

01985



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

FACULTAD DE PSICOLOGÍA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

ACCIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN *IN SITU* DE  
LA PROGESTERONA SOBRE LA ACTIVIDAD  
NEURONAL DEL SEPTUM LATERAL DE LA  
RATA

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE :  
**DOCTOR EN PSICOLOGÍA**  
P R E S E N T A :  
**MTRO. JOSÉ LUIS DÍAZ MEZA**

7/19/00

DIRECTOR: DR. CARLOS M. CONTRERAS.

SINODALES DRA. MARÍA A. CORSI CABRERA  
DRA. MATILDE VALENCIA FLORES  
DRA. SARA E. CRUZ MORALES  
DRA. DOLORES RODRÍGUEZ ORTÍZ  
DRA. C. SELENE CANSINO ORTÍZ  
DR. DAVID N. VELÁZQUEZ MARTÍNEZ



MÉXICO, D.F.

JUNIO DEL 2000.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## GRACIAS A LA VIDA

"mi reivindicación, mi amor, mi silencio, mi cómplice, mi todo."  
"el más bello de los amaneceres: el amor."  
"esa amistad tan piola."  
"los buenos odios esos que ennoblecen."

Gracias a la vida que me ha dado tanto,  
me dio dos luceros que cuando los abro  
perfecto distingo lo negro del blanco,  
y en el alto cielo su fondo estrellado,  
y en las multitudes la mujer que yo amo.

Gracias a la vida que me ha dado tanto  
me ha dado el oído en todo su ancho,  
graba noche y día grillos y canarios,  
martillos turbinas ladridos, chubascos  
y la voz tan tierna de mi bien amada

Gracias a la vida que me ha dado tanto,  
me ha dado el sonido y el abecedario,  
con él las palabras que pienso y declaro  
madre, amigo, hermano y luz alumbrando,  
la ruta del alma de la que estoy amando.

Gracias a la vida que me ha dado tanto,  
me ha dado la marcha de mis pies cansados,  
con ellos anduve ciudades y charcos,  
playas y desiertos, montañas y llanos  
y la casa tuyo, tu calle y tu patio.

Gracias a la vida que me ha dado tanto,  
me dio el corazón que agita su marco  
cuando miro el fruto del cerebro humano  
cuando miro el bueno tan lejos del malo,  
cuando miro el fondo de tus ojos claros

Gracias a la vida que me ha dado tanto,  
me ha dado la risa y me ha dado el llanto,  
así yo distingo dicha de quebrantos,  
los dos materiales que forman mi canto  
y el canto de ustedes que es el mismo canto,  
el canto de todos que es mi propio canto,  
gracias a la vida que me ha dado tanto

*Violeta Parra.*

## AGRADECIMIENTOS

**Dedicó este trabajo.....**

Con todo mi amor y agradecimiento a mis padres Rosa Meza N. y Luis Díaz J. por ser los pilares donde se apoyan todas mis decisiones importantes, gracias a su apoyo he logrado vivir, crecer, ser y estar.....por el sublime amor.

A mis hermanas Claudia, Isela, Guadalupe y Norma, por todo el amor, la paciencia, tolerancia, alegrías, disgustos y sustos compartido durante estos años, gracias por ser y estar. Son mi mayor orgullo.

Gracias a (por orden de aparición): Arturo, Ivan, Fernando y Carlos; Recuerden el comentario: 31 de Diciembre. de 1999.

A mis amores, "chamacos" que representan la cualidad del amor, a ustedes: "M....., Panchito, Elmert, Victoria, Bere y ¿...?" por el amor brindado y su enseñanza de sentir

A Juana, Lourdes, Jorge, Edgar y Yazmín, igualmente a Blanca, Cesar, Martha, Luis y Uriel, gracias por su paciencia y cariño.

A Sonia y Martín: "Nunca pidas perdón por tus creencias, son parte de tu recompensa, parte de tu contribución, de tu vida y es el mayor legado a todos aquellos que te quieren, a la vida misma...gracias mi brujita". Y para "ti" .... "si le roza la muerte disimula que para él la amistad es lo primero". Recuerdan las metas!!!, si!!! .... lo prometido, ahora es una realidad, gracias a ustedes, y es de ustedes y por siempre; hasta del próximo encuentro, la próxima reunión y/o hasta la próxima .....

A I. Yolanda del Río P. y Myriam Zepeda G., por su amistad, sus compañerismo y por .... el silencio de la lucha.

A mis compañeras, amigas y amigos del Laboratorio: Anita, Lucy, Magos, Erika, Dina, Francisco, Maribel, Alix, Sandy, olí, Ivan, Alex (aún son parte del laboratorio, y por siempre todo mi cariño, admiración y respeto) por su compañerismo, su amistad, por el maravilloso placer del descubrimiento, la admiración del día, del suceso, de la risa, del llanto y por .... hacer la noche más certera.

A Ma. Luisa Marván., Verónica Alcalá., Consuelo Arce. y José Luis Reyes. por sus enseñanzas, su entusiasmo, su amistad y por .... dejar las manos amalgamarlas con las otras manos.

A Mónica y Mariana Esquivel D y la Sra. Esperanza. Díaz, ... "Procede como Dios, que nunca llora; o como Lucifer, que nunca reza ....

A Berenice Herrera F. y Livia Sánchez C., ... Dios morirá de viejo pesaroso y hastiado triste por no poder encomendarse a dios (Benedetti).

A Claudia de Mendieta., Elena Jiménez., Verónica González. por sus comentarios alentadores, su amistad, su confianza, por su presencia constante, por compartir la fatiga y los cambios de humos, migrañas y por .... trazar con paciencia la secuencia de lo que va naciendo.

A. Elvira A., Anabel G., Selene M., Silvia L., Karina V., Elia C., Sandra R., Cristina, Leticia R., Enrique U., Enrique P., Cynthia S., J. Manuel S., Lic. Moises, Edith y Alicia M. por su amistad, su apoyo, paciencia y por ... empuñar las llaves de la puerta.

A "Un doble amor y amor doble"; "La Loca"; "Un hermoso silencio"; A "Mis Niñas"; "Mis amigas, amigos" y Al maestro .... con cariño.

A Lucy y Magda, por su apoyo administrativo para la realización del presente trabajo.

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

De igual forma un agradecimiento a la Dra. Dolores Rodríguez y a la Dra. María Corsi C. por sus comentarios y 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.

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

Director: Dr. CARLOS M. CONTRERAS P  
Sinodales: Dra. MARÍA A. CORSI CABRERA.  
Dra. MATILDE VALENCIA FLORES  
Dra. SARA E. CRUZ MORALES  
Dra. DOLORES RODRÍGUEZ ORTÍZ  
Dra. C. SELENE CANSINO ORTÍZ  
Dr. DAVID N. VELÁZQUEZ MARTÍNEZ

**Gracias a Todos.**

Gracias por la ternura, las palabras de aliento,  
el abrazo, su paciencia y tolerancia..

Gracias por perdonar mi negligencia,  
temores, dudas,  
enfados, migrañas,  
enojos y vanidades.

Gracias, por su odio y rencor,  
por las palabra de reproche  
y su intolerancia.

Gracias por su negligencia y acertividad,  
por sus temores, enfados, enojos,  
dudas, y vanidades.

Gracias por ser y estar,  
Gracias por no ser "supuestos",  
Gracias por formar parte de mi bella realidad.  
Gracias.

Este trabajo fue realizado en el Laboratorio de Neurofarmacología, Depto de Fisiología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM. e Instituto de Neurootología, Universidad Veracruzana. Fue parcialmente financiado por la Coordinación de Estudios de Posgrado (PADEP), clave del proyecto 019301

## **DORMID TRANQUILOS**

Con todo mi amor y agradecimiento a Rosa, Luis, Claudia,  
Isela, Guadalupe y Norma, y a sus respectivos, por ser,  
además de mi familia, los pilares donde apoyo las decisiones  
más importantes de mi vida.

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*

## INDICE

<b>Resumen</b>	<b>3</b>
<b>Abstract</b>	<b>4</b>
<b>Núcleo Lateral Septal y Núcleo Dorsal del Rafe, su Participación en los Trastornos Afectivos</b>	<b>6</b>
Sistema Límbico	6
Núcleos Septales	8
Núcleos del Rafe	11
Núcleo del Rafe Dorsal y Núcleo Septal Lateral	13
<b>Acciones de la Progesterona sobre el Sistema Nervioso Central</b>	<b>17</b>
<b>Planteamiento del Problema</b>	<b>24</b>
Hipótesis	24
Objetivos	24
<b>Descripción Experimental</b>	<b>24</b>
Procedimiento general	24
Sujetos	24
Cirugía	25
Estimulación del núcleo dorsal del rafe	25
Registro unitario extracelular	25
Control histológico	26
Programa experimental	26
Diseño experimental	27
Análisis de datos	27
Análisis estadístico	29
<b>EXPERIMENTO 1 Curva dosis-respuesta de las acciones de la progesterona sobre la frecuencia de disparo de neuronas septales identificadas por su conexión con el núcleo dorsal del rafe.</b>	<b>31</b>
Introducción	31
Materiales y métodos	32
Análisis de Datos	32
Resultados	32
Discusión	35
<b>EXPERIMENTO 2 Acción de la progesterona sobre la frecuencia de disparo del núcleo lateral septal eyectada por microiontofóresis.</b>	<b>38</b>
Introducción	38
Materiales y métodos	38
Análisis de Datos	39
Resultados	39
Discusión	43



<b>EXPERIMENTO 3 Acciones de la progesterona a largo plazo (60 min.) eyectada microiontoforéticamente en neuronas rafe-septales de la rata.</b>	<b>46</b>
Introducción	46
Materiales y métodos	47
Análisis de Datos	47
Resultados	47
Discusión	51
<b>EXPERIMENTO 4 Acciones del GABA eyectado por microiontoforesis en neuronas rafe-septales: curva dosis-respuesta.</b>	<b>56</b>
Introducción	56
Materiales y métodos	56
Análisis de Datos	56
Resultados	56
Discusión.	60
<b>EXPERIMENTO 5 Acciones de la Bibiculina eyectada en neuronas rafe-septales.</b>	<b>64</b>
Introducción	64
Materiales y métodos	64
Diseño experimental	65
Resultados	65
Conclusiones.	68
<b>Discusión General</b>	<b>70</b>
<b>Conclusiones Generales</b>	<b>76</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>78</b>

## RESUMEN

El ciclo menstrual se caracteriza por: a) fluctuaciones del estado de ánimo, b) presencia de ansiedad y/o depresión; y, c) fluctuaciones de los niveles plasmáticos de hormonas gonadales. Lo que podría relacionarse con el hallazgo de que la progesterona posee algunas acciones antidepresivas y ansiolíticas, tanto en el humano como en algunos modelos animales. Sin embargo, no se ha explorado suficientemente la acción de esta hormona sobre la actividad neuronal de estructuras límbicas relacionadas con la ansiedad y con la depresión, tal como es el caso del núcleo septal lateral (NSL) ni de sus aferencias serotoninérgicas (5HT) provenientes de los núcleos del rafe, lo cual es de relevancia dado que el núcleo dorsal del rafe (NRD) también ha sido involucrado en las acciones de los tratamientos antidepresivos. Por lo anterior en este estudio se exploró la acción de la aplicación microiontóforética de progesterona sobre la actividad de las neuronas de los núcleos septales identificadas por su conexión con el NRD.

Se utilizaron 81 ratas de la cepa Wistar adultas, de 300 gr de peso; 90 días de edad y de sexo masculino. Se colocó un electrodo bipolar de acero inoxidable para estimulación del NRD. Para el registro unitario extracelular del NSL se utilizó una micropipeta doble de vidrio, conteniendo una NaCl (1M) como solución conductora y la otra progesterona (1mM, 10mM, 20mM, 100mM y 200mM). Después de verificar la conexión NRD-NSL, se registró durante dos minutos la frecuencia de disparo basal (control). En este momento se eyectó la hormona durante 90 seg con una corriente de -30 nAmps. La eyección, fue seguida de por lo menos 7 minutos de registro.

La principal acción de la progesterona sobre la mayor parte de las neuronas rafe-septales consistió en una disminución de su frecuencia de disparo (63.6%) Sin embargo, la progesterona produjo en alrededor de un tercio de las neuronas del mismo núcleo, un aumento de la tasa de disparo ( $12.9 \pm 1.96$  Hz) que rebasó el criterio de que el cambio fuese superior al valor de la media más dos cuerpos de desviación estándar de su registro control ( $3.0 \pm 1.2$  Hz;  $p < 0.001$ ), lo cual se observó consistentemente con las concentraciones más bajas de progesterona. Las neuronas que respondieron con un decremento en la tasa de disparo neuronal ante la aplicación de progesterona, fueron más activas en su registro control ( $29.9 \pm 1.46$  Hz.) y la disminución de la actividad neuronal ( $10.9 \pm 1.9$  Hz;  $p < 0.001$ ) se inició con una latencia menor (12 min) que en el pequeño grupo de neuronas que incrementaron significativamente su frecuencia de disparo (34 min).

La latencia y duración de las acciones inhibitorias de la progesterona impide clasificarla como una acción sobre los receptores de membrana. Para la progesterona se han identificado acciones inhibitorias mediadas 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; asimismo, las acciones ansiolíticas de la progesterona son independientes a un tratamiento previo con estradiol y dicho efecto se ejerce a través del complejo receptor GABA-Benzodiazepina-Cl-; entonces, las acciones excitatorias podrían explicarse aludiendo a procesos de desinhibición. En conclusión, algunas neuronas del LSN responden a la microinyección de progesterona aumentando su frecuencia de disparo, de manera semejante a algunos antidepresivos tricíclicos, IMAOs, atípicos e incluso el electrochoque, los cuales son antidepresivos eficaces clínicamente y a su vez, producen también un incremento del disparo neuronal en el NSL, lo que sugiere que la progesterona podría poseer un perfil de acciones neuronales semejantes a algunos modelos eficaces en la terapia farmacológica de la depresión

## ABSTRACT

The menstrual cycle is characterized among other aspects by: a) changes of mood, b) in some cases anxiety and/or depression; and, c) plasmatic level fluctuations of gonadal hormones, which relationship remain to be completely explored. In this sense, some anxiolytic actions of the progesterone have been described, as much in the human as in some animal models; however, the action of this hormone on neuronal activity as taken from cerebral structures related with anxiety and depression, such as lateral septal nuclei (NSL) remain to be explored. From neurotransmission system, the serotonergic (5HT) seems to be strongly related with mood processes; herein, rafe nuclear complex, and mainly the dorsal nucleus (NRD) provides 5-HT innervation to the rest of the central nervous system, including LSN. Therefore, the aim of present study consisted on explore the action of progesterone applied by microiontophoresis on LSN neurons connected with DRN.

We used 81 male, 90 days old Wistar rats weighing 300. A stainless steel bipolar electrode was placed for stimulation of the NRD. For single unit extracellular recording of NSL neurons we employed a double micropipette of glass, containing one NaCl (1M) and the other progesterone (1mM, 10mM, 20mM, 100mM and 200mM). After assuring the recording of a NRD-NSL neuron, the spontaneous activity was recorded during two minutes (control). At this time the hormone was ejected during 90 sec with a current of -30 nAmps. The ejection, was followed by at least 7 minutes of registration.

Even tough the action of the progesterone on most of the NRD-NSL neurons consisted on a decreased firing rate (63.6%), about one third of neurons responded with a significative long-lasting, long latency increased firing rate ( $3.0 \pm 1.2$  Hz to  $12.9 \pm 1.96$  Hz;  $p < 0.001$ ), consistently observed with the lowest tested concentrations of progesterone. Those neurons responding with a decreased firing rate displayed higher firing rate before progesterone ( $29.9 \pm 1.46$  Hz. to  $10.9 \pm 1.9$  Hz;  $p < 0.001$ ) and the change in firing rate became with a smaller latency ejection than those responding (12 min) whit increased firing rate (34 min).

The long latency of inhibitory actions of progesterone suggest different than membrane receptors actions. In did, the inhibitory actions of progesterone are mediated by GABA-A receptor coupled to chloride channel and inhibitory effects appear immediately. On the other hand, the actions of progesterone on cytosolic receptors are long-lasting. Given that in present study the effects of progesterone occurred on non estrogen primed animals, the actions must to be attributed to direct actions of this hormone on intramembranal receptors; and since the main actions of progesterone on neuronal firing consisted on inhibition of firing the observed activation of some LSN neurons after the ejection of the hormone could only be explained attaining to disinhibition process. Lastly, the increased firing rate in LSN neurons after progesterone ejection is similar to that produced by clinical effective tricyclic and atypical, and IMAOs antidepressants including electroconvulsive shock, consequently suggesting that progesterone may posses a pharmacological profile similar to some antidepressants.

## **A MI MADRE**

**Para, por y gracias a Rosa. El aprendizaje más grande es, sin duda alguna, el respeto y la admiración ante lo cotidiano, conservar la humildad ante lo complejo, sin dejar de admirar lo sencillo, no darse por vencido y continuar luchando, sin faltar a tus principios y valores, son parte de mí y de tu legado. Gracias a la vida, gracias por la vida, gracias por ser y estar. "Jefa" eres mi máximo orgullo.**

**Amo el nombre gentil, amo la honesta  
aurora del rostro que del pecho arranca.  
Amo la mano delicada y blanca  
que mis lloros a secar acude presto,  
los brazos donde yo doblo la testa  
que a mi trabajo sirven de palanca.  
Amo la frente pura, abierta, franca,  
donde toda virtud se manifiesta.  
Pero amo mucho más la voz sencilla  
que el ánimo conforta entristecido  
convenciendo y causando maravillas.  
La voz que cariñosa hasta mi oído  
llega al alba a decirme dulce y bajo:  
hijo mío; ¡Es la hora del trabajo!**

## **Núcleo lateral septal y Núcleo dorsal del rafe, su participación en los trastornos afectivos.**

Los trastornos afectivos son padecimientos psiquiátricos que se presentan con alta frecuencia en la población general, entre ellos, la depresión ocupa un lugar importante dado que se presenta en un 10 al 20% de la población, con cierto dimorfismo sexual, donde el género femenino es el más afectado (Pichot, 1994, Breslau, et al. 1995). A partir de los estudios experimentales y clínicos se han propuesto varias hipótesis para explicar las alteraciones subyacentes al trastorno afectivo, así se propone que las estructuras cerebrales que conforman el sistema límbico están involucradas en la fisiopatología de la depresión y en las acciones farmacológicas de los compuestos antidepresivos y los ansiolíticos (De-Montigny, 1984; Contreras, et al. 1989, 1990a, 1990b; Treit y Persold, 1990; Yadin y Thomas, 1996). Entre estas estructuras se encuentra el núcleo septal lateral, al cual se le relaciona con la regulación de conductas hedónicas o de placer, debido a que es susceptible al fenómeno de autoestimulación intracraneal (Olds y Milner, 1954). Así mismo, la administración de diversos fármacos antidepresivos y ansiolíticos promueven cambios neurofisiológicos en esta estructura (Contreras, et al. 1989; 1990a; 1990b; Rose-Melia, et al. 1991; Pesold y Treit, 1994). Cabe señalar que el núcleo septal lateral recibe una gran cantidad de aferencias provenientes del núcleo dorsal del rafe (Lopes da Silva y Arnolds, 1978), el cual se localiza en el tallo cerebral y es el principal reservorio de serotonina, por lo que el núcleo septal lateral contiene un alto porcentaje de neuronas serotoninérgicas (Köhler, et al. 1982). En este sentido, se sugiere que la vía serotoninérgica rafe-núcleo septal lateral juega un papel importante en la sintomatología de los trastornos afectivos y en las acciones farmacológicas de las terapias antidepresivas (Cortés, et al. 1988).

### **Sistema límbico:**

En la actualidad se han identificado un grupo de estructuras dentro del Sistema Nervioso Central (S.N.C.), las cuales por sus relaciones anatómicas y funcional, se han propuesto como integradoras de la llamada "conducta emocional". A éste conjunto de estructuras se le denomina Sistema Límbico. En 1978 Broca acuñó el concepto de "Lóbulo Límbico", el término incluye una parte de la corteza de las regiones medial y basal del hemisferio cerebral e involucra el giro hipocampal, la circunvolución del cíngulo y la corteza retrosplenial (López-Antunez, 1979; Isaacson, 1982). Durante mucho tiempo al lóbulo límbico se le consideró en una estrecha relación con el sistema olfatorio, también denominado Rinencéfalo o cerebro olfatorio; hasta que Don Santiago Ramón y Cajal demostró que los sistemas olfatorio y límbico eran cosas completamente diferentes (Livingston y Escobar, 1971), aunque en sentido funcional, son abundantes las conductas complejas que implican estados emocionales y que son "disparadas" por estímulos olfatorios.

Papez (1937) propuso una teoría para explicar la integración de las emociones, basándose en los trabajos reportados por Klüver y Bucy (1937; 1939), sobre la lobotomía bitemporal en primates. Papez propuso un circuito reverberante en el cual el hipocampo proyecta a los cuerpos mamilares, por medio del fórnix, de los cuerpos mamilares las proyecciones llegan al núcleo anterior del tálamo vía haz mamilotálamico. Por medio de estas conexiones los impulsos son proyectados a la corteza del cíngulo, del cual parten fibras que por el fascículo del cíngulo llegan al hipocampo. Dicho circuito recibe el nombre de "Circuito de Papez" (figura 1).

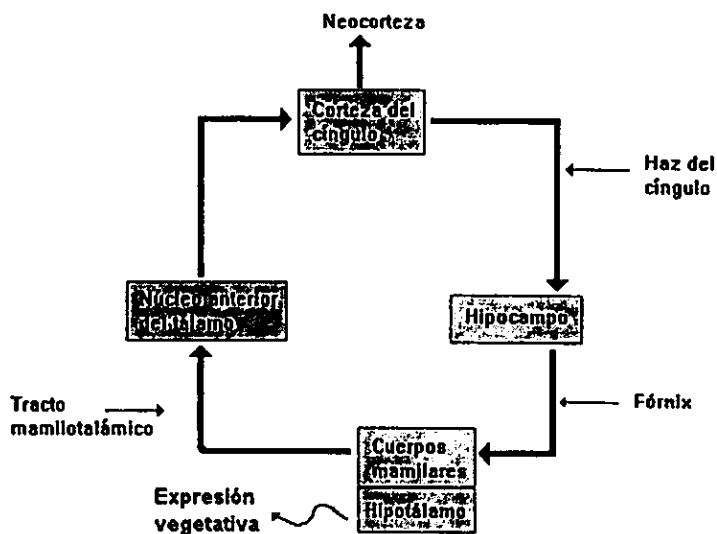


FIGURA 1. Circuito de Papez. Se muestran las principales estructuras y conexiones que conforman el circuito descrito por Papez en 1937. Se tiene evidencia de que éste circuito cerrado es la base anatómica y funcional de las emociones.

Papez también describió tres niveles básicos dentro de dicho circuito, el primero compuesto por el hipotálamo al cual llega la información sensorial de todos los receptores periféricos, dicha información es transmitida a los cuerpos mamilares. El hipocampo también proyecta fibras a los cuerpos mamilares, al mismo tiempo que recibe fibras de la corteza cerebral. Las fibras eferentes de los cuerpos mamilares llegan al hipotálamo (participando en la regulación de las actividades viscerales y la expresión emocional) el cual se relaciona con la actividad cortical (fenómenos cognitivos) de la corteza del cíngulo (región relacionada para la experiencia de las emociones). El tercer nivel, que sería a nivel tálamico, en el cual las vías sensoriales que provienen de los receptores se dividen en tres, a) la corriente de movimiento, son impulsos que llegan al cuerpo estriado, por medio de la cápsula interna. b) La corriente de pensamiento, impulsos que llegan al

tálamo y de ahí a la corteza lateral del hemisferio. c) La corriente afectiva, impulsos a la corteza medial por medio del subtálamo, hipotálamo (cuerpos mamilares) y los núcleos talámicos.

Al sistema límbico se le han agregado otras estructuras relacionadas con los procesos de regulación emocional como son, una parte del estriado (núcleo caudado), ciertas áreas y núcleos del hipotálamo, la formación reticular mesencéflica (López-Antunez, 1979), el hipocampo, los núcleos anterior y dorsomedial del tálamo, los cuerpos mamilares, la circunvolución del cíngulo, la corteza orbitofrontal, la ínsula, la corteza del lóbulo temporal, los núcleos amigdalinos del lóbulo temporal (especialmente el complejo basolateral) y la región septal entre otras (Papez, 1937; Mclean, 1958; Nauta, 1960; Livingston y Escobar, 1971; López-Antunez, 1979).

### **Núcleos Septales:**

En los mamíferos no primates el área septal se encuentra ubicada bajo la porción anterior del cuerpo calloso, en la parte frontal del hipocampo precomisural y por detrás del hipocampo comisural. En los primates, se localiza por delante del área comisural en la base del cerebro, entre los cuernos anteriores de los ventrículos laterales. El área septal esta constituida por varios núcleos: el núcleo septal lateral (NSL); el cual a su vez se divide en región dorsal, región intermedia y región ventral; el núcleo septal medial, el núcleo posterior; compuesto por el núcleo septofimbrial y el núcleo triangular; el núcleo ventral, el cual corresponde al núcleo de la cama de la estría terminal. Otros núcleos que se incluyen en el área septal, son el núcleo accumbens y el núcleo de la banda diagonal de Broca (Isaacson, 1982). El septum medial contiene células gigantes, mientras que la parte restante del área septal, está constituida por células de tamaño mediano.

Por otro lado, el núcleo del rafe dorsal, el cual es un reservorio de serotonina (5-HT), proyecta fibras hacia el núcleo septal (Lopes da Silva y Arnolds, 1978), es decir, el septum posee inervación serotoninérgica (5-HT). Los niveles más altos de 5-HT, se encuentran en el NSL y triangular, a diferencia del núcleo septal fimbrial que contiene el nivel más bajo de este neurotransmisor. Específicamente, la distribución de las células 5-HT en el área septal se ubican en la banda diagonal y en la porción lateral del septum lateral. El NSL y triangular poseen además, una considerada cantidad de noradrenalina, mientras que el núcleo septal intermedio contiene el menor nivel de este último neurotransmisor.

En relación a las conexiones del septum (figura 2), algunas fibras que parten de esta estructura proyectan al hipocampo formando la estría terminal longitudinal encajada en el indusium gris (Barr y Kierman, 1986). Por otro lado algunas de las fibras que llegan al área septal parten del tallo cerebral, del locus coeruleus y del área tegmental ventral, llegando a éste por medio de la vía del fascículo prosencefálico medial (Isaacson, 1976).

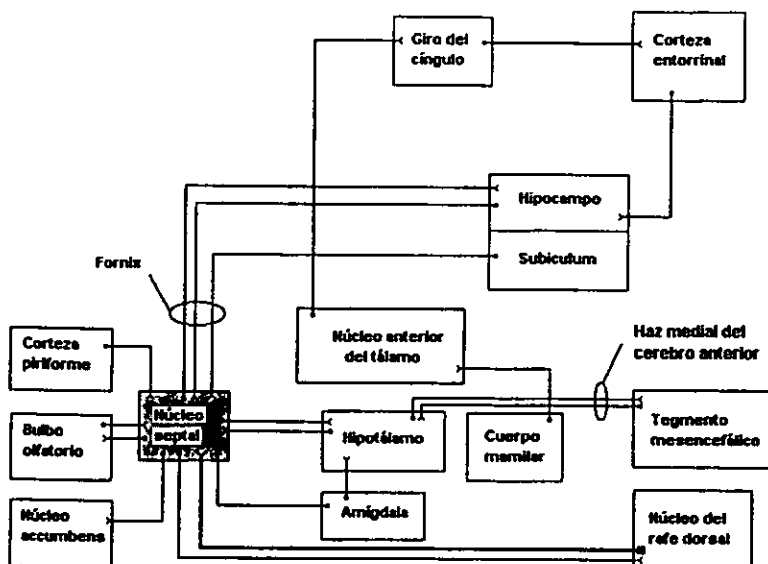
Las capas CA1 y CA3 del hipocampo proyectan al septum lateral por medio del fórnix precomisural. La capa CA1, en su porción anterior, manda fibras a la porción medial del complejo septofimbrial, al núcleo septal triangular y al núcleo septal medial, mientras que las fibras que salen de la parte posterior de la capa CA1 terminan en el núcleo septo medial y el núcleo septofimbrial (Meibach y Siegel, 1977a).

