitudes agresivas o impulsivas, así como a intentos de suicidio (Endicott y Halbreich, 1988). Otros autores (Marván et al. 1993) concluyen que el PMS

representa un episodio transitorio y recurrente de depresión ansiosa. Esta afirmación se apoya en los anteriormente expuesto: a) son variadas y abundantes las manifestaciones de trastorno afectivo que aparecen antes de la menstruación; b) estos cambios parecen seguir a la disminución de los niveles plasmáticos de hormonas esteroidales; c) aparecen súbitamente y desaparecen en un par de días.

En síntesis, ha habido un gran avance en el desarrollo de los modelos de depresión en animales de laboratorio y en la identificación de las acciones de las TAD. Por otro lado, se ha observado que los fármacos antidepresivos no ejercen su función en forma inmediata; en cambio, lo hacen a largo plazo, además no solo modifican los niveles disponibles de los neurotransmisores, sino que modifican de alguna forma la sensibilidad de los receptores presinápticos y postsinápticos de las neuronas. Y por último, se ha identificado que los antidepresivos ejercen su acción en determinadas estructuras y vías principalmente del sistema límbico.

No obstante, a pesar de que los neurotransmisores ejercen acciones sobre la liberación de las hormonas no se ha explorado completamente la posibilidad inversa, es decir, las acciones de las hormonas sobre la excitabilidad de neuronas del sistema límbico. Ya que la mayor parte de los estudios de las interacciones entre los sistemas hormonales y los neurotransmisores se han llevado a cabo en estructuras relacionadas sobre la misma liberación de las

hormonas -como el eje hipotálamo hipofisiario- pero escasamente en estructuras relacionadas con la conducta emocional.

Como era de esperarse, en los cambios del estado de ánimo convergen numerosos factores. Uno de ellos es el hormonal de donde se tiene quizá el mejor ejemplo en la placidez del embarazo, o en los cambios afectivos que caracterizan a la adolescencia. Además, en mujeres en edad fértil es frecuente observar fluctuaciones del estado de ánimo que coinciden con las variaciones de los niveles circulantes de las hormonas gonadales relacionadas con las funciones reproductivas. Sin embargo, a la fecha no se ha esclarecido completamente la o las acciones de las hormonas gonadales sobre la actividad de los circuitos neuronales encargados del procesamiento emocional, es decir, el sistema límbico.

Con base en la interacción funcional que existe entre las hormonas gonadales y los neurotransmisores (*Bedran-de-Castro, et al. 1990; Hernández, et al. 1991*) (Apéndice 4), se ha sugerido que algunos síntomas premenstruales pueden ser causados por la influencia de los esteroides sexuales sobre la actividad de la 5-HT (*Eriksson, et al. 1990*). La neurotransmisión 5-HT puede estar influida por cambios en las concentraciones sanguíneas de progesterona (*Sietnieks y Meyerson, 1982*), mientras que la administración de estrógenos sensibiliza a los receptores 5-HT₁ (*Biegon, et al. 1982*), entre otras estructuras límbicas, en los núcleos septales laterales, los cuales a su vez, están involucrados

en las acciones de algunos antidepresivos (Contreras, et al. 1989; 1990; 1991).

Por otro lado en estudios previos de nuestro grupo se ha demostrado que los efectos de los diversos TAD se encuentran asociados al sexo durante la ejecución de una prueba conductual (Lara-Morales, 1991; Márquez-Flores, 1992), así, la aplicación de 5 mg/kg/s.c de progesterona (P4) provocó cambios significativos en la prueba de nado forzado, reduciendo el periodo de inmovilidad en hembras; así mismo se ve reducida la actividad motora en campo abierto, tanto en machos como en hembras (Contreras, en prensa). Por otro lado, se ha encontrado una secreción de entre 1 y 5 mg diarios de P4 en hombres valores comparables a los observados en mujeres durante la fase folicular del ciclo, quién tiene una vida media de, aproximadamente, 5 minutos (Murad y Kuret, 1991). En nuestro laboratorio se realizó un estudio piloto, donde se aplicó P4 por vía intracisternal (a.- para evitar metabolismo de la P4 por el hígado, b.- acciones directas de la P4 sobre el sistema nervioso central), para determinar la curva dosis-respuesta, y se encontró que las dosis que provocan cambios en el NRD son 1µg, 3µg y 5µg; estos cambios consisten en un incremento en la tasa de disparo de la actividad multiunitaria, con una latencia, alrededor, de 2.5 min y una duración, de 1.5 min. En futuros proyectos se realizarán nuevas curvas dosis-respuesta.

Existen diferencias sexuales anatomofuncionales en las

estructuras hipotalámicas y algunas límbicas (Toran-Allerand, 1980; de Lacoste-Utamsing y Holloway, 1982; Simmerly, et al. 1984; Swaab y Fliers, 1985; Witelson, 1985; Larriva-Sahd y Gorski, 1987; Larriva-Sahd, 1989). Se ha demostrado que algunas estructuras del sistema límbico, como son los núcleos septales laterales de la rata, desempeñan un papel regulador en la emisión de la conducta sexual (Kondo. et al. 1990), mismos que, por otro lado, se encuentran involucrados en las acciones de las terapias antidepressivas (Alcalá-Herrera, 1988; Contreras, et al. 1989; 1990; 1990A; 1991; 1992A; 1993A; 1993B; Chacón, et al. 1991).

Objetivo

El objetivo del presente estudio consistió en determinar las acciones de la progesterona aplicada directamente al líquido cefaloraquídeo, sobre la actividad de una red neuronal caracterizada por la participación serotoninérgica; es decir, neuronas del NSL relacionadas anatómicamente con el NRD.

Hipótesis

La progesterona provocará modificaciones en la actividad multiunitaria del NRD, así como en la actividad unitaria del NSL.

AMIGO, COMPAÑERO

Amigo fuerte, compañero libre,
enseña a tus hermanos tu lucha,
tu fervor para llegar más allá,
de donde el tirano permite.

Amigo fuerte, compañero libre,
después de eternizar el futuro,
extiende tu mano a la distancia
volviendo tu triunfo en nuestro.

Amigo fuerte, compañero libre,
permite a la paloma llegar aquí,
que abra sus alas a una mañana
de paz para cada hombre.

Amigo fuerte, compañero libre,
a través del tiempo te felicitamos,
por una Nicaragua,proletario,
por una Nicaragua revolucionaria.

Martinez D.H.

MATERIAL Y METODOS

Sujetos:

Se utilizaron 50 ratas adultas, sexo masculino, de la cepa Wistar de 300-350 g de peso. Hasta antes del experimento, los animales se mantuvieron en un bioterio de estancia con agua y alimento *ad libitum* y con un ciclo luz-obscuridad de 12 por 12 horas.

Cirugía:

Se les administró etil-carbamida como anestésico (uretano: disuelto en solución salina estéril, 0.09% p/v; 100 mg/kg, i.p.), una vez anestesiado el animal se le fijó la cabeza en un aparato estereotáxico. Continuamente se vigilaron los movimientos de los animales y tan pronto como hubo cambios respiratorios o movimientos sugerentes de que la anestesia comenzaba a desvanecerse, se administró una dosis de entre el 10 y 20% de la dosis original de uretano, hasta lograr la inmovilidad total y la ausencia de respuesta a la estimulación sensorial. Se colocaron campos quirúrgicos y se procedió a rasurar la cabeza para realizar una incisión en la línea media que dejó expuesto el cráneo. Se procedió a desprender el periostio y a ubicar las suturas craneales (bregma y lambda) y se realizaron dos trépanos con un taladro dental, orientados estereotáxicamente (Paxinos y Watson 1982) al NRD (L= 0.0, Ap= -7.2, H= -3.5) y al NSL (L= 0.5 mm, AP= -0.3 mm, H= -3.0 a 5.0 mm). Se tomaron los siguientes puntos de referencia, la

sutura bregma para las coordenadas antero-posterior, la sutura parieto-parietal para la coordenada lateral y la superficie de la corteza cerebral para ubicar las coordenadas verticales (*Figura 2B*). Se practicó un tercer trépano en la sutura parieto-occipital, en línea recta a partir de la sutura central, justo arriba de la cisterna magna. En este sitio, se introdujo un tubo de polietileno (0.5 mm d.i) y se le fijó al hueso con acrílico dental (*Figura 2A y 2B*).

Registro de la actividad multiunitaria.

Se colocó un electrodo bipolar concéntrico de acero inoxidable (distancia entre puntas: 1 mm); aislado excepto en la punta (diámetro: de 50 μ M) para estimulación y registro del NRD. La verificación del sitio de colocación del electrodo en el NRD, se realizó por medio de la visualización de la actividad multiunitaria (*Figura 3D*) recabada durante el descenso del electrodo y por el cambio de la actividad neuronal ante 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 y se le fijó al cráneo con cemento acrílico dental. Los polos del electrodo se conectaron a un amplificador (Grass P511, Filtros: Frecuencias Bajas 300Hz, Frecuencias Altas: 3 KHZ), cuya salida se dirigió a una ventana, que emitía pulsos cuadrados de amplitud y duración fija. La salida del circuito de ventana se dirigió a un estimulador (Grass S88),

cuya salida alimentó en paralelo a un amplificador de audio y al puerto serial (RS232) de una PC (Figura 2A).

Registro unitario extracelular.

Se practicó un segundo trépano que permitió introducir una micropipeta de vidrio (resistencia: 6 M Ω ; diámetro de 4 μ M) para el registro unitario extracelular del NSL. Las micropipetas contenían NaCl (2M) como solución conductora. El descenso del electrodo se realizó por medio de un micromanipulador hidráulico.

Las ratas fueron colocadas en una caja faradizada. La localización de neuronas para el registro del NSL se realizó entre 3.00 y 5.00 mm por debajo de la superficie de la corteza cerebral. El electrodo se conectó a un preamplificador (DAGAN Co. Filtros: Bajas 300Hz; Altas:3KHz) cuya salida estaba conectada en paralelo a un osciloscopio y a un circuito amplificador de ventana. Los pulsos de la ventana activaban un estimulador (Grass S88) conectado en paralelo a un amplificador de audio y a la entrada serial (RS232) de una PC (Figura 2A).

En la computadora, una serie de programas elaborados *ex profeso* procesaron la actividad unitaria extracelular del NSL y la actividad multiunitaria del NRD (Figura 3A). Los registros fueron de una célula-un animal. La tasa de disparo se evaluó mediante el promedio de disparo \pm el error estándar cada 20 seg durante los 9 minutos del registro: dos minutos de control y siete después de

haber administrado la progesterona o el vehículo en la cisterna magna. Se realizaron curvas dosis respuesta, tanto de la actividad unitaria extracelular recibida del NSL, como de la actividad multiunitaria obtenida del NRD.

Aplicación intracisternal de sustancias

La aplicación de la hormona se realizó por medio de una micro-jeringa de 10 μ l (Hamilton), cuyo émbolo se desplazó con un micromanipulador mecánico (Stoelting Co.). Se aplicó progesterona (P4, Prolidon, CARNOT), en una concentración de 1 μ g/ μ l disuelta en aceite vegetal, a dosis acumulativa de 1, 3 y 5 μ g. Los resultados fueron contrastados mediante la aplicación del vehículo (aceite vegetal), en volumen de 1, 3 y 5 μ l.

Control histológico

Una vez finalizado el experimento, se marcó el sitio de registro de la actividad multinunitaria (Figura 3B y 3C), por medio de corriente directa (1 mA, 30 seg, cada polo); así como el sitio de colocación de la micropipeta para registro de la actividad unitaria extracelular (1 mA durante 3 min, cada polo). Los cerebros fueron perfundidos vía cardiaca con formaldehído al 20% y extraídos para la verificación posterior de las zonas de registro unitario (NSL) y multiunitario (NRD).

Programa experimental

El programa experimental constó de varias etapas. Al llegar

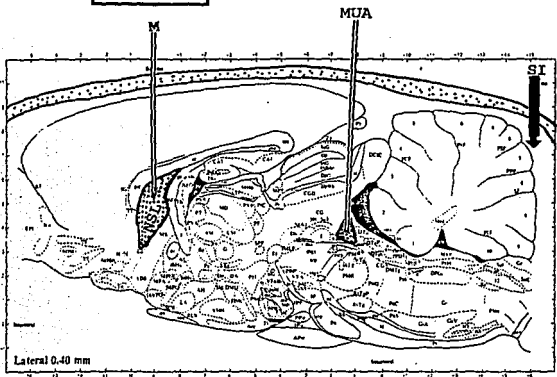
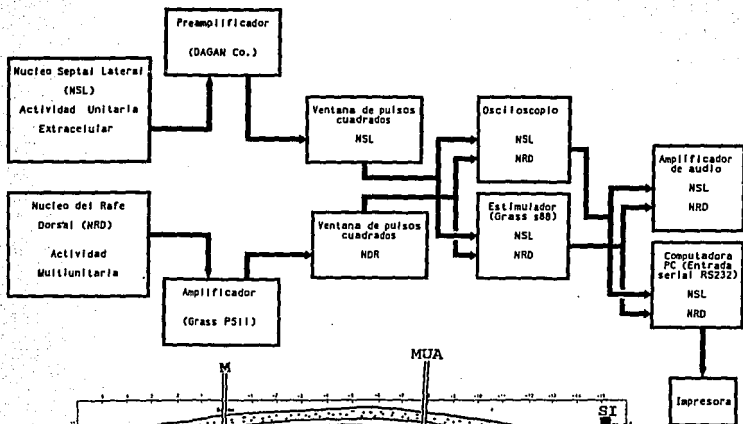


Figura 2: A: Diagrama del registro a través de amplificadores, osciloscopio y el análisis computacional de la actividad del NSL y del NRD. B: Esquema que ilustra la distribución de los electrodos de registro en el NSL y NRD y el sistema inyector en la cisterna magna, respectivamente (modificado de Paxinos y Watson 1982). NSL= Núcleo septal lateral, NRD= Núcleo del rafe dorsal, M= Micropipeta, MUA= Actividad multiunitaria, SI= Sistema inyector.

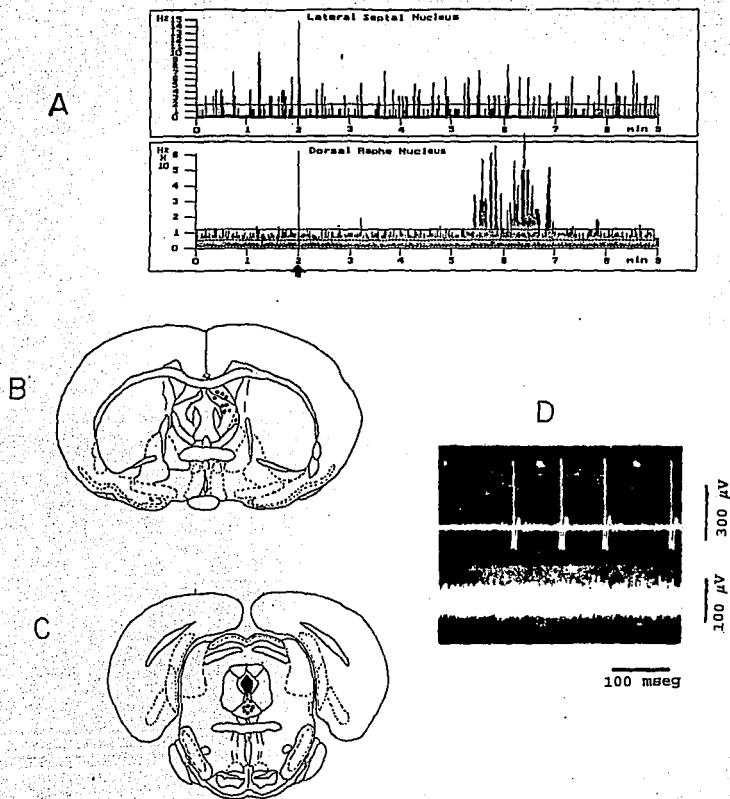


Figura 3: A: gráfica obtenida del programa computacional. B y C: Control histológico, sitios de registro (puntos negros) del NSL y NRD, respectivamente. D: Señal obtenida del osciloscopio, se muestra la actividad unitaria del NSL y la actividad multiunitaria del NRD.

al NSL se procedió a localizar una célula activa. Se dejó transcurrir el tiempo necesario para confirmar que no había cambios súbitos de la amplitud y/o de la frecuencia de disparo, lo que se interpretó como la estabilización del trazo. Entonces, se estimuló el NRD para determinar la presencia de conexión con el NSL; en caso negativo, se procedió a buscar otra célula que cumpliera este criterio. El criterio de conexión se juzgó como positivo cuando la estimulación eléctrica (0.3 Hz, 0.1 ms, 0.1 mAmp) del NRD provocó una salva de descargas en NSL, que generalmente apareció 10 msec después del estímulo. En esta etapa solamente se consideró la presencia de la salva, sin tomar en cuenta posdescargas.

