



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE PSICOLOGIA

**EFFECTO FISIOLÓGICO SOBRE LOS NÚCLEOS
SEPTALES DE LA RATA BAJO TRATAMIENTO
CRÓNICO CON TRES TERAPIAS
ANTIDEPRESIVAS**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MAESTRA EN PSICOBIOLOGIA
P R E S E N T A :
LIC. MARIA LUISA / MARVAN GARDUÑO

SINODALES:

**DR. CARLOS M. CONTRERAS
M. EN C. MIGUEL CERVANTES
M. EN C. MATILDE VALENCIA**

MEXICO, D. F.

AGOSTO DE 1987



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

A mis padres

A mis compañeros y amigos

A mi maestro: Carlos M. Contreras

Agradezco a las autoridades del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la U. N. A. M., por las facilidades brindadas para la realización de esta tesis.

De manera especial, agradezco al Dr. Carlos M. Contreras por su apoyo y dirección.

Asimismo, quisiera agradecer a la Lic. Verónica Alcalá por su colaboración en este trabajo.

INDICE :

| | |
|---|----|
| RESUMEN..... | 2 |
| INTRODUCCION:..... | 3 |
| Terapias antidepresivas | |
| 1. Tratamiento farmacológico | |
| 1.1. Inhibidores de la monoaminoxidasa | 6 |
| 1.2. Antidepresivos tricíclicos | 9 |
| 1.3. Antidepresivos nuevos | 12 |
| 2. Terapias no farmacológicas | |
| 2.1. Privación de sueño | 14 |
| 2.2. Electrochoque | 18 |
| Hipótesis monoaminérgica sobre la depresión | 19 |
| JUSTIFICACION E HIPOTESIS | 23 |
| MATERIAL Y METODOS | 27 |
| RESULTADOS | 32 |
| DISCUSION | 47 |
| APENDICE | |
| I. Aspectos clínicos de la depresión | 54 |
| II. Sistema límbico y áreas septales | 66 |
| REFERENCIAS | 76 |

RESUMEN

En el presente trabajo se describen los efectos de tres terapias antidepresivas aplicadas en forma crónica, sobre la descarga unitaria extracelular del Área septal de la rata. La selección de esta área se basó en el hecho de que es una estructura límbica susceptible al fenómeno de autoestimulación, por lo que está involucrada con el proceso emocional, específicamente con la percepción del placer.

Hemos reportado que la administración de un antidepresivo tricíclico (clorimipamina) desde 1 hasta 40 días incrementa paulatinamente la frecuencia de disparo de las células de los núcleos septales. Este aumento fue más evidente después del día 16 de tratamiento.

El objetivo del presente trabajo fue determinar si el efecto de la clorimipamina antes aludido es común a otras terapias antidepresivas no farmacológicas y, determinar la latencia que tienen para alcanzar efectos comparables con los de la clorimipamina. Se comparó el efecto de este fármaco con el de la privación de sueño de 1 a 4 días y el del electrochoque, tanto aplicando uno diario durante 5 días como tres consecutivos en un mismo día.

La frecuencia promedio del disparo de las células septales del grupo control fue 2.88 c/s. La clorimipamina alcanzó sus mayores efectos después del día 16 de tratamiento (7.17 c/s). La privación de sueño durante 24 hrs aumentó la frecuencia de disparo (4.92 c/s), la cual no se modificó al privar a los animales durante más tiempo. El electrochoque alcanzó su mayor efecto durante los dos primeros días (8.13 c/s), pero al continuar su aplicación disminuyó la frecuencia de la descarga. Con todos los tratamientos los disparos septales aparecen en forma de ráfagas con frecuencias progresivamente crecientes, lo que se hizo más evidente con clorimipamina crónica y con electrochoque único.

Se concluye que el aumento de la frecuencia de disparo de las células septales es común a tres terapias antidepresivas, pero hay diferencias en cuanto a la latencia de aparición de los efectos máximos. Estos efectos fueron más evidentes en el núcleo septal laterodorsal, lo que sugiere que este núcleo puede estar jugando un papel importante en el mecanismo de acción de las terapias antidepresivas.

INTRODUCCION :

En los últimos años la importancia de la depresión se ha destacado de tal forma, que se le considera no sólo como uno de los problemas más frecuentes en el campo de la salud mental, sino como el padecimiento que más trastornos acarrea a la humanidad. Durante las últimas tres décadas, se ha registrado un continuo incremento del cuadro depresivo entre las personas que viven en las grandes comunidades urbanas y sobre todo entre la población de los países industrializados (Calderón, 1985).

En la División de Salud Mental de la OMS, se calcula que en el mundo hay por lo menos 150 millones de personas que sufren alguna forma clínica reconocible de depresión (Zermeño, 1982). Se ha estimado que un 50% de los pacientes deprimidos queda sin diagnóstico. De estos pacientes, por lo menos un 63% presenta trastornos más o menos intensos de tipo somático. De hecho, aproximadamente un tercio de los pacientes que acuden al médico no psiquiatra son pacientes etiquetados como "psicosomáticos", cuya mayoría son pacientes deprimidos (Valdés y col, 1983).

Las tasas de prevalencia de la depresión varían según la población de que se trate. Por lo tanto, para obtener una apreciación general de su magnitud, se deben considerar las

tasas en instituciones psiquiátricas, hospitales generales, población estudiantil y población general.

En el servicio de Psiquiatría del Hospital Español de la Ciudad de México, el diagnóstico de depresión ocupó el primer lugar entre todos los demás diagnósticos y alcanzó una prevalencia del 66% entre la población que acudió a tratamiento en 1975. En el Centro de Salud Mental de la UNAM, el síndrome depresivo ocupó el primer lugar entre todos los diagnósticos, con un porcentaje de 48% en 1976 (Campillo y Caraveo, 1979). En otro estudio se estimó que el porcentaje de la población del D. F. que presenta síntomas depresivos es del 14.1% aproximadamente (Calderón, 1985).

Distribución según el sexo, edad y nivel socioeconómico: En el mundo occidental se deprimen dos mujeres por cada hombre. En cuanto a la edad, la distribución cambia de acuerdo con el tipo de depresión de que se trate, siendo que la curva de la depresión reactiva es bimodal con un pico a los 30 y otro a los 45 años. La depresión endógena es más frecuente en los adultos jóvenes de 20 a 25 años y la involutiva, según el término, aparece después de los 55 años de edad (Campillo y Caraveo, 1979).

Con respecto al nivel socioeconómico, la enfermedad manicodepresiva es uno de los padecimientos que se observa

con más frecuencia entre las clases sociales acomodadas. En cambio, la depresión reactiva y la depresión involutiva son más frecuentes entre las clases de menos recursos (Campillo y Caraveo, 1979).

Mortalidad: En los hombres y mujeres deprimidos, la mortalidad es tres y dos veces más alta respectivamente que en la población general. Las explicaciones para este hecho son: una mayor susceptibilidad de los pacientes deprimidos a las enfermedades, una tendencia alta a los accidentes y el suicidio (Campillo y Caraveo, 1979).

Dadas estas cifras se deriva la importancia del adecuado tratamiento de esta enfermedad. La depresión es un padecimiento frecuente y en muchos casos invalidante. No sólo eso, también habría que calcular las pérdidas en relación al trabajo y a la productividad. El paciente deprimido no desea cooperar con su entorno. Existe un claro riesgo de suicidio. De manera que la necesidad de modelos terapéuticos resulta evidente.

Actualmente existen tres opciones terapéuticas para el adecuado tratamiento de la depresión: la terapia farmacológica, la privación de sueño y el electrochoque. A continuación se revisarán someramente los avances y limitaciones, de los tres modelos terapéuticos.

TERAPIAS ANTIDEPRESIVAS

1. TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

El término "timoanaléptico" fue asignado por Delay en 1961 y se aplica en sentido amplio a todo fármaco cuya acción es antidepresiva. Los timoanalépticos son medicamentos capaces de mejorar el talante deprimido y de normalizar el estado de ánimo. A diferencia de los analépticos, el efecto terapéutico de los timoanalépticos suele demorar incluso semanas.

1.1. Inhibidores de la monoaminoxidasa.

Los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) forman un grupo heterogéneo de drogas, que tienen en común la capacidad de bloquear la desaminación oxidativa de monoaminas naturales. La monoaminoxidasa (MAO) es una enzima que está situada en la cara externa de las mitocondrias de las terminales sinápticas, que inactiva las aminas naturales y sintéticas. Algunos de sus sustratos son: serotonina (5-HT), noradrenalina (NE), dopamina (DA), adrenalina (E), tiramina, triptamina, fenetilamina y quinuramina (Quitkin y col, 1979).

Desde el descubrimiento de la iproniazida, se han examinado gran número de derivados de la hidrazina en cuanto a su actividad anti-MAO, encontrándose menos de una docena con valor clínico. Algunos de éstos incluyen fármacos como la

feniprazina, fenelzina, isocarboxazida, nialamida y mebanazina. Estos inhibidores tipo hidrazina actúan en la enzima de manera irreversible (Quitkin, 1979; Murphy, 1984). Los efectos indeseables de los compuestos tipo hidrazina han hecho que se usen poco en la práctica clínica (Baldessarini, 1982). Estas acciones no deseadas dieron lugar a la búsqueda de inhibidores de tipo de la nonhidrazina, descubriéndose así la pargilina, tranilcipromina, modalina y MO-125. También estos compuestos actúan de manera irreversible y producen efectos de larga duración (Quitkin y col, 1979; Murphy, 1984).