La amígdala proyecta hacia el núcleo de la banda diagonal de Broca y al núcleo de la cama de la estría terminal, mientras que la parte supracomisural de la estría terminal, proveniente de la amígdala, manda fibras al núcleo septal laterobasal. Otras aferencias septales provienen del tubérculo olfatorio y de la corteza piriforme (De Olmos y Ingram, 1972).

Las fibras que llegan al núcleo septal medial y al núcleo de la banda diagonal parten del hipotálamo llegando al septum por medio del haz medial del cerebro anterior (Isaacson, 1976). El núcleo accumbens recibe fibras provenientes de la amígdala, hipocampo, corteza del cíngulo y de la misma área septal (Meibach y Siegel, 1977).

Por otro lado, el núcleo septal lateral proyecta hacia el complejo septal-banda diagonal y por medio del fascículo medial del cerebro envía fibras al área preóptica, al área hipotalámica anterior y lateral, al núcleo dorsomedial y mamilar del hipocampo y al área tegmental ventral mesencefálica; otras aferencias se realizan por medio de la estría medular, al núcleo habenuar lateral y medial, al núcleo paratenial y medial del tálamo y al núcleo paraventricular. Las proyecciones del núcleo septal medial llegan a el hipotálamo; a la región preóptica medial, al hipotálamo lateral, al complejo mamilar; al núcleo dorsal del rafe y al área tegmental ventral. El núcleo septal medial proyecta al hilus del área dentada y al estratus oriens y radiatum (radiado) de la capa CA1 y CA2 del hipocampo (Isaacson, 1982). La conexión septo-hipocampo e hipocampo-septum contienen el mayor número de fibras tanto aferentes como eferentes (Lopes da Silva, 1978).





**FIGURA 2. Conexiones del núcleo septal.** Se muestran las principales conexiones aferentes y eferentes del núcleo septal y de las principales estructuras que conforman el sistema límbico. El núcleo septal recibe proyecciones directas del hipocampo, del bulbo olfatorio y de la amígdala. Por otro lado, recibe proyecciones serotoninérgicas del núcleo dorsal del rafe (grupo celular B7), el principal reservorio de serotonina.

El cerebro anterior recibe fibras, vía fascículo medial, del área septal, la cual también proyecta a la habénula medial y lateral por medio de la estra terminal. Por su parte el bulbo olfatorio recibe proyecciones, vía tubérculo olfatorio, del septum.

La parte dorsal del núcleo septal lateral proyecta a la región hipotalámica lateral y preóptica, mientras que la porción ventral del núcleo septal lateral proyecta al área de la región supramamilar y otras áreas más posteriores. La región lateromedial del área septal lateral proyecta al hipotálamo lateral y al núcleo dorsomedial, al área preóptica medial y área hipotalámica anterior. El núcleo septal medial manda fibras al núcleo parataenial del tálamo y al rafe mesencefálico. Mientras que el núcleo septal posterior proyecta al núcleo interpeduncular y al núcleo habenular lateral. Por otro lado, la corteza límbica anterior recibe fibras provenientes del núcleo de la banda diagonal de Broca.

La lesión amigdalina produce un aumento en la actividad neuronal septal (Marván, et al. 1985), en tanto que la aplicación aguda de algunos tratamientos farmacológicos y no farmacológicos produce un aumento en la frecuencia de descarga de las células del núcleo septal lateral (NSL, figura 3) (Marván, 1987;

Alcalá, 1988; Contreras, et al. 1989). Por lo anterior, parece probable la existencia de acciones comunes de diversas terapias sobre la actividad neuronal del septum. En este sentido, Contreras y cols. (1990b) reportaron que la administración crónica de clorimipramina produce un aumento en la frecuencia de descarga de las células septales posterior a tres semanas de tratamiento; particularmente en aquellas células que reciben una influencia inhibitoria del hipocampo dorsal (Marván, 1990).

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

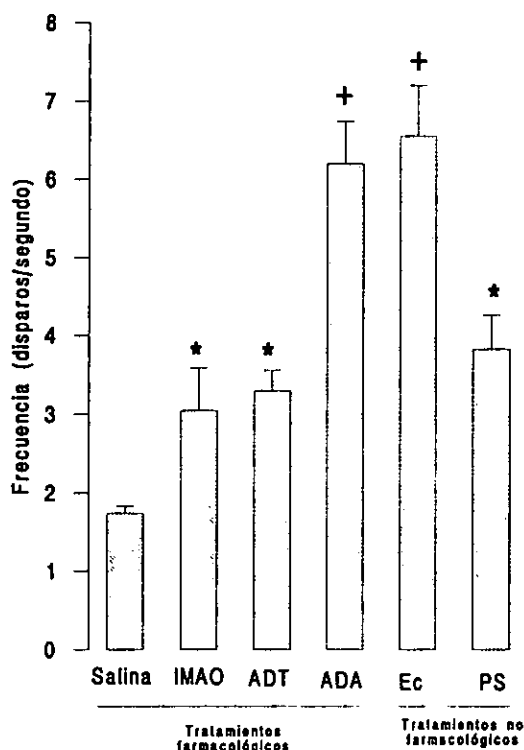
#### **Núcleos del Rafe:**

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 referencias 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 (Da-Armond, et al. 1989).

Las fibras aferentes a los núcleos del rafe del mesencéfalo y el puente de Varolio, 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 estría terminal, se 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 y Arnolds, 1978); mientras que el núcleo magno del rafe proyecta al cuerno

dorsal espinal (Barr y Kierman, 1986). Luego entonces, la innervación serotoninérgica del sistema límbico sigue trayectorias bien conocidas y éstas se distribuyen ampliamente, formando incluso circuitos cerrados, lo que hace previsible una gran interacción anatomofuncional. El núcleo dorsal del rafe (NRD) 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, área septal e hipocampo, entre otras estructuras (Shiosaka, et al. 1983).



**FIGURA 3.** Frecuencia de disparo de las neuronas del núcleo septal lateral seguido del tratamiento con diferentes antidepresivos. Los diferentes antidepresivos promueven un incremento en la frecuencia del disparo neuronal. Los IMAO (inhibidor de la enzima monoamino oxidasa), ADT (antidepresivo tricíclico) y la PS (privación de sueño), producen efectos similares, mientras que el ADA (antidepresivo atípico) y el Ec (electrochoque) promueven un efecto mayor. \*  $p < 0.05$ ; +  $p < 0.001$  (prueba t-test) (Contreras et al., 1989, *Physiol Behav* 46(5):793-798 ).

Por otro lado, en el mecanismo de acción de los diversos tratamientos antidepresivos (TAD) están involucrados procesos de lenta instauración en los que participa el sistema serotoninérgico. Los efectos de la estimulación a los núcleos del rafe aparecen con latencia de varios segundos en el cuerpo geniculado lateral. Además, la respuesta del hipocampo a la estimulación del rafe se ve aumentada después de dos semanas de tratamiento con terapias antidepresivas. Asimismo, se reporta que la administración de TAD produce una disminución de la frecuencia de disparo de las neuronas de los núcleos del rafe. Acción que se desvanece conforme transcurren los efectos del tratamiento antidepresivo (Contreras, et al. 1990a).

Los estudios de la actividad neuronal de los núcleos del rafe y del locus coeruleus de animales sometidos a tratamientos antidepresivos 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 tratamientos antidepresivos, 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 tratamientos antidepresivos producen aumento de la actividad neuronal, tal es el caso, de los núcleos septales y el hipocampo (Contreras, et al. 1990b), lo que sugiere la participación de las neuronas septales conectadas con el núcleo dorsal del rafe en el mecanismo de acción de los tratamientos antidepresivos.

#### **Núcleo del Rafe Dorsal y Núcleo Septal Lateral.**

Los núcleos del rafe, son un reservorio de serotonina (5-HT), proyectan a los núcleos centrales y mediales de la amígdala. Asimismo, estos envían proyecciones 5-HT al área septal lateral y triangular; las células se ubican, principalmente, en la banda diagonal y las porciones ventrales de la zona lateral de los núcleos septales laterales, pero son escasas las proyecciones hacia los núcleos septofimbriales (Lopes da Silva y Arnolds, 1978). El núcleo del rafe dorsal recibe vías provenientes del núcleo septal lateral y del pedúnculo superior (Issacson, 1976; 1982); mientras que el núcleo de la cama de la estría terminal, proyecta por medio del fascículo medial del cerebro anterior a los núcleos del rafe dorsal y rafe medial. Asimismo, los axones que se originan en la banda diagonal, en el núcleo septo medial y que proyectan al hipocampo, son de carácter colinérgico; así, el núcleo septal lateral proyecta, al hilus del área dentada y al estratus oriens y radiatum de las capas CA1 Y CA3 (Issacson, 1976; 1982). Por otro lado, la vía serotoninérgica que nace en el NDR, también, termina en el hipocampo (Issacson, 1982; Jacobowitz, 1982; Walaas, 1983).

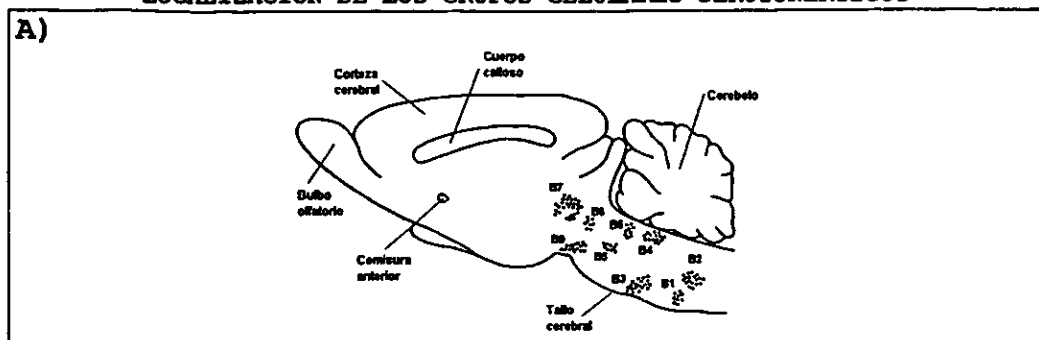
La localización de los cuerpos celulares serotoninérgicos (figura 4) ocurre en la línea medial de los núcleos del rafe, el grupo B1-B3 inerva la médula espinal (bulbo-espinal), el grupo B5-B6 proyecta axones al cerebro anterior; mientras que el grupo B7 está ubicado en el rafe dorsal. El grupo B8 está localizado en el núcleo superior centralis y rafe medial; finalmente, el grupo B9 inerva una pequeña porción del área tálamo-metátalamo.

Por otro lado, se han propuesto al núcleo septal y al núcleo dorsal del rafe y sus conexiones serotoninérgicas, como sitios de acción de los tratamientos antidepressivos (Cortés, et al. 1988). El área septal recibe inervación serotoninérgica, noradrenérgica y dopaminérgica, entre otras, siendo el NSL el que recibe la mayor cantidad de estas aferencias. Las cantidades de dopamina (DA) y noradrenalina (NA) en el área septal, son bajas en comparación con las de serotonina (5-HT), estas últimas aferencias provienen del núcleo dorsal del rafe (Moore, 1978; Köhler, et al. 1982).

Algunos autores consideran al septum como un núcleo que participa en la depresión y la ansiedad; por ejemplo, la administración crónica de clorimipramina produce un aumento en la tasa de disparo neuronal de los núcleos septales, después de tres semanas de tratamiento (Contreras, et al. 1990a), especialmente en aquellas células que reciben una influencia inhibitoria del hipocampo dorsal (Marván, 1990), en tanto que, la estimulación eléctrica del núcleo septal lateral provoca un incremento en el número de respuestas castigadas en paradigmas de conflicto (Thomas, et al. 1991) como la del lamido de agua. Asimismo, la actividad neuronal del núcleo septal lateral prácticamente desaparece después de la aplicación de un estímulo condicionado aversivo (Yadin y Thomas, 1981; Thomas, et al. 1991). De esta manera, las ratas sometidas a estrés utilizando la prueba de inmovilización-congelada desarrollan úlceras gástricas, las cuales se ven reducidas cuando se les estimula el núcleo septal lateral (Yadin y Thomas, 1996).

Por otro lado, la lesión de la parte dorsal y medial del septum lateral de la rata decrecienta el estado ansioso, al ser evaluado en las pruebas de laberinto de brazos elevados y la de ocultamiento de barra (Treit y Pesold, 1990; Pesold y Treit, 1992; Menard y Treit, 1996; 1996A), este efecto parece depender de la región lesionada, encontrando una mayor ansiólisis al realizar una lesión combinada en las porciones lateral, triangular y septo-primbral; mientras que, la lesión en la porción triangular o septo-fimbrial carece de influencia en este paradigma (Menard y Treit, 1996).

## LOCALIZACIÓN DE LOS GRUPOS CELULARES SEROTONÉRGICOS



**B)**

GRUPO CELULAR	LOCALIZACIÓN	ÁREA DE PROYECCIÓN
B1	Núcleo del rafe pallidus, parte medial de la médula oblongata y parte ventral del tracto piramidal.	Médula espinal
B2	Núcleo del rafe obscurus, a nivel del núcleo hipoglosal.	
B3	Núcleo del rafe magnus, alrededor del tracto piramidal; entre la médula oblongata y el puente.	
B4	Se encuentra en la base del cuarto ventrículo, a nivel del núcleo vestibular medial.	Inerva estructuras del telencéfalo, del diencéfalo y el Cerebelo
B5	Núcleo del rafe pontino, a nivel del núcleo motor trigémino.	
B6	Parte superior del tegmento pontis, ocupa una porción del cuarto ventrículo.	Envía fibras al telencéfalo, diencéfalo y principalmente a estructuras límbicas
B7	Núcleo del rafe dorsal, situado ventralmente a la materia gris periacueductal	
B8	Se sitúa en el núcleo medial del rafe.	
B9	Rafe centralis superior, ocupa una porción en el cerebro medio, junto al lemnisco medial.	Inerva estructuras del telencéfalo y del diencéfalo

**FIGURA 4. Grupos celulares serotoninérgicos.** A) Esquema representativo de un corte sagital del cerebro de rata donde se muestra la localización de los grupos celulares serotoninérgicos. B) Se describe la localización de los grupos celulares y las áreas cerebrales que inervan. El principal reservorio de serotonina se localiza en el núcleo dorsal del rafe (grupo celular B7), el cual proyecta una gran cantidad de fibras hacia el núcleo septal lateral.

En adición, la aplicación *in situ* de diversos fármacos ansilícticos como el midazolam, el diazepam o la buspirona localmente en el septum han mostrado tener un efecto ansiolítico evaluado en pruebas conductuales y se ha propuesto que la acción ansiolítica esta mediada por receptores GABAérgicos (Rose-Melia, et al. 1991; Pesold y Treit, 1994) o bien por receptores serotoninérgicos del tipo 5-HT1A (Lee y Rodgers, 1991; 1991a; Rose-Melia, et al. 1991; Rodgers, Lee y Shepherd, 1992), los cuales coexisten en

este núcleo (Beauvillan, et al. 1991) y han sido también involucrados en las acciones de los antidepresivos. De la misma forma, los patrones electrofisiológicos de la porción lateral del septum son modificados por la aplicación de agentes ansiolíticos, como el clordiazepóxido o el diazepam como el clordiazepóxido ó el diazepam (Wieland, et al. 1991; Pesold y Treit, 1994) y por tratamientos antidepresivos como el electrochoque y los tricíclicos (Contreras, et al. 1989; 1990a).

Los tratamientos antidepresivos, el electrochoque y los antidepresivos tricíclicos, incrementan de manera gradual la frecuencia de disparo neuronal del NSL alcanzando su mayor expresión en la tercera semana de tratamiento (Contreras, et al. 1989; 1990a). De igual forma, la administración de tratamientos antidepresivos produce una disminución del disparo de las neuronas de los núcleos del rafe, dicho efecto se desvanece conforme transcurren los efectos del tratamiento antidepresivo (Contreras, et al. 1990a). Asimismo, los tratamientos antidepresivos aplicados por vía sistémica o intracerebral han sido evaluados en modelos de depresión en animales de laboratorio, como son el de desesperanza aprendida y el de nado forzado, entre otros. En la prueba de nado forzado, los tratamientos antidepresivos disminuyen el tiempo de inmovilidad (Porsolt, et al. 1977; Drugan, et al. 1986; Cervo y Samanin, 1988; Danysz, et al. 1988; Fernández-Teruel, et al. 1988; Borsini, et al. 1989; 1995; Porsolt y Lenègre, 1992; Meersch-Mougeot, et al. 1993; López, et al. 1994; Lucki, et al. 1994) en tanto que, en el modelo de desesperanza aprendida incrementan la tolerancia a respuestas castigadas (Danysz, et al. 1988; Martin, et al. 1990; 1991; Gambarana, et al. 1995).

Por otro lado, Contreras y cols. (2000) reportan diferencias en la frecuencia de disparo neuronal del septum lateral de la rata a lo largo del ciclo estral, siendo mayor durante el proestro. Así, sabemos que la progesterona y el estradiol ejercen acciones sobre el sistema nervioso central (Biegon, et al. 1980; McEwen, 1981; Genazzani, et al. 1992; Kubli, 1993) particularmente sobre el sistema 5-HT (Sietnieks y Meyerson, 1982; Maswood, et al. 1995; Farmer, et al. 1996) y el GABAérgico (Maggi y Perez, 1986; Perez, et al. 1986; 1988) en varias de las estructuras que conforman el sistema límbico como el septum, el hipocampo y el hipotálamo (Rainbow, et al. 1982; Perez, et al. 1986; O'Connor, et al. 1988; Canonaco, et al. 1993a); es decir, sistemas de neurotransmisión que han sido implicados en la regulación de la depresión y la ansiedad (Borsini, et al. 1989a; Cannizzaro, et al. 1993; Borsini, 1995; Petty, 1995).

En estudios clínicos se ha reportado un mayor índice de depresión en el sexo femenino en comparación con el masculino, siendo las mujeres las que responden mejor a los tratamientos antidepresivos

(Calderón-Nárvaez, 1987; Breslau, et al. 1995), datos que coinciden con los hallazgos en estudios con animales de laboratorio. Además se ha correlacionado la disminución de síntomas de ansiedad y depresión en mujeres con síndrome premenstrual y postmenopáusicas con la presencia de niveles altos tanto de estradiol como de progesterona (Halbreich, et al. 1986). Por lo anterior ha sido propuesta la participación de las hormonas gonadales, estradiol y progesterona en los cambios del estado de ánimo (Halbreich, et al. 1986).

### **Acciones de la progesterona sobre el sistema nervioso central**

El ciclo menstrual se caracteriza por las fluctuaciones del estado de ánimo y de los niveles de ansiedad (Price y Di-Marzio, 1986; Endicott y Helbreich, 1988; Contreras, et al. 1989a; Odink, et al. 1990; Marván y Contreras, 1993). Estos cambios se han relacionado con las oscilaciones hormonales inherentes al ciclo, lo cual no ha sido totalmente esclarecido, a pesar de que se han identificado algunas acciones peculiares de la progesterona, como es su acción ansiolítica (Majewska, 1986; 1992; Fernández-Guasti, et al. 1990; 1992; Bitran, et al. 1993; 1993b; Picazo y Fernández-Guasti, 1993) tanto en el humano (Pearlstein, 1995) como en algunos modelos animales (Fernández-Guasti y Picazo, 1990; Contreras, et al. 1995; Martínez-Mota, et al. 1996).

Las acciones hormonales sobre la conducta emocional se establecen en estructuras del sistema límbico, dentro de ellas el núcleo septal participa en la depresión y la ansiedad (Contreras, et al. 1990a; Yadin, et al. 1993). En adición, tanto el estradiol como la progesterona, participan en pautas conductuales no reproductivas, como la evitación condicionada, la agresión, la ingestión de agua y la actividad locomotora (Díaz-Veliz, et al. 1991; 1994), en tanto que a la progesterona y a sus metabolitos, además de sus acciones hipnóticas y sedantes, se les han atribuido acciones ansiolíticas evaluadas en el paradigma de enterramiento defensivo y el laberinto de brazos elevados (Fernández-Guasti, et al. 1990; 1992; Bitran, et al. 1991b; 1993a). Adicionalmente, en la prueba de nado forzado se ha encontrado que la progesterona aplicada por vía sistémica decrementa la duración total de la inmovilidad de manera dosis-dependiente (Martínez-Mota, et al. 1999) mientras que la aplicación de estradiol provoca una tendencia a reducir el tiempo de inmovilidad dependiente de dosis, pero sólo en ratas adultas (Luna-Baltazar, 1995).

La progesterona, también influye en algunas otras conductas. Se ha observado que la administración de esta hormona incrementa la actividad locomotora, la conducta de giro, la ingesta de alimentos y la estimulación intracraneal (Díaz-Veliz, et al. 1991), así como la lordosis premonitoria de la actividad sexual (Kondo, et al. 1990; Chen, et al. 1992). En cuanto a sus acciones a nivel neuronal (interacciones



neuroquímicas), la progesterona aumenta el recambio de serotonina (5-HT) (Ladisich, 1977), lo que podría explicar algunos cambios conductuales asociados tanto a la hormona como al neurotransmisor. Por otra parte Mani y cols. (1994), demostraron 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 particular en el cerebro, ya que inclusive, la progesterona ha sido considerada un neuromodulador, dada la estrecha relación existente entre las hormonas y los diferentes sistemas de neurotransmisión (Sietnieks y Meyerson, 1980; 1982; Biegon, et al. 1982; Bristow, et al. 1986; Heal, et al. 1988; Etgen, et al. 1989; Van-der-Kar, 1991; Meyer, et al. 1992).

También se conocen algunas de las acciones de la otra hormona esteroideal gonadal, el estradiol. Los estrógenos promueven la producción de receptores 5-HT<sub>1A</sub> en el septum lateral, el hipotálamo anterior y el área preóptica, entre otras estructuras cerebrales (Biegon, et al. 1982). El estradiol y la progesterona influyen sobre los procesos serotoninérgicos (Sietnieks y Meyerson, 1980; 1982; Biegon, et al. 1982); ya que, la administración de estrógenos sensibiliza a los receptores 5HT<sub>1A</sub>, los cuales, se encuentran involucrados en algunas acciones de las terapias antidepressivas (Biegon, et al. 1982; Alcalá-Herrera, 1988; Contreras, et al. 1989; 1990; 1990a; 1991; 1992a; 1993a; 1993b; Chacón, et al. 1991; Marván, et al. 1992), por lo cual se acepta que existe una interacción entre el funcionamiento del receptor 5-HT<sub>1A</sub> y los agentes esteroidales. La serotonina parece estar implicada en algunos cambios del estado afectivo que en ocasiones acompañan al período premenstrual, dado que los niveles sanguíneos de 5-HT son inferiores durante la fase lútea en mujeres que padecen síndrome premenstrual (PMS) (Rapkin, et al. 1987), por lo cual los esteroides sexuales podrían influir sobre los trastornos premenstruales, al modificar la neurotransmisión de 5-HT (Biegon, et al. 1982; Sietnieks y Meyerson, 1982).

Por otro lado, la progesterona administrada oralmente decremente los síntomas de ansiedad, depresión y estrés en mujeres con síndrome premenstrual (Dennerstein, et al. 1985). Asimismo, la depresión posparto aparece después de cinco días del parto y en aquellas mujeres que la sufren, se encuentran niveles más elevados de progesterona durante la gestación que las que no tienen esta complicación (Harris, et al. 1994), lo que sugiere un síndrome de abstinencia a la hormona y señala a la progesterona como un posible ansiolítico endógeno, suposición apoyada por otras observaciones en animales de laboratorio (Gallo y Smith, 1993; Leret, et al. 1994). Es decir, a la progesterona y a sus metabolitos, además de sus acciones hipnóticas y sedantes, se les han atribuido acciones ansiolíticas evaluadas en el paradigma de enterramiento defensivo y el laberinto de brazos elevados (Fernández-Guasti, et al. 1990; 1991; Bitran, et al. 1991b). En adición, en

trabajos de nuestro grupo se ha encontrado que la progesterona administrada por vía sistémica decremente la duración total de la inmovilidad en la prueba de nado forzado de manera dosis-dependiente sin modificar la actividad locomotora, lo cual sugiere acciones similares a los antidepresivos (Martínez-Mota, et al 1999).

Así, además del papel que desempeñan las hormonas gonadales en la conducta sexual, también parecen estar involucradas en la regulación del estado de ánimo, los antidepresivos convergen en el receptor 5-HT<sub>1A</sub> para producir sus acciones (Peroutka, 1987; Lesch, et al. 1990; Sotelo, et al. 1990; Zemlan y Garver, 1990; Nowak y Dulinski, 1991; Pandey, et al. 1991; Lund, et al. 1992) y por lo menos el electrochoque modifica la sensibilidad del receptor dopaminérgico D-1 (De Montis, et al. 1990), sitios en los que actúan las hormonas esteroideas, aunque no han sido exploradas a profundidad.

Conviene subrayar 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 general, y el receptor 5-HT<sub>1A</sub>, en lo particular. Sin embargo, mientras que algunos autores han identificado anomalías en el metabolismo de las aminas biógenas en las mujeres con PMS, el curso que siguen estos cambios no es paralelo al desarrollo de los síntomas (Odink, et al. 1990); no obstante, mediante técnicas de radioinmunoensayo, se ha demostrado que en 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).

En consistencia, se ha encontrado una mayor presencia de la depresión en el sexo femenino en comparación con el masculino en una proporción de 2:1, y paradójicamente las mujeres responden mejor a los tratamientos antidepresivos (Calderón-Narváez, 1987; Breslau, et al. 1995). Se ha propuesto así que la ansiedad y la depresión en mujeres con síndrome premenstrual y postmenopáusicas se relaciona con la disminución de los niveles circulantes plasmáticos, tanto de estradiol como de progesterona (Halbreich, et al. 1986). A nivel experimental, diversos autores han reportado diferencias ligadas al sexo en la ejecución de algunas pruebas conductuales tanto de depresión como de ansiedad (Alonso, et al. 1991; Gurley y Kinsley, 1993; Meng y Drugan, 1993; Paré y Redei, 1993; Zimmenberg y Farley, 1993; Contreras, et al. 1995), así como diferencias en la respuesta a los tratamientos antidepresivos y a los ansiolíticos (Fernández-Guasti y Picazo, 1990; Kellogg, et al. 1991; Contreras, et al. 1995), siendo las ratas hembras las que responden mejor a los tratamientos antidepresivos (Contreras, et al. 1995) y a los ansiolíticos que las ratas macho (Fernández-Guasti, et al. 1990; Kellogg, et al. 1991). Esta diferencia parece estar determinada por los niveles hormonales de estradiol y progesterona a lo largo del ciclo estral, ya que se ha encontrado un mayor

efecto de los fármacos ansiolíticos (Fernández-Guasti, 1990; Bitran, et al. 1991a; Carey, et al. 1992) y antidepresivos (Fernández-Guasti, et al. 1999) en la fase del proestro, cuando los niveles de progesterona son mas elevados (Feder, 1981; Freeman, 1988).

Tanto la progesterona como el estradiol modifican la actividad neuronal (Biegon, et al. 1980; Genizzani, et al. 1992; Kubli, 1993) al influir, quizá modulando, las acciones del sistema 5-HT (Maswood, et al. 1995; Farmer, et al. 1996) y el GABAérgico (Perez, et al. 1986; 1988; Maggi y Perez, 1984), lo que parece establecerse en estructuras como el septum, el hipocampo y el hipotálamo (Rainbow, et al. 1982; Perez, et al. 1986; O'Connor, et al. 1988; Canonaco, et al. 1993; 1993a), es decir, estructuras cerebrales del sistema límbico, en los que participan sistemas de neurotransmisión que juegan un papel importante en los síndromes de depresión y ansiedad (Cannizzaro, et al. 1993; Borsini, 1995; Petty, 1995).