Después de identificar la conexión NRD-NSL, se esperó de 3 a 5 min con el fin de que la frecuencia de disparo y la amplitud de trazo se estabilizaran. Verificada la estabilización se procedió al registro en la microcomputadora. El programa empleado captura simultáneamente la actividad unitaria y la Multiunitaria en bloques de 9 min. El primer bloque de 9 min se tomó en ausencia de maniobras experimentales. Los dos primeros minutos del segundo bloque se tomaron como línea control previa a la aplicación de sustancias. En este momento se suspendía el programa de captura, para aplicar la primera dosis del fármaco (1 μ g/8 seg) en la cisterna magna. La inyección fue seguida de la activación del programa, para 7 min de registro posterior a la inyección intracisternal. Una vez que el programa termina, la imagen que se captura se manda a una impresora LaserJet. Este procedimiento se

repetió para las otras dos dosis de progesterona o de vehículo.

Diseño experimental

Se formaron dos grupos de animales. Se evaluó el tipo de respuesta de las células del NSL y del NRD a la aplicación de la hormona. Se formaron dos grupos. El grupo al cual se le aplicó la progesterona y el grupo control que recibió el vehículo (aceite vegetal). Se definió como respuesta excitatoria o inhibitoria ante la aplicación intracisternal de progesterona, al cambio en la tasa de disparo hacia arriba o abajo, respectivamente, que rebasó el valor de la media \pm dos cuerpos de la desviación estándar obtenida en cada registro antes de aplicar cualquier sustancia a la cisterna magna. Dependiendo de este criterio se clasificaron los registros en respuesta excitatoria, inhibitoria, o nula.

Análisis estadístico

Se definió como respuesta excitatoria o inhibitoria, al cambio en la tasa de disparo hacia arriba o abajo, del valor de la media (\pm desviación estándar $\times 2$) obtenida antes de aplicar cualquier sustancia a la cisterna magna. Dependiendo de este criterio se clasificaron los registros en respuesta excitatoria, inhibitoria, o nula. Los cambios en la frecuencia de disparo se analizaron por medio de un análisis multivariado de varianza y la prueba de Wilcoxon. La prueba *post hoc* utilizada fue la de Tukey. El criterio de significancia sólo incluyó diferencias a $p < 0.05$ y los resultados se expresan como la media \pm error estándar.

Análisis multivariado de varianza empleado fue para grupos independientes de dos factores, con dosis (LB, 1 μ l, 3 μ l y 5 μ l) como un factor y el fármaco (progesterona y aceite) como el segundo factor; el análisis se realizó con el promedio de disparo de cada neurona tomando LB y la aplicación del fármaco.

que has soplado en mi oído desde que te conozco,
te perdono andar como tu andas,
tus zapatos de nube, cervezas
y cigarros, tus dientes y tu pelo.

Lo que no te perdono es haberme besado
con tanta devocia.

Tengo testigos un perro, la madrugada, el frío,
y eso si que no te lo perdono,
pues si lo perdono seguro que lo olvido.

La felicidad es el mayor logro
del hombre; es la respuesta de
su personalidad total a una
orientación productiva hacia si
mismo y hacia el mundo externo.

RESULTADOS

Total de registros

Se obtuvo un total de 33 pares de registros en los que el control histológico permitió verificar que el sitio de colocación del electrodo fueron el NSL y el NRD. Se eliminaron algunos registros debido a que la localización de la punta del electrodo no coincidió con el sitio anatómico elegido (n=10). Así, se lograron obtener 21 registros bajo la acción de progesterona y 12 con el vehículo.

Acción del volumen oleoso inyectado

La mayor parte de los efectos del volumen aplicado a la cisterna magna, se reflejaron como una disminución de la frecuencia de disparo neuronal. Al analizar el efecto del volumen de líquido inyectado (1, 3, 5 μ l), sin tomar en cuenta si la sustancia aplicada era hormona o vehículo (Tabla 1), se encontró que el 39.4% de las neuronas registradas en NSL aumentó la frecuencia de disparo, mientras que en casi la mitad de las neuronas NSL (45.5%) la respuesta consistió en una disminución de la frecuencia de disparo. En el 15.1% de los registros unitarios extracelulares, el volumen aplicado a la cisterna magna careció de efectos sobre la actividad neuronal del NSL.

De manera semejante, en los registros de la actividad multiunitaria del NRD, se encontró que los volúmenes aplicados

produjeron un aumento de la tasa de disparo en el 24.2% de los registros y el dominio de acciones atribuible al volumen inyectado apareció en una disminución de la tasa de disparo en el 48.5%. Finalmente, en el 27.3% no se encontraron acciones atribuibles al volumen oleoso inyectado a la cisterna magna sobre el disparo del NRD.

TABLA 1: Acción de volumen oleoso inyectado. Porcentajes del tipo de respuesta presentada ante la aplicación intracisternal del vehículo o de progesterona. En la mayor parte de los casos el volumen aplicado a la cisterna magna se relacionó con una disminución de la tasa de disparo neuronal. Abrev. NSL=núcleo septal lateral, NRD=núcleo del rafe dorsal.

| TIPO DE RESPUESTA | NSL | NRD |
|-------------------|-----------------|-----------------|
| EXCITACION | 39.4 (n=13) | 24.2% (n=8) |
| NO RESPUESTA | 15.1% (n=5) | 27.3% (n=9) |
| INHIBICION | 45.5% (n=15) | 48.5% (n=16) |
| total | 33 | 33 |

Acción del vehículo y de progesterona sobre la tasa de disparo

Al analizar los resultados acumulados (1 μ l + 3 μ l + 5 μ l) (Tabla 2), se encontró una clara acción del vehículo. En el NSL el vehículo produjo particularmente procesos de excitación; en cambio en el NRD, se repartieron por igual los procesos de excitación con los de inhibición. La progesterona provocó en general fenómenos de inhibición del disparo neuronal: más de la mitad de los registros obtenidos.

TABLA 2: Porcentajes de la respuesta presentada ante la aplicación i.c., del vehículo y de la progesterona. Abrev. NSL=núcleos septal lateral, NRD= núcleo del rafe dorsal.

| TIPO DE RESPUESTA | VEHICULO | | PROGESTERONA | |
|-------------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|
| | NSL | NRD | NSL | NRD |
| EXCITACION | 50.0% (n=6) | 41.7% (n=5) | 33.3% (n=7) | 14.3% (n=3) |
| NO RESPUESTA | 25.0% (n=3) | 16.6% (n=2) | 9.6% (n=2) | 33.3% (n=7) |
| INHIBICION | 25.0% (n=3) | 41.7% (n=5) | 57.1% (n=12) | 52.4% (n=11) |
| total | 12 | 12 | 21 | 21 |

En síntesis, en el NSL la acción dominante del vehículo consistió en fenómenos en los cuales la media de disparo después de la inyección intracisternal quedó por arriba del valor de la media más dos cuerpos de desviación estándar, de su registro control. Es decir, una franca acción excitatoria. En el NRD no hubo un dominio de acciones excitadoras o inhibitoras atribuibles al vehículo.

En contraste, la progesterona produjo en ambos núcleos una disminución de la tasa disparo neuronal del valor de la media menos dos cuerpos de desviación estándar del control. En otras palabras, la progesterona produjo esencialmente fenómenos de disminución de la tasa de disparo neuronal.

Grupos neuronales que respondieron con disminución de la tasa de disparo.

El vehículo provocó cambios significativos de la frecuencia de disparo de NSL al agrupar los registros en que disminuyó la tasa

neuronal de disparo ($F_{3,104} = 2.837, p < 0.04$). No obstante la significancia, es cuestionable algún significado biológico. La primera dosis intracisternal de vehículo ($1 \mu\text{l}$) produjo una disminución de la frecuencia de disparo del NSL ($0.5 \pm 0.03 \text{ Hz}$), con respecto a su control ($0.7 \pm 0.04 \text{ Hz}$). La segunda dosis ($3 \mu\text{l}$), se comportó de forma similar a la primera ($0.5 \text{ Hz} \pm 0.03$), así como la última dosis ($5 \mu\text{l}$) $0.6 \text{ Hz} (\pm 0.08)$ (Figura 4A).

De manera semejante las acciones inhibitoras de la progesterona no siguieron una relación dosis-respuesta, a pesar de haberse encontrado significancia estadística ($F_{3, 104} = 42.363, P < 0.001$). En los registros control del NSL las neuronas que se encontraban activas al descender el electrodo dispararon a una frecuencia de $1.1 \text{ Hz} (\pm 0.02)$. Esta frecuencia disminuyó discretamente a $1.0 \text{ Hz} (\pm 0.01)$ al administrar la primer dosis de progesterona. Con la segunda dosis ($3 \mu\text{g}$), la actividad unitaria disminuyó aun más ($0.8 \pm 0.03 \text{ Hz}$), pero se mantuvo con una oscilación no significativa ($0.7 \pm 0.03 \text{ Hz}$) al aplicar la dosis más alta de la hormona (Figura 5A).

Las neuronas del NRD que respondieron con disminución de la tasa de disparo neuronal ante la inyección del vehículo partieron de una frecuencia de $18.4 \text{ Hz} (\pm 0.3)$ y disminuyeron a $13.8 \text{ Hz} (\pm 0.1)$ con la primera dosis de vehículo. Esta frecuencia se mantuvo semejante ($13.3 \pm 0.1 \text{ Hz}$) con la segunda dosis y disminuyó ligeramente a $12.2 (\pm 0.2)$ con la tercera dosis de vehículo. El

resultado global fue significativo ($F_{3, 104} = 16.85, p < 0.001$). Sin embargo el efecto más relevante ocurrió únicamente a partir de la primera dosis y no hubo efectos adicionales al aumentar la dosis (Figura 4B).

Las neuronas del NRD mostraron una ténue pero existente relación dosis-respuesta ($F_{3, 104} = 25.41, p < 0.001$) bajo la acción de la progesterona. En el control dispararon a una frecuencia de 17.1 Hz (± 0.1) que bajo la acción de la primera dosis de progesterona disminuyó ligera, pero significativamente (15.5 ± 0.1 Hz). La segunda dosis acentuó esta acción (13.2 ± 0.1 Hz) y la última dosis disminuyó aun más la frecuencia de disparo (12.0 ± 0.09 Hz) (Figura 5B).

En síntesis para los grupos neuronales que respondieron con disminución de la tasa neuronal de disparo, sólo se encontraron acciones dependientes de la dosis para las neuronas del NRD bajo la acción de la progesterona.

Grupos neuronales que respondieron con aumento de la tasa de disparo.

En el NSL aun cuando se encontraron neuronas que aumentaron su tasa de disparo, esos efectos no siguieron una relación con la cantidad inyectada de vehículo. En el control se encontró una tasa de disparo de 0.3 Hz (± 0.02), la primera dosis aumentó significativamente la frecuencia de disparo 0.6 Hz (± 0.04), pero

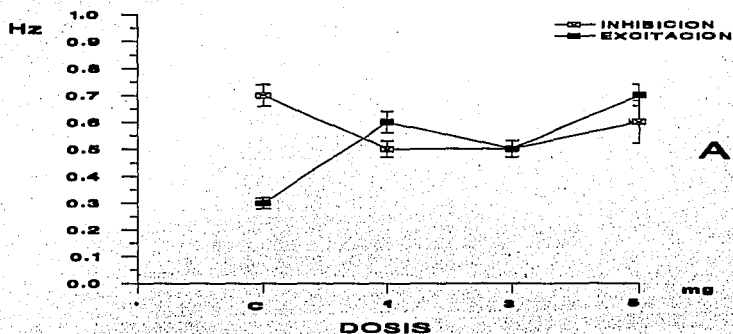
la segunda dosis ($0.5 \text{ Hz} \pm 0.03$) y la tercera ($0.7 \text{ Hz} \pm 0.04$), se mantuvieron al nivel del efecto producido por la primera dosis ($F_{3,104} = 31.29$, $p < 0.001$) (Figura 4A).

De manera semejante la progesterona provocó cambios excitatorios en el NSL solamente a partir de la primera dosis. En el control se encontró una frecuencia de disparo de $0.4 \text{ Hz} (\pm 0.01)$, que aumentó a $1.0 \text{ Hz} (\pm 0.03)$ con la primera dosis. La segunda dosis ($0.8 \pm 0.05 \text{ Hz}$) y la última dosis (0.9 ± 0.04) se comportaron como la primera, sin cambios adicionales relevantes ($F_{3,104} = 48.21$, $p < 0.001$) (Figura 5A).

Las neuronas del NRD que mostraron aumento de la tasa de disparo con el vehículo mostraron una relación dosis respuesta sutil, pero significativa ($F_{3, 104} = 95.953$, $p < 0.001$). En el registro control, se obtuvo una frecuencia promedio de $19.6 \text{ Hz} (\pm 0.2)$, que aumentó a $22.9 \text{ Hz} (\pm 0.1)$ con la primera dosis del vehículo. Con la dosis de $3 \mu\text{l}$ de aceite la frecuencia de disparo disminuyó ligeramente a $21.6 \text{ Hz} (\pm 0.1)$ y la dosis más alta ($5 \mu\text{l}$) provocó un aumento significativo ($p < 0.05$) de la tasa de disparo ($24.4 \pm 0.2 \text{ Hz}$) (Figura 4B).

Los cambios de la actividad multiunitaria registrada en el NRD en las neuronas que cumplieron el criterio de excitación bajo la acción de la progesterona fueron notables y significativos ($F_{3, 104} = 30.63$, $p < 0.001$). De una frecuencia de $18.9 \text{ Hz} (\pm 0.2)$ en el

ACEITE: ACTIVIDAD UNITARIA: NSL



ACEITE: MUA EN EL NRD

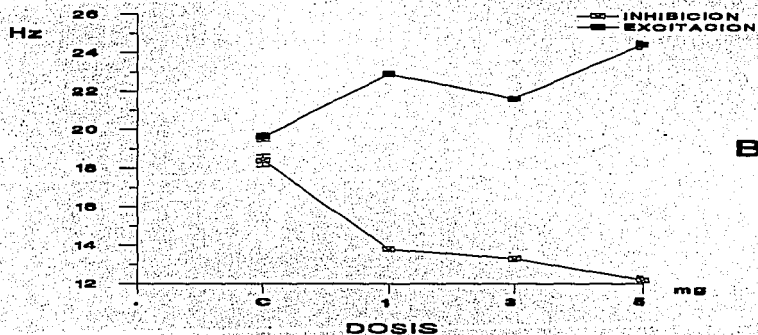


Figura 4: Acción del vehículo sobre la actividad de neuronas rafe-septales. Los datos están expresados en Hz y representan la media \pm el error estándar. NSL= Núcleo septal lateral, MUA= Actividad Multiunitaria NRD= Núcleo del rafe dorsal, mg= μ g

registro control, se pasó a 20.1 Hz (\pm 0.4) con la primer dosis, a 26.7 Hz (\pm 0.3) con la segunda y a 31.0 Hz (\pm 0.2) con la dosis más alta de progesterona (Figura 5B).