Por otra parte, existen dos subtipos de MAO: -La MAO-A (se localiza en las terminales sinápticas, mucosa intestinal y fibroblastos); desamina en forma selectiva a la 5-HT y a la NE. Los fármacos que son selectivos a la MAO-A son la clorgilina y la harmalina. -La MAO-B (se encuentra en las plaquetas); tiene como sustrato a la feniletilamina y a la N-metilhistamina. Los fármacos selectivos a la MAO-B son el deprenil y la pargilina. Existen otros fármacos de este tipo, no selectivos como son la fenelcina, tranilcipromina e isocarboxacida (Murphy, 1984).

Al inhibirse la MAO, se produce una acumulación de las aminas (5-HT y NE) en las terminales sinápticas, por lo que aumenta el contenido de estos neurotransmisores y sus efectos en sus receptores. La sobrestimulación de los receptores

determina un mensaje interneural inhibitorio sobre los cuerpos neuronales, lo que produce una disminución en la descarga funcional de las células serotoninérgicas del raquí y de las noradrenérgicas del locus coeruleus (Aghajanian y col. 1970).

Estos efectos difieren cuando estas drogas se administran en forma crónica: la sobreestimulación de los receptores sostenida crónicamente determina una "regulación hacia abajo", término que se refiere a la subsensibilidad de los receptores. Los receptores noradrenérgicos beta y alfa disminuyen más por IMAOs no selectivos o por IMAOs-A que por IMAOs-B, en cambio los receptores serotoninérgicos se inhiben por igual (Murphy, 1984).

Se ha tratado de correlacionar el efecto antidepresivo y el grado de inhibición de la MAO (Marshall y Campbell, 1975), pero no todos los investigadores están de acuerdo en esto, ya que se ha demostrado que los IMAO no sólo son inhibidores de esta enzima, sino que también tienen otros efectos poco considerados (Uriarte, 1985). De hecho, Crane (1975) afirma que aunque los IMAOs pueden variar en sus propiedades químicas y bioquímicas, no se ha comprobado una diferencia cualitativa en su actividad sobre la depresión.

En contraste con la terapia electroconvulsiva (TEC) y con los antidepresivos tricíclicos (ADT), los IMAOs resultan

en general menos efectivos. Los IMAOs se usan cuando los ADT no dan buenos resultados y cuando la TEC se rechaza (Baldessarini, 1982). Sin embargo, un considerable número de estudios, han advertido que ciertos pacientes responden a los IMAOs pero no a otras medicaciones. Se ha sugerido que mientras la depresión endógena mejora especialmente con la medicación triciclica, la depresión neurótica y atípica mejoran con los IMAOs (Quitkin, 1979). Por otra parte, se ha demostrado que la fenelzina a dosis mayores que las que se consideraban como terapéuticas, da resultados semejantes a los de los ADT (Baldessarini, 1986).

La inhibición de la MAO en el cerebro no sólo causa un aumento en la concentración de las monoaminas, sino que también impide la depleción de las aminas que normalmente causan varios agentes depletores, tales como la reserpina. De esta manera, los IMAOs también se oponen a la acción depresiva de estos depletores, lo que sugiere que la MAO también interviene de alguna manera en la liberación de las aminas biogénicas (Crane, 1975).

1.2. ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS

Los fármacos más utilizados para el tratamiento de la depresión son la imipramina (derivado de la dibenzazepina), la amitriptilina (derivado dibenzocicloheptadieno) y otros compuestos estrechamente relacionados (Baldessarini, 1982).

Debido a su estructura química se los denomina antidepresivos tricíclicos (ADTs).

Desde los trabajos de Axelrod en 1961, se sabe que la imipramina y otros ADTs inhiben la recaptura de NE, lo que evita la inactivación fisiológica de este neurotransmisor. Actualmente se sabe que todos los ADTs bloquean la recaptura de NE, de 5-HT o de ambas.

Los ADTs que en su cadena alifática tienen una amina terciaria (ej: clorimipramina o amitriptilina) bloquean más selectivamente la recaptura de 5-HT (Uriarte, 1985), por lo que disminuyen el recambio de esta amina en las neuronas de los núcleos del raquí. A su vez, de manera semejante a lo que ocurre con los IMAOs, su velocidad de descarga disminuye (Branwell, 1972; Sheard y col, 1972).

En contraste, los antidepresivos que tienen una amina secundaria (ej: desimipramina o nortriptilina) afectan preferentemente la recaptura de NE (Uriarte, 1985), por lo tanto reducen su recambio y la velocidad de las neuronas adrenérgicas del locus coeruleus (Nyback y col, 1975).

Al comparar el grupo de ADTs que posee una amina terciaria con el efecto ansiolítico, se ve que existe una correlación. Por otra parte, también hay una correlación

entre los que tienen una amina secundaria y la capacidad para aumentar la actividad psicomotora. Por lo que se pensó que el predominio del sistema noradrenérgico produce un aumento en la actividad psicomotora y, el del serotoninérgico produce un efecto ansiolítico-sedante. Estas correlaciones no resultan ser del todo exactas, ya que la imipramina produce aumento de la actividad psicomotora, inhibe principalmente la recaptura de NE y sin embargo, posee una amina terciaria en su cadena. Por otro lado, se sabe que la clorimipramina es el ADT con mayor capacidad inhibitoria en la recaptura de 5-HT y no es el medicamento más ansiolítico - sedante (Uriarte, 1985).

Efectos a largo plazo de los ADTs: Las modificaciones en las características de los receptores de las monoaminas después de una a tres semanas de tratamiento antidepresivo, son más importantes que las interacciones inmediatas por la prolongada latencia que tienen para instalar sus efectos terapéuticos.

Los receptores presinápticos (alfa-2) o autoreceptores noradrenérgicos están sobreestimulados por el exceso de NE sináptica. Este efecto sostenido conlleva a una disminución en la sensibilidad de estos autoreceptores. A su vez, esta disminución lleva a un incremento en la liberación de la NE (ya que el papel de los autoreceptores es la regulación de la liberación) y a una supersensibilidad de los receptores alfa-1

posinápticos. Así, la capacidad del neurotransmisor para incrementar la producción de AMPc (segundo mensajero de la neurotransmisión) se reduce por el tratamiento repetido, lo que se correlaciona con una reducción del número de receptores beta - adrenérgicos (Crews y Smith, 1978; Charney y Menkes, 1981). Este cambio parece corresponder con un aumento en el recambio de NE y en la frecuencia de descarga de las células noradrenérgicas del locus coeruleus (Svenssen y Usdin, 1978).

Queda por determinar si, los cambios de evolución lenta en el número o sensibilidad de los receptores o, en los sistemas noradrenérgicos centrales, pueden contribuir a explicar la típicamente prolongada latencia de los efectos clínicos de las drogas antidepresivas (Baldessarini, 1982).

1.3. ANTIDEPRESIVOS NUEVOS

Solía suponerse que si un fármaco puede modificar un síndrome psiquiátrico, entonces dicho síndrome debería tener una base relacionada directamente con el efecto del fármaco. Sin embargo, esta tendencia está cambiando debido a que ahora se tienen antidepresivos atípicos que no potencian los efectos de la NE (Baldessarini, 1986).

Si bien la mayoría de los antidepresivos conocidos guardan semejanza farmacológica, varios de los nuevos

antidepresivos llamados atípicos , por no pertenecer a un grupo bien definido (como la trazodona), poseen potencia clínica sin aumentar la acción de los neurotransmisores monoaminérgicos, aunque por lo menos la nomifensina bloquea la recaptura de NE y de DA (Richelson, 1984).

Inicialmente se sugirió que estos antidepresivos acortan el tiempo en el que producen sus beneficios terapéuticos, por lo que disminuye el riesgo de suicidio durante las fases más críticas de la depresión (Gershon y Newton, 1980; Lydiard y col 1984). Sin embargo, esto no ha sido corroborado (Baldessarini, 1986).

De hecho, no se ha podido comprobar que estos nuevos antidepresivos sean más eficaces que los antiguos para mejorar la depresión leve o grave, sin embargo una ventaja evidente es que los nuevos fármacos son menos tóxicos (Van Riezen y Vanden Burg, 1978 Gershon y Newton, 1980; entre otros).

La mianserina fué el primer antidepresivo descrito que no influye sobre los mecanismos de recaptura de las monoaminas. Aunque, se ha sugerido que modifica sutilmente los receptores alfa-2 presinápticos, aumentando así la liberación de la NE (Fuller, 1981). Se ha descrito que éste antidepresivo tiene mayor afinidad por los receptores histamínicos, pero esto no explica su acción como antidepresivo (Richelson, 1984).

La trazodona difiere totalmente de los ADTs en cuanto a su estructura química. Riblet y Taylor (1981) sugieren que tiene alguna acción bloqueadora de la recaptura de 5-HT. Sin embargo, Glassman (1984) reporta que no bloquea la recaptura de NE ni de 5-HT como los ADTs clásicos, pero que su administración crónica afecta los receptores de las monoaminas cerebrales.