En cuanto a las acciones de los neuroesteroides sobre la excitabilidad neuronal, la pregnenolona y la dehidroepiandrosterona son considerados los neuroesteroides típicamente excitatorios ya que la pregnenolona acorta el sueño producido por la administración de pentobarbital (Majewska, 1992). En contraste, otro de los metabolitos de la progesterona, la 3 $\beta$ -hidroxi-5 $\alpha$ -dihidro-progesterona aumenta la afinidad del flunitrazepam por el receptor GABAérgico sin modificar la Bmax y, por el contrario disminuye la Bmax y la constante de disociación de algunos agentes convulsivantes, por lo que se considera que este neuroesteroide interactúa con el receptor a GABA de una manera semejante a la manera de los barbitúricos (Majewska, et al. 1986) ejerciendo así acciones inhibitorias. De hecho, la progesterona potencia la inhibición del disparo neuronal inducido por GABA y bloquea la excitación producida por glutamato en las células de Purkinje del cerebelo (Smith, et al. 1987). Las acciones de, por lo menos, la progesterona sobre la actividad neuronal se establecen por medio de receptores específicos. Actualmente, se acepta la existencia de un sitio específico de reconocimiento a la 3 $\beta$ -hidroxi-5 $\alpha$ -pregnan-20-ona y a la progesterona expresado en el complejo receptor GABA-A-benzodiazepina-ionoforo de Cl<sup>-</sup> que esta funcionalmente acoplado a los receptores GABA-A (Lan, et al. 1990).

La estimulación eléctrica del NSL provoca un incremento en el número de respuestas castigadas en paradigmas de conflicto (Thomas, et al. 1991), en tanto que, la actividad neuronal del NSL decrementa significativamente ante un estímulo condicionado aversivo (Yadin y Thomas, 1981; Yadin, 1989). Además, en algunas otras pruebas, las ratas sometidas a estrés por medio de la prueba de inmovilización-congelada desarrollan úlceras gástricas, las cuales se reducen cuando se les estimula el NSL (Yadin y Thomas, 1996).

En consistencia, la lesión de la parte dorsal y medial del septum lateral de la rata decrementa el estado ansioso evaluado en la prueba de laberinto de brazos elevados y la de ocultamiento de barra electrificada (Treit y Pesold, 1990; Pesold y Treit, 1992; 1996). El efecto parece depender de la región lesionada, se observa una mayor ansiólisis al realizar una lesión combinada de las porciones lateral, triangular y septo-fimbrial, mientras que, este efecto no se produce cuando la lesión se practica en la porción triangular o la septo-fimbrial (Menard y Treit, 1996). De esta manera el núcleo septal lateral resulta una estructura límbica atractiva para el estudio de su participación en los estados afectivos.

De entre otras estructuras cerebrales, el septum participa en el control de estados emocionales caracterizados por ansiedad y miedo (Thomas, 1988) y su actividad neuronal se modifica por la administración de diversos tratamientos antidepresivos farmacológicos y no farmacológicos (Contreras, et al. 1989; 1990; 1993a; 1993b). En los núcleos septales, ocurre una regionalización de funciones, las neuronas del septum lateral, pero no las del medial, aumentan su tasa de disparo ante la entrega de reforzadores (Thomas, et al. 1991) y la estimulación eléctrica continua de baja intensidad del núcleo lateral septal produce efectos semejantes a los de las benzodiazepinas en pruebas elaboradas para evaluar el nivel de ansiedad (Yadin, et al. 1993).

La actividad neuronal de los núcleos septales, se incrementa cuando los animales anticipan la entrega de una recompensa y, disminuye ante la presentación de un estímulo aversivo (Yadin, et al. 1993) de una forma en la que participan diversos neurotransmisores, entre otros, de la serotonina. Los núcleos del rafe, especialmente el dorsalis, proporcionan fibras serotoninérgicas (5-HT) al sistema nervioso central, en forma particular al núcleo lateral septal (Kayama, et al. 1989). Más aún, el núcleo dorsal del rafe (NRD), y especialmente sus conexiones, han sido involucrados en las acciones de los tratamientos antidepresivos (Blier, et al. 1984; 1987; 1988; Contreras, et al. 1989; 1990), ya que la administración de tratamientos antidepresivos produce una disminución de la frecuencia de disparo de las neuronas de los núcleos del rafe, dicho efecto se incrementa conforme transcurre el tratamiento (Contreras, et al. 1990).

Además, la aplicación de diversos fármacos ansiolíticos como el midazolam, el diazepam o la buspirona *in situ* en el NSL produce un efecto ansiolítico mediado por receptores GABAérgicos (Pesold y Treit, 1994; Rose-Melia, et al. 1991; Drugan, et al. 1986) y por receptores serotoninérgicos del subtipo 5-HT<sub>1A</sub> (Lee, et al. 1992; Rose-Melia, et al. 1991), cuya presencia ha sido corroborada en este núcleo (Beauvillan, et al. 1991), lo que parece relacionarse con el hecho de que los antidepresivos tricíclicos,

incrementan de manera gradual la frecuencia de disparo neuronal del NSL alcanzando su mayor expresión en la tercer semana de tratamiento (Contreras, et al. 1989; 1990), especialmente en neuronas septales conectadas con el NDR (Contreras, et al. 1993).

Las acciones de los tratamientos antidepresivos aplicados por vía sistémica ó intracerebral han sido evaluados en modelos de depresión en animales de laboratorio, como son el de desesperanza aprendida y el de nado forzado, entre otros. En el nado forzado, los tratamientos antidepresivos disminuyen el tiempo de inmovilidad, lo que se interpreta como un aumento de la motivación por escapar de un problema carente de solución (Porsolt, et al. 1977; 1992; Drugan, et al. 1986; Cervo, et al. 1988; Danysz, et al. 1988; Fernández-Teruel, et al. 1988; Borsini, et al. 1989; Lucki, 1992); en tanto que, en el modelo de desesperanza aprendida, los tratamientos antidepresivos incrementan la tolerancia a las respuestas castigadas (Danysz, et al. 1988; Martin, et al. 1990; 1991; Gambarana, et al. 1995). Recientemente, Contreras y cols. (2000) encontraron diferencias en la frecuencia de disparo neuronal del NSL de la rata a lo largo del ciclo estral, demostrando que la mayor tasa de disparo ocurre durante el proestro, demostrando así que es probable que las hormonas gonadales posean un perfil de acciones semejante a los TAD.

En resumen, a la progesterona se le han atribuido acciones ansiolíticas tanto en el humano como en algunos modelos animales, aunque es posible que exista alguna acción antidepresiva. La administración de diversos tratamientos antidepresivos farmacológicos y no farmacológicos incrementa de manera gradual la frecuencia de disparo neuronal del NSL, especialmente en aquellas neuronas septales que reciben aferencias del NDR (Contreras, et al. 1993), alcanzando su mayor expresión en la tercer semana de tratamiento, una acción que no ha sido explorada para la progesterona, aunque se conoce que la frecuencia de disparo de las neuronas del NSL se incrementa durante el proestro y el estro y que la progesterona decrementa la duración total de la inmovilidad en la prueba de nado forzado de manera semejante a los antidepresivos.

## VIEJO MI QUERIDO VIEJO

Para y por ti: Por el tiempo compartido. ... ya no  
me lleva de la mano; por tus consejos, por los  
recuerdo de niño (risas, llanto), por enseñarme a  
trabajar, por ... dame el brazo y vamos a ver, a  
ver que vas a decirme ... padre.

Es un buen tipo mi viejo  
Que anda solo y esperando  
Tiene la tristeza larga  
de tanto venir andando  
yo lo miro desde lejos  
pero somos tan distintos  
es que creció con el siglo  
con tranvía y vino tinto  
viejo mi querido viejo  
ahora ya camina lerdo  
como perdonando al viento  
yo soy tu sangre mi viejo

soy tu silencio y tu tiempo  
El tiene lo ojos buenos  
y una figura pesada  
la edad se le vino encima  
sin carnaval ni comparsa  
yo tengo los años nuevos  
y el hombre los años viejos  
el dolor lo lleva adentro

el tiene historias sin tiempo  
viejo mi querido viejo  
ahora ya camina lerdo  
como perdonando al viento  
yo soy tu sangre mi viejo

soy tu silencio y tu tiempo

yo soy tu sangre mi viejo yo...  
soy tu silencio y tu tiempo  
yo soy tu sangre mi viejo  
soy tu silencio y tu tiempo  
yo soy tu sangre mi viejo

*Piero*

### **Planteamiento del Problema:**

El septum es una estructura del sistema límbico con características peculiares: a) su actividad neuronal es incrementada por la administración de diversos tratamientos antidepresivos (Contreras, et al. 1989; 1990) y de ansiolíticos (Yadin, et al. 1993); b) se le considera un sitio regulador tanto de la depresión como de la ansiedad (Treit y Posold, 1990; Posold y Treit, 1992; 1994; Yadin, et al. 1991a; 1993; Menard, et al. 1996); c) contiene receptores a progesterona y estradiol (Rainbow, et al. 1982); d) estas hormonas influyen en la acción de los tratamientos antidepresivos (Halbreich, et al. 1986; Fernández-Guasti y Picazo, 1990; Kellogg, et al. 1991; Contreras, et al. 1995) y los ansiolíticos (Majewska et al. 1986; 1992; Fernández-Guasti et al. 1991; Bitran et al. 1991a; 1993). Sin embargo, hasta el momento se desconoce si es el caso de que la aplicación *in situ* de progesterona provoque un efecto similar a los antidepresivos sobre la frecuencia de disparo de neuronas del núcleo septal lateral, identificadas por su conexión con el núcleo dorsal del rafe. En consecuencia, el objetivo general de los estudios que siguen, consistió en determinar las acciones de la progesterona eyectada por microiontoforesis, sobre la actividad neuronal núcleo dorsal del rafe-núcleo septal lateral y determinar alguna semejanza con las acciones del GABA, ya que el receptor GABAérgico contiene un sitio de reconocimiento para la progesterona -subunidad  $\alpha$ - (McEwen, 1981; Mahesh, et al. 1996).

**Hipótesis:** La eyección microiontofóretica de progesterona en el septum modificará la frecuencia de disparo de las neuronas del rafe-septales.

**Objetivos:** a) Determinar el efecto de la aplicación por microiontoforesis de progesterona sobre la frecuencia de disparo en neuronas rafe-septales. b) Comparar el efecto de la progesterona con el GABA, eyectado por microiontoforesis, sobre la tasa de disparo de las neuronas del núcleo lateral septal.

### **Descripción Experimental**

#### **Procedimiento general:**

**Sujetos:** Se utilizaron 81 ratas Wistar (experimento uno: 22; dos: 14; tres: 14; cuatro: 13 y cinco: 18) de alrededor de 300 grs de peso (90 días de edad) y del sexo masculino, para obtener un total de 329 registros unitarios extracelulares del núcleo lateral septal. Hasta antes del experimento, los animales se mantuvieron en un bioterio de estancia con agua y alimento *ad libitum*, con un ciclo luz-obscuridad de 12 por 12 horas (encendido: 7:00 AM).

**Cirugía:** Se utilizó etilcarbamida como anestésico (uretano) disuelto en solución salina estéril (0.09% p/v; 1 mg/kg, i.p.). Una vez lograda la anestesia se fijó la cabeza del animal 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 adicional de entre el 10 y 20% de la 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 que dejó expuesto el cráneo en la línea media. Se procedió a desprender el periostio y a ubicar las suturas craneales (bregma y lambda) y se realizaron dos trépanos con un taladro dental, por donde se descendieron los electrodos (figura 1B), orientados estereotáxicamente (Paxinos y Watson, 1982) al núcleo dorsal del rafe (L= 0.0 mm, AP= -7.2 mm, H= -3.5 mm) y al núcleo lateral septal (L= 0.5 mm, AP= -0.3 mm, H= -3.0 a 5.0 mm). Se tomó la sutura bregma como punto de referencia para la coordenada antero-posterior, la sutura parieto-parietal para la coordenada lateral y la superficie de la corteza cerebral para ubicar la coordenada vertical.

**Estimulación del núcleo dorsal del rafe:** Se colocó un electrodo bipolar de acero inoxidable (resistencia 100 MOhms, distancia entre puntas: 1 mm), aislado excepto en la punta (diámetro: de 50  $\mu$ M). La verificación del sitio de colocación del electrodo en el NDR, se realizó por medio de la visualización de la actividad multiunitaria 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, para conectar los polos del electrodo a un estimulador (Grass S48). Para la estimulación eléctrica (figura 1A), se aplicaron pulsos cuadrados (0.3 Hz, 0.1 ms, 0.01 mAmp) modulados por una unidad de aislamiento (Grass, SIU 5A), lo que permitió identificar la conexión anatómica con la neurona del NSL en la que se estaba realizando el registro.

**Registro unitario extracelular:** Se practicó un segundo trépano que permitió introducir una micropipeta doble de vidrio (resistencia: 6 m $\Omega$ ; diámetro de 4  $\mu$ M) para el registro unitario extracelular del núcleo septal lateral. Las micropipetas contenían, una NaCl (1M) como solución conductora y la otra progesterona hidrosoluble (Sigma) o ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) (Sigma) disueltos en NaCl (1M). Las ratas fueron colocadas en una caja faradizada y el descenso del electrodo se realizó por medio de un micromanipulador hidráulico.



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 (filtros: bajas 300 Hz; altas:3 KHz) cuya salida estaba conectada en paralelo a un osciloscopio (Tektronix 5111A) y a un circuito amplificador de ventana. Los pulsos de la ventana activaban un estimulador (Grass S88) que proporcionó pulsos de amplitud y duración constantes (0.6 ms, 4 V) dirigidos en paralelo a un amplificador de audio y en serie a la entrada serial (RS232) de una PC (figura 1A).

En la computadora, una serie de programas elaborados *ex profeso* procesaron la actividad unitaria extracelular del NSL. La tasa de disparo, se evaluó mediante el promedio de disparo  $\pm$  el error estándar obtenido cada 20 segundos durante 9 minutos del registro divididos en dos minutos de control y los siete minutos posterior a la eyección microiontoforética de la progesterona, GABA o vehículo (figura 2A).

La regularidad del patrón de disparo del núcleo septal lateral, se analizó a través del coeficiente de variación. El coeficiente de variación es la medida normalizada que expresa en porciento la regularidad de eventos, se trata del cociente de la desviación estándar entre la media multiplicado por 100.

$$\text{Coeficiente de Variación} = \frac{\text{Desviación Estándar}}{\text{Media}} (100)$$

**Control histológico:** Una vez finalizado el experimento, se marcó el sitio de estimulación por medio de corriente directa (1mA, 30seg, cada polo), así como el sitio de colocación de la micropipeta para el registro de la actividad unitaria extracelular (1mA durante 3 min, cada polo). Los cerebros fueron perfundidos vía cardiaca con formaldehído al 20% y extraídos para la identificación y verificación de las zonas cerebrales de registro unitario (NSL) y de estimulación (NRD), por medio de la técnica de Nissl (figuras 2B y 2C).

**Programa experimental:** El programa experimental constó de varias etapas. Al llegar al núcleo lateral septal se procedió a localizar una célula activa. Se dejó transcurrir el tiempo necesario para confirmar la ausencia de 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 núcleo dorsal del rafe para determinar la presencia de conexión con el núcleo septal lateral (con una latencia en la respuesta menor a 10 mseg). La estimulación eléctrica del NDR, se utilizó para determinar la existencia de conexión con el NSL, en caso negativo, se

procedió a buscar otra célula que cumpliera este requisito, en cuyo caso se procedió al registro unitario extracelular de entre 3 y 7 neuronas por cada rata. La selección de las neuronas septales conectadas con el núcleo dorsal del rafe se realizó con base en que son estas neuronas rafe-septales las que aumentan su tasa de disparo cuando se aplican tricíclicos por vías sistémica (Contreras, et al. 1993).

Después de identificar la conexión rafe-septal, 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 a la captura de datos en la microcomputadora. El programa empleado capturó la actividad unitaria en bloques de 9 min. Los dos primeros minutos del bloque se tomaron como registro control antes de la eyección microiontóforética de los fármacos. En este momento se eyectó la sustancia, sin suspender el programa de captura. El fármaco se aplicó a diferentes concentraciones durante 90 seg con una corriente de -30 nAmps.

**Diseño experimental:** Se empleó un diseño mixto (A-B) (Conn, 1991) en el que el período control de cada registro permitió identificar cambios por la eyección (longitudinal: línea base contra el registro poseyección) y al finalizar el estudio los datos fueron agrupados de acuerdo a la concentración eyectada de los fármacos (transversal). Se evaluó el tipo de respuesta de las células del núcleo lateral septal a la aplicación microiontóforética de progesterona, de GABA o del vehículo. Se definió como respuesta excitatoria o inhibitoria ante la eyección microiontóforética del fármaco, al cambio en la tasa de disparo que rebasó el valor de la media  $\pm$  dos cuerpos de la desviación estándar obtenida en el registro control (2 min.).

**Análisis de datos:** El total de las células analizadas se agrupó con base en su respuesta ante la eyección del fármaco, para lo cual se realizó una comparación del promedio de frecuencia de descarga de las células septales considerando su línea base (2 min) con respecto a la fase experimental (7 o 60 min de registro después de la eyección microiontóforética de la progesterona, GABA o vehículo). Dicha evaluación se elaboró considerando los datos aportados por el análisis estadístico realizado por la computadora (el promedio de la frecuencia de disparo  $\pm$  el error estándar de cada 20 seg de registro), así como el coeficiente de variación de cada una de las células.

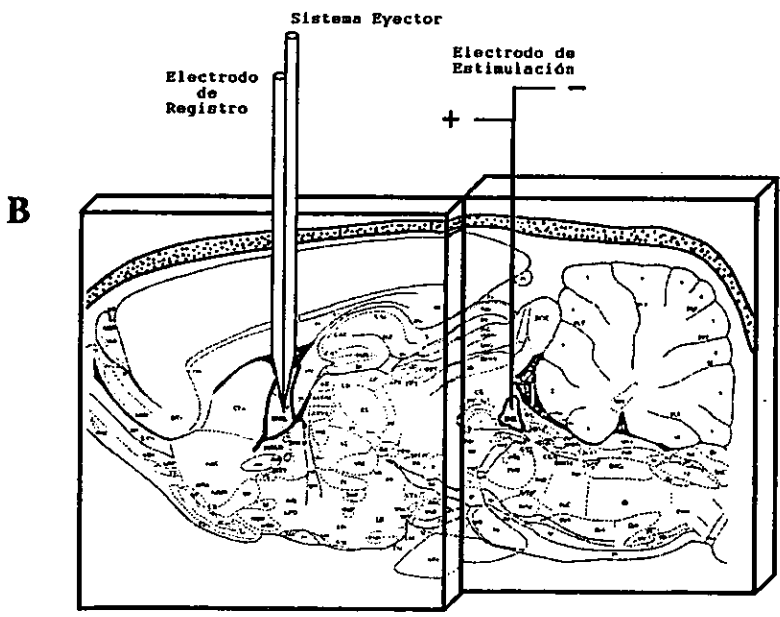
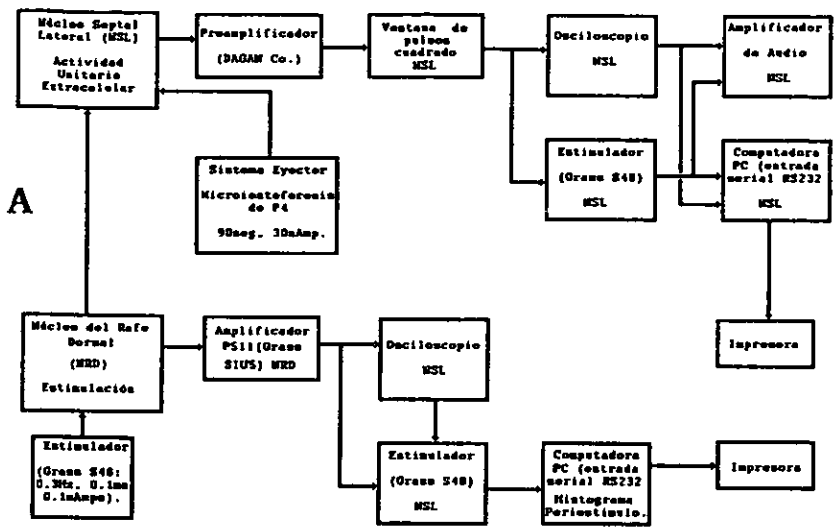


Figura 1: A: Diagrama del registro a través de amplificadores, osciloscopio y el análisis computacional de la actividad del NSL. B: Esquema que ilustra la distribución de los electrodos de registro y el sistema eyector en el NSL y en el NRD el electrodo de estimulación eléctrica, respectivamente (tomado de Paxinos y Watson 1982).

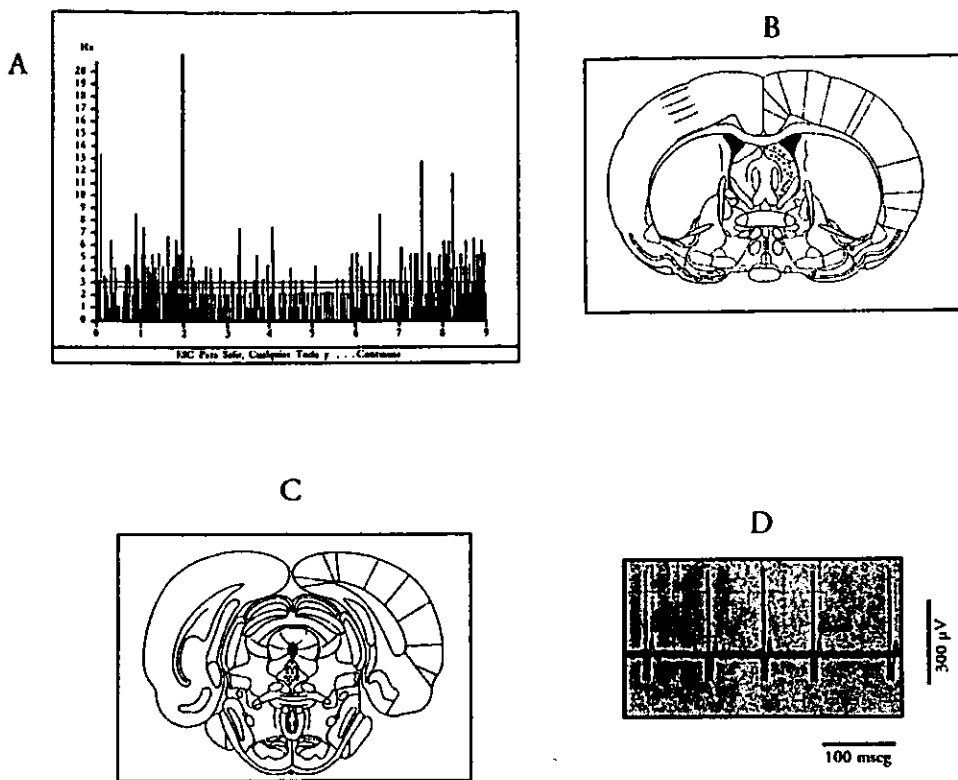


Figura 2: A: Gráfica obtenida del programa computacional. B y C: Control histológico del sitio de registro y de estimulación (puntos negros) del NSL y NRD, respectivamente. D: Señal obtenida del osciloscopio, se muestra la actividad del NSL. Abrv. NSL: núcleo septal lateral, NRD. núcleo del rafe dorsal.

**Análisis estadístico:** Dado que los datos no presentaron una distribución normal y que no hubo homogeneidad en las varianzas, la significancia estadística de las diferencias de la frecuencia de disparo entre los diversos tratamientos se determinó mediante las pruebas no paramétricas de Friedman y la U de Mann Whitney. Como prueba post hoc se utilizó la de Tukey, cuando se alcanzó una significancia mínima de  $p < 0.05$ , por medio de la prueba de Tukey. Finalmente, debido a la baja tasa de disparo que caracteriza a las neuronas del núcleo septal lateral (p.ej.:  $0.595 \pm 0.016$  Hz), la frecuencia de disparo está expresada como la media  $\pm$  el error estándar cada 10 segundos.

## MI NIÑA

Para mis amores: "M.....", Maximiliano, Carlos A., Xel X.,  
Mariana, ¿ ? y Mariana.

Mi niña es quien pone una  
esperanza con su amor en cada día  
quien con sólo una sonrisa  
me devuelve la ilusión y la alegría.

Mi niña me ha enseñado cada instante  
a encontrar tanta belleza  
en un mundo que antes solo yo miraba  
a través de mi tristeza.

Mi niña cree en mí, y me siento  
tan humilde ante este amor  
y a la vez tan orgulloso de saber  
que el dueño de un cariño así soy yo.

Mi niña va guiando mi camino  
con tu amor como una estrella,  
ella piensa que soy bueno y a mi vida  
la bondad la trajo ella.

Mi niña cree en mí, y me siento  
tan humilde ante este amor  
y a la vez tan orgulloso de saber  
que el dueño de un cariño así soy yo.

Mi niña cree en mí y sonrío al futuro  
porque sé que la tarde de mi vida llegará  
y a mi lado ella estará igual que hoy.

Mi niña cree en mí, y me siento  
tan humilde ante este amor  
y a la vez tan orgulloso de saber  
que el dueño de un cariño así soy yo.

*Scottie Scott*

## EXPERIMENTO 1: Curva dosis-respuesta de las acciones de la progesterona sobre la frecuencia de disparo de neuronas septales identificadas por su conexión con el núcleo dorsal del rafe.

### Introducción.

En el septum existen receptores a progesterona (Rainbow y Parsons, 1982), receptores GABA-A (Beauvillan, et al. 1991; Yadin, et al. 1993) y receptores 5-HT1A (Zifa y Fillion, 1992), lo que probablemente esté relacionado con la observación de que la tasa de disparo de las neuronas septales se incrementa por la acción de la progesterona (Yoshida, et al. 1994), de manera semejante a la forma que lo hacen diversos tratamientos antidepressivos (Contreras, et al. 1989; 1990; 1993) y ansiolíticos (Yadin, et al. 1991, 1991a). No obstante, la mayor parte de las acciones de la progesterona son inhibitorias (Smith, et al. 1987; Mahesh, et al. 1996).

En un estudio previo se determinaron las acciones de la progesterona aplicada por vía intracisternal sobre la actividad neuronal del núcleo lateral septal y del núcleo dorsal del rafe. Para ello utilizamos registros unitarios extracelulares y registros de la actividad multiunitaria, respectivamente. Los resultados indicaron que la principal acción de la progesterona sobre ambas estructuras es inhibitoria, un efecto que se establece de manera dosis respuesta (Díaz-Meza, 1995); sin embargo, esta acción inhibitoria de la progesterona sobre las neuronas septales no parece relacionarse con otras acciones conductuales de esta hormona. Se ha demostrado que la tasa de disparo de las neuronas del núcleo lateral septal se incrementan durante el proestro y el estro (Contreras, et al. 2000); fases del ciclo estral de la rata que se caracterizan por la presencia de altos niveles de estradiol y la progesterona. Además, en la rata, la emisión de diversas pautas conductuales está influenciada por el estradiol y progesterona, por ejemplo, la actividad locomotora, la conducta de giro, la ingesta de alimentos y la autoestimulación intracraneal (Díaz-Veliz, et al. 1991). Finalmente la inmovilidad en la prueba de nado forzado es dependiente de la fase del ciclo estral (Contreras, et al. 2000) y en las hembras ovariectomizadas se presenta una decremento en el tiempo total de inmovilidad después de la aplicación subcutánea tanto de estradiol como de progesterona de una manera dosis dependiente (Luna Baltazar, 1995; Martínez-Mota, et al. 1999). Sin embargo, se desconoce la acción de la progesterona aplicada *in situ* sobre las neuronas septales, por lo que el objetivo del primer experimento, consistió en determinar la concentración efectiva de progesterona que, aplicada por microiontoforesis modifica la actividad en neuronas rafe-septales.