En resumen, solamente las neuronas del NRD respondieron siguiendo una relación dosis-respuesta, tanto con el vehículo como con la progesterona.

Comparación progesterona vs vehículo

La Figura 6 ilustra los cambios de la tasa de disparo tomando como valor cero, a la frecuencia de disparo en el registro control. Se encontraron efectos directamente relacionados con la dosis, para las neuronas del NSL que respondieron con aumento o con disminución de la frecuencia de disparo. Sin embargo, estos cambios fueron paralelos a los producidos por el aceite vegetal; en tanto, invalidados.

Caso semejante ocurrió para las neuronas del NRD que se inhibieron con las inyecciones intracisternales de progesterona; es decir, los cambios también fueron semejantes a los del vehículo.

En cambio, la progesterona provocó efectos directamente relacionados con la dosis, en las neuronas del NRD que respondieron con aumento de la tasa de disparo. Mientras que el aceite, no produjo cambio alguno relacionado con la dosis en este grupo de neuronas.

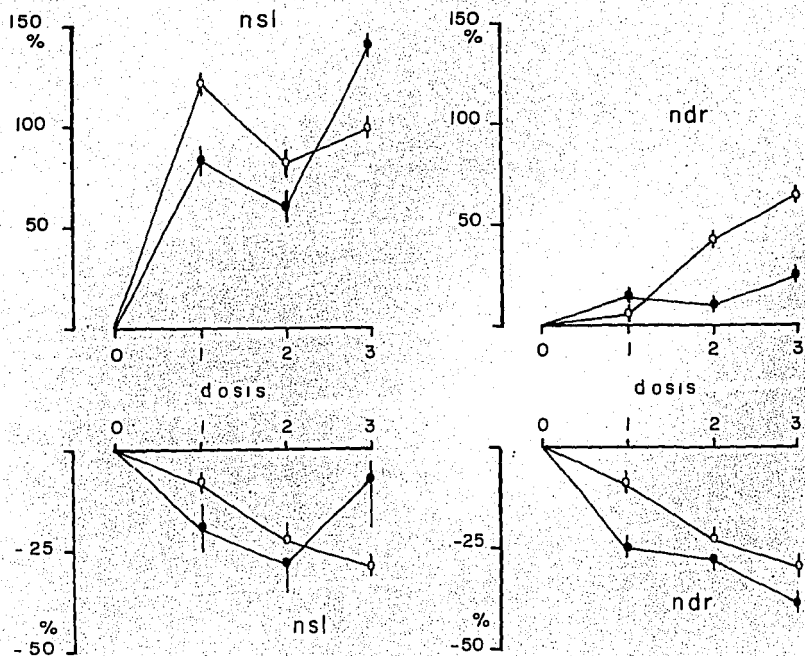


Figura 6: -o- = P4, -s- = Aceite. Cambios expresados en porcentajes, tomando como valor cero la frecuencia de disparo en el registro control. La progesterona provocó en general fenómenos de inhibición del disparo neuronal. Tanto en el NSL como en el NDR, ocurrieron cambios semejantes a los del vehículo. La progesterona provocó efectos directamente relacionados con la dosis, en las neuronas del NRD. NSL=Núcleo septal lateral, NDR= Núcleo del rafe dorsal, MUA= Actividad multiunitaria.

AQUI AHORA

Y si yo te dijera,
que realmente te conocí bien,
¿que podrías tú contestarme?
si tu estuvieras, aquí ahora, aquí ahora.

Sabiendo que tu probablemente te gustaría reír y dirías
que nosotros eramos un mundo aparte
si tú estuvieras, aquí ahora, aquí ahora.

Pero en cuanto a mí,
yo aún recuerdo como eras antes
y contengo las lágrimas, no más. te amo.

¿Y el tiempo en que nos conocimos?
bien, yo supongo que tu podrías decir que nosotros
eras muy duro,

No entiendo una cosa.
Pero nosotros podríamos siempre cantar.
¿Y la noche que lloramos?
porque no había una razón dejarlo,
para continuar todo en secreto,
nunca entendí una palabra,
pero tú estabas siempre aquí con una sonrisa.

Y si yo te dijera que realmente te amé,
estaría agradecida de que vinieras conmigo,
que tú estuvieras aquí ahora,
para que estuvieras en mi canción,
aquí ahora.

Paul McCartney

DISCUSION

Para poder validar los resultados expuestos, es necesario tomar en cuenta solamente aquellas acciones de la progesterona que no fueron paralelas a las del vehículo. Por lo tanto surgen la siguiente conclusión: predominan las neuronas tanto del NSL como del NRD que responden de forma inhibitoria a la administración de progesterona intracisternal. Sin embargo, solo se encontraron efectos directamente relacionados con la dosis para las neuronas del NRD que respondieron con aumento de la tasa de disparo ante la inyección intracisternal de progesterona. Además, se encontró un claro efecto del vehículo.

La progesterona produce fenómenos esencialmente inhibitorios sobre la tasa de disparo neural de NRD y NSL. En general, se acepta que las acciones de esta hormona son de tipo inhibitorio y que se establecen mediante dos procesos (Lan, et al. 1990; Borden, et al., 1990). Estos procesos responden a sistemas de receptores ubicados en distintas partes de las neuronas y al parecer los tiempos para la expresión de sus acciones, son distintos. Desde hace largo tiempo se conoce de la existencia de receptores intracelulares a la progesterona, cuya activación se establece de manera lenta, ya que las acciones están mediadas por procesos que involucran la fosforilación de proteínas y, evidentemente segundos mensajeros. Las acciones inmediatas de la hormona están mediados por el receptor GABA-A, ligado al ionóforo de cloro. Por lo tanto, su

activación produce fenómenos inhibitorios que se establecen tan pronto es activado el receptor.

La progesterona ha sido considerada un neuromodulador. Se ha demostrado una estrecha relación entre las hormonas con los diferentes sistemas de neurotransmisores (Biegon, et al. 1982; Sietnieks y Meyerson, 1980; 1982; Bristow, et al. 1986; Heal, et al. 1988; Etgen, et al. 1989; Van-de-Kar, 1991; Meyer, et al. 1992).

También las acciones de la otra hormona esteroideal gonadal, el estradiol, son conocidas. Los estrógenos promueven la producción de receptores 5-HT_{1A} en estructuras como el septum lateral, el hipotálamo anterior y el área preóptica, entre otras (Biegon, et al. 1982). El estradiol y la progesterona influyen sobre los procesos serotoninérgicos (Biegon, 1982; Sietnieks y Meyerson, 1980; 1982); en efecto, la administración de estrógenos sensibiliza a los receptores 5HT_{1A} del NSL, los cuales como se mencionó anteriormente, se encuentran involucrados en algunas acciones de las TAD (Biegon, et al. 1982; Alcalá-Herrera, 1988; Contreras, et al. 1989; 1990; 1990A; 1991; 1992A; 1993A; 1993B; Chacón, et al. 1991; Marvan, et al. 1992), lo cual implica una interacción entre el funcionamiento del receptor 5-HT_{1A} y los agentes esteroidales. Pero además, la serotonina está implicada en algunos cambios del estado afectivo que en ocasiones acompañan al período premenstrual. En efecto, los niveles sanguíneos de 5-HT son inferiores durante la

fase lútea en mujeres que padecen PMS (Rapkin, et al. 1987), por lo cual los esteroides sexuales podrían influir sobre los trastornos premenstruales, al modificar la neurotransmisión de 5-HT (Sietnieks y Meyerson, 1982; Biegon, et al. 1982).

El los núcleos del rafe se establece una complicada interacción entre sistemas de neurotransmisores. En estos núcleos coexisten terminales, como se ha mencionado repetidamente de tipo 5-HT, pero también se encuentran terminales GABAérgicas (Nishikawa y Scatton, 1985; Leranath y Frotscher, 1989; Semba, et al. 1989). Uno de los receptores identificados para la progesterona, es el GABA-A (Lan, et al. 1990; Borden, et al. 1990). En este caso particular, la acción de la progesterona se podría establecer sobre el receptor GABAérgico del NRD, lo que podría "liberar" las acciones locales del receptor 5-HT. En este caso serían de esperarse fenómenos de activación local. Estas observaciones apoyan la idea de que la progesterona pudiese interactuar con el sistema 5-HT para establecer sus acciones en la conducta, lo cual se ve reforzado por el hecho de que en el presente estudio, el único caso en que la progesterona produjo efectos directamente relacionados con la dosis fue, sobre el NRD. Ahora bien, estas acciones fueron especialmente evidentes sobre fenómenos excitatorios. Pero si se toma en cuenta que las acciones de la 5-HT son predominantemente inhibitorios, entonces un aumento de la tasa de disparo de las neuronas del NRD, produciría un aumento de la liberación de 5-HT, con el consecuente dominio de acciones

inhibitorias sobre los sistemas conectados con el rafe, como es el caso de las estructuras del sistema límbico.

Con frecuencia, al administrar psicofármacos, se altera la secreción de hormonas hipofisarias; tal es el caso, de por lo menos los neurolépticos, los antihipertensivos y los antidepresivos (Greenspan, 1988; Jubiz, 1988). A la inversa también ocurren interacciones, es decir, diversos agentes modifican las acciones de los antidepresivos. Tal es el caso de los bloqueadores β -adrenérgicos que pueden producir depresión por sí mismos y antagonizar los efectos de los antidepresivos.

La progesterona aumenta el recambio de 5-HT (Ladisich et al., 1977), lo que podría explicar algunos cambios conductuales asociados a la intervención tanto de la hormona como del neurotransmisor. En otro estudio (Mani et al. 1994) se demostró que los agonistas de los receptores dopaminérgicos-1 (D-1) mimetizan las acciones de la progesterona. Luego entonces, es de esperarse que los receptores a hormonas esteroidales se encuentren ubicados de manera peculiar en el cerebro, lo cual explicaría las acciones de la hormona cuando es aplicada directamente a la cisterna magna, como es el caso del NRD.

No se encontraron efectos dosis-respuesta de la progesterona sobre la tasa de disparo neuronal en el NSL, lo que podría explicarse por que la administración de la hormona se realizó

directamente al líquido cefalorraquídeo, lo cual evita el metabolismo de la progesterona por el hígado. Este aspecto es relevante por que los metabolitos secundarios de la progesterona suelen ser más activos que la misma hormona; además debe tomarse en cuenta que la administración de la progesterona se realizó en machos y en forma aguda. En otro protocolo, sería conveniente explorar las acciones de la hormona en hembras gonadectomizadas y comparar las acciones con las de la administración prolongada de progesterona.

De esta manera, es de suponerse una interacción entre varios procesos: las hormonas no solamente participarían en la conducta sexual, también lo hacen sobre otros aspectos de la conducta como lo es el estado de ánimo. En este sentido, todos los antidepresivos convergen en el receptor 5-HT_{1A} para producir sus acciones (Peroutka, 19987; Zemlan y Garver, 1990; Sotelo, et al. 1990; Lesch, et al. 1990; Pandey et al. 1991; Nowak et al. 1991; Lund, et al. 1992) y al menos el electrochoque modifica la sensibilidad del receptor D-1 (De Montis et al. 1990). El enlace anatómico ya está establecido. El núcleo del rafe dorsal, bien identificado por su participación 5-HT, envía fibras al núcleo acumbens, a la corteza prefrontal medial y al septum lateral, pero estas vías son dopaminérgicas (Stratford et al. 1990), lo que podría relacionarse con el hallazgo reciente de los receptores D-3 y D-4, que al ubicarse sobre todo en el sistema mesolímbico, abren alternativas para explicar algunos trastornos ideo-afectivos (Taubes et al.

1994). Aunque faltaría el eslabón de las interacciones hormonales. Nuevamente, en nuestros resultados la única acción dosis-respuesta apareció al administrar la progesterona por vía intracisternal, cuando se registró el NRD, en las cuales se produjo un aumento de la frecuencia de disparo. Es decir, la progesterona produjo efectos activadores sobre este núcleo. De ser así, se estaría promoviendo también una mayor actividad 5-HT en conjunto con la dopaminérgica, lo que a nivel del sistema mesolímbico podría en su conjunto influir sobre el estado de ánimo.

En mujeres que padecen depresión posparto, se ha observado que esta entidad aparece después de cinco días del parto y que aquellas mujeres que la presentan tienen niveles más elevados de progesterona que las que no tienen esta complicación (Harris et al. 1994), lo que podría interpretarse como un síndrome de abstinencia a la hormona y señala un cierto papel de la progesterona como ansiolítico endógeno, suposición que se ve apoyada por observaciones en animales de laboratorio (Gallo et al. 1993; Leret et al. 1994) y que de acuerdo con nuestros resultados podría tener su origen en la propiedad de la progesterona para aumentar la tasa de disparo del NRD. Sin embargo, las acciones sobre el NSL aparecieron solamente con la primera dosis de progesterona, pero sin acciones dosis respuesta. Aun así, en los casos en que apareció aumento de la tasa de disparo neuronal en el NSL bajo la acción de la hormona, se antoja una cierta semejanza con las acciones de los antidepresivos sobre estos núcleos, precisamente un aumento de la

tasa de disparo neuronal. Desafortunadamente, los datos obtenidos no permiten concluir esta posibilidad, para la que habría que diseñar otro tipo de experimento en el que la hormona se aplicara por microiontoforésis directamente a las neuronas del NSL, comparando las acciones con las de diversos tipos de antidepresivos aplicados de manera semejante.

Es indiscutible una acción farmacológica del vehículo. En la mayor parte de los estudios farmacológicos de las hormonas esteroidales se utiliza aceite de maíz (*apéndice 5*) y en ocasiones aceite de sésamo. Sin embargo, no son precisamente vehículos inertes. De hecho tienen propiedades farmacológicas.

El aceite de maíz, es una mezcla de ácidos poliinsaturados, de entre los que destacan el ácido linoléico y el araquidónico, aunque metabólicamente el primero puede dar origen al segundo. Las acciones del ácido araquidónico son de gran relevancia, por el hecho de que es el precursor inmediato de tres grupos de compuestos de acción fisiológica. Los tromboxanos, participan entre otras funciones en la coagulación; los leucotrienos, en la respuesta inmunológica; y, las prostaglandinas tienen una amplia gama de acciones sobre el organismo. No es desdeñable la hipótesis de que algunos derivados de los ácidos poli-insaturados tengan acciones directas sobre el sistema nervioso central.

La progesterona más bien parece tener acciones antagónicas a

las de las prostaglandinas (Zou et al. 1993) y las prostaglandinas, a su vez, no tienen acción sobre la biosíntesis de progesterona (Fisch et al. 1994); es más sus acciones son ajenas a las de los leucotrienos (Leslie et al. 1994; Watanave et al. 1994).

En cambio, el ácido araquidónico, tiene efectos *per se*. Este ácido puede modular las acciones de algunas hormonas y de algunos péptidos vasoactivos (Reyes et al. 1993), sus acciones requieren de magnesio y actúa sobre la proteína cinasa C (Weis et al. 1993) y, por último, participa en la acumulación de calcio voltaje-dependiente, previa a la excitación, al menos en las fibras musgosas del hipocampo (Damron et al. 1993). Luego entonces, de acuerdo a nuestros resultados podríamos sugerir que el ácido araquidónico parece compartir algunas de las acciones de la progesterona, en cuanto toca a procesos inhibidores de la actividad neuronal.

Conclusiones

1) Se encontró un predominio de acciones inhibitoras de la frecuencia de disparo de neuronas del NRD y NSL bajo la acción de la progesterona. Sin embargo tales efectos no siguieron un efecto dosis-respuesta.

2) La progesterona produjo un efecto dosis-respuesta solamente en el NRD, aumentando su frecuencia de disparo a medida que la dosis fue en aumento.

3) El vehículo provocó cambios parecidos a los de la progesterona, lo que podría explicarse por el contenido de ácido araquidónico.

4) Los cambios observados pueden ser debidos a acciones de la progesterona sobre el sistema GABAérgico del NRD, lo que podría promover liberación de 5-HT y, en consecuencia, fenómenos generalizados de inhibición neuronal.