El iprindol no bloquea la recaptura de NE ni de 5-HT; no aumenta su síntesis ni su liberación; tiene propiedades anticolinérgicas y antihistamínicas muy débiles. Clínicamente tiene efectos similares a los de la imipramina y amitriptilina (De la Fuente, 1981).

Otra clase de antidepresivos nuevos incluyen las triazolobenzodiazepinas (análogos del diazepam), principalmente el alprazolam que ha sido utilizado como un ansiolítico a dosis bajas, pero puede tener efectos antidepresivos a dosis más altas (Baldessarini, 1986).

2. TERAPIAS NO FARMACOLOGICAS

2.1. PRIVACION DE SUEÑO

Los patrones electroencefalográficos (EEG) del sueño de los pacientes deprimidos se caracterizan por: -acortamiento

de la latencia del REM (tiempo desde el inicio del estadio uno de sueño hasta la aparición del primer periodo de movimientos oculares rápidos REM); -incremento de la densidad de movimientos oculares rápidos (específicamente durante el primer periodo REM); -incremento de los despertares; -disminución de sueño delta (estadios 3 y 4) (Kupfer y col, 1978).

Los mismos autores proponen que el acortamiento de la latencia REM se puede considerar como un marcador biológico de la depresión endógena, por las siguientes razones:

1) El acortamiento de la latencia REM se presenta en la mayoría de los pacientes deprimidos, unipolares o bipolares, que no han tomado medicamentos. 2) Se ha observado en pacientes esquizofrénicos con características afectivas importantes. 3) Se presenta hasta la remisión de la sintomatología depresiva. 4) Es independiente de la edad, de las drogas usadas y de los cambios en los otros parámetros del sueño. 5) Se presenta tanto en pacientes hospitalizados como de consulta externa.

Por otra parte, se ha reportado que existe una relación entre los cambios del sueño REM, producidos por drogas antidepressivas y la mejoría del cuadro depresivo (Gillin y col, 1978; Kupfer y col, 1981), siendo que los pacientes que

responden bien al tratamiento con amitriptilina, presentan un incremento de la latencia al sueño REM, disminución en el porcentaje de sueño REM y disminución total de sueño REM, después de sólo dos noches de tratamiento.

Efectos terapéuticos de la privación de sueño en pacientes deprimidos:

Desde hace tiempo se sabe que algunos enfermos deprimidos mejoran después de la privación de sueño REM. De hecho, tanto los IMAOs como los ADTs reducen el porcentaje de REM en relación al sueño total (Dement, 1965).

En una revisión hecha por Vogel (1983), concluye que la privación del sueño REM es el mecanismo de acción, por el cual las drogas antidepressivas tienen su acción terapéutica. Este autor se basa en las siguientes observaciones:

1) La privación de sueño REM por sí sola mejora la depresión endógena. 2) La privación de sueño REM y el tratamiento con imipramina tienen una eficacia similar. 3) Se requieren de dos a tres semanas para que el tratamiento farmacológico y la privación de sueño REM tengan efectos terapéuticos. 4) El comienzo de los efectos antidepressivos de los tratamientos farmacológicos, coinciden con la máxima supresión del sueño REM. 5) Los pacientes que no mejoran con

la privación de sueño REM, no mejoran con las drogas antidepresivas.

Se ha propuesto que el mecanismo antidepresivo de la privación del sueño REM, reside en el rebote o presión REM, que se define como la capacidad para incrementar el REM, después de su privación (Dement, 1965; Vogel, 1977).

Por otra parte, Mc Carley (1982) reporta que existen ciertas similitudes, en cuanto a la función neurotransmisora, entre el sueño REM y el fenómeno depresivo.

Fahdrich (1981), después de estudiar a 80 pacientes deprimidos concluyó que, los enfermos deprimidos y los esquizofrénicos con sintomatología afectiva depresiva, mejoran con una noche de privación total de sueño. Esta mejoría se observa después de una noche de recuperación. Sin embargo, algunos pacientes vuelven a empeorar al segundo día de recuperación. Este autor menciona que son raras las complicaciones durante la privación total de sueño. Existen diversos trabajos en los que se demuestra también la mejoría de pacientes deprimidos con una noche de privación de sueño total (Vanden Burg y Hoogdaker, 1975; Roy-Byrne y cols, 1986 entre otros.)

2.2. ELECTROCHOQUE:

El electrochoque conserva un lugar importante en el tratamiento de los trastornos de la afectividad, en especial, en la depresión que amenaza la vida del paciente (Baldessarini, 1986).

Existen trabajos en los que han comparado la eficiencia de electrochoque con otras terapias antidepresivas y, en general se considera que el electrochoque es el tratamiento de elección para la depresión severa (Avery y Winokur, 1978; Davidson y col, 1978 entre otros), principalmente por ser el tratamiento que actúa más rápido (Lobel y Hirshfeld, 1984). Sin embargo, el electrochoque presenta ciertas desventajas como trastornos de memoria y ciertos riesgos de complicaciones anestésicas y cardiovasculares, por lo tanto se restringe su uso a casos de depresión grave o que no responden a la terapia farmacológica (Carlson, 1982).

En cuanto a la pérdida de memoria, se ha reportado que mientras más corto sea el intervalo entre el aprendizaje y el electrochoque, mayor es la posibilidad de que el material sea olvidado (Squire y col, 1981). Este autor menciona que la recuperación de la memoria de eventos que ocurrieron tiempo antes del electrochoque, llega a ser total. Mientras que pueden persistir algunos problemas en cuanto a eventos que ocurrieron durante periodos muy próximos al tratamiento. En

Lancet (1977) se destaca que la amnesia se puede prolongar más si se incrementa el número de tratamientos. Por otra parte, Miller y col (1985) concluyen que hay una correlación positiva entre el olvido del material no verbal con la duración de las crisis y con las dosis anestésicas empleadas.

En cuanto al efecto que tiene el electrochoque sobre el SNC, existen opiniones controvertidas. Se ha postulado que afecta a diversos neurotransmisores o neuromoduladores, tales como noradrenalina, dopamina, serotonina, ácido gama amino butírico y endorfinas (Chiodo y Antelman, 1980).

Sin embargo, en una revisión hecha por Charney y cols (1981) se menciona que la única consistencia existente entre el electrochoque y las demás terapias farmacológicas, es una disminución en la densidad de los receptores beta-adrenérgicos y serotoninérgicos-2, así como también una disminución del AMPc (segundo mensajero).

HIPOTESIS MONOAMINERGICA SOBRE LA DEPRESION.

En 1965 Schildkraut postuló que las catecolaminas y la serotonina (5-HT) se relacionan con la depresión. Se basó en observaciones clínicas efectuadas con el uso de dos medicamentos: - La reserpina, utilizada en el tratamiento de la hipertensión, originaba depresión en algunos pacientes.

Se reportó que este medicamento origina depleción de NE, 5-HT y DA cerebrales en animales de laboratorio. - Los IMAO's producen un efecto euforizante y una importante acción antidepressiva. Estos medicamentos aumentan la concentración de aminas biógenas (DA, NE y 5-HT) en el cerebro de animales de experimentación (Schildkraut, 1982).

De estas observaciones se dedujo la hipótesis de que los medicamentos con efecto antidepressivo pueden ejercer su acción clínica aumentando el nivel de las aminas cerebrales, en tanto que los medicamentos que producen depresión clínica causan este efecto disminuyendo la concentración de las aminas biógenas en ciertos receptores cerebrales. Aunque el mismo Schildkraut menciona: "esta hipótesis es a lo sumo, una sobresimplificación reduccionista de un estado biológico muy complejo". (Schldkraut, 1982)

Sin embargo, Price y Charney (1986) mencionan que es cuestionable el hecho de que sea necesario y suficiente un aumento de la disponibilidad sináptica de NE y 5-HT para obtener un mecanismo antidepressivo. Estos autores se basan en los siguientes puntos: 1) El aumento de la NE ocurre después de unos minutos u horas de una sola administración de ADT o IMAOs, pero sus efectos clínicos tienen una latencia más prolongada. 2) Existen algunas drogas que inhiben la recaptura de monoaminas, tales como las anfetaminas y la

cocaína, que no son consideradas como antidepresivas. 3) Existen otros antidepresivos nuevos, tales como el iprindol y la trazodona, que no bloquean la recaptura de monoaminas ni su degradación.

Después surgió otra hipótesis: la depresión está asociada a una supersensibilidad de los receptores y la manía a una subsensibilidad de los mismos. Con esta hipótesis se ha tratado de explicar la larga latencia que tienen las drogas antidepresivas para producir sus efectos terapéuticos (Richelson, 1984).

Así, se ha pensado que si los fármacos antidepresivos tienden a aumentar la función de la NE o de 5-HT, entonces lo opuesto puede reflejar la fisiopatología de la enfermedad, pero Baldessarini, en su libro sobre depresión (1986) comenta: "este pensamiento es tan ilógico como asumir que existe un defecto tubular renal en la insuficiencia cardíaca (a pesar de que los diuréticos tiazídicos mejoran el edema)."