**Materiales y métodos:** Se formaron 6 grupos, utilizando 22 ratas, cada grupo fue constituido por 3 o 4 animales (4 grupos con una  $n=4$  y dos grupos con una  $n=3$ ) de 250-300 g de peso. Para el registro unitario extracelular del núcleo septal lateral se utilizó una micropipeta doble de vidrio. Conteniendo, una NaCl (1M) como solución conductora y la otra progesterona; a cada grupo se le eyectó una concentración del fármaco y el último grupo recibió la solución salina. La hormona fue eyectada en concentraciones de 1mM, 10mM, 20mM, 100mM y 200mM. Los resultados fueron contrastados mediante la aplicación del vehículo (NaCl 1M), durante 90 seg a -30 nAmps de corriente, los mismos valores utilizados para la eyección de la progesterona. La eyección fue seguida de 7 minutos de registro.

**Análisis de Datos:** Las células registradas se agruparon con base en la actividad neuronal mostrada ante la aplicación microiontoforética de progesterona; se consideró la respuesta que se presentó durante y después de la aplicación *in situ* de la progesterona.

**Resultados:** Se registraron 79 neuronas del núcleo septal lateral. El control histológico permitió verificar que el sitio de colocación del electrodo de registro y estimulación, fueron el núcleo septal lateral y el núcleo dorsal del raqué, respectivamente. Se eliminaron algunos registros debido a que la localización del electrodo no coincidió con el sitio anatómico elegido (6 neuronas en 2 ratas). Así, se lograron obtener 66 registros bajo la acción de progesterona (12 células en cada grupo de 1mM, 10mM y 100mM, 14 de 20mM y 16 de 200mM de progesterona) y 13 neuronas con el vehículo (NaCl 1M).

Considerando la profundidad de registro de las neuronas del núcleo lateral septal lateral y la amplitud del trazo no se encontraron diferencias relevantes al comparar los grupos de progesterona con el grupo vehículo (tabla 1), la amplitud promedio fue de 131.27 mV ( $\pm 2.72$ ) y los registros fueron obtenidos 3.83mm ( $\pm 0.05$ ) por debajo de la superficie de la corteza cerebral, del núcleo septal lateral en su porción dorsolateral e intermedia (figura 3).

Al analizar la frecuencia de disparo del grupo control, no se encontraron cambios significativos ante la eyección microiontoforética del vehículo (90 seg, -30 nAmps), durante los 7 minutos que se registró la actividad neuronal del núcleo lateral septal.

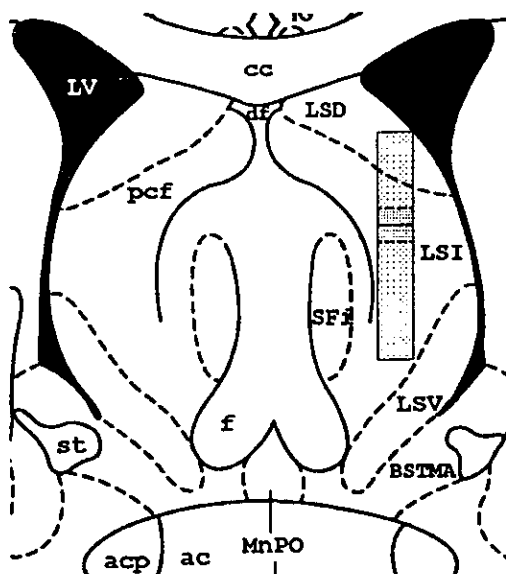


Figura 3: Esquema que ilustra la zona de registro (rectángulo sombreado); asimismo, se señala la altura promedio de registro en el núcleo septal lateral (líneas dentro del rectángulo).

Tabla 1: Amplitud y profundidad del registro. Las diferentes concentraciones de progesterona fueron eyectadas en una población semejante de neuronas (Abrev: n: número, % porcentaje, Veh: Vehículo, mV: milivolts, mm: milímetros, mM: milimolar, Min/Max: Mínimo/Máximo).

Progesterona/dosis	n	%	Amplitud (mV)	Profundidad de Registro (mm)
Vehículo	13	16.4	120.77 ± 6.83	-3.93 ± 0.13
1 mM	12	15.2	145.83 ± 4.16	-3.63 ± 0.13
10 mM	12	15.2	125.00 ± 7.53	-4.15 ± 0.14
20 mM	14	17.7	128.57 ± 6.86	-3.73 ± 0.13
100 mM	12	15.2	141.67 ± 5.61	-3.84 ± 0.14
200 mM	16	20.3	128.13 ± 6.40	-3.69 ± 0.11
Totales/Promedios	79	100	131.37 ± 2.72	-3.83 ± 0.05
Rango Min/Max			100 / 150	-3.00 / -4.90

Las células del núcleo septal lateral presentaron un pequeño incremento de su frecuencia de disparo, no significativo, ante las concentraciones bajas de progesterona (1mM y 10mM), en tanto que, ante las concentraciones altas de progesterona (20mM, 100mM y 200mM) las neuronas septales disminuyeron su frecuencia de disparo ( $p < 0.05$ ).



Al normalizar los datos con respecto a sus correspondientes controles, el mayor incremento de la frecuencia de disparo alcanzó un valor de 8.2% (1 mM de progesterona). En cambio, el decremento más acentuado fue ante la concentración de 100 mM de la progesterona, esta reducción alcanzó la cifra de -23.1% (figura 4).

Finalmente, el grupo que recibió el vehículo fue el que presentó una mayor regularidad de la frecuencia de disparo neuronal. Las diferencias significativas se encontraron en las neuronas que recibieron progesterona 1mM ( $p < 0.02$ ), 10mM ( $p < 0.02$ ) y 100mM ( $p < 0.01$ ), siendo este último que grupo neuronal que mostró la mayor variación de la tasa de disparo (tabla 2).

### Frecuencia de Disparo del NSL

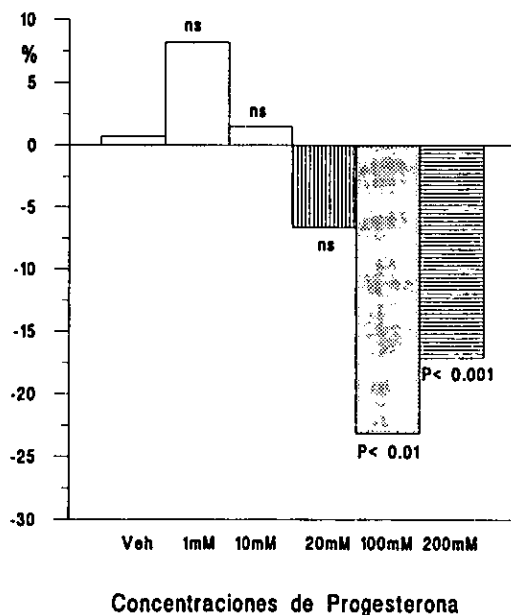


Figura 4: Cambios expresados en porcentajes, tomando como valor cero la frecuencia de disparo en el registro control (línea base). La progesterona provocó en general fenómenos de inhibición del disparo neuronal en el NSL (Abrev. NSL=Núcleo septal lateral).

En síntesis, la acción principal de la progesterona sobre las neuronas rafe-septales consistió en una disminución de su frecuencia de disparo en el 63.6% de los registros. Sin embargo, la progesterona produjo,

en otro grupo neuronal ubicado en el mismo núcleo, un aumento de la tasa disparo neuronal que efectivamente rebasó el criterio de que el cambio fuese superior al valor de la media más dos cuerpos de desviación estándar de su registro control, lo que se observó consistentemente con las concentraciones más bajas de progesterona.

Tabla 2: Coeficiente de Variación.

Progesterona/dosis	Coefficiente de variación poseyección
Vehículo	9.3 %
1 mM	21.0 %
10 mM	21.7 %
20 mM	18.2 %
100 mM	23.4 %
200 mM	16.1 %

### Discusión

El objetivo de este estudio consistió en determinar las acciones de la progesterona sobre la frecuencia de disparo en neuronas rafe-septales ensayando diferentes concentraciones. La progesterona promovió una disminución de la tasa de disparo de las neuronas rafe-septales, ante las concentraciones de 20 mM, 100 mM y 200 mM de progesterona; en cambio, bajo las concentraciones de 1 mM y 10 mM la respuesta consistió en una tendencia no significativa al incremento de la frecuencia de disparo.

Para explicar la diferente latencia de acciones neuronales se ha definido la existencia de diversos tipos de receptores neuronales. La respuesta de los receptores de membrana por ejemplo, tienen una latencia de respuesta típicamente breve (Segal, 1976; Ashby y Wang, 1990); sin embargo, muchos otros fenómenos aparecen con una larga latencia e incluso definen respuestas de tipo pulsátil lo que corresponde a la activación de receptores citosólicos de acción lenta y de larga duración (Parsons, et al. 1982; Handa, et al. 1987). Este último grupo es el que parece regular la secreción de hormonas y otras respuestas de tipo vegetativo, pero estos receptores también se observan dentro de las neuronas del sistema nervioso central. Entonces, las acciones de la progesterona se pueden establecer a dos niveles, ya sea mediante receptores de membrana, lo que provocaría respuestas de corta duración y latencia, o bien, para el caso de respuestas de larga latencia y duración se podría explicar mediante la activación de los receptores intracelulares de la progesterona. Acciones que se deben a su interacción con receptores intracelulares, en un factor de transcripción consecutivo al ligando de la proteína receptora al DNA, tienen cierta influencia sobre la fluidez

de la bicapa de fosfolípidos de la membrana intracelular y otras acciones en los sistemas de señalización, tales como los receptores de membrana, en especial el receptor GABA-A, proporcionando respuestas que se establecen efectivamente con larga latencia y tienen una larga duración (Mahesh, et al. 1996).

Las ratas incluidas en este estudio no fueron pretratadas con estradiol ya que en efecto, el receptor neuronal a progesterona no requiere del estradiol, para ser activado (Rainbow, et al. 1982). En general, la aplicación de esta hormona produce fenómenos de tipo inhibitorio (Borden y Gibbs, 1990; Lan, et al. 1990) mediados por el receptor GABA-A-Cl<sup>-</sup> (Smith, et al. 1987), lo que se relaciona con su propiedad de reducir el número de neuronas activas en estructuras límbicas (Rose, 1992). La aplicación *in situ* de diversos fármacos ansiolíticos en el septum como el midazolam, el diazepam o la buspirona ejerce un efecto ansiolítico en diversas pruebas conductuales y se ha propuesto que esta acción está mediada por receptores GABAérgicos (Drugan, et al. 1986; Rose-Melia, et al. 1991; Pesold y Treit, 1994) o bien, serotoninérgicos del tipo 5-HT<sub>1A</sub> (Rose-Melia, et al. 1991; Lee, et al. 1992), los cuales coexisten en este núcleo (Beauvillan, et al. 1991), lo que además es consistente con la observación de que la actividad neuronal del septum disminuye por la aplicación de agentes ansiolíticos, como el clordiazepóxido ó el diazepam (Wieland, et al. 1991).

La progesterona interactúa con el sistema serotoninérgico y el GABAérgico. En el sistema serotoninérgico, esta hormona junto con el estradiol, promueve un incremento en el número y la sensibilidad de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> (Biegon, et al. 1982; Sietniecks y Meyerson, 1982) al mismo tiempo que modifica la secreción de serotonina (5-HT) en hipotálamo ventromedial (Farmer, et al. 1996). Además, el número de receptores 5-HT<sub>1A</sub> varía de acuerdo a la fase de ciclo estral, en estructuras como el hipotálamo y el septum lateral (Biegon, et al. 1980). Entonces los efectos inhibitorios podrían estar mediados por receptores GABA-A (Drugan, et al. 1986), los cuales efectivamente han sido encontrados en la región lateral septal (Panula, et al. 1984), en donde coexisten con receptores a benzodiazepinas (Squires y Braestrup, 1977).

En conclusión, se encontraron efectos dosis-respuesta de la progesterona sobre la tasa de disparo neuronal en el NSL consistentes en una disminución de la frecuencia de disparo, aunque notablemente un pequeño grupo de neuronas rafe-septales respondió con un aumento, no significativo, de su tasa de disparo, de manera semejante a la forma en que lo hacen diversos antidepresivos (Contreras, et al. 1989).

## EL ULTIMO BESO

Para y por S: "Nunca pidas perdón por tus creencias, son parte de tu recompensa, parte de tu contribución, parte de tu vida y es el mayor legado a todos aquellos que te quieren, sobre todo a la vida misma ... gracias mi brujita".

¿Por qué se fue y Por qué murió?  
¡por que el señor me la quitó!  
se ha ido al cielo y para poder ir yo.  
Debo también ser bueno  
para estar con mi amor.

Íbamos los dos al anochecer,  
obscorecía y no podía ver,  
yo manejaba, iba a más de cien,  
Prendí las luces para leer.

Había un letrero de desviación  
el cual pasamos sin precaución,  
muy tarde fue y al enfrenar,  
El carro volcó y al fondo fue a dar.

¿Por qué se fue y Por qué murrio?  
¡por que el señor me la quitó!  
se ha ido al cielo y para poder ir yo.  
Debo también ser bueno  
para estar con mi amor.

Al vueltas dar yo me salí,  
por un momento no supe de mí,  
al despertar hacia el carro corrí.  
Y aún con vida la pude hallar.

Al verme lloró, me dijo  
"amor, allá te espero donde esta Dios",  
Él ha querido separarnos hoy,  
abrázame fuerte porque me voy".  
al fin la abraza y al besarla se sonrió,  
Después de un suspiro en mis brazos quedó.

¿Por qué se fue y Por qué murrio?  
¡por que el señor me la quitó!  
se ha ido al cielo y para poder ir yo,  
Debo también ser bueno  
para estar con mi amor.

*Cochran - Omero*

## **EXPERIMENTO 2: Acción de la progesterona sobre la frecuencia de disparo del núcleo lateral septal eyectada por microiontoforesis.**

### **Introducción**

El estradiol y la progesterona ejercen acciones sobre el sistema nervioso central (Biegon, et al. 1980; McEwen, 1981; Kubli, 1993) por medio de los receptores a progesterona (Rainbow, et al. 1982), GABA-A (Beauvillan, et al. 1991; Yadin, et al. 1993) y 5-HT<sub>1A</sub> (Zifa, et al. 1992), particularmente sobre el sistema serotoninérgico (Sietnieks y Meyerson, 1982; Maswood, et al. 1995; Farmer, et al. 1996) y el GABAérgico (Perez, et al. 1986; 1988; Maggi y Perez, 1984) así como en diversas estructuras que conforman el sistema límbico (Rainbow, et al. 1982; Perez, et al. 1986; O'Connor, et al. 1988; Canonaco, et al. 1993; 1993a). Es decir, sistemas de neurotransmisión y estructuras cerebrales que han sido implicadas en la depresión y la ansiedad (Cannizzaro, et al. 1993; Borsini, 1995; Petty, 1995).

Las principales acciones de la progesterona sobre las neuronas, son de tipo inhibitorio (Borden y Gibbs, 1990; Lan, et al. 1990; Díaz-Meza, 1995), pero la duración del proceso parece depender de la activación de los receptores ubicados en distintas partes de la neurona y al parecer los tiempos para la expresión de sus acciones, son distintos. Las acciones inmediatas de la progesterona están mediadas por el receptor GABA-A, ligado al ionóforo de cloro (Lan, et al. 1990). Por lo tanto, su activación produce fenómenos inhibitorios que se establecen tan pronto es activado el receptor (Smith, et al. 1987). Sin embargo, en el experimento uno, se encontró que una concentración de 10mM de progesterona produce, en forma parcial, acciones excitadoras, por lo que el objetivo del segundo experimento, consistió en ampliar esas observaciones para determinar la acción de concentraciones bajas de progesterona sobre la frecuencia de disparo de neuronas rafe-septales.

**Materiales y métodos:** Se continuara con la metodología antes descrita. Se utilizaron 14 ratas adultas del sexo masculino de la cepa Wistar. Para el registro unitario extracelular del NSL se utilizó una micropipeta doble de vidrio. Conteniendo, una NaCl (1M) como solución conductora y la otra progesterona (10mM). Una vez identificada la conexión con el núcleo septal lateral, se registraron dos minutos como línea control. En este momento se eyectó la hormona durante 90 seg con una corriente de -30 nAmps. La eyección, fue seguida de 7 minutos de registro poseyección.

**Análisis de Datos:** Se realizó una comparación del promedio de frecuencia de descarga de las células septales considerando su línea base (2 minutos) con respecto a la fase experimental (7 minutos de registro).

**Resultados:** Se obtuvieron un total de 94 registros extracelulares del núcleo lateral septal. En cada rata se registraron entre 6 y 7 neuronas. El control histológico permitió verificar que el sitio de colocación de las micropipetas fue el núcleo lateral septal y, el núcleo dorsal del rafe el sitio en donde se implantó el electrodo de estimulación eléctrica. Se eliminaron algunos registros (n=8: 2 ratas) debido a que la localización de la punta del electrodo no coincidió con el sitio anatómico elegido para la estimulación y/o el registro.

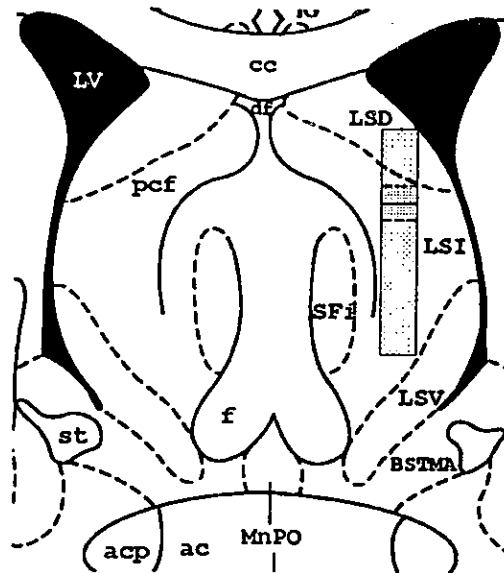
Considerando la profundidad del registro y la amplitud de las neuronas del núcleo lateral septal no se encontraron diferencias significativas al comparar los tres grupos de células: aumento y disminución de la frecuencia de disparo y no respuesta (tabla 3) (figura 5).

La eyección de la progesterona (10 mM) provocó en el 15.9% (n= 15) de las neuronas registradas un aumento de la frecuencia de disparo, mientras que en el 3.2% (n= 3) de las células, la respuesta consistió en una disminución. Empero, la mayor parte de las neuronas del núcleo lateral septal (80.9%, n= 76) la frecuencia de disparo no se modificó ante la aplicación microiontoforética de la hormona evaluada durante siete minutos poseyección.

Tabla 3: La amplitud y profundidad del registro. La progesterona (10mM) fue eyectada en una población semejante de neuronas (Abrev: n: número, %: porcentaje, mV: milivolts, mm: milímetros, Frec: Frecuencia, Min/Max: Mínimo/Máximo).

Tipo de Respuesta	n	%	Amplitud (mV)	Profundidad del registro (mm)
No Respuesta	76	80.9	128.41 ± 3.02	-3.88 ± 0.06
Aumento de la Frec.	15	15.9	130.00 ± 6.54	-4.10 ± 0.13
Decremento de la Frec.	3	3.2	116.67 ± 16.66	-3.99 ± 0.37
Totales y Promedios	94	100.0	125.02 ± 4.20	-3.99 ± 0.06
Rango: Min/Max			100 / 200	-3.01 / -4.94

En el NSL se registraron neuronas que aumentaron su tasa de disparo ante la eyección de progesterona (10mM/90seg, a -30nAmps). En la línea base se encontró una tasa de disparo de 6.0 c/10seg ( $\pm 0.23$ ). Ante la eyección de progesterona la frecuencia de disparo se incrementó en forma paulatina, alcanzando su máximo en el minuto 7 poseyección ( $p < 0.001$ ), un porcentaje de 206.1% (figura 6).



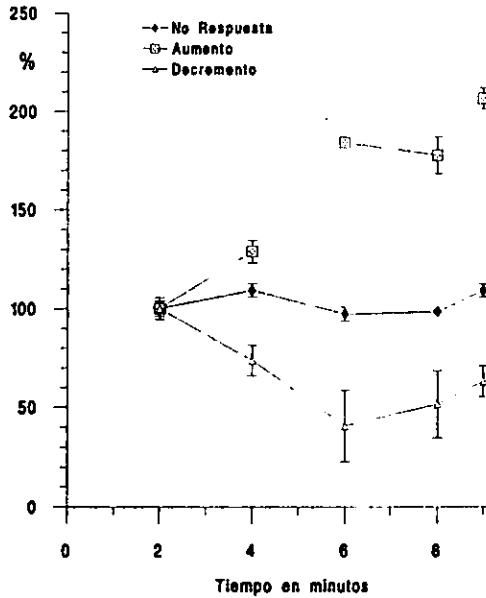
**Figura 5:** Esquema que muestra la zona de registro (rectángulo sombreado); asimismo, se señala la altura promedio de registro en el núcleo septal lateral (líneas dentro del rectángulo).

Con respecto al control previo a la eyección ( $26.9 \pm 1.46$  c/10seg), la progesterona (10 mM) produjo una disminución de la frecuencia de disparo del núcleo septal lateral que alcanzó su nivel más bajo (al 40.4.%) en el cuarto min poseyección ( $10.92 \pm 1.96$ ,  $p < 0.001$ , figura 6).

La tabla 4 ilustra los cambios en la tasa de disparo del núcleo septal lateral que se presentaron después de la eyección de la hormona, esto es al compararlo con su registro control (2 minutos). El grupo que incrementó su frecuencia de disparo bajo la acción de la progesterona, alcanzó el 174.0% (figura 7). Las neuronas que decrementaron la frecuencia de disparo, lo hicieron en un 56.9% (figura 7), esto es considerando la línea basal de cada grupo como el 100%.

En cuanto al coeficiente de variación, el grupo de neuronas que no respondieron presentaron la frecuencia más regular, este coeficiente fue significativo al compararlo con aquellas que presentaron un decremento de la frecuencia de disparo ( $p < 0.001$ ). El segundo grupo de menor coeficiente fue aquellas neuronas que incrementaron la tasa de disparo, presentando cambios significativos al ser comparado con las neuronas que no respondieron ( $p < 0.02$ ); sin embargo, al comparar los dos grupos de respuesta, incremento y decremento de la tasa de disparo, no se encontraron diferencias significativas (tabla 5).

## Frecuencia de disparo del NSL



**Figura 6:** Cambios expresados en porcentajes, tomando como valor cero la frecuencia de disparo en el registro control (línea base). Acción de la progesterona eyectada (10mM/90seg a -30 nAmps) registrando 9 minutos. La hormona promovió un incremento o decremento en la frecuencia de disparo del NSL. (Los datos están expresados en porcentaje y representan la media  $\pm$  el error estándar. Abrev. NSL=núcleo septal lateral).

**Tabla 4:** Comparación de la frecuencia basal (2 minutos) contra la frecuencia poseyección (7 minutos) (longitudinal). Así como, la comparación por grupo (transversal). El incremento y decremento de la tasa de disparo neuronal del núcleo septal lateral muestran cambios significativos ante la eyección de progesterona (10mM/90seg a -30nAmps).

Tipo de Respuesta	Frecuencia Basal c/10seg	Frecuencia Poseyección c/10seg
No Respuesta	6.17 $\pm$ 0.15	6.37 $\pm$ 0.13 *
Aumento de Frecuencia	6.00 $\pm$ 0.23	10.44 $\pm$ 0.53 **
Decremento de Frecuencia	26.99 $\pm$ 1.46	15.38 $\pm$ 1.19 **

\*NS \*\*P < 0.001

En síntesis, la microintofóresis de progesterona (10 mM) produjo un incremento de la frecuencia de disparo de las neuronas del núcleo lateral septal (n= 15, 15.9%), las cuales casi duplicaron su tasa de disparo después de la aplicación de la hormona, pero la eyección de progesterona produjo en un pequeño grupo de neuronas (n = 3, 3.2%) un decremento de la frecuencia de disparo, las cuales a su vez fueron más



activas en su línea base. Por último, la mayor parte de las células del núcleo lateral septal ( $n= 76, 80.9\%$ ) no modificaron su tasa de disparo ante la aplicación *in situ* de la progesterona, además de presentar la menor tasa de disparo durante su registro control, asimismo, se presentó una menor variación del coeficiente de variación entre su frecuencia basal y su frecuencia poseyección.

Tabla 5: Tanto el incremento como el decremento observado de la frecuencia de disparo del núcleo septal lateral presentaron la misma de duración. En cambio, el incremento en la tasa de disparo fue más regular.

Tipo de Respuesta	Coefficiente de Variación poseyección.
No Respuesta	8.0 %
Aumento de Frecuencia	20.1 %
Decremento de Frecuencia	30.7 %

Frecuencia de disparo del NSL: Porcentaje de cambio

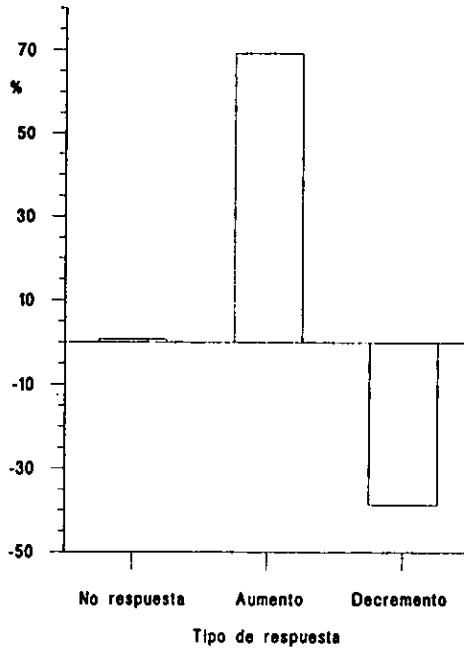


Figura 7: Cambios expresados en porcentajes, tomando como valor cero la frecuencia de disparo en el registro control (línea base). Acción de la progesterona eyectada por microiontoforesis. Porcentaje de cambio con respecto a su línea base. Las neuronas del NSL lateral casi duplicaron su frecuencia de disparo ante la hormona (Abrev. NSL=núcleo septal lateral).

## Discusión

El objetivo del experimento dos consistió en determinar las acciones de una concentración baja (10 nM) de progesterona eyectada por microiontoforesis, sobre la actividad neuronal del núcleo septal lateral identificadas por su conexión con el núcleo dorsal del rafe. Dominaron aquellas neuronas que no respondieron, seguidas por el grupo que incrementó su frecuencia de disparo y por último, las neuronas que disminuyeron su tasa de disparo.

En nuestros resultados, la aplicación microiontoforética de una concentración relativamente baja (10 nM) de progesterona, promovió un incremento de la frecuencia de disparo del núcleo lateral septal en un 15.9%. De modo notable, en un experimento anterior se definió que la progesterona tiene acciones depresoras de la actividad neuronal en una forma que sigue una relación dosis respuesta. Sin embargo, en ese mismo estudio se destacó que una concentración baja de progesterona (10 nM) puede producir algunos fenómenos excitatorios sobre la actividad neuronal de manera semejante a como repetidamente lo ha demostrado nuestro grupo de trabajo para diversos tratamientos antidepressivos (Contreras, et al. 1989; 1990). Luego entonces, los resultados actuales indican que efectivamente la progesterona podría tener la propiedad de activar a algunas neuronas septales.