UN RUIDO

DE REPENTE ha entrado a la casa un ruido y ha roto el minucioso y acompasado análisis del silencio que tejía el insomnio con paciencia ejemplar.

Un inocente ruido.
Pero uno cómo va a saber que es inocente se ubica sólido en una peligrosa cercanía que separa sólo una puerta que se vuelve su cómplice y comienza a devorar el silencio hasta hacerse corpóreo.

Allí está el ruido ya ingente y no sabe uno que irá a pasar.

Me levanto y me acerco a la puerta.
No me atrevo a encender la luz.
Contengo el aliento para que el ruido no me escuche,
contengo el sudor para que no me sienta,
suspendo hasta donde es posible el golpeteo interno.

Los pocos ruidos lejanos nada pueden contra el ruido de marras que me aterra.

Siento un escalofrío: el repentino canto del gallo en otra dimensión estalla. O sea que hay otro mundo.

Tomo entonces valor, no sé de dónde, y abro la puerta.
Desaparece el pobre ruido que tenía en suspenso el transcurrir oscuro de la noche.

Me regreso a la cama, abrazo a mi mujer y comienzo de nuevo con mi trama.

ALEJANDRO AURA

Apéndice 1.

Modelos de depresión

Las hipótesis planteadas para explicar el mecanismo de acción de los fármacos antidepressivos han sido estudiadas empleando modelos de depresión en animales de laboratorio, debido a que es éticamente imposible indagarlas sobre sujetos humanos. Luego entonces, el objetivo de un modelo animal de depresión es el de reproducir el estado conductual de abatimiento que caracteriza a esta patología, por un lado y, poder ensayar la potencia de nuevos TAD. Por lo tanto, un buen modelo debe producir el cese de la lucha por la sobrevivencia evaluada de varias formas y este cambio conductual se debe revertir por TAD cuya potencia ya es conocida. Algunos de los modelos de depresión asociados con métodos de investigación bioquímica y electrofisiológica, son:

1.- Modelo de Reserpina: El cual produce un descenso en los niveles de 5-HT, NA y dopamina (DA) y que permitió durante mucho tiempo abundar sobre la hipótesis aminérgica de la depresión.

2.- Lesión del bulbo olfatorio: La extirpación del bulbo olfatorio produce una privación sensorial relevante para la rata, ya que se trata de un animal principalmente olfativo. La consecuencia es un abatimiento conductual.

3.- Desesperanza aprendida: En la cual el animal se somete a una situación estresante incontrolable e inevitable (choques en las extremidades). Posteriormente es sometido a la evitación de un estímulo aversivo, los animales muestran un retardo en el aprendizaje o simplemente no intentan aprender a evitar la situación aversiva.

4.- Prueba de Nado Forzado: La cual consiste en introducir repetidamente a una rata a un recipiente con agua, se evalúan los períodos de inmovilidad en los cuales la rata deja de buscar un escape a la situación. Esta prueba es generalmente aceptada para evaluar y comparar la potencia de tratamientos supuestos antidepressivos.

5.- Modelos de Separación en Monos: Cuando las crías son separadas de sus madres, presentan conductas muy semejantes a la depresión de infantes humanos.

DORMID TRANQUILOS

Dormid tranquilos hermanitos míos,
dormid tranquilos, padres algo viejos,
porque el hijo mayor vela en su cuarto
sobre la casa y el reposo vuestro.

Estoy despierto y escuchando todos
los ruidos de la noche y del silencio:
el suave respiro de los dormidos,
algunos que se da vuelta en el lecho,
una media palabra de aquel otro
que sueña en alta voz; el pequeñuelo
que se despierta siempre a media noche,
y la tos del hermano que esta enfermo.

Hay que educar a los hermanos chicos,
y asegurarnos días bien serenos
para la ancianidad. ¡Oh padre y madre,
dormid tranquilos que yo estoy despierto!

Baldomero Fernández Moreno

Te perdono el montón de palabras

Apéndice 2.

Núcleo septales y Núcleos del Rafe

Algunas fibras que parten del septum proyectan al hipocampo formando la estria terminal longitudinal encajada en el indusium griseum (Barr y Kierman 1986). La principal vía eferente del septum al hipocampo, se encuentra formada por las fibras que surgen 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 NSL proyecta además al hilus del área dentada y al estratum oriens y radiatum de CA1 y CA3 del hipocampo (Issacson, 1976; 1982). Los axones de CA1 y CA3 proyectan a su vez, hacia el área septal lateral vía el fornix precomisural. La parte anterior de CA1 proyecta al área septal peririnal (Lopes da Silva y Arnolds, 1978), complejo septo fimbrial en 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 CA1 terminan en el septum medial y fimbrial (Meibach y Siegel, 1977a). La mayor parte de las aferencias del hipocampo provienen de los núcleos talámicos, área septal, área amigdalina, hipotálamo y región amigdalino-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. La parte compacta de la sustancia nigra y la parte central del área tegmental ventral tienen proyecciones catecolaminérgicas que, a su vez se proyectan al hipocampo. Por otro lado, la vía serotoninérgica que nace en el núcleo del rafe dorsal, también termina en el hipocampo (Walaas, 1983; Issacson, 1976; 1982; Jacobowitz, 1982).

Los núcleos del rafe se ubican a lo largo del plano medio del tallo cerebral. Las células que los conforman se encuentran entremezcladas entre los tractos decusados de axones mielinizados formando una columna contigua. El rafe se encuentra integrado por varios núcleos 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 el centralis, el dorsalis, el magnus, el obscurus, el extrarafelis y el 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 provenientes del NSL y del pedúnculo superior (Issacson, 1976; 1982); mientras que el núcleo de la cama de la estria terminal, proyecta por medio del fascículo medial del

cerebro anterior a los núcleos del rafe dorsal y rafe medial.

Los núcleos del rafe proyectan a los núcleos centrales y mediales de la amígdala. Asimismo, estos envían proyecciones 5-HT 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 serotoninérgicas al hipocampo (*Lopes da Silva, 1978*); mientras que el núcleo magno del rafe proyecta al cuerno dorsal espinal (*Barr y Kierman, 1986*). Luego entonces, la inervación serotoninérgica al sistema límbico sigue trayectorias bien conocidas y éstas se distribuyen ampliamente, formando incluso circuitos cerrados, lo que hace previsible una gran interacción anatomofuncional.

S O N E T O

No te des por vencido, ni aun vencido,
no te sientas esclavo, ni aun esclavo;
trémulo de pavor, piénsate bravo,
y arremete feroz, ya mal herido.

Ten el tesón del clavo enmohecido,
que ya viejo y ruin vuelve a ser clavo;
no la cobarde intrepidez del pavo
que amaina su plumaje al primer ruido.

Procede como Dios, que nunca llora;
o como Lucifer, que nunca reza,
o como el robledal, cuya grandeza
necesita del agua y no la implora...

¡Que muerde y vocifera vengadora
ya rodando en el polvo de tu cabeza!

Almafuerte

(Pedro A. Palacios)

Apéndice 3

Síndrome premenstrual

La tensión nerviosa en el periodo premenstrual se ha estudiado de manera abundante y hace más de medio siglo quedo establecido (Frank, 1931) el término de Síndrome de Tensión premenstrual (PMS). A la fecha no hay un consenso entre los investigadores y clínicos en lo relativo al numero, combinación y/o variedad de signos y síntomas (Abplanalp, 1983). Se tienen varias clasificaciones por ejemplo, con base en algunos signos y síntomas que van de los más moderados a los más severos (Abraham, 1983), se considera ligero (PMT-A), cuando aparecen ansiedad, irritabilidad, tensión nerviosa y patrones conductuales perjudiciales hacia si misma, a la familia y a la sociedad. El siguiente nivel involucra además síntomas somáticos (PMT-B), como retención de agua y sal, inflamación abdominal, mastalgia y ganancia de peso. En el paso siguiente (PMT-C) hay otras molestias añadidas, apetencia exagerada a carbohidratos, fatiga, desmayos, dolor de cabeza y, a veces temblor. Por último, los casos más graves (PMT-D) se caracterizan por depresión, insomnio, confusión y descuido personal y con frecuencia hay ideación suicida.

No existe un consenso general entre el día de inicio y el día último del PMS, lo cual parece depender de diferencias individuales (Ivey y Bardwick, 1968; Silbergeld, et al. 1971; Bardwick, 1972). El PMS usualmente aparece, de dos a doce días antes del sangrado menstrual y cesa al iniciarse la menstruación (Booton y Seideman 1989) o entre el tercer y quinto día posterior al inicio del sangrado menstrual (Laughlin y Johnson 1984; Marriot y Faregher, 1986). Generalmente alcanza su nivel máximo antes de la menstruación y declina al inicio del sangrado menstrual (Backstrom, et al. 1983).

En el apéndice del DSM-III-R dedicado a las categorías diagnosticas propuestas que requieren estudios ulteriores se mencionan tres entidades. Una de ellas se refiere al Trastorno disfórico del final de la fase luteínica (LLPDD o TDFFL), aunque no se aclara el motivo de inclusión. El DSM-III-R incluye diez criterios para establecer el diagnóstico de trastorno del final de la fase luteínica, aunque se reconoce, que dichos criterios, se comparten con los trastornos del estado de ánimo y con los trastornos por ansiedad (Pichot., 1988).

- 1) Notable labilidad afectiva; (p.ej. sentirse súbitamente triste, llorosa, irritable o enfadada).
- 2) Ira o irritabilidad persistente y notoria.
- 3) Ansiedad notable, tensión, sentimiento de estar "al limite".

- 4) Humor depresivo notable, sentimientos de desesperanza o ideas de autoreproche.
- 5) Disminución del interés en las actividades habituales.
- 6) Fatigabilidad fácil o notable pérdida de energía.
- 7) Sensación subjetiva de dificultad para concentrarse
- 8) Notable cambio en el apetito, comer en exceso o deseo anormal de alimentos específicos.
- 9) Hipersomnia o insomnio.
- 10) Otros síntomas somáticos, como hipersensibilidad o tumefacción mamaria, cefaleas, algias osteomusculares, sensación de estar como "hinchada" o aumento de peso.

En ocasiones, los días anteriores a la menstruación se acompañan de irritabilidad, hostilidad, rasgos de depresión (Cowley, et al. 1980), niveles elevados de ansiedad, (Awaritefe, et al. 1980), actos criminales (Dalton, 1980), alteraciones del talante, edema, mastalgia, dolor abdominal y nerviosismo (Kuczmierczyk, et al. 1986), en los casos más graves suelen añadirse cefalalgia, sensación de opresión retroesternal, fatiga, vértigos y desmayos (Abraham, 1983). Asimismo, se ha descrito que los intentos de suicidio en la mujer son significativamente, más frecuentes durante las etapas premenstrual y menstrual (Gómez-Ruiz y Saucedo 1978; Abraham, 1983; Pichot, 1988). En algunos estudios se ha encontrado que el síndrome premenstrual interfiere con las actividades diarias en diferentes grados, desde leves, con deterioro no significativo de su trabajo (Johnson, et al. 1988); a moderados, con interferencia de las actividades diarias (Tippy, et al. 1986); y, los severos que requieren asistencia médica (Hallman, 1986).

En cuanto a la actividad sexual y el ciclo menstrual, se ha encontrado que los reportes subjetivos de deseo sexual no tienen diferencia a lo largo del ciclo (Englander-Golden, et al. 1980; Schreiner-Engel, et al. 1981). Estos estudios coinciden en señalar porcentajes relativamente elevados de prevalencia del PMS, ya que todos ellos hablan de que alrededor de tres cuartas partes de las diferentes muestras estudiadas padecen algún síntoma premenstrual, aunque otros estudios reportan una prevalencia menor (Logue y Moos, 1986; Van Keep y Leher, 1980).

Asumiendo que los síntomas de cualquier entidad psicopatológica están influidos por la personalidad del individuo (Foresti, et al. 1981), a menudo el PMS esta asociado con la distimia, las fobias, los trastornos obsesivo-compulsivos y con el abuso y dependencia del alcohol y de otras drogas (Stout, et al. 1986). En contraste a la postura que mantiene el DSM-III-R (Pichot,

1988), en una considerable proporción de mujeres que padecen PMS, los síntomas constituyen una exacerbación premenstrual o menstrual de ciertos rasgos depresivos de la personalidad (West, 1989); en ocasiones se trata de algunos rasgos de tipo neurótico (Haskett, et al. 1980) y en otros, de estados transitorios de depresión ansiosa (Contreras, et al. 1989a).

En cuanto a los factores que pueden influir en la incidencia del PMS, no se ha encontrado relación alguna con la edad, el estado marital, o la paridad, ni con la raza (Awaritefe., et al. 1980; Gunston, 1986; Stout, et al. 1986b), aunque en un estudio realizado en 402 pares de gemelas, se encontraron datos que sugieren la existencia de una predisposición genética a padecer el PMS (Van Den Akker., et al. 1987). No obstante, las mujeres que solicitan tratamiento por este transtorno suelen tener más de 30 años de edad (Pichot., 1988), lo que sugiere una participación relevante de la edad.

Por otro lado, existen reportes, de que las crisis epilépticas parciales pueden ocurrir exclusivamente en el periodo premenstrual (Frank, 1931; Price, 1980). Más aun, Damas-Mora y Col. (1980), encontraron que las mujeres normales muestran ondas lentas en el EEG y son más sensibles a la aplicación de CO₂ en las fases menstrual y premenstrual. Así, se ha reportado un aumento en la activación cortical durante la fase periovulatoria con respecto al periodo premenstrual (Asso y Braier, 1982). En algunos otros estudios se ha encontrado que la frecuencia del EEG durante la fase lútea, oscila entre los límites inferiores del ritmo alfa y los superiores del ritmo theta (Contreras, et al. 1984), en forma semejante a como ocurre a lo largo del embarazo (Gibbs y Reid, 1942). Estos cambios son atribuidos a los niveles elevados de progesterona; aunque dichas oscilaciones del EEG no fueron observadas por Deakin y Exley (1979), tal vez debido a que estos últimos autores emplearon metodología diferentes.

Se ha pretendido relacionar al PMS con hipotiroidismo subclínico, sin embargo el tratamiento del PMS con T-4 no ha dado mejores resultados que el placebo, por lo que se ha supuesto que en el PMS no necesariamente existe un daño tiroideo (Nicolai, et al. 1990). Asimismo, se ha propuesto que el PMS se asocia con una producción anormalmente elevada de prostaglandinas. Lo que más bien parece relacionarse con el dolor menstrual, ya que los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas controlan eficazmente la dismenorrea (Budoff, 1983); tal es el caso del ácido mefenámico (Jakubowicz, et al. 1984) y el naproxén sódico (Facchinetti, et al. 1989). El tratamiento con inhibidores de prostaglandinas repercute en algunos de los síntomas subjetivos del síndrome; pero, según parece esa mejoría se debe simplemente a la supresión del dolor y no a las acciones sobre otros síntomas del PMS (Gunston, 1986).

Sin embargo, la teoría de que el síndrome premenstrual tenga

su origen en anomalías de los niveles circulantes de las hormonas, no es muy aceptada, ya que puede acompañarse de niveles plasmáticos elevados de estradiol, así como a niveles altos, o incluso normales, de progesterona (Price y Di Marzio, 1986; Hammarback, et al. 1989). No se han encontrado diferencias en los niveles plasmáticos ni en la secreción de progesterona, estradiol, FSH, LH, dihidroepiandrosterona, dihidrotestosterona, prolactina y cortisol en las mujeres con PMS, al compararlas con controles (Rubinow, et al. 1988). Se ha sugerido que la prolactina puede participar en la génesis del PMS (Andersch, et al. 1979), sin embargo, no se ha logrado confirmar esta hipótesis (O'Brien y Symonds, 1982; Rubinow, et al. 1988). Inclusive, se ha ensayado con la bromocriptina para el manejo del PMS (Graham, et al. 1978), pero con resultados contradictorios (Andersch y Hann, 1982).