De hecho, las pruebas obtenidas de investigación clínica que apoyen deficiencia o exceso de aminas en la depresión o en la manía son globalmente débiles. Los efectos de algunos aminoácidos precursores de aminas o inhibidores de la síntesis de aminas, los cuales alteran el recambio de aminas en el SNC, no son concluyentes. Así como tampoco se ha podido

demostrar que la deficiencia de las aminas en el cerebro sea necesaria o suficiente para que sobrevenga una depresión (Baldessarini, 1986).

Diaz (1986) concluye que ya no se le puede atribuir a un padecimiento psiquiátrico el exceso o deficiencia de un neurotransmisor. Este autor propone que el concepto de sinapsis se cambie por el de sistemas multisinápticos, constituidos por neuronas específicas que forman una red y, que se deben delinear los subsistemas neuronales que integran el circuito involucrado en dichos padecimientos.

JUSTIFICACION E HIPOTESIS:

Este trabajo forma parte de una línea de investigación cuyo objetivo es identificar el conjunto de estructuras cerebrales que participan en el mecanismo de acción de las terapias antidepresivas.

Desde 1965 (Horovitz y col) se han involucrado a diversas estructuras límbicas en la fisiopatología de la depresión, ya que al sistema límbico se le considera como parte fundamental de los mecanismos cerebrales de la conducta emocional. Por otra parte, entre los fenómenos emocionales de la depresión se ha descrito el deterioro de la capacidad para experimentar placer. Por ello se ha postulado que puede haber una disfunción de las estructuras cerebrales que participan en la integración de ese fenómeno y, que es posible que los fármacos antidepresivos ejerzan su efecto terapéutico modificando las características funcionales de estas estructuras. (Klein, 1974).

Así, se ha reportado (Schildkraut y Kety, 1967) que las amfetaminas aumentan el fenómeno de autoestimulación descrito por Olds y Milner (1954) y, que este efecto es potenciado por los IMAOs y por la imipramina. También se ha observado que la privación de sueño aumenta esta conducta (Cohen y col, 1972; Steiner y Ellam, 1972).

Estos estudios sugieren la importancia del análisis de las características funcionales del área septal, para el estudio del mecanismo de acción de las terapias antidepresivas, ya que el área septal es una de las estructuras límbicas en que se presenta el fenómeno de autoestimulación.

Existen diferentes modelos para abordar el estudio del mecanismo de acción de las terapias antidepresivas. Ensayos neuroquímicos, como la determinación de los productos metabólicos de diversos neurotransmisores, determinación de los fármacos en sangre y otros, son algunos de los modelos accesibles para el estudio en el humano. Precisamente el humano sería el modelo ideal, sin embargo existen limitaciones importantes de tipo ético que impiden el uso de metodologías neurofisiológicas. En este punto es donde se hace relevante el estudio en animales de laboratorio, ya que se dispone de herramientas eficaces y controladas como la estereotaxia y el registro de la actividad eléctrica de áreas neuronales, como las áreas septales. El conocimiento de la forma en que se afecta la excitabilidad neural permite obtener información relevante sobre el modo de acción de modelos terapéuticos.

Existen reportes en los que se ha estudiado el efecto de los fármacos antidepresivos sobre la frecuencia de descarga de las células de ciertas estructuras cerebrales, pero no

están directamente relacionadas con la integración de los procesos emocionales, tales como el cerebelo (Bloom, 1981), el locus coeruleus (Nyback y col, 1975) y los núcleos del rafe (Branwell, 1972; Sheard y col, 1972).

Como se puede observar se tienen cabos sueltos tanto sobre la fisiopatología de la depresión, como sobre el mecanismo de acción de las terapias antidepresivas. Se hace necesario ampliar y diseñar estudios que aunque de manera parcial, permitan conocer el mecanismo de acción de estas terapias y posiblemente a partir de estos hallazgos parciales aumentar el conocimiento sobre la fisiopatología de la depresión.

En un estudio previo hemos reportado que el tratamiento crónico de clorimipramina incrementa progresivamente la frecuencia de descarga de las células de los núcleos septales en la rata. Este aumento fue más evidente a partir del día 16 de tratamiento, hecho que coincide con el tiempo que tardan estos fármacos en ejercer sus efectos terapéuticos (Alcalá y col, 1985).

El objetivo de este trabajo es explorar si la aplicación de otras terapias antidepresivas no farmacológicas (privación de sueño y electrochoque) provoca el incremento de descarga de las células septales semejante al inducido por la

clorimipramina (Marván y col, 1986). Se asume que las diversas terapias inducen los mismos efectos sobre la descarga neuronal del área septal y, que la expresión máxima de estos fenómenos puede coincidir con la presencia y características óptimas de los efectos terapéuticos de cada una de ellas.

MATERIAL Y METODOS:

Se exploró el efecto de tres terapias antidepresivas administradas en forma crónica, sobre la actividad unitaria extracelular de los núcleos septales de 89 ratas macho de la cepa Wistar (con un peso promedio de 300 gr, con alimentación y bebida ad libitum y con un ciclo luz/obscuridad de 12 por 12 hrs.)

Los animales fueron divididos en los siguientes grupos:

- Un grupo control, sin tratamiento (N=20)
- Los grupos experimentales fueron los siguientes:

a) Clorimipramina crónica (N=36):

Los animales de este grupo recibieron clorimipramina (1.25 mg/kg i.p.^a) bajo los siguientes esquemas de tratamiento: dosis única de clorimipramina (N=7); clorimipramina dos veces al día durante 2 a 5 días (N=5), 6 a 10 días (n=5), 11 a 15 días (N=5), 16 a 20 días (N=4), 21 a 25 días (N=5), 26 o más días (N=5).

b) Privación crónica de sueño (N=15):

A los animales de este grupo se les privó de sueño

^a La elección de la dosis se realizó con base en una curva dosis-respuesta de los efectos de la administración aguda de clorimipramina: 0.31, 1.25 y 2.50 mg/kg i.p., sobre la frecuencia de descarga de las células de los núcleos septales. La dosis de 1.25 mg/kg se utiliza en el tratamiento de la depresión en humanos.

simulando la terapia antidepresiva conocida como agripnia. Se impidió el sueño de los animales por un período de 24 hrs (N=4), 48 hrs (N=4), 72 hrs (N=4) o 96 hrs (N=3). Para ello, se colocó a cada uno de los animales en una jaula de acrílico (45 X 24 X 19 cms) a la que se le instaló un alambre tenso a una altura de 6 cms del piso y agua hasta un nivel ligeramente inferior al de dicho alambre. De esta manera, las ratas permanecían sobre el alambre tanto tiempo como lo requirió el experimento. En esta jaula los animales recibieron alimento y agua ad libitum. Este procedimiento para privar de sueño ha sido ensayado exitosamente por diversos grupos de investigación (Jouvet y col, 1964). En nuestro experimento no se controló el estado de vigilia/sueño por métodos de registro poligráfico.

c) **Electrochoque crónico (N=20):**

Los animales de este grupo recibieron un electrochoque diario durante 1 día (N=3), 2 días (N=5), 3 días (N=4), 4 días (N=4) ó 5 días consecutivos (N=4).

d) **Electrochoque seriado (N=5):**

A los animales de este grupo se les aplicaron tres electrochoques consecutivos en un mismo día.

Para los electrochoques se aplicaron a los animales

pulsos rectangulares (60 Hz, 1 mseg. 100 v) generados por un estimulador (Grass; S-48), a través de electrodos insertados en ambos conductos auditivos. Los pulsos se aplicaron hasta observar la extensión total de los músculos de los miembros posteriores y la presencia de convulsiones.

El registro de la descarga de las neuronas septales se obtuvo de la siguiente manera:

Los animales se inmovilizaron por medio de etilcarbamida (100 mg/100 gr ip). Se introdujo un microelectrodo metálico afilado electrolíticamente, cuya resistencia promedio fue de 1 MΩ y el tamaño de la punta fue de menos de $4\mu\text{m}^2$. El electrodo se guió con un micromanipulador hidráulico hasta llegar a los núcleos septales, tomando como referencia a la sutura bregma para la trepanación y, utilizando las siguientes coordenadas: 0 mm anteroposterior y 0.5 mm lateral (Paxinos y Watson, 1982). Las ratas se colocaron en una caja faradizada. Los registros se iniciaron 2.5 mm por debajo de la superficie de la corteza cerebral y se concluyeron a los 6.0 mm.

Las células analizadas fueron divididas en tres grupos, según la profundidad estereotáctica en que fueron registradas, tomando como referencia la superficie de la corteza cerebral.

*La medida del tamaño de la punta de los electrodos se obtuvo comparándolos con la medida de un eritrocito humano (8 μm).

La primera altura se consideró de 2.5 a 3.00 mm por debajo de la corteza cerebral y, corresponde a las células del cíngulo y cuerpo calloso. La segunda altura fue de 3.01 a 4.0 mm de profundidad, es decir células del núcleo septal laterodorsal. La tercera y última altura se consideró de 4.01 a 6.00 mm por debajo de la corteza cerebral, que corresponde principalmente al núcleo septal lateral intermedio.