En este estudio se observó que el decremento de la tasa de disparo neuronal se inició desde el momento de la eyección y perduró hasta el último minuto de registro, lo que podría relacionarse con la acción de la progesterona sobre el receptor de membrana. Las acciones inmediatas de la hormona están mediados por el receptor GABA-A, ligado al ionóforo de cloro (Lan, et al. 1990). Por lo tanto, su activación produce fenómenos inhibitorios que se establecen tan pronto es activado el receptor. La aplicación microiontoforética de un antagonista GABAérgico, la bicuculina, a nivel de la corteza visual aumenta la actividad neuronal (Burchfiel y Duffy, 1981; Mower y Christen, 1989; Stone, 1985). Asimismo, la frecuencia de disparo del núcleo septal lateral disminuye ante la aplicación intracisternal de progesterona (Díaz-Meza, 1995), lo cual coincide con la observación de que las acciones de esta hormona son de tipo inhibitorio (Borden y Gibbs, 1990; Lan, et al. 1990). Las neuronas que respondieron con un decremento en la tasa de disparo ante la eyección de progesterona fueron más activas en su registro control y presentaron un acentuado decremento de la actividad neuronal, es decir, la tasa de disparo neuronal descendió a casi la mitad, esto al ser comparada con su frecuencia basal. De acuerdo a nuestros resultados podríamos sugerir que la progesterona interactúa con el receptor GABA-A, en cuanto toca a procesos inhibidores de la

actividad neuronal; pero podría sugerirse que estas acciones inhibitoras puedan estar más relacionadas con las bien identificadas acciones sedantes y ansiolíticas de la progesterona.

En cualquier caso, la eyección de progesterona en neuronas rafe-septales promovió una respuesta de duración prolongada lo que hace imprescindible ampliar nuestro margen de registro, con la finalidad de determinar la duración de la respuesta de las neuronas septales, considerando que 7 minutos de registro poseyección no son suficientes para detectar la acción de la hormona.

**1955**

Para "M" .... si le roza la muerte disimula que para él  
la amistad es lo primero

Un año más sus pasos apresura;  
un año más nos une y nos separa;  
un año más su término declara,  
y un año más sus límites augura.

Un año más diluye su amargura;  
un año más sus dones nos depara;  
un año más, que con justicia avara  
meció una cuna, abrió una sepultura.

¡Oh, dulce amigo, cuya mano clara  
en cifra de cariño y de ternura  
la mía tantas veces estrechara!

Un año más el vínculo asegura  
de su noble amistad, alta y preclara.  
¡Dios se lo otorgue lleno de ventura!

*Salvador Novo.*

### **EXPERIMENTO 3: Acciones de la progesterona a largo plazo (60 min.) eyectada microiontoforéticamente en neuronas rafe-septales de la rata.**

#### **Introducción.**

Las acciones de la progesterona se pueden establecer a dos niveles, uno es mediante receptores de membrana, lo que conduce a respuestas de corta latencia y duración. Pero otras respuestas celulares tienen una larga latencia para aparecer y, en cambio, tienen una larga duración. Esta segunda respuesta se establece mediante acciones sobre receptores intracelulares que se fundamentan en un factor de transcripción consecutivo al ligado de la proteína receptora al DNA, con lo que se ejerce cierta influencia sobre la fluidez de la bicapa de fosfolípidos de la membrana intracelular y entonces sobre los sistemas de señalización, como es el caso de la progesterona en sus interacciones con los receptores de membrana, en especial el GABA-A (Mahesh, et al. 1996).

Como otras hormonas esteroidales, la progesterona se difunde libremente en el núcleo celular donde se fija a sus receptores afectando la transcripción de un limitado grupo de genes. La progesterona y sus derivados  $5\alpha$ -DHP ( $5\alpha$ -pregnano-3,20-diona;  $5\alpha$ -dihidroprogesterona) y  $3\alpha,5\alpha$ -THP ( $3\alpha$ -hidroxy- $5\alpha$ -pregnan-20-ona) promueven acciones inhibitorias gracias a que mimetizan e incrementan los efectos de la activación del receptor GABA-A-Cl<sup>-</sup> (Mahesh, et al. 1996); asimismo, la pregnenolona y la dehidroepiandrosterona producen acciones neuronales excitatorias mediadas por su propiedad antagonista sobre el receptor GABA-A-Cl<sup>-</sup> (Robel y Baulieu, 1994). Así es que, la dehidroepiandrosterona potencia la respuesta de las células piramidales del hipocampo ante la administración iontoforética de n-metil-d-aspartato (NMDA). Como un reflejo de estas acciones, se tiene la observación de que a pesar de que la progesterona no produce acciones directas sobre la actividad neuronal del hipocampo, su administración previene e incluso llega a revertir las acciones excitatorias de la dehidroepiandrosterona (Bergeron, et al. 1996).

En el experimento anterior se encontró que los 7 min de registro posteriores a la eyección de progesterona, son insuficientes para determinar la respuesta neuronal del núcleo lateral septal, es decir, el grupo de células que incrementaron su frecuencia de disparo presentaron un aumento en forma moderada pero constante durante siete minutos, sin embargo no sabemos hasta donde llega este incremento y cual es su duración. Asimismo, las neuronas que presentaron un decremento en su tasa de disparo parecerían tener una ligera recuperación, pero al igual que el grupo anterior, no se pudo determinar la duración del cambio.

Entonces, el objetivo del tercer experimento, consistió en determinar las acciones a largo plazo (60 min) de la progesterona aplicada por microiontoforesis en neuronas rafe-septales.

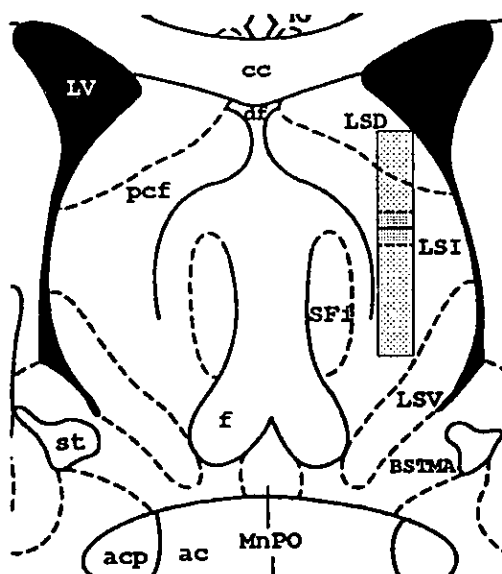
**Materiales y métodos:** Se utilizaron 14 ratas adultas, del sexo masculino de la cepa Wistar. Para el registro unitario extracelular del NSL se utilizó una micropipeta doble de vidrio. Conteniendo, una NaCl (1M) como solución conductora y la otra progesterona (10 mM). Se registraron 2 min como línea control. En este momento se eyectó la hormona durante 90 seg. con una corriente de -30 nAmps, y se continuó con 58 min. de registro posterior a la eyección microiontoforética de la progesterona.

**Análisis de Datos:** Se realizó una comparación del promedio de frecuencia de descarga de las células septales durante 2 minutos como control y se le comparó con los 58 min posteriores a la eyección microiontoforética de la hormona. El análisis se realizó comparando cada 2 min de registro la frecuencia de disparo (longitudinal). Finalmente, se formaron grupos de respuesta tomando el criterio de cambio de la media  $\pm$  un cuerpo de desviación estándar (transversal).

**Resultados:** Se obtuvo un total de 45 registros extracelulares del NSL (entre 3 y 4 células por animal). El control histológico permitió verificar el sitio de colocación de las micropipetas en el NSL y del electrodo de estimulación en el NDR. Se eliminaron algunos registros (n=9, 3 ratas) debido a que la localización de la punta del electrodo de estimulación no coincidió con el sitio anatómico elegido, el NDR.

En el 20% (n= 9) de los registros de 60 minutos de duración del núcleo lateral septal no se encontraron variaciones significativas de la frecuencia de disparo promedio del control ante la eyección microiontoforética de la hormona. En el 37.8% (n= 17) de los registros septales se apreció un incremento de la tasa de disparo, mientras que en el 42.2% (n= 19) de las neuronas septales la respuesta ante la eyección de progesterona consistió en disminución de la frecuencia de disparo. Así, el tipo de respuesta que dominó ante la eyección de la hormona, fue el decremento de la tasa de disparo y en segundo lugar el aumento de la frecuencia de disparo del núcleo septal lateral.

Considerando la profundidad y la amplitud del registro de las neuronas del núcleo septal lateral no se encontraron diferencias significativas al comparar los tres grupos de células (tabla 6) (figura 8).



**Figura 8:** Esquema que señala la zona de registro (rectángulo sombreado); asimismo, se muestra la altura promedio de registro del núcleo septal lateral (líneas dentro del rectángulo).

El grupo de neuronas que respondieron con incremento de su tasa de disparo ante la eyección de progesterona presentaron una frecuencia basal de disparo de  $3.0 \text{ c}/10\text{seg} (\pm 0.12)$  y alcanzaron su máxima frecuencia ( $12.9 \pm 0.33 \text{ c}/10\text{seg}$ ) después de alrededor de 34 minutos de la eyección ( $p < 0.001$ ). El incremento en la frecuencia fue progresivo y se mantuvo durante los 60 min de registro, estos cambios correspondieron, al 430% de la frecuencia basal de disparo, lo que alcanzó su pico máximo alrededor de los minutos 50 ( $p < 0.001$ ), 52 ( $p < 0.001$ ) y 54 ( $p < 0.001$ ) poseyección (figura 9); mostrando un coeficiente de variación de 35.2% (tabla 7), es decir, se trató de una actividad neuronal relativamente estable.

**Tabla 6:** La amplitud y profundidad del registro. La progesterona (10mM) fue eyeccionada en una población semejante de neuronas (Abrev: n: número, % porcentaje, Veh: Vehículo, NS: no significativo).

Tipo de Respuesta	n	%	Amplitud (mV)	Profundidad del registro (mm)
No Respuesta	9	20	$127.78 \pm 8.784$	$-3.84 \pm 0.154$
Aumento de Frecuencia	17	37.8	$132.35 \pm 5.974$	$-3.76 \pm 0.130$
Decremento de Frecuencia	19	42.2	$128.95 \pm 6.963$	$-3.84 \pm 0.117$
Totales/Promedios	45	100.0	$129.69 \pm 1.370$	$-3.81 \pm 0.026$
Rango Min/Max			100 / 150	-3.05 / -4.89

La frecuencia basal que presentó el grupo que disminuyó su frecuencia de disparo después de la eyección, fue de  $7.0 \text{ c}/10\text{seg} (\pm 0.44)$ , alcanzando su frecuencia más baja alrededor del minuto 42 de registro, ( $1.5 \pm 0.13 \text{ c}/10\text{seg}$ ,  $p < 0.001$ ), con una duración de aproximadamente 12 minutos,

comprendidos entre el minuto 36 y 46 de registro poseyección (figura 9). La disminución porcentual máxima se observó en los minutos 38 y 42 poseyección y correspondió al 21.0% (figura 9). El coeficiente de variación fue mayor que en el grupo precedente y correspondió al 41.8% (tabla 7).

Tabla 7: El grupo neuronal que no modificó la tasa de disparo fue el más regular.

Tipo de respuesta	Coficiente de Variación poseyección
No Respuesta	32.18 %
Aumento de Frecuencia	35.23 %
Decremento de Frecuencia	41.84 %

### Frecuencia de disparo del NSL

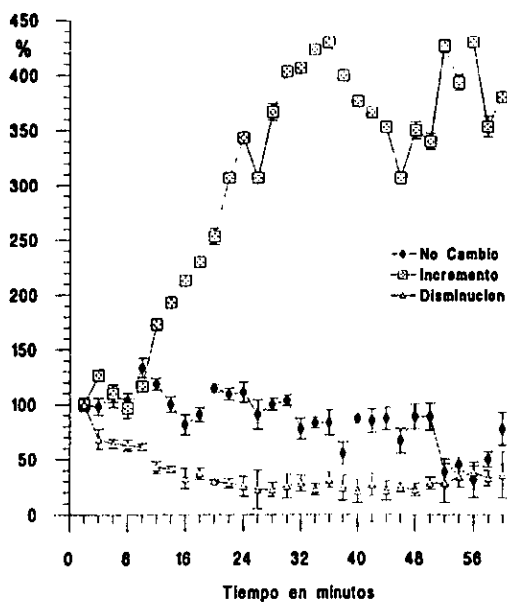


Figura 9: Cambios expresados en porcentajes, tomando como valor cero la frecuencia de disparo en el registro control (línea base). Acción de la progesterona aplicada *in situ* (10mM durante 90seg a -30nAmps). Las células del NSL presentaron un incremento o decremento de la frecuencia de disparo ante la progesterona, cambio que duró los 58 minutos de registro (Los datos están expresados en porcentaje y representan la media  $\pm$  el error estándar. Abrev. NSL=núcleo septal lateral).



La frecuencia basal promedio que presentó el grupo de células de no respuesta a la eyección, fue de 5.3 c/10seg ( $\pm 0.22$ ). Se observaron algunas oscilaciones de la frecuencia de disparo que no alcanzaron el criterio de significancia (figura 10). El coeficiente de variación fue de 32.1% (tabla 7).

Frecuencia de disparo del NSL: Porcentaje de cambio

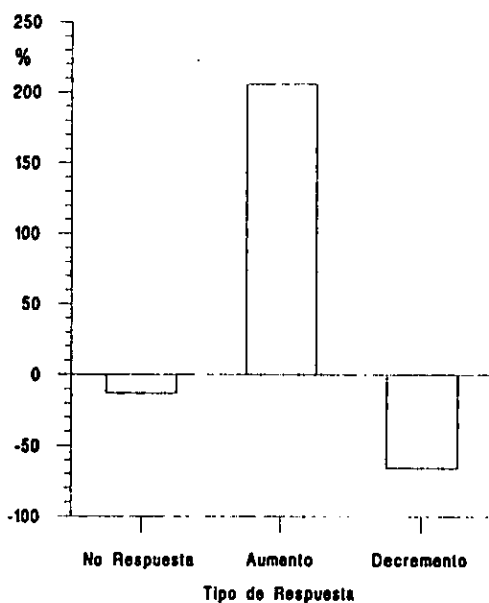


Figura 10: Cambios expresados en porcentajes, tomando como valor cero la frecuencia de disparo en el registro control (línea base). Respuesta de las neuronas del NSL ante la progesterona, eyectada microiontoforéticamente. Las neuronas del NSL lateral duplicaron su frecuencia de disparo ante la hormona; mientras que, las que presentaron un proceso de inhibición disminuyeron su tasa a casi la mitad. La figura representa el promedio de la frecuencia de disparo de 2 minutos pre-eyección y 60 minutos poseyección (Abrev. NSL=núcleo septal lateral).

En resumen, aproximadamente un tercio de las neuronas registradas, respondieron con un incremento en su frecuencia de disparo de manera paulatina, alcanzando su máxima frecuencia en los últimos minutos de registro (60 min). Por otro lado, las neuronas que respondieron con un decremento en la tasa de disparo neuronal (42.2%) ante la aplicación de progesterona, fueron más activas en su registro control y el decremento de la actividad neuronal se inició con una latencia menor que en el grupo precedente.

## Discusión

El objetivo del experimento tres, consistió en determinar las acciones a largo plazo (60 min) de la progesterona aplicada por microiontoforesis en neuronas rafe-septales. Se encontró nuevamente un dominio de aquellas neuronas que decrementaron su tasa de disparo, pero con este tiempo de registro fue posible determinar que un poco más de un tercio de las neuronas registradas responden con un aumento gradual de la frecuencia de disparo, lo que por otro lado significó un cambio porcentual notablemente más acentuado que el correspondiente a la disminución de la actividad neuronal.

Como se mencionó anteriormente, la frecuencia de disparo del NSL se incrementa durante el ciclo estral de la rata, específicamente durante el proestro y el estro, fases caracterizadas por altos niveles de estradiol y progesterona (Contreras, et al. 2000). En adición, la administración de progesterona reduce el número de neuronas activas en estructuras límbicas (Rose, 1992); pero, la eyección microiontoforética de progesterona en el septum lateral incrementa la excitabilidad neuronal en ratas hembras (Yoshida, et al. 1994), lo que concuerda con el incremento en la frecuencia de disparo del núcleo septal lateral ante la eyección de progesterona encontrado en el presente trabajo, pero debe destacarse que se trata de un proceso que aparece lentamente, aunque tiene una larga duración (> 60 min).

La progesterona interactúa con varios sistemas de neurotransmisores, como el serotoninérgico y el GABAérgico. En el primer sistema, esta hormona junto con el estradiol, promueve un incremento en el número y la sensibilidad de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> (Biegon, et al. 1982; Sietniecks y Meyerson, 1982) al mismo tiempo que modifica la secreción de 5-HT en hipotálamo ventromedial (Farmer, et al. 1996). Además, el número de receptores 5-HT<sub>1</sub> varía de acuerdo a la fase de ciclo estral, en estructuras como el hipotálamo y el septum lateral (Biegon, et al. 1980), lo que resulta relevante si se toma en cuenta que en éste, como en los estudios anteriormente expuestos -experimento 1 y 2- (Díaz Meza, 1995), solo se consideraron para la captura y por lo tanto para el análisis de datos aquellas neuronas del núcleo septal lateral en las que se encontró alguna respuesta a la estimulación del núcleo dorsal del rafe. Es decir, neuronas con una posible innervación serotoninérgica, pero que a su vez en algún porcentaje responden también a la eyección microiontoforética de progesterona.

Diversas estructuras cerebrales poseen receptores a progesterona (Rainbow, et al. 1982), se ha reportado que las acciones ansiolíticas de la progesterona son independientes a un tratamiento previo con

estradiol (Fernández-Guasti, et al. 1991; Bitran, et al. 1991a; 1993; Majewska, et al. 1986; 1992), efecto que se ejerce a través del complejo receptor GABA/Benzodiazepina/Cl<sup>-</sup> (Bitran, et al. 1991a; 1991b; 1993a; Picazo y Fernández-Guasti, 1995; Smith, et al. 1987; Meinville, et al. 1989; Majeswka, et al. 1986; 1987), es posible considerar entonces que los resultados del presente estudio se deban a la acción directa de la progesterona sobre dichos receptores independientemente de alguna activación previa por estradiol, ya que en ninguno de los grupos de ratas en estudio se aplicó estradiol antes del experimento.

La tasa de disparo neuronal del núcleo lateral septal disminuye ante la aplicación intracisternal de progesterona (Díaz-Meza, 1995), lo cual coincide con la observación de que las acciones de esta hormona son de tipo inhibitorio (Borden y Gibbs, 1990; Lan, et al. 1990). El proceso parece depender de la activación de los receptores ubicados en distintas partes de la neurona y al parecer la latencia de sus acciones, son breves. Las acciones inmediatas de la progesterona están mediadas 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 (Smith, et al. 1987). Sin embargo, en el presente estudio la progesterona produjo un decremento en la tasa de disparo neuronal con una latencia breve, pero que se extendió por más de una hora. Sin embargo, tanto la disminución como el aumento de la frecuencia de disparo se prolongaron durante tiempos amplios, lo que impide suponer la activación simple de receptores de membrana. Entonces, la larga duración de efectos puede explicarse por la activación de receptores intracelulares a la progesterona. Estas acciones están mediadas por procesos que involucran la fosforilación de proteínas y, evidentemente por segundos mensajeros (Borden y Gibbs, 1990; Lan, et al. 1990), es decir, mediante receptores intracelulares. Empero, no es posible descartar la intervención de procesos de biotransformación, ya que se ha demostrado repetidamente que los metabolitos de la progesterona suelen tener incluso más actividad biológica que la misma hormona.

Asimismo, se ha demostrado que en el cerebro de la rata, se encuentran complejos enzimáticos encargados de la producción de esteroides. Así, esta vía esteroidogénica central sólo depende parcialmente de las glándulas periféricas (Robel, et al. 1991; Baulieu, et al. 1996). Los esteroides resultantes son llamados neuroesteroides y pueden elaborarse directamente a partir del colesterol o mediante los precursores que ingresan al sistema nervioso central (SNC) (Corpéchet, et al. 1993). De manera idéntica a lo ocurrido en la periferia, el SNC también posee los complejos enzimáticos (reductasas) encargados del metabolismo hormonal dando como resultado gran cantidad de metabolitos reducidos, principalmente de progesterona, los cuales son fisiológicamente más potentes (Lambert, et al. 1995). A diferencia de las hormonas periféricas,

los neuroesteroides se comportan como moduladores alostéricos de receptores no intracelulares, en particular de los receptores GABAérgicos (Majewska, 1986; 1992). Las hormonas esteroideas actúan en varias áreas del SNC modulando la excitabilidad nerviosa mediante diferentes mecanismos (Maggi y Pérez, 1985). El estradiol y la progesterona así como los metabolitos reducidos de esta última pueden regular el metabolismo y la función de algunos sistemas de neurotransmisión, en particular del serotoninérgico (Biegon, et al. 1980; 1983) y del GABAérgico (Lambert, et al. 1995). Aunque la pregnenolona, la hormona precursora de la progesterona, regula negativamente la función del complejo GABA<sub>A</sub>/BZ/Cl, los metabolitos reducidos de esta hormona y de la deoxicorticosterona, a su vez, actúan como moduladores positivos del receptor (Lambert, et al. 1996). Estas observaciones podrían explicar parcialmente nuestros resultados. Baulieu y colaboradores (1996) han sugerido que estos neuroesteroides actúan sobre la funcionalidad del sistema nervioso central a través de mecanismos paracrinós/autócrinos, es decir, parecen tener una acción ultracorta, que, generadas en una célula, actúan sobre células vecinas del mismo o diferente tejido (Akwa, et al. 1993; Baulieu, et al. 1996; Jung-Testas, et al. 1996). De manera particular, la progesterona y sus metabolitos reducidos ejercen efectos generalmente inhibitorios sobre la excitabilidad electrofisiológica, también regulan la secreción gonadotrófica, así como la regulación de receptores a estrógenos, entre otros (Mahesh, et al. 1996); mientras que la pregnenolona, un precursor de la progesterona y la dehidroepiandrosterona tienen acciones de tipo excitatorio sobre la actividad neuronal mediadas por su propiedad antagonista sobre el receptor GABA<sub>A</sub> (Robel y Baulieu, 1994). Lo que sugiere que los neuroesteroides pueden tener acciones múltiples como agonistas o antagonistas al acoplarse a sitios alostéricos sobre el receptor GABA-A.

Dado que los metabolitos 5- $\alpha$ -reducidos parecen modular la excitabilidad en general, se ha propuesto que la progesterona juega un papel de protohormona para este tipo de acciones biológicas (Kubli, 1993). El concepto de protohormona hace referencia a aquellas sustancias presentes en el organismo y secretadas por glándulas endocrinas, las cuales tiene poca o ninguna potencia biológica por sí mismas, pero que son convertidas periféricamente a compuestos más activos y contribuyen significativamente al efecto biológico total. En este sentido Fernández Guasti y su grupo, observaron que los metabolitos de la progesterona tales como el pregnandiól (5- $\alpha$ -pregnano-3,20 diona) y la alopregnanolona (3 $\alpha$ -5 $\alpha$ -pregnanolona), inducen acciones ansiolíticas evaluadas en varios paradigmas conductuales (Fernández-Guasti y Picazo, 1995). El SNC posee enzimas capaces de sintetizar a esta hormona, lo que significa que la progesterona y sus metabolitos reducidos ejercen acciones membranales no genómicas y gracias a la 5-reducción se amplifica el espectro de acción fisiológica de los esteroides (Kubli, 1993).

Todo parece indicar que las acciones de los neuroesteroides del tipo de la progesterona presentan una preferencia sobre los receptores GABAérgicos, específicamente sobre el receptor GABA-A-Cl<sup>-</sup>. Así, sabemos que el tratamiento prolongado con imipramina reduce la función del ionóforo de cloro acoplado al receptor de GABA (Fernández-Teruel, et al. 1989a). Estas observaciones, y algunas otras, han permitido proponer que el ionóforo de Cl<sup>-</sup> acoplado al receptor GABA está involucrado en la depresión y en las acciones de los tratamientos antidepresivos (Fernández-Teruel, et al. 1989b), e inclusive el valproato de sodio tiene el perfil de antidepresivo en la prueba de nado forzado (Fernández-Teruel, et al. 1988).

En conclusión, la progesterona produce procesos lentos de activación y de disminución de la actividad neuronal del núcleo septal lateral, en una secuencia temporal que hace suponer que en el proceso de inhibición está involucrado el receptor a GABA, mientras que en el de excitación podrían estar también involucrados procesos intracelulares y metabólicos que podrían dar lugar a procesos de desinhibición.

## **MORENITA MÍA**

Para .... la Morenita: R.E.S.

Conocí una linda morenita  
y la quise mucho,  
por las tardes iba enamorado  
y cariñoso a verla,  
al contemplar sus ojos  
mi pasión crecía,  
ay morenita, morenita mía  
no te olvidaré.

Yo le dije que de ella tan solo  
estaba enamorado,  
y sus ojos como dos luceros  
me habían fascinado.

Que cuando en ella pienso mucho,  
mucho más la quiero,  
ay morenita, morenita mía,  
no te olvidaré.

Hay un amor muy grande  
que existe entre los dos,  
ilusiones blancas y bellas  
como la flor

Un cariño y un corazón  
que siente y que ama,  
si no me olvida  
siempre felices  
seremos los dos.

*Armando Villarreal.*

## **EXPERIMENTO 4: Acciones del GABA eyectado por microiontoforesis en neuronas rafe-septales: curva dosis-respuesta.**

### **Introducción.**

Se ha sugerido repetidamente una estrecha relación entre las hormonas esteroidales con los diferentes sistemas de neurotransmisores, de manera que actúan como neuromoduladores al influir sobre la sensibilidad y/o la afinidad de los receptores de membrana o incluso sobre la síntesis proteica, lo que podría modificar en la densidad de receptores (Sietnieks y Meyerson, 1980; 1982; Biegon, et al. 1982; Bristow, et al. 1986; Heal, et al. 1988; Etgen, et al. 1989; Van-der-Kar, 1991; Meyer, et al. 1992). Probablemente en relación con estas acciones a largo plazo, la progesterona posee efectos ansiolíticos, los cuales puede deberse a su interacción con el receptor GABAérgico (Fernández-Guasti, et al. 1990; 1991; 1992), por lo que el objetivo del presente estudio consistió en determinar la acción del GABA aplicado por microiontoforesis sobre la actividad de neuronas rafe-septales.

**Materiales y métodos:** Se utilizaron 13 ratas adultas de alrededor de 300 grs de peso. Para el registro unitario extracelular del NSL se utilizó una micropipeta doble de vidrio, conteniendo, una NaCl (1M) como solución conductora y la otra Ácido  $\gamma$ -Aminobutírico. El fármaco fue eyectado durante 90 segundos a -30 nAmps de corriente, en concentraciones de 100 $\mu$ M, 500 $\mu$ M, 1mM, 10mM y 100mM. Los resultados fueron contrastados mediante la aplicación del vehículo (NaCl 1M), empleando valores de corriente similares a los utilizados para la eyección del GABA. Se registraron dos minutos como línea control. En este momento se eyectó el GABA durante 90 seg con una corriente de -30 nAmps. La eyección, fue seguida de 7 min de registro poseyección.

**Análisis de Datos:** Las células registradas (n=75) se agruparon en base a la actividad neuronal mostrada ante la eyección de GABA. La estimulación eléctrica del núcleo dorsal del rafe, solo se utilizó para determinar la conexión con el núcleo septal lateral.

**Resultados:** Se obtuvo un total de 88 registros neuronales del NSL en los que el control histológico permitió verificar que el sitio de colocación del electrodo fueron el NSL y el NDR del rafe. De ellas 75 correspondieron al grupo del ácido  $\gamma$ -aminobutírico (100 $\mu$ M n=16, 500 $\mu$ M n=14, 1mM n=16, 10mM n=15 y 100mM n=14) y 13 al grupo del vehículo (NaCl 1M). Se eliminaron algunos registros debido a que la localización de la punta del electrodo no coincidió con el sitio anatómico elegido (n=8: 2 ratas).