Con la supresión de la ovulación (Watson, et al. 1989; West, 1990) y la interrupción del sangrado menstrual se han obtenido algunos resultados alentadores que aun están por confirmarse (West, 1990). La dihidroepiandrosterona es un anovulatorio prostágeno de reciente síntesis que debido a sus acciones sobre el metabolismo de los mineralocorticoides reduce algunas de las molestias premenstruales relacionadas con el edema (Oelkers, et al. 1991). El danazol (esteroide sintético), también, ha resultado de utilidad para controlar la mastalgia, la letargia y para controlar el apetito (Watts, et al. 1897), pero no se recomienda usarlo en las mujeres que sufren de depresión primaria o sintomatología ansiosa, por lo cual se limita notablemente su uso en el PMS (Derzko, 1990).

Algunas aproximaciones terapéuticas se enfocan a los problemas agudos del PMS, como la dismenorréa; algunos otros, a los síntomas crónicos como los trastornos del sueño y la depresión, (Budoff, 1983). Varios estudios indican que la piridoxina tiene efectos benéficos en el PMS (Brush, et al. 1988), que no han sido confirmados (Ritchie y Singkamani, 1986). También se ha intentado proporcionar un suplemento dietético de calcio, reportándose la disminución de varios síntomas, como la depresión, la retención de agua y el dolor. De cualquier modo no se tienen resultados concluyentes sobre las posibles bondades de una terapia nutricional (Wurtman, 1988; 1990).

En cuanto a tratamientos empleando anticonceptivos orales, en general, las mujeres que usan contraceptivos orales presentan menos síntomas premenstruales (Watson, et al. 1989) y, cuando estos aparecen son menos severos (Graham y Sherwin, 1987). Empero, a pesar de que la administración de prostágenos ha sido ampliamente explotada en el tratamiento del PMS, no se ha llegado a resultados concluyentes. Mientras que algunos resultados son alentadores, otros hablan de efectos superiores a los del placebo únicamente sobre el edema y la dismenorréa (Sampson, et al. 1988). Asimismo, algunos estudios reportan pocas diferencias entre el efecto de los prostágenos y el placebo (Freeman, et al. 1990; Hoffman, et al. 1988).

¡ A V A N T I !

Si te postran diez veces, te levantarás
otras diez, otras cien, otras quinientos...
no han de ser tus caídas tan violentas
ni tampoco por ley han de ser tantas.

Con el hambre genial con que las plantas
asimilan el humus avarientas,
deglutiendo el rencor de las afrentas
se formaron los santos y las santas.

Obsesión casi asnal, para ser fuerte,
nada más necesita la criatura,
y en cualquier infeliz se me figura

Que se rompe las garras de la suerte...
¡todos los incurables tienen cura
cinco segundos antes de la muerte!

Almafuerte

(Pedro B. Palacios)

Apéndice 4

Sistema hipotálamo-hipofisario.

Los órganos encargados de secretar las hormonas reciben el nombre de glándulas. Se reconocen dos tipos de glándulas:

a) Las endócrinas: cuya liberación hormonal es hacia torrente sanguíneo para ser transportadas al sitio donde tendrán que actuar.

b) Las exócrinas: como las salivales, las lagrimales, las sudoríparas y el páncreas.

La principal glándula endócrina es la hipófisis. La cual se divide en dos porciones: la secreción de las hormonas neurohipofisarias está regida por fibras nerviosas provenientes del hipotálamo, mientras que la secreción de la adenohipófisis se produce a través de varios péptidos sintetizados y liberados por el hipotálamo denominados factores de liberación o de inhibición hipotalámicos. Estas hormonas son conducidas a la adenohipófisis por el sistema porta hipotálamo-Hipofisarios que constituyen una vía directa desde el cerebro a la adenohipófisis (Netter, 1986; 1988; Greenspan y Forsham, 1988; Stopa et al. 1993).

En lo concerniente la acción de los neurotransmisores sobre la secreción de hormonas hipotalámicas, se conoce que las vías nerviosas aferentes convergen en diversas estructuras cerebrales con las neuronas que secretan las hormonas hipotalámicas. En estos sitios, las neuronas liberan diversos neurotransmisores que promueven la secreción hormonal.

Dopamina: inhibe la secreción de prolactina y es producida por el sistema tuberoinfundibular. Esta catecolamina es secretada en los vasos portahipofisarios por neuronas del sistema dopaminérgico tuberoinfundibular. Se cree que tiene alguna participación en la secreción de hormona del crecimiento en el hombre, aunque no existen pruebas convincentes de ello. Otros sistemas que también liberan dopamina, es el sistema nigro-estriado, que se ocupan de la regulación de los movimientos corporales.

Noradrenalina: En animales de laboratorio, la liberación de noradrenalina produce un incremento en la secreción de LH, FSH, TSH, y GH. Sin embargo, provoca una disminución de la secreción de ACTH, vasopresina y oxitocina.

Adrenalina: Participa en la regulación de la presión arterial, pero no hay pruebas importantes que señalen alguna intervención en la regulación de las funciones endócrinas.

Serotonina: las neuronas 5-HT tienen un papel regulador en la secreción de ACTH, renina, vasopresina, oxitocina y endorfina y prolactina. La activación de receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1c} y/o 5-HT₂

estimula la secreción de ACTH y beta-endorfina. La activación de los receptores 5-HT_{1b} y/o 5-HT₂ incrementa la liberación de prolactina mientras que la activación de 5-HT₂ aumenta la secreción de renina y posiblemente la de oxitocina y vasopresina (Van Praag, 1982; Golden, et al. 1989). conviene destacar que de entre los neurotransmisores, el que se ha logrado relacionar en forma más clara con la depresión y con las acciones de los tratamientos antidepresivos, es la serotonina en lo general y el receptor 5-HT_{1A}, en lo particular. Esta observación es de relevancia, ya que la serotonina, estaría participando tanto en la liberación de las hormonas gonadales, como en las acciones de los tratamientos antidepresivos y en la depresión, lo que de cierta manera invita a estudiar las posibles relaciones entre los antidepresivos con acción 5-HT, las hormonas gonadales y la actividad neuronal de estructuras cuya participación en la conducta emocional y en las acciones de los antidepresivos, ya ha sido identificada. Tal es el caso de los núcleos del área septal y la parte 5-HT está representada por los núcleos del rafe.

EN PAZ

Muy cerca de mi ocaso, yo te bendigo, vida
porque nunca me distes ni esperanza fallida
ni trabajos injustos ni pena inmerecida;
Porque veo al final de mi rudo camino
que yo fui el arquitecto de mi propio destino;
que si extraje las mieles o la hiel de las cosas,
fue porque en ellas puse hiel o mieles sabrosas;
cuando planté; rosales coseché siempre rosas.

...Cierto, a mis lozanas va a seguir el invierno;
¡más tú no me dijiste que mayo fuese eterno!
Hallé sin duda largas las noches de mis penas;
mas no me prometiste tú solo noches buenas,
y en cambio tuve algunas santamente serenas...
Amé, fui amado, el sol acarició mi faz.
¡Vida, nada me debes! ¡Vida, estamos en paz!

Amado Neruo

Apéndice 5

Ácidos Grasos

Los lípidos son grupos heterogéneos de compuestos relacionados con los ácidos grasos. Ambos comparten las siguientes propiedades: son relativamente insolubles en agua y son solubles en los solventes no polares (p.e.: éter, cloroformo y benceno). Los lípidos incluyen: grasas, aceites, ceras y otros compuestos relacionados. Su importancia radica en su aporte energético, por las vitaminas liposolubles, y por los ácidos grasos. Las grasas sirven como aislante térmico en los tejidos subcutáneos y alrededor de ciertos órganos. Los lípidos no polares participan en la formación de la vaina de mielina, entre otras funciones. Se les involucra en la obesidad, aterosclerosis y en la nutrición y en la salud, en general.

Los lípidos se clasifican en:

A) Lípidos simples: Esteres de ácidos grasos con diversos alcoholes:

- 1) Grasas: Esteres de ácidos grasos con glicerol, una grasa en estado líquido se conoce como aceite.
- 2) Ceras: Esteres de ácidos grasos con alcoholes monohídricos de peso molecular más elevado.

B) Lípidos complejos (esteres de ácidos grasos que contienen otros grupos químicos además de un alcohol y del ácido graso):

- 1) Fosfolípidos: Lípidos que contienen, además de ácidos grasos y un alcohol, un residuo de ácido fosfórico. Con frecuencia poseen bases nitrogenadas y otros substituyentes, como los glicerofosfolípidos en los que el alcohol es el glicerol; y, los esfingofosfolípido, en los que el alcohol es la esfingosina.
- 2) Glucolípidos: (glucoesfingolípidos): Lípidos que contienen un ácido graso, esfingosina y carbohidratos.
- 3) Otros lípidos complejos: Lípidos como sulfolípidos y aminolípidos, así como las lipoproteínas.

C) Precursores y derivados de los lípidos: Incluyen ácidos grasos, glicerol, esteroides, alcoholes diferentes al glicerol, aldehídos de las grasas y cuerpos cetónicos, hidrocarburos, vitaminas liposolubles, y hormonas.

Así, los glicéridos (acilgliceroles), el colesterol, y los ésteres, los cuales no poseen carga eléctrica, son denominados lípidos neutros.

Ácidos Grasos: Los ácidos grasos son ácidos carboxílicos alifáticos, obteniéndose principalmente por la hidrólisis de grasas y aceites naturales. Generalmente contienen un número par de átomos de carbono y son sintetizados a partir de unidades de dos carbonos, siendo de cadena lineal. La cadena puede ser saturada (sin dobles ligaduras) o no saturada (con una o más dobles ligaduras).

Los ácidos grasos saturados: Se consideran, teóricamente, provenientes del ácido acético.

Ácidos grasos no saturados. Se pueden dividir en: A) Ácidos monoinsaturados (monoetenoides, monoenoicos), B) Ácidos poliinsaturados (polietenoides, polienoicos) y C) Eicosanoides: compuestos derivados de los ácidos grasos eicosapolienoicos (C20) que comprenden a los prostanoides y los leucotrienos (LT). Los prostanoides incluyen a las prostaglandinas (PG), prostaciclina (PGI) y tromboxanos (TX). El término prostaglandinas se emplea para denominar a todos los prostanoides.

Las prostaglandinas, fueron originalmente descubiertas en el plasma seminal, ahora se sabe que existen en casi todos los tejidos de los mamíferos y que son de real importancia para la actividad farmacológica y fisiológica. Son sintetizadas in vivo por ciclización del centro de la cadena del carbono de los ácidos grasos poliinsaturados 20-C (eicosanoicos, p.e. ácido araquidónico) para formar un anillo ciclopentano. Tres ácidos grasos eicosanoicos diferentes dan lugar a tres grupos de eicosanoides caracterizados por el número de dobles ligaduras en sus cadenas laterales: p.e. PG1, PG2, PG3 (las variaciones en los grupos substituyentes adheridos a los anillos principales, originan tipos diferentes en cada serie de prostaglandinas y tromboxanos, denominados A, B, etc. p.e. la PGÉ2 tiene un grupo cetónico en la posición 9, la PGF tiene un grupo hidroxilo en esta posición. Los leucotrienos son un tercer grupo de derivados eicosanoides formados vía de la lipoxigenasa más bien que por la ciclización de la cadena del ácido graso.

Algunos ácidos grasos insaturados de cadena larga metabólicamente importantes en los mamíferos son, ácido palmítico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido α -linolénico, ácido araquidónico, ácido eicosapentaenoico, entre otros. Otros ácidos grasos polienoicos de C20, C22 y C24 pueden detectarse en algunos tejidos, estos pueden ser derivados de los ácidos linoleico y α -linolénico. Los ácidos palmítico y oleico no son esenciales en la alimentación debido a que los tejidos pueden introducir una doble ligadura en el ácido graso saturado correspondiente.

Los ácidos linoleico, α -linolénico y araquidónico son los únicos ácidos conocidos que son esenciales para la nutrición de muchas especies de animales, incluyendo al hombre, por lo cual deben estar incluidos en la dieta, por ello, se les denomina ácidos grasos esenciales en la nutrición. Aunque el ácido linoleico no puede ser sintetizado y por lo tanto se debe proporcionar en la

alimentación, en tanto que, el ácido araquidónico puede ser formado a partir del ácido linoleico en casi todos los mamíferos.

Los ácidos grasos monoinsaturados no esenciales, se considera que varios tejidos, incluyendo el hígado, son responsables de su formación a partir de ácidos saturados. Mientras que los ácidos grasos poliinsaturados necesitan ser administrados en la dieta para que se pueda realizar la síntesis del ácido α -linolénico y del ácido linoleico, dado que el ácido oleico se puede sintetizar por una $\delta 9$ desaturasa. El linoleato puede ser convertido en ácido araquidónico, es decir, el ácido araquidónico puede ser omitido en la dieta si existe el linoleato en la alimentación.

Acidos grasos esenciales.

En 1928 , Evans y Burr reportaron que ratas alimentadas con una dieta ausente de lípidos, pero rica en vitaminas A y D, mostraban una disminución en la velocidad de crecimiento y deficiencia reproductiva. Posteriormente se logró demostrar que dicha deficiencia se lograba curar mediante la aplicación del ácido linoleico, α -linolénico, y araquidónico. Algunas consecuencias de la carencia son piel escamosa, necrosis del rabo, lesiones en el sistema urinario, pero el trastorno no es letal.

Estos ácidos grasos se encuentran en concentraciones altas en diversos vegetales: el ácido linoleico se encuentra en el maíz, el cacahuete, semillas de algodón, el frijol de soya y numerosos aceites vegetales; el α -linolénico con frecuencia se encuentra junto con el ácido linoleico, pero en particular en el aceite de linaza. El ácido araquidónico se encuentra junto con el ácido linoleico, en particular en el aceite de cacahuete.

La función de los ácidos grasos esenciales, además de la formación de prostaglandinas y leucotrieno, están relacionados con la integridad estructural de la membrana mitocondrial y se encuentran en concentraciones elevadas en los órganos reproductores. Por otro lado, la deficiencia se asocia a los síntomas cutáneos antes descritos. En adultos no se han descrito signos de deficiencia de ácidos grasos esenciales.

En la desnutrición crónica se ha observado un metabolismo anormal que pueden estar relacionados con insuficiencia dietética en la fibrosis quística, acrodermatitis enteropática, síndrome hepatorenal, síndrome de Sjögren-Larsson, degeneración neuronal multisistémica, enfermedad de Crohn, cirrosis y alcoholismo y el síndrome de Reye.

Las dietas con una alta proporción de ácidos grasos poliinsaturados: saturados (P:S) reducen las concentraciones de colesterol sérico, en particular las lipoproteínas de baja densidad. Esto se considera benéfico en vista de la relación entre la concentración sérica de colesterol y la coronariopatía.

Eicosanoides

El araquidonato y algunos otros ácidos grasos C20 con enlaces interrumpidos por metilenos dan origen a los eicosanoides, compuestos activos fisiológica y farmacológicamente, conocidos como prostaglandinas (PG), tromboxanos (TX) y leucotrienos (LT). El araquidonato, que habitualmente se deriva de la posición 2 de los fosfolípidos de la membrana plasmática, como resultado de la actividad de la fosfolipasa A2, es el sustrato para la síntesis de los compuestos PG2, TX2 y LT2. Sus vías metabólicas son divergentes, compitiendo la síntesis de las series PG2 y TX2 (prostanoides) con la de LT4 por el sustrato araquidonato. Estas dos vías se conocen con el nombre de: vía de la ciclooxigenasa y vía de la lipooxigenasa. Existen tres grupos de eicosanoides, cada uno contiene PG, TX y LT, que son sintetizados de cada uno de los ácidos grasos linoleato, araquidonato y α -linolenato.