La actividad neuronal fue amplificada mediante un pre-amplificador (Grass; P-15), visualizada en un osciloscopio y escuchada mediante un amplificador de audio (Radson). En un contador electrónico digital (General Radio), se midió cada segundo la frecuencia de descarga de las células registradas. En un polígrafo (Grass;7) se registró el electroencefalograma (EEG) occipital, el electrocardiograma (EKG) y la actividad unitaria de cada célula registrada. Asimismo en uno de los canales del polígrafo se conectó la salida de un generador de escaleras, que forma parte de un sistema de análisis, calibrado de forma que generaba un escalón cada vez que los potenciales de acción de las células registradas adoptaban patrones de descarga con frecuencias progresivamente crecientes, de manera semejante a los potenciales de acción presinápticos, capaces de provocar mediante sumación temporal la descarga de la motoneurona (Guzmán y cols, 1975). Al mismo

tiempo, la señal registrada se grabó en una cinta magnética para un análisis posterior computarizado (Printaform;5210) de distribución de intervalos de la descarga de las neuronas. Cada célula se registró durante 50 seg.

Al término de cada experimento, se lesionó el último sitio de registro por medio de corriente directa (estimulador Grass;S-48), para verificar la ubicación de la zona registrada. Se hizo una perfusión via cardiaca (con formaldehído al 40%) y se extrajeron los cerebros para análisis histológico (Guzmán Flores y col, 1958).

Se hicieron comparaciones de la frecuencia de descarga de las células de las tres zonas cerebrales registradas, con respecto al grupo control y a los diferentes tratamientos. En cada caso, la prueba estadística utilizada fue el análisis factorial de varianza (ANOVA) de dos vías (Walkowitz y cols., 1976).

Se elaboraron histogramas de distribución de frecuencias y de intervalos de la actividad neural, correspondientes a las siguientes condiciones: grupo control; clorimipramina aguda; clorimipramina crónica (20 días); privación de sueño durante 24 hrs; privación de sueño durante 96 hrs; electrochoque único y electrochoque crónico (5 días).

RESULTADOS :

Se registraron un total de 1138 células. De éstas, 194 pertenecieron al grupo control, 401 correspondieron al grupo clorimipramina crónica, 154 al grupo privación crónica de sueño, 270 al grupo electrochoque crónico y 119 al grupo electrochoque seriado.

Grupo clorimipramina crónica:

En la tabla 1 se consignan las frecuencias promedio de la descarga neuronal en las diferentes condiciones experimentales de este grupo. Se observa que la frecuencia promedio del total de las células septales en el grupo control fue de 2.88 ± 0.23 c/s *. En la situación aguda, la frecuencia promedio aumentó significativamente a 4.63 ± 0.42 c/s y se mantuvieron valores similares durante 2 a 15 días de tratamiento. Este aumento significativo de la frecuencia promedio se acentuó notablemente (7.17 ± 0.68 c/s) cuando el tratamiento se prolongó más de 15 días y se mantuvo con valores parecidos hasta los 40 días. Las diferencias mencionadas fueron significativas a $p < 0.001$ ($led = 1.41$)**

Se encontró una correlación ($r = 0.41$) entre la duración del tratamiento y el incremento de la frecuencia de descarga de las neuronas septales.

* media \pm error estándar

** led = diferencia mínima significativa

Las modificaciones de la frecuencia de descarga descritas y su relación con la duración del tratamiento son más evidentes en el núcleo septal laterodorsal (tabla 1). Aunque la frecuencia de descarga de las células disminuyó a medida que se descendía el microelectrodo. La frecuencia promedio en la circunvolución del cíngulo y cuerpo calloso fue de 5.77 ± 0.71 c/s, en el núcleo septal laterodorsal fue de 5.70 ± 0.40 c/s y en el núcleo septal lateral intermedio fue de 4.67 ± 0.22 c/s.

No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia promedio de las dos primeras estructuras, sin embargo la frecuencia promedio de las células registradas a la mayor profundidad difirió significativamente ($p < 0.05$; $l_{sd} = 0.94$) de las obtenidas en las dos zonas registradas a menor profundidad.

Grupo Privación crónica de sueño:

En la tabla 2 se muestran los valores promedio de la descarga neuronal en las diferentes condiciones experimentales de este grupo. Se observa que la privación de sueño durante 24 hrs aumentó significativamente la frecuencia de descarga de las células septales (4.92 ± 0.54 c/s), con respecto al grupo control (2.88 ± 0.23 c/s). Este aumento fue relativamente constante con cualquier duración del tratamiento, entre 24 a 96 hrs. La diferencia de la frecuencia de descarga neuronal

CLORIMIPRAMINA

| | c, cc, gcc | lsd | lsi | total trat |
|-----------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| CONTROL | 3.11 ± 0.63* n = 29 | 3.37 ± 0.52 n = 50 | 2.71 ± 0.28 n = 115 | 2.88 ± 0.23 n = 194 |
| AGUDO | 3.34 ± 1.06 n = 6 | 4.16 ± 2.71 n = 24 | 4.98 ± 0.60 n = 54 | 4.63 ± 0.42 n = 84 |
| 5 DIAS | 8.61 ± 2.90 n = 8 | 4.71 ± 0.70 n = 22 | 4.62 ± 0.71 n = 23 | 5.26 ± 0.62 n = 53 |
| 10 DIAS | 7.53 ± 2.80 n = 5 | 3.13 ± 0.54 n = 14 | 4.39 ± 0.58 n = 30 | 4.36 ± 0.49 n = 49 |
| 15 DIAS | 1.36 ± 0.23 n = 3 | 5.58 ± 1.87 n = 12 | 6.16 ± 0.70 n = 34 | 5.52 ± 0.68 n = 49 |
| 20 DIAS | 11.34 ± 1.73 n = 3 | 6.28 ± 0.93 n = 20 | 7.36 ± 0.95 n = 30 | 7.17 ± 0.68 n = 53 |
| 25 DIAS | 10.31 ± 1.84 n = 9 | 10.43 ± 1.43 n = 19 | 5.68 ± 0.74 n = 37 | 7.71 ± 0.12 n = 65 |
| 40 DIAS | 9.83 ± 3.97 n = 4 | 10.39 ± 1.98 n = 16 | 6.78 ± 0.97 n = 28 | 8.24 ± 0.94 n = 48 |
| TOTAL est | 5.77 ± 0.71 n = 67 | 5.70 ± 0.40 n = 177 | 4.67 ± 0.22 n = 351 | |

$F_{\text{trat}}: 7,588 = 17.71 (p < 0.001); e = 0.41$

$F_{\text{st}}: 2,593 = 3.50 (p < 0.05); e = 0.09$

*desviación ± error estándar

Tabla 1.

El tratamiento crónico con clorimipramina produce un aumento gradual y sostenido de la frecuencia de descarga, principalmente en el núcleo septal laterodorsal. El aumento fue más evidente después del día 16 de tratamiento. Abreviaturas: c,cc,gcc=cingulo y cuerpo caloso; lsd=núcleo septal laterodorsal; lsi=núcleo septal lateral intermedio.

entre el grupo control y cada uno de los grupos experimentales fue significativa ($p < 0.001$; $lsd = 1.18$), independientemente del tiempo que duró la privación de sueño.

No se encontró una correlación ($r = 0.26$) entre la duración del tratamiento y el incremento de la frecuencia de descarga de las neuronas septales.

En el cuerpo calloso y el cíngulo la frecuencia de descarga aumentó con la privación de sueño durante 24, 48 y 72 hrs y disminuyó al impedir el sueño de los animales durante 96 hrs. Sin embargo, en los núcleos septales laterodorsal y lateral intermedio la frecuencia se mantuvo constante a lo largo de todo el tratamiento.

Al igual que en el grupo tratado con clorimipramina, la frecuencia de descarga de las células registradas tendió a disminuir a medida que se descendía el electrodo. La frecuencia de las células del cuerpo calloso y circunvolución del cíngulo fue de 4.58 ± 0.44 c/s; la de las células del núcleo septal laterodorsal fue de 3.86 ± 0.37 c/s y la del núcleo septal lateral intermedio fue de 3.49 ± 0.27 c/s. Sin embargo, estas diferencias no fueron significativas (tabla 2).

PRIVACION DE SUEÑO

| | c, cc, gcc | l ad | l ai | total trat |
|-----------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| CONTROL | 3.11 ± 0.63* n = 29 | 3.37 ± 0.52 n = 50 | 2.71 ± 0.28 n = 115 | 2.88 ± 0.23 n = 194 |
| 24 hrs | 6.43 ± 1.19 n = 7 | 4.33 ± 0.72 n = 22 | 5.02 ± 0.97 n = 22 | 4.92 ± 0.54 n = 51 |
| 48 hrs | 5.22 ± 0.84 n = 14 | 3.72 ± 0.76 n = 12 | 4.66 ± 1.03 n = 21 | 4.59 ± 0.55 n = 47 |
| 72 hrs | 6.87 ± 1.07 n = 11 | 5.78 ± 1.45 n = 11 | 4.54 ± 1.13 n = 14 | 5.63 ± 0.70 n = 36 |
| 96 hrs | 3.10 ± 1.24 n = 3 | 4.78 ± 2.18 n = 6 | 5.04 ± 0.91 n = 11 | 4.67 ± 0.81 n = 20 |
| TOTAL est | 4.58 ± 0.46 n = 67 | 3.86 ± 0.37 n = 101 | 3.49 ± 0.27 n = 183 | |

$F_{trat}: 4,343 = 7.62 (p < 0.001); \epsilon = 0.26$

$F_{est}: 2,344 = 2.07 (N.S.)$

*media ± error estándar

Tabla 2.