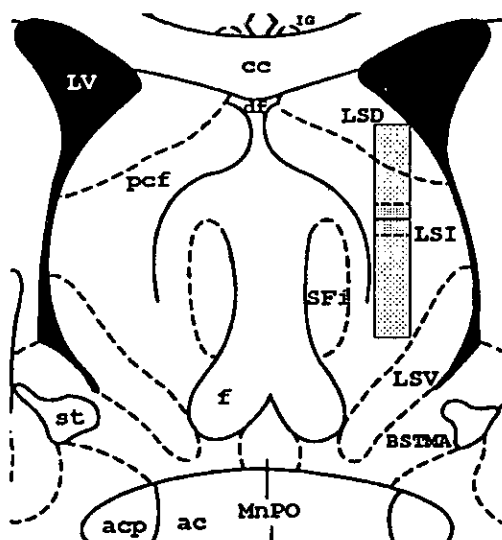


Figura 11: Esquema que ilustra la zona de registro (rectángulo sombreado); asimismo, se señala la altura promedio de registro en el núcleo septal lateral (líneas dentro del rectángulo).

Considerando la profundidad del registro y la amplitud de las neuronas del núcleo lateral septal (figura 11) no se encontraron diferencias significativas entre el grupo control y los 6 grupos de GABA (tabla 8), lo que ilustra que se estudiaron neuronas semejantes dentro del mismo núcleo.

Tabla 8: Amplitud y profundidad del registro. Las diferentes concentraciones de GABA fueron eyectadas en una población semejante de neuronas (Abrev: n: número, % porcentaje, Veh: Vehículo, NS: no significativo).

GABA/dosis	n	%	Amplitud ( $\mu$ V)	Profundidad del registro (mm)
Control	13		$120.77 \pm 6.83$	$-3.93 \pm 0.13$
100 $\mu$ M	16	21.33	$134.38 \pm 5.98$	$-3.95 \pm 0.16$
500 $\mu$ M	14	18.66	$121.43 \pm 6.86$	$-3.74 \pm 0.13$
1 mM	16	21.34	$131.25 \pm 6.25$	$-4.12 \pm 0.13$
10 mM	15	20.00	$133.33 \pm 6.29$	$-3.72 \pm 0.14$
100 mM	14	18.66	$121.43 \pm 6.86$	$-3.89 \pm 0.14$
Totales/Promedios	75	100	$127.50 \pm 2.65$	$-3.90 \pm 0.59$
Rango Min/Max			100 / 150	-3.01 / -5.00

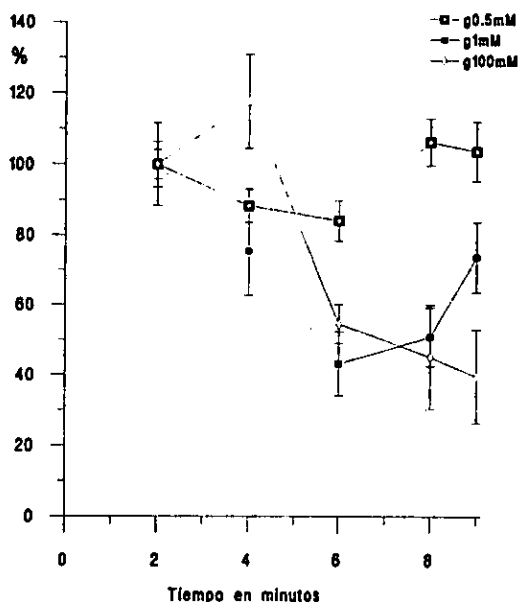
El grupo control no presentó cambios significativos ante la eyección microiontóforética del vehículo (NaCl 1M durante 90 seg. a -30 nAmps), durante los 9 minutos que se registró la actividad neuronal del núcleo lateral septal. Además, la primera (100 $\mu$ M) y la segunda concentración (500 $\mu$ M) de GABA eyectada



por microiontoforésis produjeron una disminución de la frecuencia de disparo del núcleo septal lateral que no alcanzó el criterio de significancia (figura 12). En cambio, las concentraciones de 1mM, 10mM y 100mM produjeron, en 100% de los registros (n=75) una disminución de la tasa de disparo.

El grupo de neuronas que recibió las concentración de 1mM de GABA, fue de 36.4 c/10 seg ( $\pm$  1.51), ante la eyección del fármaco la tasa de disparo decrementó significativamente durante los 7 minutos de registro, es decir, a partir del minuto 2 poseyección, presentando su mayor decremento durante el minuto 4 poseyección ( $15.7 \pm 1.44$  c/10 seg,  $p < 0.001$ ), lo que correspondió al 43.2%.

### Frecuencia de disparo del NSL: GABA



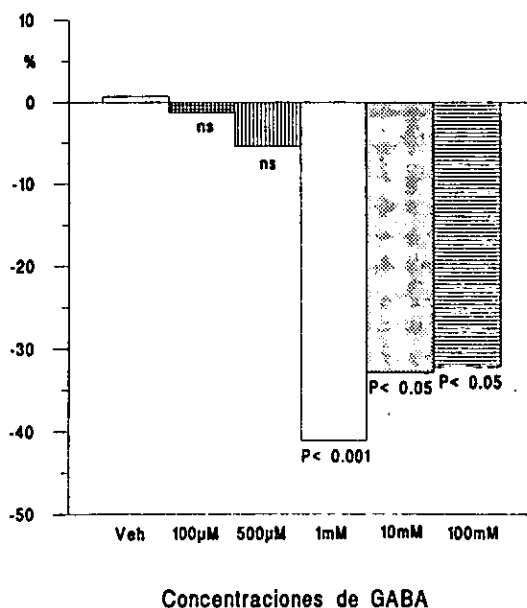
**Figura 12:** Cambios expresados en porcentajes, tomando como valor cero la frecuencia de disparo en el registro control (línea base). Acción del ácido  $\gamma$ -aminobutírico sobre la actividad de neuronas rafe-septales. El 100% de las neuronas registradas con GABA (90 seg a -30nAmps) decrementaron su frecuencia de disparo (datos expresados en porcentaje y representan la media  $\pm$  el error estándar. Abrev. NSL= Núcleo septal lateral).

Con la tercera concentración estudiada de GABA (10mM) la frecuencia control de 2.1 c/10 seg ( $\pm$  0.298), presentó un decremento significativo únicamente durante el cuarto ( $p < 0.05$ ) y el sexto minutos ( $p < 0.01$ ) poseyección, esta disminución en la tasa de disparo fue equivalente al 62.2% y al 57.3% de su

control, respectivamente. Por último, ante 100mM de GABA, las células del núcleo septal lateral, respondieron con inhibición durante el cuarto ( $p < 0.01$ ), sexto ( $p < 0.001$ ) y séptimo minutos ( $p < 0.001$ ) poseyección, este decremento correspondió al 54.6%, 45.1% y 39.6% respectivamente (figura 12).

Ahora bien, al normalizar los datos, tanto del grupo del vehículo como de aquellos que se les eyectó el GABA se encontraron cambios en la frecuencia de disparo del núcleo septal lateral (considerando la frecuencia control como el 0%), que confirmó lo antes descrito. Así, tenemos que todas las concentraciones aplicadas promovieron un decremento de la tasa de disparo. El decremento más acentuado fue ante la concentración de 1 mM de GABA, esta reducción alcanzó la cifra de -41.02%, con una duración, aproximadamente, de 7 min (figura 13).

### Frecuencia de disparo del NSL



**Figura 13:** Cambios expresados en porcentajes, tomando como valor cero la frecuencia de disparo en el registro control. El ácido  $\gamma$ -aminobutírico provocó, solamente fenómenos de inhibición del disparo neuronal en el NSL, pero el cambio significativo fue a partir de la concentración de 1mM (Abrev. NSL=Núcleo septal lateral).

En cuanto al coeficiente de variación, el grupo del vehículo fue el más regular en la frecuencia de disparo, seguidos por el grupo de 500  $\mu\text{M}$  y 10 mM de GABA, respectivamente, entretanto el grupo que mostró la mayor variación en la tasa de disparo fue aquel que recibió la concentración de 100 mM (tabla 9).

Tabla 9: Coeficiente de Variación del grupo control y todas las concentración del grupo del Ácido  $\gamma$ -Aminobutírico (GABA). El Grupo control es el que mostró mayor regularidad en la tasa de disparo.

GABA/dosis	Coefficiente de Variación Poseyección
Control	9.3 %
100 $\mu\text{M}$	14.0 %
500 $\mu\text{M}$	16.9 %
1 mM	34.6 %
10 mM	38.8 %
100 mM	57.7 %

En síntesis, todos los grupos neuronales del núcleo septal lateral que recibieron GABA respondieron con un decremento de la frecuencia de disparo, empero, sólo se encontraron cambios significativos con las concentraciones de 1mM, 10mM y 100mM de ácido  $\gamma$ -aminobutírico eyectado.

### Discusión.

El objetivo del cuarto experimento consistió en determinar las acciones del GABA eyectado por microiontoforesis en neuronas rafe-septales y comparar estas acciones con los primeros experimentos del presente trabajo, es decir, un registro de 9 minutos (dos minutos control y 7 de poseyección). La respuesta evocada por el GABA eyectado microiontoforéticamente, se reflejó como un decremento de la frecuencia de disparo neuronal que siguió una relación dosis-respuesta.

El ácido L-Glutámico y L-Aspártico tienen una marcada actividad excitatoria (Stone, 1985); mientras que el ácido  $\gamma$ -Aminobutírico (GABA) es un neurotransmisor inhibitor de la actividad neuronal en el sistema nervioso central (Mower y Christen, 1989; Stone, 1985). En el presente trabajo, la eyección de GABA confirma estos reportes, es decir todas la concentraciones eyectadas por microiontoforesis provocaron un decremento en la actividad neuronal del núcleo septal lateral.

Hasta el momento se han descrito dos tipos de receptores a GABA, basándose en estudios con ligandos, el receptor GABA-A el cual es sensible a la bicuculina y está acoplado al canal de  $\text{Cl}^-$ ; y el

receptor GABA-B, el cual es insensible a bicuculina, es influenciado por los nucleótidos guanidil y esta ligado al canal de  $\text{Ca}^+$  (Haefely, et al. 1992, 1992a), luego entonces las acciones observadas del GABA sobre el núcleo septal lateral corresponden a la activación del receptor GABA-A, lo cual ha sido identificado desde hace tiempo, la aportación del presente estudio consiste en la demostración de que el GABA produce efectos inhibitorios de la actividad neuronal en el núcleo septal lateral, como ocurre en otras partes del sistema nervioso, p.e., en neuronas de Purkinje. (Smith, et al. 1987), así como a nivel de la corteza visual (Mower y Christen, 1989; Stone, 1985).

Considerando que los agonistas GABAérgicos con acciones antidepresivas incrementan la actividad del receptor GABA-A y que la progesterona y sus metabolitos actúan de manera similar sobre este receptor, es probable que la acción inhibitoria de la aplicación intraseptal de progesterona se deba a un incremento en el flujo de GABA mediado por el receptor GABA-A. Por otra parte, diversos estudios señalan la relación entre la estructura química de los neuroesteroides y la actividad sobre el receptor GABA-A (Bitar, 1991; Bitran, et al. 1993; Mahesh, et al. 1996; Majewska, 1986), la presencia del grupo 3  $\alpha$ -hidroxi dentro del anillo A de estas moléculas es determinante para que ejerzan su actividad alostérica sobre el receptor (Gee, et al. 1988), por tanto los neuroesteroides que carezcan de estas propiedades, no pueden modificar la afinidad de GABA (Rupprecht, et al. 1993). Sin embargo, esteroides como el sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA) y el sulfato de pregnenolona son antagonistas del receptor GABA-A (Majewska, 1988) y no presentan esta estructura química. Acciones similares se presentaron ante la eyeción de GABA, las acciones fueron equivalente a las de la progesterona en cuanto al decremento de la tasa de disparo, cabe mencionar, que el total de las neuronas registradas ante la eyeción de GABA mostraron un proceso inhibitorio. Tomando en cuenta que GABA es el principal neurotransmisor inhibitor del sistema nervioso central de los mamíferos, la liberación o aplicación de este neurotransmisor produce hiperpolarización de las neuronas posinápticas, a través de un incremento del flujo del ión  $\text{Cl}^-$  (Enna y Gallagher, 1984), lo que se reflejó en este experimento como una disminución de la tasa de disparo. El receptor GABA-A es un complejo pentamérico formado por diferentes subunidades de glicoproteínas ( $\alpha$  1-6,  $\beta$  1-4, gama 1-4 y delta) el cual se combina con un canal de  $\text{Cl}^-$  y que posee un sitio de reconocimiento para benzodiazepinas (Hommer, et al. 1987; Krasowski, et al. 1997). La actividad del receptor GABA-A puede ser inhibida por antagonistas como la picrotoxina y la bicuculina (Hommerl, et al. 1987); por el contrario, su actividad aumenta ante diversos agonistas como el muscimol, los barbituratos, las benzodiazepinas, los anestésicos esteroidales (alfaxalona) y la mayoría de los esteroides endógenos (Gee, et al. 1988; Britton, et al. 1991). Aunque la pregnenolona, la hormona precursora de la progesterona, regula negativamente la

función del complejo GABA-A/BZ/Cl<sup>-</sup>, los metabolitos reducidos de esta hormona y de la deoxicorticosterona, actúan como moduladores positivos del receptor (Lambert, et al. 1996). Los receptores hormonales son factores de transcripción celular, que modulan la transcripción genómica aun cuando no se unan a su sustrato hormonal. De esta forma, se sabe la interacción entre algunos sistemas de neurotransmisores y receptores esteroidales y viceversa, es la parte fundamental del proceso; por ejemplo, el metabolito de progesterona, la alopregnanolona, puede ser sintetizada de nuevo en el sistema nervioso central y modular la actividad del complejo receptor GABAA (Jung-Testas, et al. 1989; Lambert, et al. 1996).

En este sentido, se han descrito acciones sedantes/anestésicas de la progesterona y su metabolito reducido la alopregnenolona (Harrinson y Simmonds, 1984), por su alta afinidad por el complejo receptor GABA-A y por potenciar la conductancia iónica de cloro de una manera similar a los barbitúricos y benzodiazepinas (Mellon, 1994). El hecho de que exista un receptor endógeno a estos fármacos, sugiere la existencia de un compuesto endógeno para el complejo receptor GABA-A y al parecer el único compuesto que parece reunir estas características es la progesterona o alguno de sus metabolitos (Rodríguez-Landa y Contreras, 1998).

## BIENVENIDA

Para y por: ... "un hermoso silencio ... una loca ... Yo"

Se me ocurre que vas a llegar distinta  
no exactamente más linda  
ni más fuerte

ni más dócil

ni más cauta

tan sólo que vas a llegar distinta  
como si esta temporada de no verme  
te hubiera sorprendido a vos también  
quizá porque sabés  
cómo te pienso y te enumero

después de todo la nostalgia existe  
aunque no lloremos en los andenes fantasmales  
ni sobre las almohadas de candor  
ni bajo el cielo opaco

yo nostalgia  
tú nostalgias  
y cómo me revienta que él nostalgie

tu rostro es la vanguardia  
tal vez llega primero  
porque lo pinto en las paredes  
con trazos invisibles y seguros

no olvides que tu rostro  
me mira como pueblo  
sonríe y rabia y canta  
como pueblo  
y eso te da una lumbre

inapagable

ahora no tengo dudas  
vas a llegar distinta y con señales  
con nuevas

con honduras

con franqueza

sé que voy a quererte      sin preguntas  
sé que vas a quererme      sin respuestas.

*Mario Benedetti.*

## **EXPERIMENTO 5: Acciones de la Bicuculina eyectada en neuronas rafe-septales.**

### **Introducción.**

Las acciones de las terapias antidepresivas, farmacológicas y no farmacológicas, están mediadas por varios sistemas de neurotransmisión, dentro de los cuales se pueden destacar el sistema noradrenérgico, el serotoninérgico y recientemente se ha incluido al sistema GABAérgico; así, ciertos fármacos tienen afinidad por el sistema GABAérgico, como el fengabide y progabide, que tienen potencia antidepresiva, tanto en el humano como en ciertos modelos de animales de laboratorio, tales como el de desesperanza aprendida y el de nado forzado (Borsini, 1986; Aley, et al. 1988). En el mismo sentido la progesterona (Bitran, et al. 1991a; 1993; Majweska, et al. 1986; 1987; 1992) ejerce sus acciones en el sistema GABAérgico y su efecto ansiolítico está mediado por dicho receptor (Majweska, et al. 1986; 1992). Tanto los fármacos benzodiazepínicos como los barbitúricos, así como los esteroides funcionan como moduladores positivos del receptor GABA-A incrementando su afinidad, lo que es antagonizado por dos tipos de fármacos, la bicuculina que es reconocida específicamente en un sitio del receptor GABA-A, y la picrotoxina que se une al canal del ión Cl<sup>-</sup>. Entre los agonistas con mayor afinidad al receptor GABA-A se encuentra el muscimol y la isoguavacina el THIP (4,5,6,7,-tetrahidroisoxazonol-5,4-piridil-3-ol) (Pasantes y Sánchez, 1991).

En los estudios relatados previamente se encuentran datos sugerentes de que la acción de la progesterona está mediada por el receptor GABAérgico, por lo que se decidió explorar esta probabilidad mediante el uso del antagonista bicuculina eyectado por microiontoforesis en el NSL.

**Materiales y métodos:** Se utilizaron ratas adultas, de 250-300 g de peso. Para el registro unitario extracelular del NSL se utilizó una micropipeta triple de vidrio. Una pipeta contenía NaCl (1M) como solución conductora, la segunda progesterona (concentración de 10mM), y la tercera Bicuculina (Sigma, de 10mM)). Para descartar efectos de la corriente, se eyectó el vehículo (NaCl 1M), durante 90 seg a -30 nAmps de corriente, que son los mismos valores utilizados para la eyección de la progesterona y de bicuculina. Los resultados fueron contrastados mediante la aplicación del vehículo, empleando valores de corriente similares a los utilizados para la eyección de la progesterona y bicuculina. Una vez identificada la conexión con el NSL, se registraron dos minutos como línea control. En este momento se eyectó la hormona, registrándose un total de 8 minutos para los dos primeros grupos, mientras que para los 4 grupos restantes fueron 28 minutos de registro; cabe mencionar que en todos los grupos el registro fue continuo.

**Diseño experimental:** Se formaron 6 grupos (a cada grupo se le eyectó dos fármaco), todos los grupos celular con una n=6. Una vez identificada la conexión con el NSL, se registraron dos minutos como línea control. En este momento se eyectó la hormona, la eyección fue seguida de 3 min de registro, en este segundo momento, se eyectó la bicuculina, la eyección fue seguida de 3 min de registro para un total de 8 min. En el segundo grupo la eyección de los fármacos fue invertido (gráfica 14). Asimismo, en el grupo tres, se registraron 2 min como línea control. En este momento se eyectó la bicuculina, la eyección fue seguida de 13 min de registro, en este segundo momento se eyectó la progesterona, la eyección fue seguida de 13 min de registro. En el cuarto grupo la secuencia de eyección de los fármacos fue invertida (gráfica 15A y B). En el grupo cinco se registró su línea control. La eyección el vehículo, fue seguida de 13 min de registro, en este segundo momento, se eyectó la hormona y se obtuvo el registro unitario extracelular durante 13 min. En el último grupo, el sexto, la eyección del vehículo fue seguida de 13 min de registro, y se eyectó bicuculina, se registro 13 min más, para un total de 28 min (gráfica 15C y D). De esta manera se utilizó un diseño longitudinal en el que cada neurona fue utilizada como su propio control.

Se realizó una comparación del promedio de frecuencia de descarga de las células septales considerando su línea base con respecto a la cada una de las fases experimentales (3 o 13 minutos de registro por fármaco: línea base -eyección del primer fármaco- eyección del segundo fármaco). Dicha evaluación se elaboró considerando los datos aportados por el análisis estadístico realizado por la computadora en el momento de la captura de la señal de cada una de las células.

**Resultados:** Se registraron 36 neuronas rafe-septales. El control histológico permitió verificar que el sitio de colocación del electrodo de registro y estimulación, fueron el NSL y el NRD, respectivamente. Así, se lograron obtener 6 registros neuronales en cada grupo.

Considerando la profundidad de registro de las neuronas del NSL y la amplitud del trazo no se encontraron diferencias significativas al comparar las fases (línea base -primera eyección- segunda eyección), en cada uno de los grupos (tabla 10 y 11).

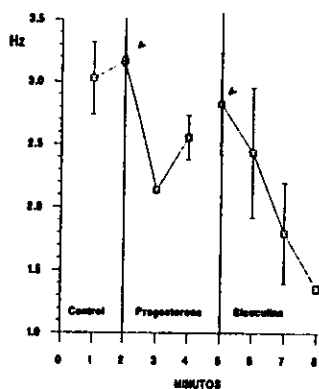
Las células del núcleo septal lateral disminuyeron ligeramente su frecuencia de disparo ante la eyección de progesterona, tal decremento se acentuó después de la eyección de bicuculina (fig. 14A). Por el contrario, el segundo grupo de neuronas del NSL incrementaron su frecuencia de disparo después de la eyección de bicuculina, pero la decrementaron después de la eyección de progesterona (fig. 14B)



Tabla 10: Amplitud y profundidad del registro. La progesterona o bicuculina fueron eyectadas en una población semejante de neuronas (Abrev: n: número, Veh: Vehículo, mV: milivolts, mm: milímetros, mM: milimolar, Min/Max: Mínimo/Máximo).

Fármaco	n	%	Amplitud (mV)	Profundidad de Registro (mm)
Bicuculina	6	50	125.00 ± 11.18	3.860 ± 0.241
Progesterona	6	50	133.33 ± 10.54	3.860 ± 0.206
Totales/Promedios	12	100	131.37 ± 2.72	-3.86 ± 0.223
Rango Min/Max			100 / 150	-3.00 / -4.90

EYECCION DE PROGESTERONA SEGUIDA DE BICUCULINA EN NEURONAS DEL NSL



EYECCION DE BICUCULINA SEGUIDA DE PROGESTERONA EN NEURONAS DEL NSL

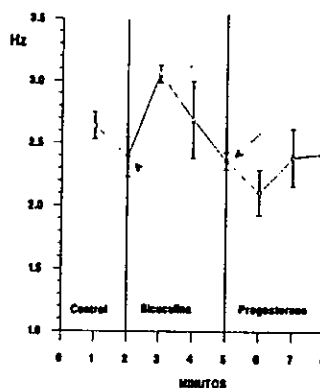
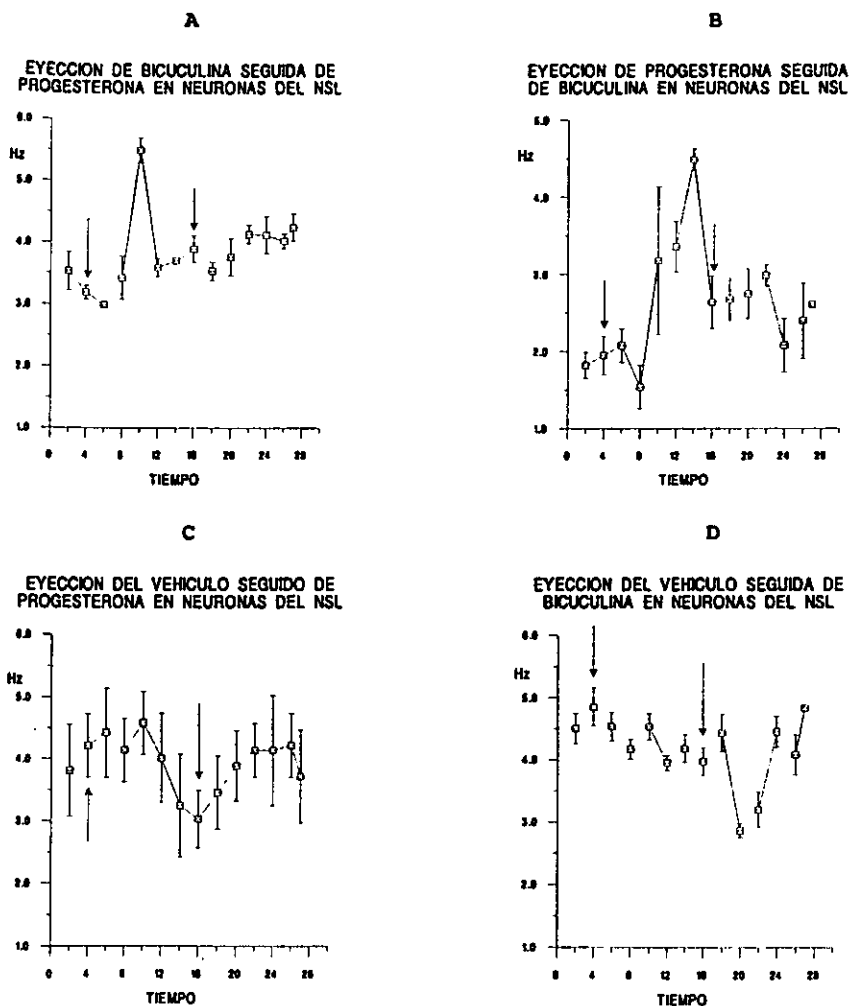


Figura 14: Frecuencia de disparo del NSL ante la eyección de progesterona y bicuculina: A) Se muestra la actividad neuronal de dos minutos de registro control, tres minutos bajo la acción de la progesterona y tres ante la bicuculina. B) Actividad del NSL, dos minutos control, tres minutos bajo la acción de la bicuculina, y los tres últimos ante la eyección de la progesterona (Abrev. NSL=Núcleo septal lateral). Las flechas indican el momento de la eyección.

Tabla 11: Amplitud y profundidad del registro. La progesterona, bicuculina y vehículo fueron eyectadas en una población semejante de neuronas.

Fármaco	n	%	Amplitud (mV)	Profundidad de Registro (mm)
Bicuculina	6	25	135.00 ± 12.18	3.860 ± 0.241
Progesterona	6	25	123.23 ± 11.55	3.860 ± 0.206
Vehículo-P	6	25	128.12 ± 10.56	3.65 ± 0.320
Vehículo-B	6	25	125.45 ± 11.12	3.75 ± 0.322
Totales/Promedios	24	100	127.95 ± 3.22	-3.78 ± 0.282
Rango Min/Max			100 / 150	-3.00 / -4.90



**Figura 15:** Frecuencia de disparo del NSL ante la eyección de progesterona y bicuculina: A) Se muestra la actividad neuronal de 2 min de registro control, 12 min bajo la acción de progesterona y 12 ante bicuculina. B) Actividad del NSL, 2 min control, 12 min bajo la acción de bicuculina, y los 12 últimos ante la eyección de progesterona. C) y D) Actividad neuronal 2 min control, 12 min. ante la eyección del vehículo y 12 min. ante la acción de progesterona y 12 min. ante bicuculina, respectivamente (Abrev. NSL=Núcleo septal lateral). Las flechas indican el momento de la eyección.

Finalmente, las acciones inhibitorias previamente establecidas por la progesterona se acentuaron cuando en la misma neurona se eyeccó de forma añadida la bicuculina. Sin embargo, cuando se eyeccó

primero la bicuculina se incremento ligeramente la frecuencia de disparo y la eyección subsecuente de progesterona no modificó la actividad neuronal.

**En Conclusión,** las neuronas del NSL efectivamente poseen receptores GABAérgicos ya que fue la eyección del antagonista GABAérgico bicuculina que provocó fenómenos de excitación neural lo que sugiere deshinibición, mientras que la eyección subsecuente de progesterona provocó disminución de la tasa de disparo, posiblemente por el sitio de unión a nivel del receptor GABAérgico. Sin embargo, la inversión de la secuencia de eyección de los fármacos provocó fenómenos sugerentes de que la bicuculina podría tener alguna propiedad de agonista parcial y que los efectos depedenden de la ocupación primaria del receptor GABA-A (Burchfiel y Duffy, 1981; Haefely, et al. 1992, 1992a; Mower y Christen, 1989)

## SONETO

Por y para: "ti ... por ese doble amor y un amor doble"

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).