Prostanoides

La síntesis de prostanoides involucra el consumo de dos moléculas de O2 catalizadas por la prostaglandin -endoperóxido sintetasa, la cual posee dos propiedades enzimáticas separadas, ciclooxigenasa y peroxidasa. El producto final de la vía ciclooxigenasa, un endoperóxido (PGH), es convertido a las prostaglandinas D, E y F así como a los tromboxanos (TXA2) y las prostaciclina (PGI2). Cada tipo celular produce una sola clase de prostanoides. La aspirina (salicilatos) y la indometacina inhiben a la ciclooxigenasa.

Los tromboxanos son sintetizados en las plaquetas y su liberación produce vasoconstricción y agregado plaquetario. Las prostaciclina (PGI2) son producidas por las paredes de los vasos sanguíneos y son potentes inhibidores del agregado plaquetario. Por lo tanto, tromboxanos y prostaciclina son antagonistas. El ácido eicosapentaenoico da origen a la serie 3 de las prostaglandinas (PG3) y de los tromboxanos (TX3). La PG3 y el TX3 inhiben la liberación de araquidonatos de los fosfolípidos y la conformación de PG2 y TX2. La PGI3 es tan potente como antiagregador plaquetario como la PGI2; pero el TX3 es un agregador más débil que el TX2; por lo tanto el equilibrio de la actividad está desplazada contra la agregación.

Las prostaglandinas son sustancias potentes. Concentraciones pequeñas (1ng/ml) provocan contracciones del músculo liso en animales. Los usos terapéuticos potenciales incluyen la prevención de la concepción, la inducción del parto a término, terminación del embarazo, prevención o alivio de las úlceras gástricas, control de la inflamación y de la presión arterial, y el alivio del asma y de la congestión nasal. Así mismo, las prostaglandinas aumentan el AMPc en las plaquetas, tiroides, cuerpo amarillo, hueso fetal, adenohipófisis y pulmones, pero lo disminuyen en las células de los tubos renales y en el tejido adiposo.

SILENCIO MEXICANOS
Por Prometeo.

Aquí se usa el silencio,

Pero se usa de dos
maneras distintas.

Para amalgamar los muros
o para empuñar las llaves
de las puertas.

Para dejar las manos
en los bolsillos
o para amalgamarlas
con las otras manos.

Para llenar la boca de los niños
o para trazar con paciencia
la secuencia de lo que va naciendo.

Para hacer la noche más cerrada
o para hacer la noche más certera.

Para cerrar los ojos
o para darle a la mirada
un horizonte que sepa utilizar.

Existen, pues, dos clases
de silencio:
el de la Lucha y el de la Renuncia

Elija y Calle.

BIBLIOGRAFIA

ABOU-SALEH, M.T. y COPPEN, A., (1983). Classification of depression response to antidepressive therapies. *Brit. J. Psychiat.* 143: 601-603.

ABPLANALF, J.M., (1983). Premenstrual syndrome: a selective review. *Women-Health.* 8:107-123.

ABRAHAM, G.E., (1983). Nutritional factors in the etiology of premenstrual tension syndrome. *J. Reprod. Med.* 28:446-464.

ADELL, A.; GARCIA-MARQUEZ, C.; ARMARIO, A.; y GELPI, E., (1989). Chronic administration of clomipramine prevents the increase in serotonin and noradrenaline produced by chronic stress. *Psychopharmacology.* 99:22-26.

AGREN, H. y WIDE, L., (1986). TRH test with analyses of TSH, prolactin and GH responses in subtypes of patients with major depressive disorders. *Acta Psychiat Scand.* 73:549-558.

ALCALA-HERRERA, V., (1988) Efecto de la administración aguda y de la asociación de diversos tratamientos antidepressivos sobre la actividad unitaria del área septal. *Tesis de maestría en Psicobiología. Facultad de Psicología, UNAM.*

AMSTERDAM, D.; SCHWEIZER, E. y WINOKUR, A., (1987). Multiple hormonal responses insulin-induced hypoglycemia depressed patients and normal volunteers. *Am. J. Psychiatric.* 144:170-175.

ANDERSCH, B.; ABRAHAMSSON, L.; WENDSTEAM, C.; OHMAN; y HAHN, L., (1979). Hormone profile in premenstrual tension: effects of bromocriptine and diuretics. *Clin. Endocrinol (Oxf).* 11:157-164.

ANDERCH, B. y HAHN, L., (1982). Bromocriptine and premenstrual tension: a clinical and hormonal study. *Pharmatherapeutica.* 3:107-113.

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

Da-ARMOND, J.S.; FUSCO, M.M. y DEWEY, M.M., (1989). *structur of the Human Brain: A Photographic Atlas.*, Ed. *Oxford University Press.*, New York. p.p. 104-183.

ASBERG, M.; THORÉN, P. y TRÅSKMAN, L., (1976). Serotonin Depression. A biochemical subgroup within the affective disorders. *Science.* 191, (4246):478-480.

ASSO, D. y BRAIER, J.R., (1982). Changes with the menstrual

cycle in psychophysiological and self-report measures of activation. *Biol. Psychol.* 15:95-107.

AWARITEFE, A.; AWARITEFE, M.; DIEJOMACH, F.M.E. y EBIE, J.C., (1980). Personality and menstruation. *Psychosom. Med.* 42: 237-252.

AZMITIA, E.C., (1987). The CNS serotonergic system: progression toward a collaborative organization. En *Psychopharmacology. the third generation of progres.* Meltzer, H.Y. (ed). Ed. Raven Press, N.Y. p.p.: 61-73.

AZMITIA, E.C. y SEGAL, M., (1987A). An autoradiographic analysis of the differential ascending projection of dorsal and median raphe nuclei in the rat. *J. Comp. Neural.* 179: 641-667.

AZMITIA, E.C. y SEGAL, M., (1987B). The efferent connections of dorsal and midbrain raphe nuclei in rat brain. *J. Comp. Neurol.* 179: 703-710.

BACKSTROM, T.; SANDERS, D.; LASK, R.; DAVIDSON, D.; WARNER, P. y BANCROFT, J., (1983). Mood, sexuality, hormones, and the menstrual cycle. II. Hormone levels and their relationship to the premenstrual syndrome. *Psychosom. Med.* 45:503-507.

BANERJEE, S.P.; KUNG, L.S., RIGGI, S.J. y CHAUDA, S.K., (1977). Development of β -adrenergic receptor subsensitivity by antidepressants. *Nature.* 268: 455-456.

BARDWICK, J., (1972) Her body, the battleground. *Psychol Today* Feb. 50.

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

BEDRAN-DE-CASTRO, J.C.; PETROVIC, S.L. y Mc CANN, S.M., (1990). Involvement of beta-adrenergic receptors in the differential release of gonadotropins in acutely orchidectomized rats. *Braz J. med. Biol. Res.* 23:1025-1027.

BIEGON, A.; FISCHETTE, C.G.; RAINBOW, T.C. y Mc EWEN, B.C., (1982). Serotonin receptor modulation by estrogen in discrete brain nuclei. *Neuroendocrinology.* 35:287-291.

BLIER, P.; de MONTIGNY, C. y CHAPUT, Y., (1987). Modification of serotonin system by antidepressant treatment: implications of therapeutic response in major depression. *J. Clin. Psychopharmacol.* 7: 21-35.

BLIER, P.; de-MONTIGNY, C. y CHAPUT, Y., (1988). Electrophysiological assessment of 5-HT neurotransmission. *J. Clin. Neuropharmacol.* 11 (S 2):1-10.

BLIER, P.; de MONTIGNY, C. y TARDIF, D., (1984). Effect of two drugs antidepressant, mianserin and indalpine on the serotonergic system: single cell studies in the rat. *Psychopharmacology*. 84: 242-249.

BONATE, P.L., (1991). Serotonin receptors subtypes: functional, physiological, and clinical correlates. *Clin. Neuropharmacol.* 14:1-16.

BOOTON, D.A. y SEIDEMAN, R.Y., (1989). Relationship between premenstrual syndrome and dysmenorrhea. *A A O H N.* 37:308-315.

BORDEN, L.A. y GIBBS, T.T. (1990). Flunatrazepam photoaffinity labeling of the GABA_A receptor reduces inhibition of [³H]Ro15-4513 binding by GABA. *Eurp. J. Pharmacology*. 188: 391-397.

BRANCHEK, T.; HARTIG, P.; NELSON, D.; JULIUS, D.; HEN, R. Y SIBLEY, D., (1993). Symposium unraveling the serotonergic system: insights from molecular biology. *XXIII Reunión Anual, Society for Neuroscience.* Washington, D.C.

BRISTOW, L.J.; ELLIOT, J.M. y HEAL, D.J., (1986). The effects of estradiol on alfa-2- and beta-adrenoreceptor function in rat brain and its influence on the actions of desipramine. *Br. J. Pharmacol.* 87: 88-94.

BRUSH, M.G.; BENNET, T. y HANSEN, K., (1988). Pyridoxine in the treatment of premenstrual syndrome: a retrospective survey in 630 patients. *J. Clin. Pract.* 42:448-452.

BRZEZINSKY, A.A.; WURTMAN, J.J.; WURTMAN, R.J.; GLEASON, R.; GREENFIELD, J. y NEDER, T., (1990). d-Fenfluramine supresses the increased calories and carbohydrate intake and improve the mood of women with premenstrual depression. *Obstet Gynecol.* 76:296-301.

BUDOFF, P.W., (1983). The use of prostaglandin inhibitors for the premenstrual syndrome. *J. Reprod. Med.* 28:469-478.

CALDERON-NARVAEZ, G., (1987). Depresión. Causas, Manifestaciones y tratamiento. Ed. *Trillas, México.* D.F.

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

CHACON-GUTIERREZ, L., (1989). Participación de la amígdala basolateral en el mecanismo de acción de las terapias antidepressivas. *Tesis de maestría en Psicobiología. Facultad de Psicología.* UNAM.

CHACON, L.; GUZMAN-SAENZ, M.A.; MARVAN, M.L.; ALCALA-HERRERA, V.; BARRADAS, A. y CONTRERAS, C.M., (1991). La acción de los

antidepresivos como un modelo de plasticidad neurofarmacológica. *Ciencias*. 5 (E): 68-74.

CHEETHAM, S.C.; CROMPTON, M.R.; KATONA, C.L.E. y HORTON, R.W., (1990) Brain 5-HT₁ binding sites in depressed suicides. *Psychopharmacology*. 102: 544-548.

CONTRERAS, C.M.; ALCALA-HERRERA, V. y MARVAN, M.L., (1989A). Action of antidepressants on septal nuclei of the rat. *Physiol. Behav.* 46:793-798.

CONTRERAS, C.M.; CHACON, L.; MARVAN, M.L. y GUZMAN-SAENZ, M.A., (1992). Amygdalar catecholaminergic input to septal nuclei relation to clomipramine actions on lateral septal neurons in the rat. *Bol. Estud. Méd. Biol. Méx.* 40: 9-13.

CONTRERAS, C.M. y MARVAN, M.L., (1993). ¿Puede la privación de sueño ser de utilidad en alcohólicos con rasgos depresivos? *Salud Mental*. 16: 1-5.

CONTRERAS, C.M.; MARVAN, M.L. y ALCALA-HERRERA, V., (1993A). A few electroconvulsive shocks produce more reliable effects on firing rate in lateral septal neurons than repetitive treatment in the rat. *Neuropsychobiol.* 27: 80-82.

CONTRERAS, C.M.; MARVAN, M.L. y ALCALA-HERRERA, V., (1993B). Sleep deprivation is a less potent agent than clomipramine in increasing firing rate in lateral septal neurons in the rat. *Neuropsychobiol.* 27: 83-85.

CONTRERAS, C.M.; MARVAN, M.L.; ALCALA-HERRERA, V. y GUZMAN-SAENZ, M., (1990). Chronic clomipramine increases firing rate lateral septal nuclei of the rat. *Physiol. Behav.* 48:551-554.

CONTRERAS, C.M.; MARVAN, M.L.; ALCALA-HERRERA, V. y YEYHA, A., (1989). Relations between anxiety, psychophysiological variables and menstrual cycle in healthy women. *Bol. Estud. Méd. Biol. Méx.* 37:50-56.

CONTRERAS, C.M.; MARVAN, M.L.; LARA-MORALES, H.; BARRADAS, A.; CHACON, L.; GUZMAN-SAENZ, M. y MARQUEZ-FLORES, C., (1991). Clomipramine actions on firing rate septal nuclei of the rat are not related to anaesthesia (urethane). *Bol. Estud. Méd. Biol. Méx.* 39:3-8.

CONTRERAS, C.M.; MARVAN, M.L.; MARQUEZ, F.C.; CHACÓN, L.; GUZMAN-SAENZ, M.A.; BARRADAS, A. y LARA, H., (1990A). La Plasticidad del Sistema Nervioso y el Mecanismo de Acción de las Terapias Antidepresivas., *Salud Mental*. Vol.13, No. 1.:39-48.

CONTRERAS, C.M.; MARVAN, M.L. y MUÑOZ MENDEZ, A., (1993C). Clomipramine increases the responsiveness of raphe-cortical neurons

in the rat. *Neuropsychobiol.* 27: 199-203.

CONTRERAS, C.M.; MARVAN, M.L.; MUÑOZ MENDEZ, A. y RAMIREZ MORALES, A., (1992A). Cortical and septal responses to dorsal raphe nucleus stimulation in the rat: long-term clomipramine actions. *Bol. Estud. Méd. Biol. Méx.* 40: 3-7.

CONTRERAS, C.M.; MARVAN, M.L.; RAMIREZ MORALES, A. y MUÑOZ MENDEZ, A., (1993D). Clomipramine enhances the excitatory actions of dorsal raphe nucleus stimulation in lateral septal neurons in the rat. *Neuropsychobiol.* 27: 86-90.

CONTRERAS, C.M.; SANCHEZ-ESTRADA, G.; MOLINA HERNANDEZ, M. y MARVAN, M.L., (1994). Electroconvulsive shock decreases excitatory responses to serotonin in the caudate nucleus of the rat. *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiat*: 18: 193-199.

COOPER, J.R.; BLOOM, F.E. y ROTH, R.H., (1991). The biochemical basis of neuropharmacology. Ed. *Oxford University Press*. New York, Oxford, USA.

COWLEY, J.; HARVEY, G.F.; JOHNSON, A.T. y BROLLSKSBANK, B.W.L., (1980). Irritability and depression during the menstrual cycle: possible role for an exogenous pheromone? *Ir. J. Psychol.* 4:143-156.

CURET, O. y de MONTIGNY, C., (1988). Electrophysiological characterization of adrenoreceptor in the rat dorsal hippocampus. I. Receptors mediating the effects of microiontophoretically applied norepinephrine. *Brain Res.* 475: 35-46.

DALTON, K., (1980). Clinical criminal acts in premenstrual syndrome. *Lancet.* 2:1070-1071.

DAMAS-MORA, J.; DAVIES, L.; TAYLOR, W. y JANNER, F.A., (1980). Menstrual respiratory changes and symptoms. *Br. J. psychiatry.* 136:492-497.

DAMRON, D.S. y DORMAN, R.V., (1993). Involvement of phospholipase A2 and araquidonic acid in the depolarization-evoked accumulation of Ca²⁺ in hippocampal mossy fiber nerve endings. *Neurochem. Res.* 18:1231-1237.

DEAKIN, J.F.W. y EXLEY, K.A., (1979). Personality and male-female influences on the electroencephalogram alpha rhythm. *Biol. Psychol.* 8:285-290.

DERZKO, C.M., (1990). Role of danazol in relieving the premenstrual syndrome. *J. Reprod. Med.* 35 (suple. 1):97-102.

DUNCAN, G.E.; BREESE, G.R. y STUMPF, W. E., (1983). The amygdala is a site of action of imipramine in a screen for

antidepressant agents. *Neurosci. Abst.* 9: 427.

DUNCAN, G.E.; BREESE, G.R.; CRISWELL, H.; STUMPF, W.E.; MULLER, R.A. y COVEY, J.B., (1986). Effects of antidepressant drugs injected into the amygdala on behavioral responses of rats in the forced swim test. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 238: 758-762.