La privación de sueño durante 24 hrs aumentó la frecuencia de descarga de las células estudiadas. Este aumento fue sostenido en los núcleos septales al aumentar el tiempo de tratamiento. En las fibras registradas la frecuencia disminuyó al privar a los animales durante 96 hrs. Las abreviaturas son iguales a las de la tabla 1.

Grupo electrochoque crónico:

En la tabla 3 se puede observar que la aplicación de un electrochoque durante uno o dos días aumentó significativamente ($p < 0.001$) la frecuencia de descarga de las células registradas (7.64 ± 0.76 y 8.62 ± 1.04 c/s respectivamente) con respecto al grupo control (2.88 ± 0.23). La aplicación del electrochoque durante 3, 4 ó 5 días produjo una disminución de la frecuencia de descarga en comparación con los días 1 y 2, aunque en estos tres últimos días los valores se mantuvieron constantes y no llegaron a ser tan bajos como los del grupo control (4.25 ± 0.53 ; 5.00 ± 0.57 y 4.35 ± 0.51 c/s respectivamente), con los que presentan diferencias significativas ($p < 0.001$; $t_{sd} = 1.46$). Se encontró una correlación ($r = 0.40$) entre el incremento de la frecuencia de descarga de las neuronas septales y el número de los electrochoques.

En el cuerpo calloso, la circunvolución del cíngulo y el núcleo septal laterodorsal las neuronas presentaron mayores frecuencias de descarga (5.05 ± 0.69 y 5.23 ± 0.45 c/s respectivamente) que en el núcleo septal lateral intermedio (4.21 ± 0.33 c/s), aunque estas diferencias no fueron significativas. Por otra parte, en el núcleo septal lateral intermedio se observó un incremento significativo al quinto día de tratamiento, comparable al observado en los primeros dos días, mientras que en las dos primeras estructuras fue evidente la disminución significativa de la frecuencia de descarga de las células en

ELECTROCHOQUE CRONICO

| | c, cc, gcc | 1 ad | 1 ml | total trat |
|-----------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| CONTROL | 3.11 ± 0.63* n = 29 | 3.37 ± 0.52 n = 50 | 2.71 ± 0.28 n = 115 | 2.88 ± 0.23 n = 194 |
| 1 DIA | 8.28 ± 1.40 n = 21 | 9.43 ± 1.35 n = 15 | 5.26 ± 0.95 n = 17 | 7.64 ± 0.76 n = 53 |
| 2 DIAS | 8.13 ± 2.45 n = 7 | 9.35 ± 1.82 n = 22 | 8.22 ± 1.48 n = 31 | 8.62 ± 1.04 n = 60 |
| 3 DIAS | 4.08 ± 1.21 n = 13 | 4.33 ± 0.74 n = 26 | 4.26 ± 0.97 n = 20 | 4.25 ± 0.53 n = 59 |
| 4 DIAS | 4.94 ± 0.72 n = 14 | 5.86 ± 1.25 n = 16 | 4.29 ± 0.91 n = 18 | 5.00 ± 0.57 n = 48 |
| 5 DIAS | 3.98 ± 0.74 n = 17 | 3.26 ± 0.71 n = 18 | 6.08 ± 1.12 n = 15 | 4.35 ± 0.51 n = 50 |
| TOTAL est | 5.05 ± 0.69 n = 101 | 5.23 ± 0.45 n = 147 | 4.21 ± 0.33 n = 216 | |

F trat: 5,458 = 18.97 (p < 0.001); s = 0.40

F est: 2,461 = 2.08 (N.S.)

**media ± error estándar*

Tabla 3.

La aplicación de un electrochoque diario aumentó la frecuencia de descarga de las células septales durante los dos primeros días. La aplicación durante más días, disminuyó la frecuencia de descarga. Las abreviaturas son iguales a las de la tabla 1.

los días tercero, cuarto y quinto.

Grupo electrochoque seriado:

Con la aplicación de tres electrochoques consecutivos (tabla 4), la frecuencia de descarga de las células septales (4.16 ± 0.51 c/s) disminuyó significativamente ($p < 0.001$; $lsd = 1.06$) con respecto al electrochoque único (7.64 ± 0.76 c/s). El primer valor mencionado fue similar al obtenido con un electrochoque diario, durante tres días (4.25 ± 0.53 c/s). Se encontró una correlación ($r = 0.40$) entre el incremento de la frecuencia de descarga de las neuronas septales y el número de electrochoques.

Al igual que con el grupo de electrochoque crónico, las fibras registradas y el núcleo septal laterodorsal presentaron frecuencias de descarga significativamente mayores (4.81 ± 0.59 y 4.54 ± 0.48 c/s respectivamente) que en el núcleo septal lateral intermedio (3.42 ± 0.30 c/s). En las dos primeras estructuras fue evidente el aumento en la frecuencia de descarga con un solo electrochoque y la disminución con tres electrochoques seriados. Sin embargo, en el núcleo septal lateral intermedio no hubo diferencias entre la aplicación de uno o tres electrochoques. Las diferencias fueron significativas para el núcleo septal lateral intermedio, comparadas con las fibras y el núcleo septal laterodorsal a $p < 0.05$ ($lsd = 1.15$) (tabla 4).

ELECTROCHOQUE SERIADO

| | c, cc, gcc | 1 sd | 1 al | total trat |
|-------------|------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|
| CONTROL | 3.11 ± 0.63* n = 29 | 3.37 ± 0.52 n = 50 | 2.71 ± 0.28 n = 115 | 2.88 ± 0.23 n = 194 |
| TEC UNICO | 8.28 ± 1.40 n = 21 | 9.43 ± 1.35 n = 15 | 5.26 ± 0.95 n = 17 | 7.64 ± 0.76 n = 53 |
| TEC SERIADO | 3.68 ± 0.71 n = 21 | 4.39 ± 0.72 n = 23 | 5.29 ± 1.14 n = 22 | 4.16 ± 0.51 n = 66 |
| TOTAL est | 4.81 ± 0.59 n = 71 | 4.54 ± 0.48 n = 88 | 3.42 ± 0.30 n = 154 | |

$F_{trat}: 2,310 = 31.11 (p < 0.001); e = 0.40$

$F_{est}: 2,310 = 3.39 (p < 0.05); e = 0.10$

* media ± error estándar

Tabla 4.

La aplicación de un solo electrochoque aumentó la frecuencia de descarga de las células septales. Sin embargo, la aplicación de tres electrochoques consecutivos disminuyó la frecuencia de descarga. Las abreviaturas son iguales a las de la tabla 1.

Histogramas de distribución de frecuencias y de intervalos:

En el grupo control hubo un gran porcentaje (35%) de células cuya frecuencia fue menor a 1 c/s, es decir, que se encontraron silentes por periodos mayores a 1 seg y casi no presentaron frecuencias de descarga mayores a 5 c/s (fig 1, control).

La clorimipramina administrada de manera aguda redujo la proporción de frecuencias de descarga menores a 1 c/s, aunque casi no se observaron frecuencias mayores a 10 c/s. Sin embargo, cuando se aplicó la clorimipramina crónicamente (20 días) las frecuencias se dispersaron a lo largo de toda la abscisa (fig 1, clorimipramina).

Los histogramas de la privación de sueño por 24 y por 96 hrs se asemejan a los de la clorimipramina aguda, es decir, aunque se redujeron las proporciones de frecuencias de descarga menores a 1 c/s con respecto al grupo control, no se observaron frecuencias mayores a 10 c/s (fig 1, privación de sueño).