## Discusión General.

En el septum existen receptores a progesterona (Rainbow, et al. 1982), receptores GABA-A (Beauvillan, et al. 1991; Yadin, et al. 1993) y receptores 5-HT1A (Zifa y Follion, 1992). En los estudios anteriormente relatados, se intentó explorar la acción de la progesterona sobre la actividad neuronal del núcleo septal lateral. Los resultados en su conjunto, indican que las acciones predominantes de la progesterona son inhibitorias de la actividad neuronal; sin embargo un grupo neuronal que correspondió a aproximadamente un tercio responde a la eyección de progesterona con un aumento de la frecuencia de disparo de manera semejante a las acciones de los tratamientos clínicamente eficaces como antidepresivos. Estos estudios tienen su sustento en observaciones tanto experimentales como clínicas que sugieren fuertemente que la progesterona posee acciones ansiolíticas y quizá antidepresivas (Hallbreich, et al. 1990; Harris, 1994; Pearlstein, 1995). Las acciones inhibitorias de la progesterona parecen estar mediadas por el receptor GABAérgico, dado que en el último experimento, la eyección microiontoforética de GABA, solo produjo efectos inhibitorios sobre el disparo neuronal.

Dado que las acciones producidas por el GABA fueron de larga duración (7 minutos), es posible aludir a procesos metabólicos. Por ejemplo, un metabolito de la progesterona, el  $3\alpha$ -hydroxy- $5\alpha$ -pregnano-2-uno ( $3\alpha$ -OH-DHP), es un modulador del complejo receptor GABA-A, que potencia los efectos del GABA y/o muscimol sobre el canal de Cl<sup>-</sup> (Geen, et al. 1987; Peters, et al. 1988; Lan, et al. 1990; Puia, et al. 1993) e incrementa la unión de la [3H]Flunitrazepam y muscimol (Majewska, et al. 1986; Gee, et al. 1988) con el complejo receptor del GABA-A. Además, se han encontrado tanto efectos sedantes como hipnóticos (Mendelson, et al. 1987) y efectos ansiolíticos en modelos de animales (Crawley, 1981; Drugan, et al. 1986); entonces, con los procedimientos utilizados, no es posible descartar que las acciones observadas tengan su asiento real en metabolitos secundarios de la progesterona, lo que de ser el caso, explicaría la prolongada latencia y duración de los efectos de la progesterona sobre el disparo neuronal del núcleo septal lateral, o bien a alguna acción compensatoria que podría ocurrir después de que se produce una inhibición neuronal asociada a la eyección de progesterona, a juzgar por la latencia de efectos, una hipótesis que amerita un diseño experimental y constatación especial.

Los metabolitos de la progesterona muestran mayor afinidad por receptor GABA-A que la progesterona misma y que es necesario un incremento en sus niveles cerebrales para revertir el efecto del

estrés sobre la función del sistema GABAérgico (Barbacoa, 1997) durante tiempos prolongados (Majewska, 1992; McEwen, 1991). Con base a lo anterior, es posible que sólo las dosis más altas de progesterona resultaran efectivas para modificar la actividad unitaria del núcleo septal lateral (experimento uno, dos y tres), acciones que posiblemente, se deba a la baja afinidad que presenta por el receptor, en tanto que lo prolongado de su efecto se deba a las acciones de sus metabolitos, en nuestro caso en el registro de 60 minutos.

Se ha demostrado que las hormonas gonadales esteroidales, ejercen efectos múltiples a nivel cerebral actuando directamente sobre la membrana neuronal o bien a través de receptores membranales (Canonaco, et al. 1993); es decir, estas hormonas actúan en un órgano blanco acoplándose a un receptor y despliegan una cadena de eventos a través de un sistema de adenil-ciclasa que promueve la formación de adenosín monofosfato cíclico (AMPC) . Cuando la hormona se une a los receptores, empiezan a transformarse y se desplazan hacia el núcleo, en donde se unen a sitios específicos en la cromatina, para después disociarse lentamente de su sitio de ligadura. Esta interacción con los genes es el mecanismo por el cual se sintetiza ARN mensajero y nuevas proteínas (Tepperman y Tepperman, 1987). Así, los esteroides ejercen sus acciones en los tejidos blanco a través de su unión a receptores específicos intracelulares, por su naturaleza lipofílica, penetran libremente a través de la membrana plasmática difundiéndose con facilidad dentro de la célula. El complejo hormona-receptor modifica la transcripción genética y da lugar a toda una serie de fenómenos bioquímicos que conducirán al efecto biológico. Resulta claro, que la acción de estas hormonas no ocurre de inmediato: los procesos de transcripción (síntesis de ARN mensajero) y traducción (síntesis de proteínas) tardan varios minutos u horas en llevarse a cabo (García-Sainz, 1987).

Si bien la mayoría de las acciones de los esteroides se ejercen a través de los mecanismos que acabamos de describir, existe evidencia de que estas hormonas también producen efectos que no requieren su entrada en el núcleo celular. Hay ciertas acciones de las hormonas gonadales sobre el sistema nervioso central cuya rapidez de acción sugiere que no están mediados por acciones sobre el genoma. Por otra parte, se han demostrado efectos bioquímicos de los esteroides en receptores de membrana, de alta afinidad, para diversos esteroides (Tresguerres, 1995), efectivamente, en el experimento tres la acción de la progesterona perduro más de 60 minutos, sin embargo, el incremento y decremento de la frecuencia de disparo se presento casi en forma inmediata (experimento uno y dos), lo cual parece estar relacionada con su acción no genómica sobre la excitabilidad del sistema nervioso central está mediada por la interacción con receptores membranales unidos a neurotransmisor (Kubli, 1993).

Los receptores hormonales son factores de transcripción celular, que modulan la transcripción genómica aun cuando no se unan a su sustrato hormonal. De esta forma, existen reacciones cruzadas entre los neurotransmisores clásicos y receptores esteroidales y viceversa. Por ejemplo, El metabolito de progesterona, la alopregnanolona, puede ser sintetizada de nuevo en el sistema nervioso central y modular la actividad del complejo receptor GABAA (Jung-Testas, et al. 1989; Lambert, et al. 1996)

Los esteroides ejercen su acción por dos mecanismos básicos, uno de ellos através de los receptores de membrana neuronal, no requiere entrar a la célula nerviosa, el segundo mecanismo por medio de la activación de receptores citoplasmáticos, promoviendo un incremento en la transcripción del RNA mensajero y en consecuencia un aumento en la síntesis de proteínas. En adición, se han demostrado efectos bioquímicos de los esteroides en receptores de membrana, de alta afinidad, para diversos esteroides (Tresguerres, 1995). Por lo general, la acción genómica de estos esteroides ocurre en estructuras neuronales involucradas en funciones reproductivas o en la actividad del eje hipotálamico. Sin embargo, su acción no genómica sobre la excitabilidad del sistema nervioso central está mediada por la interacción con receptores membranales unidos a neurotransmisor (Kubli, 1993), situación que explicaría la respuesta que se presentó (experimentos uno y dos) ante la eyección de progesterona, donde la frecuencia de disparo del NSL se modificó, es decir, una respuesta de corta latencia.

Por otra parte, el sulfato de pregnenolona, un ligando del receptor NMDA (N-metil-D-Aspartato) (Wu, et al. 1991) y la dehidroepiandrosterona son considerados los neuroesteroides típicamente excitatorios. La pregnenolona acorta el sueño producido por la administración de pentobarbital (Majewska, 1992) y de entre los metabolitos de la progesterona, la 3 $\beta$ -hidroxi-5 $\alpha$ -dihidro-progesterona aumenta la afinidad del flunitrazepam por el receptor GABAérgico sin modificar la Bmax, por el contrario disminuye la Bmax y la constante de disociación de algunos agentes convulsivantes, por lo que se considera que este neuroesteroide interactúa con el receptor a GABA de una manera semejante a la manera de los barbitúricos (Majewska, et al. 1986). De hecho, la progesterona potencia la inhibición del disparo neuronal inducido por GABA y bloquea la excitación producida por glutamato en las células de Purkinje del cerebelo (Smith, et al. 1987).

De entre otras estructuras cerebrales, el septum participa en el control de estados emocionales caracterizados por ansiedad, miedo (Thomas, 1988; Yadin, et al. 1993) y en las acciones de diversos tratamientos antidepresivos farmacológicos y no farmacológicos (Contreras, et al. 1989; 1990; 1993a,

1993b). En los núcleos septales ocurre una regionalización de funciones, las neuronas del septum lateral, pero no las del medial, aumentan su tasa de disparo ante la entrega de reforzadores (Thomas, et al. 1991). En estudios farmacológicos, la estimulación eléctrica continua de baja intensidad del núcleo lateral septal produce efectos semejantes a los de las benzodiazepinas en pruebas elaboradas para evaluar el nivel de ansiedad (Yadin, et al. 1993). Esos efectos probablemente están mediados por receptores GABA-A (Drugan, et al. 1986), los cuales efectivamente han sido encontrados en la región lateral septal (Panula, et al. 1984), en donde coexisten con receptores a benzodiazepinas (Squires y Braestrup, 1977).

De esta manera, es de suponerse una interacción entre varios procesos. En este sentido, todos los antidepresivos convergen en el receptor 5-HT<sub>1A</sub> para producir sus acciones (Peroutka, 1987; Zemlan y Garver, 1990; Sotelo, et al. 1990; Lesch, et al. 1990; Pandey, et al. 1991; Nowak y Dulinski, 1991; Lund, et al. 1992). El enlace anatómico ya está establecido. El núcleo dorsal del rafe, bien identificado por su participación 5-HT, envía fibras al núcleo accumbens, a la corteza prefrontal medial y al septum lateral, pero estas vías son dopaminérgicas (Stratford y Wirtshafter, 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, 1994). Aunque faltaría el eslabón de las interacciones hormonales. Al parecer las acciones de los neuroesteroides del tipo de la progesterona tienen contundentes acciones GABAérgicas. Así, el tratamiento prolongado con imipramina reduce la función del ionóforo de cloro acoplado al receptor de GABA (Fernández-Teruel, et al. 1989a). Por lo anterior, se ha propuesto que el ionóforo de Cl<sup>-</sup> acoplado al receptor GABA está involucrado en la depresión y en las acciones de los tratamientos antidepresivos (Fernández-Teruel, et al. 1989b), inclusive el valproato de sodio tiene el perfil de antidepresivo en pruebas conductuales como la de nado forzado (Fernández-Teruel, et al. 1988).

En el aspecto conductual se observan varias coincidencias, la administración de tratamientos antidepresivos reduce el tiempo de inmovilidad en la prueba de nado forzado (Fernández-Teruel, 1989; Lucki, et al. 1992; 1994; Porsolt y Lenègre, 1992; Borsini, 1995); mientras que, la aplicación sistémica de progesterona reduce el tiempo de inmovilidad de forma dosis dependiente (Martínez-Mota, et al. 1999). En el aspecto electrofisiológico, los tratamientos antidepresivos como el electrochoque y los antidepresivos tricíclicos (Contreras, et al. 1989; 1990) incrementan de manera gradual la frecuencia de disparo de las neuronas del septum lateral (Contreras, et al. 1989; 1990), de igual forma, durante el proestro y el estro (Contreras, et al. 2000) y en los estudios que componen el cuerpo de esta tesis se establece que la



progesterona puede tener acciones excitatorias cuando es aplicada por microiontoforésis. De acuerdo con esto es posible considerar que la progesterona además de sus acciones ansiolíticas (Rodríguez-Sierra, et al. 1983; Fernández-Guasti y Picazo, 1990; Bitran, et al. 1991; 1991b; 1993a; Picazo y Fernández-Guasti, 1995), posee un perfil farmacológico semejante al de los antidepresivos.

En la actualidad se conoce que la progesterona y otras progestinas (precursores y metabolitos de la progesterona) inducen anestesia, analgesia e hipnosis por acciones directas sobre el receptor GABA-A (Majewska, 1986; Lambert, et al. 1995; Mahesh, 1996). Estas hormonas modifican la excitabilidad de grandes poblaciones neuronales que juegan un importante papel en la epilepsia y en los estados afectivos (Majewska, 1992). En modelos animales de ansiedad, se ha encontrado que la progesterona presenta un fuerte efecto ansiolítico (Fernández-Guasti y Picazo, 1992; Bitran, et al. 1993; Díaz-Véliz, et al. 1994), el cual se atribuye principalmente a sus metabolitos reducidos, como la alopregnenolona (Bitran, et al. 1995). Sin embargo, existen muy pocos trabajos que señalen a la progesterona como una hormona con propiedades antidepresivas, por lo que resultó de interés explorar esta posibilidad, la actividad neuronal del núcleo septal lateral. En donde efectivamente, la eyección de progesterona promovió cambios en la tasa de disparo de dicho núcleo.

Las acciones de la progesterona se ejercen cuando menos a través de dos mecanismos, sobre el genoma y en otras áreas no genómicas, como los observados en la membrana neuronal. La hormona ejerce diversas funciones neuronales, además de su conocida participación en la reproducción. Es sintetizada en diversas estructuras del cerebro, para la que se han propuesto una serie de acciones relacionadas con la conducta y de manera particular con los estados de ánimo, como la ansiedad y la depresión postparto y premenstrual, a través de mecanismos que involucran en parte al complejo del receptor GABA-A/benzodiacepina, entre otros. En síntesis, es posible sugerir que las acciones de la progesterona, modulan la expresión de conductas que han sido relacionadas con la ansiedad y con los desórdenes afectivos a través de su interacción con estructuras que forman parte del sistema límbico y con los diferentes sistemas de neurotransmisión en donde los fármacos ansiolíticos y antidepresivos establecen sus acciones, una probabilidad que no ha sido aún totalmente explorada.

## LOVERS GO HOME

Mis amigos .... "son unos malhechores,  
convictos de atrapar sueños al vuelo, que  
aplauden cuando el sol se trepa al cielo, y  
me abren su corazón como las flores".  
Serrat

Ahora que empecé el día  
volviendo a tu mirada  
y me encontraste bien  
y te encontré más linda  
ahora que por fin  
está bastante claro  
dónde estás y dónde  
estoy

sé por primera vez  
que tendré fuerzas  
para construir contigo  
una amistad tan piola  
que del vecino  
territorio del amor  
ese desesperado  
empezarán a mirarnos  
con envidia  
y acabarán organizando  
excursiones  
para venir a preguntarnos  
cómo hicimos.

*Mario Benedetti*

## CONCLUSIONES GENERALES

1) En el experimento uno se encontró una moderada acción excitatoria de la progesterona con concentraciones bajas de la hormona y un efecto dosis-respuesta con concentraciones mayores en el que la pauta fue la disminución de la frecuencia de disparo.

2) La progesterona produjo un aumento (37.8%) o disminución (42.2%) de la frecuencia de disparo del núcleo septal lateral que duró más de 60 minutos.

3) Las acciones inhibitorias de la progesterona pudieran ser debidos a sus acciones sobre el sistema GABAérgico del núcleo septal lateral, lo que podría sugerir que estas acciones inhibitoras puedan estar más relacionadas con sus acciones sedantes y ansiolíticas de la progesterona.

4) Otros datos electrofisiológicos y conductuales son sugerentes de que la progesterona podría poseer un perfil farmacológico semejante al de los antidepresivos.

**Para: la "faltante"**

.... El impacto fue demoledor ..... De cualquier manera el acto queda, quedará y permanecerá hasta el último de mis días, como uno de los sucesos más vellos, más cálidos y de mayor color de mi grisácea vida. Te amo siempre mucho, y esto dicho, por la parte del hombre digno, a la manera de tus caricias. Te envié mi mejor abrazo y ternura que por mucha que es nunca alcanzara a cubrir la tuya. Por eso, el adiós es permanente en el alma y en el corazón.

*Alberto Cortes*

## BIBLIOGRAFÍA

- Alcalá-Herrera, V. (1988). Efecto de la administración aguda y de la asociación de diversos tratamientos antidepresivos sobre la actividad unitaria del área septal. Tesis de maestría en Psicobiología. Facultad de Psicología. UNAM.
- Alonso, S.J., Castellano, M.A., Alfonso, D. y Rodríguez, M. (1991). Sex differences in behavioral despair: Relationships between behavioral despair and open field activity. *Physiol. and Behav.* 49:69-72.
- Ashby, C.R. y Wang, R.Y. (1990). Effects of antipsychotic drugs on 5-HT-sub-2 receptors in the medial prefrontal cortex. Microiontophoretic studies. *Brain Research.* 178:346-348.
- Barr, M.L. y Kierman, J.A. (1986). El sistema nervioso humano: un punto de vista anatómico. Ed. Harla. México. pp. 285-292.
- Baulieu, E.E. y Robel, P. (1984). Neurosteroids: 3 $\alpha$ -hydroxy-A5-derivatives in the rodent brain. En: Labrie, F. y Proulx, L. (Eds.). *Endocrinology.* N.Y. Elsevier. p.p:310-313.
- Beauvillan, J.C., Tramu, M.G. y Mazzuca, M. (1991). GABA and enkephalin in the lateral septum of the guinea pig: light and electron microscopic evidence for interrelations. *J. Comp. Neurol.* 308:103-114.
- Bergeron, R., de Montigny, C. y Debonnel, G. (1996). Potentiation of neuronal NMDA response induced by dehydroepiandrosterone and its supression by progesterone: effects mediated via sigma receptor. *J. Neurosci.* 16:1193-1202.
- Biegon, A., Bercovitz, H. y Samuel, D. (1980). Serotonin receptors concentration during the estrous cycle of the rat. *Brain Research.* 187:221-225.
- Biegon, A., Fischette, C.G., Rainbow, T.C. y Mcewen, B.C. (1982). Serotonin receptor modulation by estrogen in discrete brain nuclei. *Neuroendocrinology.* 35:287-291.
- Bitar MS, M Ota, M Linnoila, BH Shapiro (1991). Modofication of gonadectomy-induced increases in brain monoamine metabolism by steroid hormones in male and female rats. *Psychoneuroendocrinology* 16: 547-557.
- Bitran, D., Hilvers, R.J. y Kellogg, C. (1991a). Anxiolytic effects of 3 $\alpha$ -hydroxy-5 $\alpha$ -( $\beta$ )-pregnan-20-ona endogenous metabolites of progesterone that are active at the GABA-A receptor. *Brain Research.* 561:157-161.
- Bitran, D., Hilvers, R.J. y kellogg, C. (1991). Anxiolytic effects of allopregnenolona endogenous metabolites of progesterone that are active at the GABA-A receptor. *Brain research* 187:221-225.
- Bitran, D., Hilvers, R.J. y Kellogg, C. (1991b). Ovarian endocrine status modulates the anxiolytic potency of diazepam and the efficacy of gamma-aminobutyric acid-benzodiazepine receptor-mediated chloride ion transport. *Behavioral Neuroscience.* 105(5):653-662.
- Bitran, D., Kellogg, C.K. y Hilvers, R.J. (1993). Treatment with an anabolic-androgenic steroid affects anxiety-related behavior and alters the sensitivity of cortical GABA-A receptors in the rat. *Horm. Behav.* 27(4):568-583
- Bitran, D., Purdy, R.H. y Kellogg, C.K. (1993b). Anxiolytic effects is Associated with Increases in Cortical Allopregnanolona end GABA<sub>A</sub> Receptor Function. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 45(2):423-428.
- Bitran, D., Purdy, R. y Kellogg, C. (1993a). Anxiolytic effect of progesterone is associated with increases in cortical allopregnanolone and GABA-A receptor function. *Pharmacol. Biochem. & Behav.* 45:423-428.
- Blier, P., de-Montigny, C. y Chaput, Y. (1988). Electrophysiological assessment of 5-HT neurotransmission. *J. Clin. Neuropharmacol.* 11(S2):1-10.
- Blier, P., de Montigny, C. y Chaput, Y. (1987). Modification of serotonin system by antidepressant treatment: implications of therapapeutic response in major depression. *J. Clin. Psychopharmacol.* 7:21-35.
- Blier, P., de Montigny, C. y Tardif, D. (1984). Effect of two drugs antidepressant, mianserin an indalpine on the serotonergic system: single cell studies in the rat. *Psychopharmacology.* 84:242-249.

- Borden, L.A. y Gibbs, T.T. (1990). Flunatrazepam photoaffinity labeling of the GABA<sub>A</sub> receptor reduces inhibition of [<sup>3</sup>H]Ro15-4513 binding by GABA. *Eurp. J. Pharmacology*. 188:391-397.
- Borsini, F. (1995). Role of the serotonergic system in forced swimming test. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 19(3):377-395.
- Borsini, F., Evagelista, S. y Meli, A. (1989). Effect of GABAergic drugs on the behavioral "despair" test in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 121:265-268.
- Borsini, F., Lecci, A., Sessarego, A., Frassine, R. y Meli, A. (1989a). Discovery of antidepressant activity by forced swimming test may depend on pre-exposure of rats to stressful situation. *Psychopharmacology*. 97:183-188.
- Breslau, N., Schultz, L. y Peterson, E. (1995). Sex differences in depression: a role for preexisting anxiety. *Psychiatry. Research*. 58:1-12.
- Bristow, I.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. *Brit. J. Pharmacol.* 87: 88-94.
- Burchfiel, L.J. y Duffy, H.F. (1981). Role of intracortical inhibition in deprivation amblyopia. Reversal by microiontophoretic bicuculline. *Brain Research*. 206:479-484.
- Cabrera, R.J. y Navarro, C.E. (1996). Progesterone in vivo increased NMDA-evoked [3H]Dopamine release from striatal slices in proestrus rats. *Neuropharmacology*. 35:175-178.
- Calderón-Narváez, G. (1987). Depresión. Causas, Manifestaciones y tratamiento. Ed. Trillas, México. D.F.
- Cannizzaro, G., Flugy, A., Canizzaro, C., Gagliano, M. y Sabatino, M. (1993). Effects of desipramine and alprazolam in the forced swim test in rats after long-lasting termination of chronic exposure to picrotoxin and pentylentetrazol. *European. Neuropsychopharmacol.* 3:477-484.
- Canonaco, M., Carelli, A. y Maggi, A. (1993). Steroid hormones and receptors of the GABA-A supramolecular complex. I. Benzodiazepine receptor level changes in some extrahypothalamic brain areas of the female rat following sex steroid treatment. *Neuroendocrinology*. 57:965-973.
- Canonaco, M., Tavolaro, R. y Maggi, A. (1993a). Steroid hormones and receptors of the GABA-A supramolecular complex. II. Progesterone and estrogen inhibitory effects on the chloride ion channel receptor in different forebrain areas of the female rat. *Neuroendocrinology*. 57:974-984.
- Cannizzaro, G., Flugy, A., Canizzaro, C., Gagliano, M. y Sabatino, M. (1993). Effects of desipramine and alprazolam in the forced swim test in rats after long-lasting termination of chronic exposure to picrotoxin and pentylentetrazol. *European. Neuropsychopharmacol.* 3: 477-484.
- Carey, M.P., Billing, A.E. y Fry, J.P. (1992). Fluctuations in responses to diazepam during the oestrous cycle in the mouse. *Pharmacol Biochem & Behav.* 41:719-725.
- Castrén, M., Patchev, V.K., Almeida, O.F., Holsboer, F., Trapp, T. y Castrén, E. (1996). Regulation of rat mineralocorticoid receptor expression in neurons by progesterone. *Endocrinology*. 136:3800-3806.
- Cervo, L. y Samanin, R. (1988). Repeated treatment with imipramine and amitriptyline reduced the immobility of rats in the swimming test by enhancement mechanism in the nucleus accumbens. *J. Pharm. Pharmacet.* 40:155-156.
- Chacón, L., Guzmán-Sáenz, M.A., Marván, M.L., Alcalá-Herrera, V., Barradas, A. y Contreras, C.M. (1991). La acción de los antidepressivos como un modelo de plasticidad neurofarmacológica. *Ciencias*. 5(E):68-74.
- Chen, T.J., Chang, H.C., Hsu, C. y Peng, M.T. (1992). Effects of anterior roof deafferentation on lordosis behavior and estrogen receptors in various brain regions of female rats. *Physiol. Behav.* 52(1):7-11.
- Conn, P.M. (1991) Electrophysiology and Microinjection. *Methods in Neurosciences*. Academic Press, San Diego, CA.

- Contreras, C.M., Alcalá-Herrera, V. y Marván, M.L. (1989). Action on antidepressant on the septal on the rat. *Physiol. Behav.* 46(4):1-6.
- Contreras, C.M., Chacón, L., Márquez, O., Sosa-Aguilar, S., Bernal, B. y Rodríguez-Landa, F. (1998). Lateral septal neuronal firing decreases in rats submitted to learned helplessness and forced swim Test. *Physiol Behav* (en prensa).
- Contreras, C.M., Chacón, L., Marván, M.L. y Guzmán-Sáenz, 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., Lara-Morales, H., Molina-Hernández, M., Saavedra, M. y Arrellín-Rosas, G. (1995). An Early lesion of the lateral septal nuclei produces changes in the forced swim test depending on gender. *Prog. Neuropsychopharmacol and Biol Psychiat.* 19:1277-1284.
- Contreras, C.M., Martínez-Mota, L., Saavedra, M. y Molina, M. (1998). Desipramine restricts estral cycle oscillations in swimming. *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiat.* 22(7):1121-1128.
- Contreras, C.M., Marván, M.L. y Alcalá-Herrera, V. (1993). 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., Marván, M.L. y Alcalá-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., Marván, M.L., Alcalá-Herrera, V. y Guzmán-Sáenz, M.A. (1990). Chronic clomipramine increase firing rate in lateral septum nuclei of the rat. *Physiol. Behav.* 48(4):551-554.
- Contreras, C.M., Marván, M.L., Alcalá-Herrera, V. y Yeyha, A. (1989a). Relations between anxiety, psychophysiological variables and menstrual cycle in healthy women. *Bol. Estud. Méd. Biol. Méx.* 37:50-56.
- Contreras, C.M., Marván, M.L., Lara-Morales, H., Barradas, A., Chacón, L., Guzmán-Sáenz, M. y Márquez-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., Marván, M.L., Márquez, C., Chacón, L., Guzmán-Sáenz, M.A., Barradas, A. y Lara, H. (1990a). La plasticidad del sistema nervioso y el mecanismo de acción de las terapias antidepresivas. *Salud Mental.* 13(1):39-48.
- Contreras, C.M., Marván, 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., Marván, M.L., Ramirez Morales, A. y Muñoz-Mendez, A. (1993a). Clomipramine enhances the excitatory actions of dorsal raphe nucleus stimulation in lateral septal neurons in the rat. *Neuropsychobiol.* 27:86-90.
- Contreras, C.M., Molina, M., Saavedra, M. y Martínez-Mota, L. (2000). Lateral septal neurons firing rate increases during proestrus-estrus in the rat. *Physiol and Behav.* Vol. 68 (3): 279-284.
- Cortés, R., Soriano, E., Pazos, A., Probst, A. y Palacios, J.M. (1988). Autoradiography of antidepressant binding sites in the human brain: Localization using (3H)imipramine and (3H)paroxetine. *Neuroscience.* 27:473-496.
- Crawley, J.N. (1981). Neuropharmacologic specificity of a simple animal model for the behavioral actions of benzodiazepines. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 15 (5):695-699.
- Da-Armond, J.S., Fusco, M.M. y Dewey, M.M. (1989). *Structure of the Human Brain: A Photographic Atlas.* Ed. Oxford University Press. New York. p.p. 104-183.
- Danysz, W., Plaznik, A., Kostowski, W., Malatynska, E., Järbe, T., Hiltunen, A. y Archer, T. (1988). Comparison of desipramine, amitriptyline, zimeldine and alproclate in six animal models used to investigate antidepressant drugs. *Pharmacol and toxicology.* 62:42-50.
- Dawson-Basoa, M.E. y Gintzler, A.R. (1996). Estrogen and progesterone activate spinal kappa-opiate receptor analgesic mechanisms. *Pain.* 64:169-177.