ENDICOTT, J. y HALBREICH, U., (1988). Clinical significance of premenstrual dysphoric changes. *J. Clin. Psychiatry.* 49:486-489.

ENGLANDER-GOLDEN, P.; CHANG, H.S.; WHITMORE, M.R. y SIENSTBIER, T.A., (1980). Female sexual arousal and the menstrual cycle. *J. Hum. Stress.* 6:42-48.

ERIKSSON, E.; LISJO, P.; SUNDBLAND, C.; ANDERSSON, K.; ANDESRECH, B. y MODIGH, K., (1990). Effect of clomipramine on premenstrual syndrome. *Acta. Psychiatr. Scand.* 81:87-88.

ETGEN, A.M.; UNGAR, S. y PETITTI, M. (1989). Estradiol and progesterone modulation of norepinephrine neurotransmission: implications for the regulation of female reproductive behavior. *J. Neuroendocrinology.* 4(3): 255-271.

FACCHINETTI, F.; FIORONI, L.; SANGES, G.; ROMANO, G.; NAPPI, G. y GENAZZANI, A.R., (1989). Naproxen sodium in the treatment of premenstrual symptoms. A placebo-controlled study. *Gynecol. Obstet Invest.* 28:205-208.

FISCH, B.; ROSE, M.P.; ELDER, M.G.; WINSTON, R.M.; MARGARA, R.A. y HILLER, S.G., (1994). Effects of oestrogen on progesterone synthesis and araquidonic acid metabolism in human luteal cells. *Clin. Endocrinol.* 40:21-32

FORESTI, G.; FERRARO, M.; REITHAAR, P.; BERLANDA, C.; VOLPI, M.; DRAGO, D. y CERUTTI, R., (1981). Premenstrual syndrome and personality traits: a study on 110 pregnant patients. *Psychother. Psychosom.* 36:37-42.

FRANCES, H.; PUECH, A.J. y SIMON, O., (1987). Profil psychopharmacologique de L'isoprénaline et du salbutamol. *J. Pharmacol (Paris).* 9: 25-34.

FRANK, R.T., (1931). The hormonal causes of premenstrual tension. *Arch. Neurol. Psychiat.* 26:1053-1057.

FREEMAN, E.; RICKELS, K.; SONDEHEIMER, S.J. y POLANSKY, M., (1990). Ineffectiveness of progesterone suppository treatment for premenstrual syndrome. *JAMA.* 263:349-353.

FURGIUELE, A.C.; AUMENTE, M.H. y HOROVITZ, Z.P., (1963). Acute and chronic effect on imipramine and its demethyl analog in normal rats and in rats with lesions in the amygdala on septal area. *Fed.*

FURGUIELE, A.C.; AUMENTE, M.H.; HOROVITZ, Z.P.; ECZEN, E.M. y MURLOY, M.I., (1964). Acute and chronic effects on imipramina and desipramine in normal rats and in rats with lesioned amygdala. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 151: 170-174.

GALLO, M.A. y SMITH, S.S., (1993). Progesterone withdrawal decreases latency to and increases duration of electrified prod burial: a possible rat model of PMS anxiety. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 46:897-904.

GIBBS, F.A. y REID, D.E., (1942). The electroencephalogram in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 44:672-675.

GOLDEN, R.M.; HSIAO, J.; LANE, E.; HICKS, R.; ROGERS, S. y POTTER, W., (1989). The effects intravenous clomipramine on neurohormones in normal subjects. *J. Clin. Endocrinology Metab.* 68:632-637.

GOMEZ-RUIZ, J. J. y SAUCEDA, G.J.M., (1978). El intento de suicidio y el ciclo menstrual. Revisión de 200 casos. *Rev. Med. del IMSS Méx.* 17:293-298.

GRAHAM, J.J.; HARDING, P.E.; WISE, P.H. y BERRIMAN, H., (1978), Prolactin suppression in the treatment of premenstrual syndrome. *Med. J. Aust.* 2:18-20.

GRAHAM, C.A. y SHERWIN, B.B., (1987). The relationship between retrospective premenstrual symptom reporting and present oral contraceptive use. *J. Psychosom. Res.* 31:45-53.

GRANVILLE-GROSSMAN, K.L. y TURNER, P., (1966). The effect of propranolol in anxiety. *Lancet* a: 788 - 790.

GRAZE, K.K.; NEE, J. y ENDICOTT, J., (1990). Premenstrual depression predicts future major depressive disorder. *Acta. Psychiatr. Scand.* 81:201-205.

GREEN, A.R.; JOHNSON, P. y NINGAONKAR, V.L., (1983). Interactions of β -adrenoreceptor agonists and antagonists with the 5-hydroxytryptamine (5-HT₂) receptor. *Neuropharmacology.* 22: 657-660.

GREENSPAN, F.S. y FORSHAM, P.H., (1988). *Endocrinología Básica y Clínica.* Ed. *El Manual Moderno*, México, pp. 30-42, 379-385,

GUNSTON, K.D., (1986). Premenstrual syndrome in Cape Town. II. A double-blind placebo-controlled study of the efficacy of mefenamic acid. *S. Afr. Med. J.* 70:159-160.

HALL, M.D. y OGREN, S.O., (1981). Effects of antidepressant

drugs on different receptors in the brain. *Eur. J. Pharmacol.* 70:393-407.

HALLBERG, H.; ALMGREN, O. y SVENSSON, T.H., (1981) Increased brain serotonergic activity after repeated systemic administration of β -2 adrenoreceptor agonist salbutamol, a putative antidepressant drug. *Psychopharmacol.* 73: 201-204.

HALLMAN, J., (1986). The premenstrual syndrome an equivalent of depression? *Acta. Psychiat. Scand.* 73:403-411.

HAMMARBACK, S.; DAMBER, J.E. y BACKSTROM, T., (1989). Relationship between symptoms severity and hormone changes in woman with premenstrual syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 68:125-130.

HARRIS, B.; LOVETT, L.; NEWCOMBE, R.G.; READ, G.F.; WALKER, R. y RIAS FAHMY, D., (1994). Maternity blues and major endocrine changes. *BMJ.* 308:949-953.

HARRISON, W.M.; ENDICOT, J. y NEE, J., (1989). Treatment of premenstrual depression with nortriptyline: a pilot study. *J. Clin. Psychiatry.* 50:136-139.

HASKETT, R.F.; STEINER, M.; OSMUN, J.N. y CARROLL, B.L., (1980). Severe premenstrual tension: delineation of the syndrome. *Biol. Psychiatry.* 15:121-139.

HEALS, D.J.; BRISTOW, L.J.; De SOUZA, R.J.; BLOOMFIELD, J.G. y HURST, E.M., (1988). The influence of injection of estradiol to female rats on changes in alfa-2 and beta-2 adrenoreceptor function induced by repeated administration of desipramine or electroconvulsive shock. *Neuropharmacology.* 27: 1151-1159.

HERNANDEZ, M.L.; FERNANDEZ-RUIZ, J.J.; DE MIGUEL, R. y RAMOS, J.A., (1991). Time-dependent effects of ovarian steroids on tyrosine hydroxylase activity in the limbic forebrain of female rats. *J. Neural. Transm. [Gen. Sect.]* 83:77-84.

HERRICK-DAVIS, K. y TITELER, M., (1988). Detection and characterization of the serotonin 5-HT_{1D} receptor in rat and human brain. *J. Neurochem.* 50: 1624-1631.

HOFFMAN, V.; PEDERSEN, P.A.; PHILIP, J.; FLY, P. y PEDERSON, C., (1988). The effect of dydrogesterone on premenstrual symptoms. A double-blind, randomized, placebo-controlled study in general practice. *Scand. J. Prim. Health. Care.* 6:179-183.

HOROVITZ, Z.P., (1965). Psychoactive drugs and limbic system on the brain. *Psychosomatics.* 6: 281-285.

HOROVITZ, Z.P., (1966). Relationship of the amygdala to the mechanism on the action of two types of antidepressants (Thizenone

and Imipramina). *Rev. Advanc. Biol. Psychol.* 81:21-31.

HUANG, Y. H., (1979). Actions of 6-OHDA on catecholamine-containing neurons in the central nervous system. En: *Adv. In Neurology*. Vol. 3. Raven Press. p.p. 243-252.

HUANG, Y. H., (1979A). Chronic desimipramine treatment increases activity of noradrenergic postsynaptic cell., *Life Science*. 25:709-716.

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

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

IVEY, M.E. y BARDWICK, J.M., (1968). Patterns of affective fluctuation in the menstrual cycle. *Psychosomat Med.* 30: 336-345.

JACOBOWITZ, D.M., (1982). Vias 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.

JAKUBOWICZ, D.C.; GODARD, E. y DEWHURST, J., (1984). The treatment of premenstrual tension with mefenamic acid: analysis of prostaglandin concentrations. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 9:78-84.

JOHNSON, B.R.; MC CHESNEY, C. y BEAN, J.A., (1988). Epidemiology of premenstrual symptoms in a nonclinical sample I. Prevalence, natural history and help-seeking behavior. *J. Reprod. Med.* 33:340-346.

JUBIZ, W., (1988). *Endocrinología Clínica. Ed. El Manual Moderno; México.* pp. 1-4, 479-484.

KAWASHIMA, K.; ARAKI, H.; UCHIYAMA, Y. y AIHARA, H., (1987). Amygdaloid catecholaminergic mechanisms involved in suppressive effects of electroconvulsive shock on duration of immobility in rat forced to swim. *Eur. J. Pharmacol.* 141: 1-6.

KAYAMA, Y.; SHIMADA, S.; HISHIKAWA, Y. y OGAWA, T., (1989). Effects of simulating the dorsal raphe nucleus of the rats on neuronal activity in the dorsal lateral geniculate nucleus. *Brain Research*, 489: 1-11

KENNETT, G.A.; DOURISH, C.T. y CURZON, G., (1987). Antidepressant-like action of 5-HT_{1A} agonists and conventional antidepressants in an animal model of depression. *Eur. J. Pharmacol.* 134: 263-274.

KILPATRICK, G.J.; JONES, B.J. y TYERS, M.B., (1987).

Identification and distribution of 5-HT₃ receptors in rat brain using radioligand binding. *Nature*. 330: 746-748.

KONDO, Y., SHINODA, A., YAMANOUCHI, K. y ARAI, Y., (1990). Role of septum and preoptic area in regulating masculine and feminine sexual behavior in males rats. *Horm. Behav.* 24: 421-439.

KUCZMIERCZYK, A.R.; ADAMS, H.E.; CALHOUN, K.S.; NAOR, S.; GIOMBETTI, R.; CATTALANI, M. y CANN, P., (1986). Pain responsivity in woman with premenstrual syndrome across the menstrual cycle. *Percept. Mot. Skills*. 63:387-393.

De LACOSTE-UTAMSING, C. y HOLLOWAY, R.L. (1982). Sexual dimorphism in the human corpus callosum. *Science*. 216: 1431-1432.

LADISICH, W., (1977). Influence of progesterone on serotonin metabolism: A possible causal factor for mood changes. *Psychoneuroendocrinology*. 2:257-266.

LAN, N.C.; JIE-SHENG CHEN.; BELELLI, D.; PRITCHETT, D.B.; SEEBURG, P.H. y GEE, K.W. (1990). A steroid recognition site is functionally coupled to an expressed GABA_A-benzodiazepine receptor. *Eurp. J. Pharmacology* 188: 403-406.

LARA-MORALES, H., (1991). Interacción del receptor serotoninérgico con la vía catecolaminérgica septal en la prueba de nado forzado en la rata. *Tesis de Maestría en Psicobiología. Facultad de Psicología. U.N.A.M.*

LARRIVA-SAHD, J.A., (1989). Identidad sexual del sistema nervioso. *Rev. Invest. Clin.* 41: 67-75.

LARRIVA-SAHD, J.A. y GORSKI, R.A., (1987). Ultraestructural characterization of the central component of the medial preoptic nucleus. *Exp. Neurol.* 98: 370-387.

LAUGHLIN, M. y JOHNSON, K.E., (1984). Premenstrual syndrome. *Am. Fam. Psysician.* 29:265-269.

LEONHARDT, S.; HERICK-DAVIES, K. y TITELER, M., (1989). Detection of a novel serotonin receptor subtype (5-HT_{1E}) in human brain: interaction with a GTP-binding protein. *J. Neurochem.* 53: 465-471.

LERANTH, C. y PROTSCHER, M. (1989). Organization of the septal region in the rat brain: Cholinergic-GABAergic interconexions and the termination of hippocampo-septal fibers. *J. Comp. Neurology*. 289: 304-314.

LERET, M.L.; MOLINA-HOLGADO, F. y GONZÁLEZ, M.I., (1994). The effect of perinatal exposure to estrogens on the sexually dimorphic

response to novelty. *Physiol. Behav.* 55:371-373.

LESCH, K.P.; DISSELKAMP-TIETZE, J. y SCHMIDTKE, A., (1990). 5-HT_{1A} receptor function in depression: effect of chronic amitriptyline treatment. *J. Neural. Transm. (Gen. Sect.)*. 80: 157-161

LESCH, K.P.; MAYER, S.; DISSELKAMP-TIETZE, J.; RUPPRECHT, R.; SCHMIDTKE, A.; OSTERHEIDER, M. y BEKMANN, H., (1989). 5-Hydroxytryptamine-1A (5-HT_{1A}) receptor function in affective disorders. *Pharmacopsychiatry*. 22: 205

LESLIE, C.A. y DUBEY, D.P., (1994). Increased PGE₂ from human monocytes isolated in the luteal phase of the menstrual cycle. Implications for immunity? *Prostaglandins* 47:41-54.

LOGUE, C.M. y MOOS, R.H., (1986). Perimenstrual symptoms: prevalence and risk factors. *Psychosom. Med.* 48:388-414.

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

LUND, A.; MJELLEM-JOLY, N. y HOLE, K. (1992). Desipramine, administered chronically, influences 5-hydroxytryptamine_{1A}-receptors, as measured by behavioural tests and receptor binding in rats. *Neuropharmacology*. 31 (1):25-32.

MAGGIE, A.; U'PRICHARD, D.C. y ENNA, S.J., (1980). Differential effects antidepressant treatment on brain monoaminergic receptors. *Eur. J. Pharmacol.* 61: 91-98.

MANI, S.K.; ALLEN, J.M.G.; CLARCK, J.H.; BLAUSTEIN, J.D. y O'MALLEY, B.W., (1994). Convergent pathways for steroid hormone -and neurotransmitter- induced rat sexual behavior. *Science*. 265: 1246-1248.

MANIER, D.H.; GILLESPIE, D.D. y SULSER, F., (1987). 5-7 dihydroxy-tryptamine-induced lesions of serotonergic and desipramine-induced down-regulation of cortical beta adrenoceptors: a re-evaluation. *Biochem. Pharmacol.* 36: 3308- 3310.

MARQUEZ-FLORES, C., (1992). Acción de la lesión perinatal de los núcleos septales de la rata sobre la ejecución de la prueba de nado forzado en etapa adulta: Efectos en dos tratamientos antidepressivos. *Tesis de Maestría en Psicobiología. Facultad de Psicología, U.N.A.M.*

MARRIOT, A. y FAREGHER, E.B., (1986). An assessment of psychological state associated with the menstrual cycle in users of oral contraception. *J. Psychosom. Res.* 30: 41-47.

MARTIN, P.; BENINGER, R.J.; HAMON, M. y PUECH, A.J., (1990). Antidepressant-like action of 8-OH-DPAT, a 5-HT_{1A} agonist in the learned helplessness paradigm: evidence for a postsynaptic mechanisms. *Behav. Brain Res.* 38: 135-144.

MARVAN, 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, U.N.A.M.*

MARVAN, 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 (Área de Fisiología). Facultad de Medicina, U.N.A.M.*

MARVAN, M.L.; ALCALA, E.V.; CHACON, L. y CONTRERAS, C.M., (1988). El desarrollo de los conceptos biológicos sobre la depresión., *Bol. Estud. Méd. Biol. (Méx.)*. 36: 61-64.