Con el electrochoque único, la moda se observó alrededor de los 10 c/s y hubo células que tuvieron una frecuencia de descarga más alta. Con el electrochoque crónico (5 días) ocurrió un desplazamiento del histograma hacia la izquierda

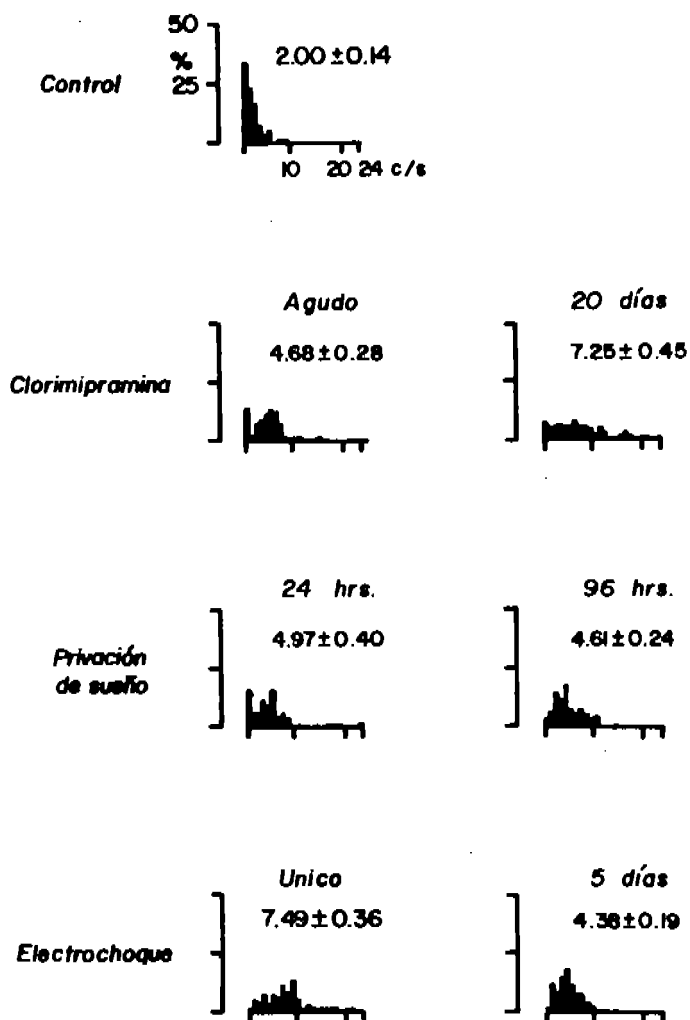


Fig 1.
 Análisis de histogramas de distribución de frecuencias. Nótese un desplazamiento de los histogramas de distribución de frecuencias hacia la derecha con el electrochoque único y con la clorimipramina crónica. Este desplazamiento fue menor con clorimipramina aguda, electrochoque consecutivo y privación de sueño.

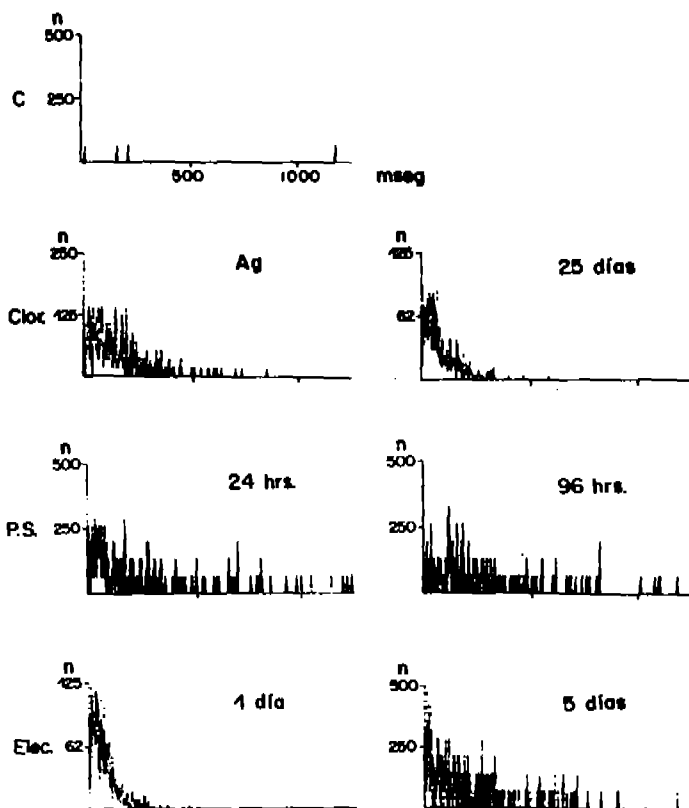


Fig 2.

Las terapias antidepresivas produjeron un aumento del número de intervalos cortos de tiempo, correspondientes a descargas en forma de ráfagas. Este cambio fue más claro después del tratamiento de 25 días de cloripramina (clor) y de un electrochoque (Elec). El fenómeno se hizo menos evidente con la privación de sueño y con la aplicación de más de dos electrochoques.

de manera semejante al de la clorimipramina aguda (fig 1, electrochoque).

Estos fenómenos observados en cuanto a la distribución de frecuencias de descarga de las células septales bajo las diferentes condiciones, fueron coincidentes con un aumento en la presentación de intervalos cortos de tiempo (ver fig 2).

Análisis con el modelo electrónico de motoneurona:

Todos los tratamientos provocaron descargas septales en forma de ráfagas, puestas en evidencia a través del registro poligráfico resultante del proceso de la actividad neural, mediante el modelo electrónico de motoneurona descrito anteriormente.

Con el tratamiento agudo de clorimipramina, con la privación de sueño independientemente del tiempo de tratamiento y con el electrochoque crónico, apareció un mayor número de patrones de descarga progresivamente crecientes que en el grupo control. Este fenómeno se hizo más evidente con el tratamiento crónico de clorimipramina y con el electrochoque único (fig 3).

Análisis histológico:

Se hicieron cortes coronales de los cerebros perfundidos de los animales, para observar la marca del electrodo de

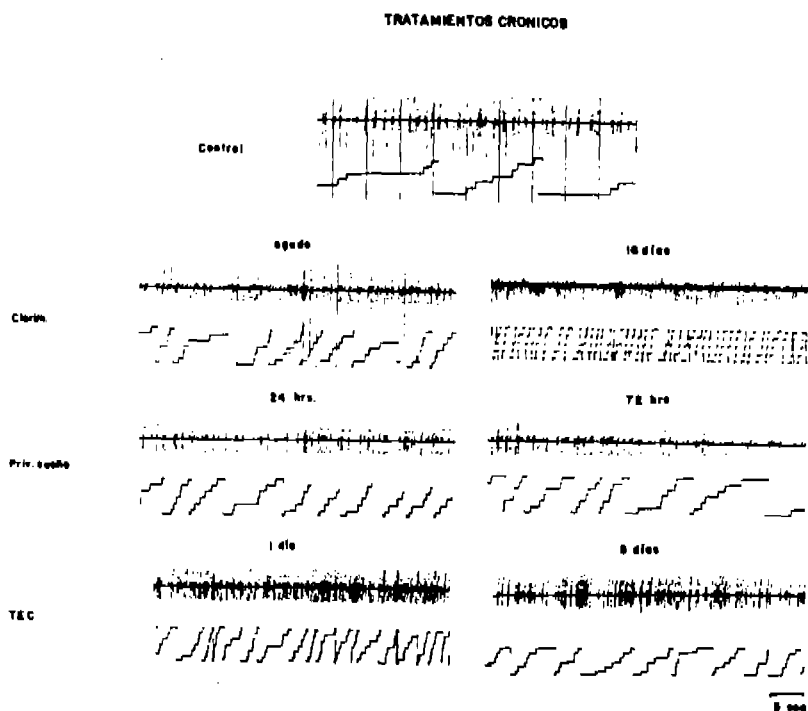


Fig 3.

El tratamiento con las diversas terapias antidepresivas produce un patrón de descarga en ráfagas de frecuencias progresivamente crecientes. Este fenómeno se hizo más evidente con clorisispramina crónica y con electrochoque único. En la parte superior de cada trazo se encuentra el registro unitario extracelular y en la inferior, el modelo electrónico de motoneurona. Cada escalón corresponde a tres descargas de la célula registrada con intervalos cada vez más reducidos.

registro. De esta manera, se siguió la trayectoria de los electrodos desde el punto donde se inició el registro hasta el punto en que se terminó. En general, el registro abarcó el cuerpo calloso, el núcleo septal laterodorsal, el núcleo septal lateral intermedio y el núcleo septal fimbrialis (fig 4).

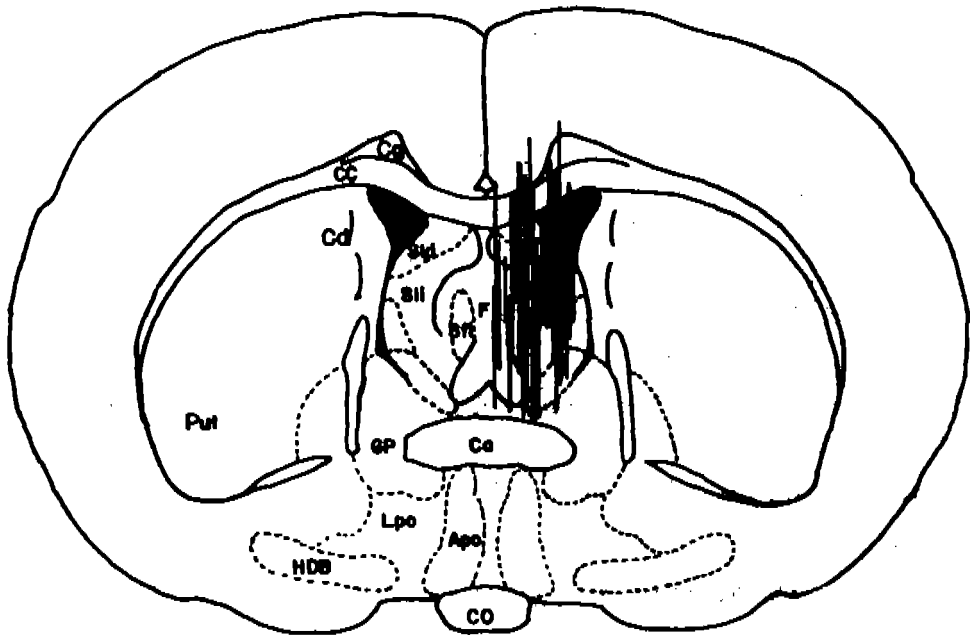


Fig 4.