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.M., 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.

De-Olmos, J.S. y Ingram, W.R. (1972). The Projections field of the stria terminalis in the rat brain. An experimental study. *J. Comp. Neurol.* 146: 303-334.

Di-Paolo, T., Levésque, D. y Daigle, M. (1986). A physiological role of progesterone affects rat striatum biogenic amine metabolism. *Eur. J. Pharmacol.* 125:11-16.

Díaz-Meza, J.L. (1995). Estudio de la Respuesta Farmacológica en Neuronas del Sistema Límbico Durante la Administración Intracisternal de Hormonas. Tesis de maestría en Psicobiología. Facultad de Psicología. UNAM.

Díaz-Veliz, G., Urresta, F., Dussaubat, N. y Mora, S. (1991). Effects of estradiol replacement in ovariectomized rats on conditioned avoidance responses and other behaviors. *Physiol and Behav.* 50:61-65.

Díaz-Véliz, G., Uresta, F., Dussaubat, N. y Mora, S. (1994). Progesterone effects on the acquisition of conditioned avoidance responses and other motoric behaviors in intact and ovariectomized rats. *Psychoneuroendocrinology* 19(4):387-394.

Drugan, R.C., Skolnick, P., Paul, S.M. y Crawley, J.N. (1986). Low doses of muscimol produce anticonflict actions in the lateral septum of the rat. *Neuropharmacology.* 25(2):203-205.

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

Etgen, A.M., Ungar, S. y Petitti, N. (1989). Estradiol and progesterone modulation of norepinephrine neurotransmission: Implications for the regulation of female reproductive behavior. *J. Endocrinol.* 4 (3):255-271.

Farmer, C., Isakson, T.R., Coy, D.J. y Renner, K.J. (1996). In vivo evidence for progesterone dependent decreases in serotonin release in the hypothalamus and midbrain central grey: relation to the induction of lordosis. *Brain Research.* 711:84-92.

Feder, H. (1981). Estrous cyclicity in mammals. En: Adler, N.T. (Ed.). *Neuroendocrinology of reproduction.* *Physiol & Behav.* N.Y. Plenum Press. p.p. 279-348.

Fernández-Guasti, A., Martínez-Mota, L., Estrada-Camarena, E., Contreras, C.M. y López-Rubalcava, C. (1998). Chronic treatment with desipramine induces an estrous cycle dependent anxiolytic action in the burying behavior, but not in the elevated plus-maze test. *Pharmacol Biochem Behav.* Vol. 63 (1): 13-20.

Fernández-Guasti, A., López-Rubalcava, C., Pérez-Urizar, J. y Castañeda-Hernández, G. (1992). Evidence for a postsynaptic action of the serotonergic anxiolytics: ipsapirone, indorenate and buspirone. *Brain Res. Bull.* 28: 497-501.

Fernández-Guasti, A. y Picazo, O. (1990). The actions of diazepam and serotonergic anxiolytics vary according the gender and the estrous cycle phase. *Pharmacol Biochem and Behav.* 37:77-81.

Fernández-Guasti, A. y Picazo, O. (1991). Changes in burying behavior during estrous cycle: effect of estrogen and progesterone. *Psychoneuroendocrinology.* 17(6):681-689.

Fernández-Ruiz, J.J., Hernández, M.L., de Miguel, R. y Ramos, J.A. (1991). Nigrostriatal and mesolimbic dopaminergic activities were modified throughout the ovarian cycle of female rats. *J. Neural. Transm. Gen. Sect.* 85(3):223-229.

Fernández-Teruel, A., Boix, F., Escorihuelay, R. y Tobeña, A. (1988). Sodium valproate reduces immobility in the behavioral despair test in rats. *Eur. Jour. Pharmacol.* 152:1-7.



Fernández-Teruel, A., Boix, F., Escorihuela, R.M., Guix, T. y Tobeña, A. (1989). Activity of several GABAergic agents on the behavioral 'despair' test in rats. *Psychiat. Psychobiol.* 4(3):167-173.

Fernández-Teruel, A., Longoni, B. y Corda, M.G. (1989a). Imipramine and GABA-stimulated chloride uptake in rat cortex. *Biol. Psychiat.* 25:971-974.

Freeman, M.E. (1988). The ovarian cycle of the rat. En: Knobil, E. y Neil, J. (Eds.). *The physiology of reproduction*. NY: Raven Press, p.p. 1893-1912.

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

Gambarana, C., Ghiglieri, O. y De-Montis, M.G. (1995). Desensitization of the dopamine receptors in rats reproduces a model of escape deficit reverted by imipramine, fluoxetine and clomipramine. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.* 19:741-755.

Gee, K.W., Chang, W.C., Brinton, R.E. y McEwen, B.S. (1987). GABA-dependent modulation of the Cl<sup>-</sup> ionophore by steroid in rat brain. *Eur. J. Pharmacol.* 136:419-423.

Gee, K.W., Bolger, M.B., Brinton, R.E., Coirini, H. y McEwen, B.S. (1988). Steroid modulation of the chloride ionophore in rat brain: Structure-activity requirements, regional dependence and mechanism of action. *J. Pharm. Exp. Ther.* 246:803-812.

Genazzani, A., Gastaldi, M., Bidzinska, B., Mercuri, N., Genazzani, A.D., Nappi, R., Segre, A. y Petralgia, F. (1992). The brain is target organ of gonadal steroids. *Psychoneuroendocrinology.* 17(4):385-390.

Gurley, K. y Kinsley, H. (1993). Sex differences and gonadal hormones influence susceptibility to the active-stress paradigm. *Physiol. and Behav.* 53:1085-1090.

Haefely, W., Burkard, W.P., Cesura, A.M., Kettler, R., Lorez, H.P., Martin, J.R., Richards, J.G., Scherschlicht, R. y Da Prada, M. (1992). Biochemistry and pharmacology of moclobemide, a prototype RIMA. *Psychopharmacology (Berl.)* 106 Suppl.S6-14.

Haefely, W., Facklam, M., Schoch, P., Martin, J.R., Bonetti, E.P., Moreau, J.L., Jenck, F. y Richards, J.G. (1992a). Partial agonists of benzodiazepine receptors for the treatment of epilepsy, sleep, and anxiety disorders. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* 47:379-94.

Hallbreich, U., Endicot, J., Goldstein, S. y Nee, J. (1986). Premenstrual and changes in gonadal hormones. *Acta. Psychiat. Scand.* 74:576-586.

Hallbreich, U.; Lemus, C.Z.; Lieberman, J.A.; Parry, B.; Schiavi, R.C. (1990). Gonadal hormones, sex and behavior. *Psychopharmacol Bull* 26 (3): 297-301.

Handa, R.J., Roselli, C.E., Horton, L. y Resko, J.A. (1987). The quantitative distribution of cytosolic androgen receptors in microdissected areas of the male rat brain: effects of estrogen treatment. *Endocrinology.* 121(1):233-40.

Harris, B., Lovett, L., Mewcombe, R.G., Read, G.F., Walker, R. y Rias Fahmy, D. (1994). Maternity blues and major endocrine changes: Cardiff puerperal mood and hormone study II. *308 (6934):949-953.*

Heal, D.J., Bristow, L.W., De Sousa, R.J., Bloomfield, J.G., Hurst, E.M. y Elliot, J.M. (1988). The influence of estradiol injection to female rats on changes in alpha-2 and beta-adrenoreceptor function induced by repeated administration of desipramine or electroconvulsive shock. *Neuropharmacol.* 27:983-992.

Issacson, R.L. *The Limbic System*. Plenum Press, NY. USA, 1976.

Issacson, R.L. *The Limbic System*. Plenum Press, NY. USA, 1982.

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

- 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 Res.* 489:1-11.
- Kellogg, C., Primus, R. y Bitran, D. (1991). Sexually dimorphic influence of prenatal exposure to diazepam on behavioral responses to environmental challenge and on gamma-aminobutyric acid (GABA)-stimulated chloride uptake in the brain. *J. of Pharmacol. and Exp. Therapeutics.* 256(1):259-265.
- Klüver, H. y Bucy, P.C. (1937). "Psychic Blindness" and other symptoms following bilateral temporal lobectomy in rhesus monkeys. *Amer. J. Physiol.* 119: 352-353.
- Klüver, H. y Bucy, P.C. (1939). Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys. *Archives of Neurology and Psychiatry.* 42: 979-1000.
- Kondo, Y., Shinoda, A., Yamanouchi, K. y Arai, Y. (1990). Role of septum and preoptic area in regulating masculine and feminine sexual behavior in male rats. *Horm. Behav.* 24:421-439.
- Köhler, C., Chan-Palay, V. y Steinbusch, H. (1982). The distribution and origin of serotonin containing fibers in the septal area: a combined immunohistochemical and fluorescent retrograde tracing study in the rat. *J. Comp. Neurol.* 209:91-111.
- Kubli, C. (1993). Acción neuromoduladora de las hormonas esteroides. En: Zárate, T. (Ed.). *Fundamentos de neuroendocrinología.* Ed. Biblioteca de la Salud. p.p. 92-108.
- Ladisch, W. (1977). Influence of progesterone on serotonin metabolism: A possible causal factor for mood changes. *Psychoneuroendocrinology.* 2:257-266.
- Lambert J, Belelli D, Hill-Venning C y J Peters. Neurosteroids and GABA<sub>A</sub> receptor function. *TIPS,* 16: 295-303, 1995.
- 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<sub>A</sub>-benzodiazepine receptor. *Eurp. J. Pharmacology* 188:403-406.
- Lee, C. y Rodgers, R.J. (1991). Effects of benzodiazepine receptor antagonist, flumazenil, on antinociceptive and behavioural responses to the elevated plus-maze in mice. *Neuropharmacology.* 30(12A):1263-1267
- Lee, C. y Rodgers, C.J. (1991a). Effect of buspirone on antinociceptive and behavioural responses to the elevated plus-maze in mice. *Behav. Pharmacol* 2:491-496.
- 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<sub>1A</sub> receptor function in depression: effect of chronic amitriptyline treatment. *J. Neural. Transm. (Gen. Sect).* 80:157-161
- Livingston, K.E. y Escobar, A. (1971). Anatomical basis of the limbic system concept. *Arch. Neurol.* 24:17-21.
- López Antunez, L. (1979). *Anatomía funcional del sistema nervioso.* Ed. Limusa. México. 591-616.
- Lopes Da Silva, F. y Arnolds, D.E. (1978). Physiology of the hippocampus and related structures. *Ann. Rev. Physiol.* 40. 185-216.
- López, J.F., Vázquez, D.M., Akil, H. y Watson, S.J. (1994). Effect of imipramine administration and swim stress on the hypothalamic pituitary adrenal axis. *Endocrine.* 2:723-728
- Lucki, I. (1992). 5-HT<sub>1</sub> Receptors and Behavior. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 16:83-93.
- Lucki, I., Singh, A. y Kreiss, D.S. (1994). Antidepressant-like behavioral effects of serotonin receptor agonists. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 18(1):85-95.
- Luna-Baltazar, I. (1995). Estudio conductual de las acciones neurofarmacológicas del estradiol en la rata. Tesis recepcional de licenciatura. Facultad de Psicología. Universidad Veracruzana.

- Lund, A., Mjelle-Joly, N. y Hole, K. (1992). Desipramine, administered chronically, influences 5-hydroxytryptamine<sub>1A</sub> receptors, as measured by behavioural tests and receptor binding in rats. *Neuropharmacology*. 31 (1): 25-32.
- Maggi, A. y Perez, J. (1984). Progesterone and estrogens in rat brain: modulation of GABA (g-Aminobutyric acid) receptor activity. *Eur. J. Pharmacol.* 103:165-168.
- Mahesh, V.B., Brann, D.W. y Hendry, L.B. (1996). Diverse modes of action of progesterone and metabolites. *J. Steroid. Biochem. Molec. Biol.* 56:1-6.
- Majewska, M.D. (1992). Neurosteroids: endogenous bimodal modulators of the GABA<sub>A</sub> receptor: mechanism of action and physiological significance. *Prog. Neurobiol.* 38:379-395.
- Majewska, M.D., Harrison, N.L., Schwartz, R.D., Barker, J.L. y Paul, S.M. (1986). Steroid hormone metabolites are barbiturate-like modulators of the GABA receptor. *Science*. 232:1004-1007.
- Majewska, M.D. y Schwartz, R. (1987). Pregnenolone sulfate: an endogenous antagonist of the GABA-aminobutyric acid receptor complex in brain?. *Brain Research*. 404:355-360.
- Majewska, M.D., Mienville, J.M. y Vicini, S. (1988). Neurosteroid pregnenolone sulfate antagonizes electrophysiological response to GABA in neurons. *Neurosci. Lett.* 90:279-284.
- Mani, S.K., Allen, J.M., 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.
- Martin, P., Beninger, R.J., Hamon, M. y Puech, A.J. (1990). Antidepressant-like action of 8-OH-DPAT a 5-HT<sub>1A</sub> agonist in the learned helplessness paradigm: evidence for a postsynaptic mechanisms. *Behav. Brain Res.* 38:135-144.
- Martin, P., Tisser, M.H., Adrien, J. y Puech, A.J. (1991). Antidepressant-like effects of buspirone mediated by the 5-HT<sub>1A</sub> post-synaptic receptors in the learned helplessness paradigm. *Life Sciences*. 48:2505-2511.
- Martínez-Mota, L., Contreras, C.M. y Saavedra, M. (1999). Progesterone reduces immobility in rats forced to swim. *Arch Med Res.* Vol 30: 286-289.
- Martínez-Mota, L., Saavedra, M., Ortiz, M., Rodríguez, D. y Contreras, C.M. (1996). Interacción entre la desmetilimipramina y el ciclo estral: prueba de nado forzado y actividad locomotora. XIX Congreso de Farmacología.
- Marván, M.L. (1987). Efecto fisiológico sobre los núcleos septales de la rata bajo tratamiento crónico con tres terapias antidepressivas. Tesis recepcional de Maestría en Psicobiología. Facultad de Psicología, U.N.A.M.
- Marván, M.L. (1990). Acción de diversos tratamientos antidepressivos sobre la actividad eléctrica de los núcleos septales de la rata. Tesis recepcional de Doctorado en Ciencias Biomédicas (Área de Fisiología). Facultad de Medicina, U.N.A.M.
- Marván, M. L., Alcalá, H. V. y Contreras, C. M. (1985). Interacción de la inyección aguda de Clorimipramina con la Lesión Amigdalina en la Rata. En XXVIII Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas. Puebla, Puebla.
- Marván, M.L. y Contreras, C.M. (1993). El síndrome premenstrual. *Salud Mental*. 16:33-38.
- Marván, M.L., Guzmán-Sáenz, 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.
- Maswood, S., Stewart, G. y Uphouse, L. (1995). Gender and estrous cycle effects of the 5-HT<sub>1A</sub> receptors agonist, 8-OHDPAT, on hypothalamic serotonin. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 51(4):807-813.
- McEwen, B. (1981). Neural gonadal steroid actions. *Science*. 211(20):1303-1310.
- McLean, P.D. (1958). Contrasting functions of limbic and neocortical systems of the brain and their relevance to psychophysiological aspects of medicine. *Am. J. Med.* 25:611-626.

- Meersch-Mougeot, V., Rocha, M.D., Monier, C., Diquet, B. y Thiébot, M.H. (1993). Benzodiazepines reverse of antidepressants in the forced swimming test in mice. *Neuropharmacology*. 32(5):439-446.
- Meibach, R.C. y Siegel, A. (1977a). Efferent connection of the hippocampal formation in the rat. *Brain Research*. 124: 197-224.
- Menard, J. y Treit, D. (1996). Lateral and medial septal lesions reduce anxiety in the plus-maze and burying behavior test. *Physiol & Behav*. 60(3):845-853.
- Meibach, R.C. y Siegel, A. (1977). Efferent connection of the septal area in the rat. An analysis utilizing retrograde and anterograde transport methods. *Brain Res*. 119: 1-20
- Menard, J. y Treit, D. (1996A). Does tolerance develop to the anxiolytic effects of septal lesions? *Physiol Behav*. 59(2):311-318.
- Menard, J. y Treit, D. (1996). Lateral and medial septal lesions reduce anxiety in the plus-maze and burying behavior test. *Physiol & Behav*. 60(3): 845-853.
- Mendelson, W.B., Martin, J.W., Perlis, M., Wagner, R., Majewska, M.D. y Paul, S.M. (1987). Sleep induction by an adrenal steroid in the rat. *Psychopharmacology*. 93:226-229.
- Meng, I.W. y Drugan, R.C. (1993). Sex differences in open field behavior in response to the  $\beta$ -carboline FG7142 in rats. *Physiol. and Behav*. 54:701-705.
- 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 rats. *Brain Res. Bull*. 28:853-860.
- Mienville, J. y Vicini, S. (1989). Pregnenolone sulfate antagonizes GABAA receptor mediated currents via reduction of channel opening frequency. *Brain Research*. 489:190-194.
- Moore, R.Y. (1978). Catecholamine innervation of the basal forebrain. I. The septal area. *J. Comp. Neurol*. 177: 665-684.
- Mower, G.D. y Christen, W.G. (1989). Evidence for an enhanced role of GABA inhibition in visual cortical ocular dominance of cats reared with abnormal monocular experience. *Dev. Brain Research*. 45(2):211-218.
- Nauta, W.J.H. (1960). Some neural pathways related to the limbic system. En: Ramey, E.R. y O'Doherty. (eds.). *Electrical studies of the unanesthetized brain*. Ed. Paul B. Hoeber Inc, New York.
- 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.
- 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.
- Olds, J. y Milner, P. (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J. Comp. Physiol. Psychol*. 47:419-427.
- O'Connor, L., Nock, B. y McEwen, B. (1988). Regional specificity of Gamma-Aminobutyric acid receptor regulation by estradiol. *Neuroendocrinology*. 47:473-481.
- 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.
- Panula, P., Revueltas, A.V., Cheney, D.L., Wu, J.Y. y Costa, E. (1984). An immunohistochemical study on the location of GABAergic neurons in the rat septum. *J. Comp. Neurol*. 222:69-80.
- Papez, W.A. (1937). A proposed mechanism of emotion. *Arch. Neurol. Psychiat*. 38:725-743.
- Paré, W. y Redei, E. (1993). Sex differences and stress response of WKT rats. *Physiol. and Behav*. 54:1179-1185.

Parsons, B., Rainbow, T.C., MacLusky, N.J. y McEwen, B.S. (1982). Progesterin receptor levels in rat hypothalamic and limbic nuclei. *J. Neurosci.* 2(10):1446-1452.

Pasantes H, Sánchez J y R Tapia. *Neurobiología celular. Fondo de cultura económica. Secretaría de educación y cultura. México D. F.* 1991.

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

Pearlstein, T.B. (1995). Hormones and depression: What are the facts about premenstrual syndrome, menopause, and hormone replacement therapy?. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 173:646-653.

Perez, J., Zucchi, I. y Maggi, A. (1986). Sexual dimorphism in the response of the GABAergic system to estrogen administration. *J. of Neurochem.* 47:1798-1803.

Perez, J., Zucchi, I. y Maggi, A. (1988). Estrogen modulation of the g-aminobutyric acid receptor complex in the central nervous system of the rat. *J. of Pharmacol. & Exp. Therapeutics.* 244(3):1005-1010.

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

Pesold, C. y Treit, D. (1992). Excitotoxic lesions of the septum produce anxiolytic effects in the elevated plus-maze and the shock-probe burying tests. *Physiol Behav.* 52(1):37-47.

Pesold, C. y Treit, D. (1994). The septum and amygdala differentially mediate the anxiolytic effects of benzodiazepines. *Brain Research.* 638:295-301.

Pesold, C. y Treit, D. (1996). The neuroanatomical specificity of the anxiolytic effects of intra-septal infusions of midazolam. *Brain Res.* 710(1-2):161-168.

Peters, J.A., Kirkness, E.F., Callachan, H., Lambert, J.J. y Turner, A.J. (1988). Modulation of the GABA<sub>A</sub> receptor by depressant barbiturates and pregnane steroids. *Br. J. Pharmacol.* 94:1257-1269.

Petty, F. (1995). GABA and mood disorders: a brief review and hypothesis. *J. of Affective Disorders.* 34:275-281.

Picazo, O. y Fernández-Guasti, A. (1993). Changes in experimental anxiety during pregnancy and lactation. *Physiol. Behav.* 54 (2):295-299.

Picazo, O. y Fernández-Guasti, A. (1995). Anti-anxiety effects of progesterone and some of its reduced metabolites: an evaluation using the burying behavior test. *Brain Research.* 680:135-141.

Pichot, P. (1994). *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-IV.* American Psychiatric Association. Ed. Masson, Barcelona, España. pp. 323-399.

Porsolt, R., Le Pichon, M. y Jalfre, M. (1977). Depression: an animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature.* 266:730-732.

Porsolt, R. y Lenègre, A. (1992). Behavioural Models of Depression. En: Elliott, J.M., Heal, A.J. y Marsden, C.A. (Eds.). *Experimental approaches to anxiety and depression.* Ed. John Wiley & Sons Ltd. NY. p.p. 73-85.

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

Puiz, G., Ducio, I., Vicini, S. y Costa, E. (1993). Does neurosteroid modulatory efficacy depend on GABAA receptor subunit composition? *Receptors Channels.* 1(2):135-42

Rainbow, T., Parsons, B., McEwen, B. (1982). Sex differences in rat brain oestrogen and progesterin receptors. *Nature.* 300:648-649.

- 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.
- Robel, P. y Baulieu, E.E. (1994). Neurosteroids: Biosynthesis and function. *Trends. Endocrinol. Metab.* 5:1-8.
- Rodriguez-Sierra, J., Howard, J. y Hendricks, S. (1983). Effect of ovarian hormones on conflict behavior. *Psychoneuroendocrinology.* 9(3):293-300.
- Rodgers, R.J., Lee, C. y Shepherd, J.K. (1992). Effects of diazepam on behavioural and antinociceptive responses to the elevated plus-maze in male mice depend upon treatment regimen and prior maze experience. *Psychopharmacology (Berl).* 106(1):102-110.
- Rose, J.D. (1992). Changes in limbic neuronal function during hormonal induction of lordosis in behaving hamsters. *Physiol Behav.* 51(6):1135-45
- Rose-Melia, K., Sananes, C. y Davis, M. (1991). Lesions of the central nucleus of the amigdala block the excitatory effects of the septal ablation on the acoustic startle reflex. *Physiol. & Behav.* 51:175-180.
- Segal, M. (1976). 5-HT antagonists in rat hippocampus. *Brain Research.* 103:161-166.
- Shiosaka, S., Sakanaka, M., Inigaki, S., Senba, E., Hara, Y., Takagi, H., Kawai, Y. y Tohyama, M. (1983). Putative neurotransmitters in the amygdaloid complex with special reference to peptidergic pathway. En Emson, P.C. (ed.). *Chemical Neuroanatomy*. Ed. Raven Press. New York, USA. p.p. 359-389.
- Sietniaks, 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.
- Sietniaks, 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.
- Smith, S.S., Waterhouse, B.D., Chapin, J.K. y Woodward, D.J. (1987). Progesterone alters GABA and glutamate responsiveness: a possible mechanism for its anxiolytic action. *Brain Resch.* 400:353-359.
- Sotelo, C., Cholley, B., EL Mestikawy, S., Gozlan, H. y Hamon, M. (1990). Direct immunohistochemical evidence of the existence of 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptors on serotonergic neurons in the midbrain raphe nuclei. *Eur. J. Neuroscience.* 2:1144-1154.
- Squires, R.F. y Braestrup, C. (1977). Benzodiazepine receptors in rat brain. *Nature.* 266:732-734.
- Stone, T.W. (1985). *Microiontophoresis and Pressure Ejection*. Ed. John Wiley and Sons. Chischester. E.U.
- Stratford, T.R. y Wirtshafter, D. (1990). Ascending dopaminergic projection from the dorsal raphe nucleus in the rat. *Brain Research.* 511:173-176.
- Su, Y.P., London, E.D. y Jaffe, J.H. (1988). Steroid binding at s receptors suggests a link between endocrine, nervous, and immune system. *Science* 240: 219-221.
- Taubes, G. (1994). Will new dopamine receptors offer a key for schizofrenia?. *Science.* 265:1034-1035.
- Thomas, E., Yadin, E. y Strickland, C.E. (1991). Septal unit activity during classical conditioning: a regional comparison. *Brain Res.* 547(2):303-308.
- Thomas, E. (1988). Forebrain mechanisms in the relief of fear: the role of the lateral septum. *Psychobiology.* 16:36-44.
- Treit, D. y Pesold, C. (1990). Septal lesions inhibit fear reactions in two animal models of anxiolytic drug action. *Physiol. and Behav.* 47:365-371.
- Van Der Kar, L. (1991). Neuroendocrine pharmacology of serotonergic (5-HT) neurons. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 31:289-320.

- Walaas, I. (1983). The Hippocampus. En Emson, P.C. (eds.). Chemical Neuroanatomy. Ed. Raven Press. New York, USA. p.p. 337-358.
- Wieland, S., Lan, N.C., Mirasedeghi, S. y Gee, K.W. (1991). Anxiolytic activity of progesterone metabolite 5 $\alpha$ -pregnan-3 $\alpha$ -ol-20-one. *Brain Res.* 565:263-268.
- Wieland, S. y Lucki, I. (1990). Antidepressant-like activity of 5-HT1A agonists measured with the forced swim test. *Psychopharmacol.* 101:497-504.
- Wu, F-S., Gibbs, T.T. y Farb, D.H. (1991). Pregnenolone sulfate: a positive allosteric modulator at the N-methyl-D-aspartato MDA receptor. *Mol. Pharmacol.* 40:33-336
- Yadin, E. (1989). Unit activity in the medial septum during differential appetitive conditioning. *Behav. Brain Res.* 33(1):45-50.
- Yadin, E., Friedman, E. y Bridger, W.H. (1991a). Spontaneous alternation behavior: an animal model for obsessive-compulsive disorder?. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 40(2):311-315
- Yadin, E., Guarini, V. y Gallistel, C.R. (1983). Unilaterally activated systems in rats self-stimulating at sites in the medial forebrain bundle, medial prefrontal cortex, or locus coeruleus. *Brain Res.* 266(1): 39-50
- Yadin, E. y Thomas, E. (1981). Septal correlates of conditioned inhibition and excitation in rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 95:331-340
- Yadin, E. y Thomas, E. (1996). Stimulation of the lateral septum attenuates immobilization-induced stress ulcers. *Physiol. Behav.* 59(4-5):883-886
- Yadin, E., Thomas, E., Grishkat, H. y Strickland, C. (1993). The role of lateral septum in anxiolysis. *Physiology and Behav.* 53:1077-1083.
- Yadin, E., Thomas, E., Strickland, C.E. y Grishkat, H.L. (1991). Anxiolytic effects of benzodiazepines in amygdala-lesioned rats. *Psychopharmacology. (Berl)*. 103(4):473-479
- Yoshida, M., Suga, S. y Sakuma, Y. (1994). Estrogen reduce the excitability of the female rat medial amygdala afferents from the medial preoptic area but not those from the lateral septum. *Exp. Brain Res.* 101:1-7.
- 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, G. (1992). 5-hydroxytryptamine receptors. *Pharmacol. Reviews.* 44(3):401-458.
- Zimmerberg, B. y Farley, M.J. (1993). Sex differences in anxiety behavior in rats: role of gonadal hormones. *Physiol. and Behav.* 54:1119-1124.

## EN PAZ

Gracias por ser y estar,  
Gracias por no ser "supuestos",  
Gracias por formar parte de mi realidad

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 lozanías va a seguir el invierno;  
¡más tú no me dijiste que mayo fuese eterno!  
Hallé sin duda largas las noches de mis penas;  
más 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 Nervo*