MARVAN, M.L. y CONTRERAS, C.M., (1991). La predominancia hemisférica cerebral. *Psicología y Salud*. 3: 113-123.

MARVAN, M.L. y CONTRERAS, C.M., (1993). El síndrome premenstrual. *Salud Mental*. 16: 33-38.

MARVAN, M.L. y CONTRERAS, C.M., (1993A). Clomipramine increases firing rate in lateral septal neurons related with hippocampus. *Physiol. Behav.* 54: 13-18.

MARVAN, M.L.; GUZMAN-SAENZ, M.A.; BARRADAS, J.A. y CONTRERAS, C.M., (1992). Septal neurons related with hippocampus increases their firing rate after long-term clomipramine. *Bol. Estud. Méd. Biol. Méx.* 40: 15-20.

MC MILLAN, M.J.; GHADIRIAN, A.M. y PIHL, R.O., (1989). Premenstrual depression in woman with a history of affective disorder: mood and attentional processes. *Can. J. Psychiatry*. 34:791-795.

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

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

MENARGUES, A.R.; OBACH, R. y GARCIA-SEVILLA, J.A., (1990). Modulation by antidepressant drugs of CNS postsynaptic α -2 adrenoreceptors mediating mydriasis in the rats. *N-S Arch. Pharmacol.* 341: 101-107.

MEYER, D.C.; MCCREE, C. y JACOBS, M. (1992). Role of 5-

hydroxytryptamine receptors on luteinizing-hormone-releasing hormone release in the ovariectomized, estradiol-treated rat. *Brain Res. Bulletin*. 28: 853-860.

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

de MONTIGNY, C. y AGHAJANIAN, G.K., (1978). Tricyclic antidepressants: long-term treatment increases responsivity on rat forebrain neurons to serotonin. *Science*. 202: 1303-1306.

de MONTIS, G.H.; DEVOTO, P.; GESSA, G.L.; MELONI, D.; PORCELLA, A.; SABA, P.; SERRA, G. Y TAGHAMONTE, A., (1990). Central dopaminergic transmission is selectively increased in the limbic system of rats chronically exposed to antidepressants. *Eur. J. Pharmacol.* 180:31-35.

MURAD, F. y KURET, F.A., (1991) Estrógenos y Progéstagenos., En Goodman, L.S. y Gilman, A., (eds). *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*, Ed. Medica Panamericana, México., pp. 1340-1366.

NETTER, F.H., (1986). Nervous System. Vol. I. *Colección CIBA*, México, D.F.

NETTER, F.H., (1988). Sistema endocrino y enfermedades metabólicas Tomo IV. Ed, *Salvat editores*, Barcelona, España. (Colección CIBA)

NICOLAI, T.F.; MULLIGAN, G.; GRIBBLE, E.R.; HARKINS, P.G.; MEIER, P.R. y ROBERTS, R.C., (1990). Thyroid function and treatment in premenstrual syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 70:1108-1113.

NISHIKAWA, T. y SCATTON, B. (1985). Inhibitory influence of GABA on central neuroanatomical site of the GABAergic inhibition of cerebral serotonergic neurons. *Brain Research*. 331: 91-103.

NOWAK, G. y DULINSKI, J., (1991). Effect of repeated treatment with electroconvulsive shock (ECS) on serotonin receptor density and turnover in the rat cerebral cortex., *Pharmacol. Biochem. Behav.* 38: 691-694.

O'BRIEN, P.M. y SIMONDS, E.M., (1982). Prolactin levels in the premenstrual syndrome. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 89:306-308.

ODINK, J.; VAN DER PLOEG, H.M.; VAN DEN BERG, H.; VAN KEMPEN, G.M.; BRUINSE, H.W. y LOWERSE, E.S., (1990). Circadian and circatrigintan rhythms of biogenic amines in premenstrual syndrome (PMS). *Psychosom. Med.* 52:346-356.

OELKERS, W.; BERGER, V.; BOLIK, A.; BAHR, V.; HAZARD, B.; BEIER, S.; ELGER, W. y HEITHECKER, A., (1991). Dihydrospirorenone,

a new progestogen with antiminerlocorticoid activity: effects on ovulation, electrolyte excretion, and the renin-aldosterone system in normal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 73:837-842.

PANDEY, S.C.; ISAAC, L.; DAVIS, J.M. y PANDEY, G.N., (1991). Similar effects of treatment with desipramine and electroconvulsive shock on 5-hydroxytryptamine 1A receptors in rat brain. *Eur. J. Pharmacol.* 202:221-225.

PAKINOS, G. y WATSON, CH., (1982). The Rat Brain. In stereotaxic coordinates. *Academic Press.* New York.

PAZOS, A. y PALACIOS, J.M., (1985). Quantitative autoradiographic mapping of serotonin receptors in the rat brain: I. Serotonin-1 receptors. *Brain Research.* 346:205-230.

PAZOS, A.; CORTES, R. y PALACIOS, J.M., (1985A). Quantitative autoradiographic mapping on serotonin receptors in the rat brain. II. Serotonin-2 receptors. *Brain Res.* 346: 232-249.

PEDIGO, N.W.; YAMAMURA, H.I. y NELSON, D.L., (1981). Discrimination of multiple [3H]5-hydroxytryptamine binding sites by the neuroleptic spiroperone in the rat brain. *J. Neurochem.* 36: 220-226.

PEROUTKA, S.J., (1987). Serotonin receptors. En: The third generation of progress. H.Y. Meltzer (Ed.) *Raven Press,* New-York. pp. 303-311.

PEROUTKA, S.J. y SNYDER, S.A., (1980). Chronic antidepressant treatment decreases spiroperidol-labeled serotonin receptor binding. *Science.* 210: 88-90.

PICHOT, P., (1988). Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-III-R. American Psychiatric Association. Ed. Masson, Barcelona, España. pp. 255-304, 439-448.

PRICE, T., (1980). Temporal lobe epilepsy as a premenstrual behavioral syndrome. *Biol. Psychiatry.* 15:957-964.

PRICE, W.A. y DI MARZIO, L., (1986). Premenstrual tension syndrome in rapid-cycling bipolar affective disorder. *J. Clin. Psychiatry.* 47:415-417.

RAPKIN, A.J.; EDELMUTH, E.; CHANG, L.; READING, A.E.; MC GUIRE, M.T. y SU, T.P., (1987). Whole-blood serotonin in premenstrual syndrome. *Obstet. Gynecol.* 70:533-537.

REYES, J.L., (1993). Arachidonic acid metabolites and haemodynamics of the neonate. *Pediatr. Nephrol.* 7:841-844.

RILEY, V., (1981). Psychoneuroendocrine influences on

immunocompetence and neoplasia. *Science*. 212: 1109.

RITCHIE, C.D. y SINGKAMANI, R., (1986). Plasma pyridoxal 5'-phosphate in women with the premenstrual syndrome. *Hum. Nutr. Clin. Nutr.* 40:75-80.

ROWLAND, N.E. y CARLTON, J., (1986). Neurobiology of an anorectic drug: fenfluramine. *Prog. Neurobiol.* 27:13-16.

RUBINOW, D.R.; HOBAN, M.C.; GROVER, G.N.; GALLOWAY, D.C.; ROY-BYRNE, P.; ANDERSEN, R. y MERRIAM, G.R., (1988). Changes in plasma hormones across the menstrual cycle in patients with menstrually related mood disorder and in control subjects. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 158:5-11.

SAMPSON, G.A.; HEATHCOTE, P.R.; WOODWORTH, I.; PRESCOTT, P. y HODGSON, A., (1988). Premenstrual syndrome. A double-blind cross-over study of treatment with dydrogesterone and placebo. *Br. J. Psychiatry.* 153:232-235.

SCHILKRAUT, J.S., (1965). The catecholamine hypothesis of affective disorders., *Am. J. Psychiatry.* 122:509.

SCHLEIFER, S.J.; KELLER, S.E.; BOND, R.N.; COHEN, J. y STEIN, M., (1989). Major depressive disorder and immunity. *Arch. Gen. Psychiat.* 46: 81-87.

SCHLESSER, M.A.; WINOKUR, G. y SHERMAN, B.M., (1981). Actividad del eje hipotálamo-hipofisiario-suprarrenal en la enfermedad depresiva. *Salud Mental.* 4: 51-52.

SEMBA, J.; KURODA, Y. y TAKAHASHI, R. (1989). Potential antidepressant properties of subchronic GABA transaminase inhibitors in the forced swimming test in mice. *Neuropsychobiology.* 21: 152-156.

SHIOSAKA, S.; SAKANAKA, M.; INIGAKI, S.; SEMBA, E.; HARA, Y.; TAKAGY, 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.

SHREINER-ENGEL, P.; SHIAVIS, R.C.; SMITH, H. y WHITE, D., (1981). Sexual arousability and the menstrual cycle. *Psychom. Med.* 43:215-226.

SIETNIEKS, A. y MEYERSON, B.J., (1980). Enhancement by progesterone by lysergic acid diethylamide inhibition of copulatory response of female rats. *Eur. J. Pharmacol.* 63: 57-64.

SIETNIEKS, A. y MEYERSON, B.J., (1982). Enhancement by progesterone of 5-Hydroxytryptophan inhibition of the copulatory

response in the female rat. *Neuroendocrinology*. 35:321-326.

SILBERGELD, S.; BRAST, N. y NOBEL, E.P., (1971). The premenstrual cycle: A double-blind study of symptoms, mood and behavior, and biochemical variables, using enovid and placebo. *Psychosom. Med.* 33:411-428.

SIMERLY, R.B.; SWANSON, L.W. y GORSKI, R.A. (1985). The distribution of monoaminergic cells and fibers in a periventricular preoptic nucleus involved in the control of gonadotropin release: Immunohistochemical evidence for a dopaminergic sexual dimorphism. *Brain Research*. 330: 55-64.

SOTELO, C.; CHOLLEY, B.; EL MESTIKAWY, S.; GOZLAN, H. y HAMON, M. (1990). Direct immunohistochemical evidence of the existence of 5-HT_{1A} autoreceptors on serotonergic neurons in the midbrain raphe nuclei. *Eur. J. Neuroscience*. 2: 1144-1154.

SOUBRIE, P.; MARTIN, P.; ELMESTIKAWY, S. y HAMON, M., (1987). Delayed behavioral response to antidepressant drugs following selective damage to the hippocampal noradrenergic innervation in rat. *Brain Research*. 437:323-331.

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):37-44.

STEINBUSCH, H.W.M., (1981). Distribution of serotonin-immunoreactivity in the central nervous system of the rat, cell bodies and terminals. *Neuroscience*. 6:557-618.

STOPA, E.G.; KUO LEBLANC, V.; HILL, D.H. y ANTHONY, E.L.P., (1993). A general overview of the anatomy of the neurohypophysis. En North W.G.; Moses, A.M. y Share, L. (eds). *The Neurohypophysis: a window on brain function*. Ed. The New York Academy of Sciences. New York, E.U. p.p. 6-15.

STOUT, A.L.; STEEGE, J.F.; BLAZER, D.G. y GEORGE, L.K., (1986). Comparison of lifetime psychiatric diagnoses in premenstrual syndrome clinic and community samples. *J. Nerv. Ment. Dis.* 174:517-522.

STOUT, A.L.; GRADY, T.A.; STEEGE, J.F.; BLAZER, D.G.; GEORGE, L.K. y MELVILLE, M.L., (1986b). Premenstrual syndrome in black and white community samples. *Am. J. Psychiatry*, 143:1436- 1439.

STRATFORD, T.R. y WIRTSHAFTER, D., (1990). Ascending dopaminergic projection from the dorsal raphe nucleus in the rat. *Brain Research*. 511:173-176.

SUGRUE, F.J. y WANG, R.Y., (1983). Do antidepressant possess a common mechanism of action., *Biochem. Pharmacol.* 32:1811-1817.

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

SWAAB, D.F. y FLIERS, E., (1985). A sexually dimorphic nucleus in the human brain. *Science*. 228: 1112-1115.

TAUBES, G., (1994). Will new dopamine receptors offer a key for schizophrenia? *Science*. 265:1034-1035.

TIPPY, P.K.; FALVO, D.R. y SMAGE, S.A., (1986). Premenstrual symptoms and associated morbidity in a family practice setting. *Fam. Pract. Res. J.* 6:79-88.

TORAN-ALLERAND, C.D., (1980). Sex steroids and the development of newborn mouse hypothalamus and preoptic area in vitro. II. Morphological correlates and hormonal specificity. *Brain Res.* 189: 413-427.

VAN DEN AKKER, O.B.; STEIN, G.S.; NEALE, M.C. y MURRAY, R.M., (1987). Genetic and environmental variation in menstrual cycle: histories of two British twin samples. *Acta. Genet. Med. Gemellot.* 36:541-548.

VAN DE KAR, L.D., (1991). Neuroendocrine pharmacology of serotonergic (5-HT) neurons. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 31: 289-320.

VAN KEEP, P.A. y LEHERT, P., (1980). The premenstrual syndrome. *Contracept. Fertil. Sex.* 8:775-779.

VAN PRAAG, H.M., (1982). Neurotransmitters in CNS disease: depression. *Lancet* 1:1259-1264.

VELO, M., (1980). Psiconeuroendocrinología del ciclo vital femenino. *Psiquis.* 4:44-54.

VERGE, D.; DAVAL, G.; PATEY, A.; GOZLAN, H.; EL MESTIKAWY, S. y HAMON, M., (1985). Presynaptic 5-HT autoreceptors on serotonergic cell bodies and/or dendrites but not terminales are 5-HT_{1A} subtype. *Eur. J. Pharmacol.* 113: 463-464.

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

WATANABE, A.; NAGAI, K.; YAMAGUCHI, M. y IKENOVET, MORI N., (1994). Concentration of interleukin-1 beta correlates with

prostaglandin E2 and F2-alfa in human pre-ovulatory follicular fluid. *Hum. Reprod.* 9:9-12.

WATSON, M.R.; STUDD, J.W.; SAWAS, M.; GARNETT, T. y BABER, R.K., (1989). Treatment of severe premenstrual syndrome with oestradiol patches and cyclical oral norethisterone. *Lancet.* 2:730-732.

WATTS, J.F.; BUTT, W.R. y LOGAN-EDWARDS, R., (1987). A clinical trial using danazol for the treatment of premenstrual tension. *Br. Obstet. Gynecol.* 94:30-34.

WEIS, M.T. y SAUNDERS, C., (1993). Magnesium and arachidonic acid metabolism. *Magnes Res.* 6:179-190.

WEST, C.P., (1989). The characteristics of 100 women presenting to a gynecological clinic with premenstrual complaints. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 68:743-747.

WEST, C.P., (1990). Inhibition of ovulation with oral progestins-effectiveness in premenstrual syndrome. *Eur. J. Obstet Gynecol. Reprod. Biol.* 34:119-128.

WIELAND, S. y LUCKI, I., (1990). Antidepressant-like activity of 5-HT1A agonists measured with the forced swim test. *Psychopharmacology.* 101: 497-504.

WITELSON, S.F., (1985). The brain connection: The corpus callosum is larger in left-handers. *Science.* 229: 665-668.

WURTMAN, J.J., (1988). Carbohydrate craving, mood changes, and obesity. *J. Clin. Psychiatry.* 49 (Suppl 8):37-39.

WURTMAN, J.J., (1990). Carbohydrate craving. Relationship between carbohydrate intake and disorders of mood. *Drugs.* 39 (Suppl. 3):49-52.

ZEMLAN, F.P. y GARVER, D.L., (1990). Depression and antidepressant therapy: receptor dynamics. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiat.* 14: 503-536.

ZIFA, E. y FILLION, GILLES., (1992). 5-hydroxytryptamine receptors. *Pharmacol. Reviews.* 44 (3): 402,440.

ZOU, A.M.; FANG, J.Y. y YE, D., (1993). Effect of yellow daphne on levels of plasma and decidual estriachol, prostaglandin, progesterone and its receptor in early pregnancy. *Chung Kuo Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chic.* 13:531-532.