Esquema de un corte transversal del cerebro de rata. Las líneas verticales indican la trayectoria de cada electrodo de registro. Abrev: lsd=núcleo septal laterodorsal; sfi=núcleo septal fimbrialis; ali=núcleo septal intermedio; cc=cuerpo calloso; cg=cíngulo.

DISCUSION

El hallazgo más importante de este trabajo es que la administración de diferentes terapias antidepresivas, sean o no farmacológicas, producen un aumento de la frecuencia de descarga de las células de los núcleos septales de la rata sana paralizada con etilcarbamida. Podría pensarse que esta substancia, que tiene efecto anticolinérgico esté interactuando con los efectos producidos por los tratamientos antidepresivos, pero deberá tomarse en cuenta que todos los resultados fueron comparados con un grupo control, que salvo la aplicación de clorimipramina, privación de sueño o electrochoque recibieron el mismo manejo de anestesia y cirugía.

La administración aguda de clorimipramina produjo un aumento de la frecuencia de descarga del área septal. Este mismo efecto se observó durante el tratamiento crónico y, el mayor incremento de la frecuencia de descarga septal se obtuvo a partir del día 16 de tratamiento. En la práctica clínica se ha reportado que precisamente después de la segunda semana de tratamiento empiezan a observarse los efectos terapéuticos de este fármaco (Baldessarini, 1986 entre otros.)

Esta coincidencia en el tiempo en que se logran los efectos terapéuticos y el mayor efecto sobre la frecuencia de descarga del área septal, sugiere que los núcleos septales pueden estar jugando un papel importante en el mecanismo de acción de este compuesto. Asimismo subraya la importancia de establecer los efectos comunes a diferentes terapias antidepresivas y de correlacionar las latencias de sus efectos máximos sobre la frecuencia de descarga de las células septales con el tiempo que tardan en producir sus beneficios terapéuticos en la práctica clínica.

Así, Vogel (1983) menciona que se requieren de dos a tres semanas de privación de sueño REM para observar una mejoría en los pacientes deprimidos. Sin embargo, otros autores (Fahdrich 1981; Roy-Byrne y cols., 1986 entre otros) señalan que con solo una noche de privación total de sueño es suficiente para que se presente la mejoría clínica.

Los resultados obtenidos en esta tesis coinciden con lo observado por los últimos autores, ya que la privación de sueño durante 24 hrs fue suficiente para que aumentara en forma significativa la frecuencia de descarga de las células septales y, al prolongar el periodo de privación de sueño no se observaron más cambios significativos. Sin embargo, no se puede concluir si el efecto observado se debió a la privación

de sueño REM o de sueño total, debido a que no se registró el electroencefalograma de los animales estudiados, aunque por el método utilizado para obtener la privación de sueño, se podría asumir que la privación de sueño REM fue la causa del fenómeno descrito (Jouvet y col, 1964).

Por otra parte, la mayoría de los reportes señalan que para aminorar la depresión son necesarios varios electrochoques (Rich, 1984 entre otros). Estos hallazgos no parecen estar relacionados con los resultados aquí presentados, ya que el aumento de la frecuencia de descarga de las células septales llegó a su máximo nivel después de uno o dos electrochoques y, al repetir su aplicación mayor número de veces, ocurrió el efecto contrario, esto es, hubo una disminución significativa de la frecuencia de descarga de dichas células. Sin embargo, existe un estudio clínico, en donde se reporta el caso de un paciente que mejoró dramáticamente de la depresión con solo recibir un electrochoque (Keisling, 1984); Asimismo Rich y Black (1985) estudiaron a 39 pacientes sometidos a repetidos electrochoques y demostraron que el primero tiene mayor efecto antidepressivo que los electrochoques subsecuentes (evaluado con la escala de Hamilton). Por otra parte, Chiodo y Antelman (1980) sugieren que no es necesario el tratamiento a base de electrochoques repetidos para obtener efectos terapéuticos.

Estas diferencias en cuanto a la latencia de aparición de los efectos máximos en las tres terapias estudiadas; fueron más evidentes en el núcleo septal laterodorsal. El hecho de que los efectos sean más notables en el este núcleo, puede estar en relación con la observación de Garder y Malmo (1969), quienes encontraron que existen ciertas variaciones en el área septal en cuanto a su susceptibilidad al fenómeno de autoestimulación. La región laterodorsal es, precisamente, en donde se presenta este fenómeno; mientras que en la región medioventral, la estimulación eléctrica produce principalmente reacciones aversivas.

El incremento de la frecuencia de descarga del núcleo septal laterodorsal producido por las terapias antidepresivas, implica una modificación del estado funcional de esta región, así como de otras neuronas conectadas con este núcleo. En esta situación, los intervalos de las descargas neurales septales son progresivamente más reducidos, lo que aumenta la posibilidad de que los patrones de descarga reúnan las características que se requieren para provocar el fenómeno de sumación temporal, capaz de activar a otras neuronas conectadas con las células septales. En el presente estudio, el análisis de los patrones de descarga de las células septales mediante el dispositivo electrónico, que simula las características de la descarga de la motoneurona, sustenta esta probabilidad ya que la ocurrencia

de patrones de descarga capaces de activar a la motoneurona se incrementó significativamente con los tratamientos empleados, particularmente con la administración crónica de clorimipramina durante 16 días y con el electrochoque único (Guzmán y cols, 1975).

Las áreas septales están conectadas con la amígdala del lóbulo temporal por medio de la estria terminal y, en un sentido funcional, aquéllas dos estructuras parecen desempeñar papeles antagónicos. La estimulación septal aplicada antes de la estimulación de la amígdala, puede prevenir las conductas agresivas integradas por esta última estructura (King y Meyer, 1958). Además, se ha reportado que las lesiones de la amígdala producen una reducción en el número de contactos sociales de los animales, mientras que las lesiones septales producen el fenómeno opuesto (Jonason y Enloe 1971).

Por otra parte, Horovitz y cols (1965, 1966) sugirieron que la amígdala normalmente ejerce funciones inhibitorias sobre otras estructuras cerebrales y que, la exageración de dicha actividad inhibitoria podría dar lugar a fenómenos de depresión, por lo que la acción de los antidepresivos podría explicarse mediante la atenuación de dicha actividad amigdalina. Los hallazgos de Furgieule y cols (1963, 1964) apoyan las sugerencias anteriores, ya que la lesión

amigdalina produce una reducción de la actividad locomotriz, la cual se ve acentuada con la administración crónica de un antidepresivo, al mismo tiempo que se inhibió la irritabilidad provocada por una lesión septal.

De esta manera, podría pensarse que cualquiera de los tratamientos antidepresivos estudiados, produce una inhibición de las neuronas amigdalinas, dando lugar así a un proceso de desinhibición septal. Con respecto a esto, existen resultados preliminares que indican que la sola lesión bilateral de la amígdala da lugar a un aumento de la frecuencia de descarga de las células de las áreas septales (Marván y col, 1985).

Los resultados presentados en este trabajo, permiten iniciar el análisis experimental de la cadena de estructuras nerviosas que participan en el mecanismo de acción de las terapias antidepresivas, aun cuando tienen varias limitaciones. En primer término, para abordar el estudio de los fenómenos asociados a la depresión, se requieren modelos experimentales adecuados en los animales de laboratorio, ya que por razones obvias, frecuentemente no puede recurrirse al mejor modelo de depresión que es el paciente deprimido y, en el cual los fármacos antidepresivos parecen actuar de manera diferente a los sujetos sanos (Baldessarini, 1982). En el momento actual no se cuenta con modelos confiables de depresión en animales

de experimentación, ya que por definición en la depresión existe un sentimiento continuo de depreciación y minusvalía, cuyo reporte es verbal y no puede obtenerse en animales de laboratorio y en consecuencia, la presencia de depresión en modelos animales tendría que ser inferida a partir de otras expresiones del funcionamiento del sistema nervioso central. A este respecto es importante señalar que un aspecto tan relevante, como es la búsqueda y caracterización de nuevos fármacos antidepresivos, se basa en la analogía de sus efectos farmacológicos con los de otros antidepresivos conocidos, sobre diversos aspectos del funcionamiento del sistema nervioso central en animales de laboratorio sanos. En estos estudios no se toma en consideración algún tipo de fenómeno que pudiera ser equivalente a alguno de los aspectos fisiopatológicos de la depresión (Rodríguez y col, 1971).

Los resultados obtenidos en esta tesis, permiten concluir que distintas terapias antidepresivas tienen un modo común de acción en el núcleo septal laterodorsal de la rata y, que los fenómenos inducidos por dichas terapias tienen una temporalidad que coincide con el tiempo en que se manifiestan los efectos benéficos de las mismas terapias antidepresivas en el humano. Asimismo sugieren la importancia de esta estructura límbica en el mecanismo de acción de los tratamientos antidepresivos y, posiblemente en la fisiopatología de la depresión.

APENDICE I .

ASPECTOS CLINICOS DE LA DEPRESION.

1.1. ANTECEDENTES HISTORICOS.

El cuadro patológico que actualmente se conoce como depresion, fue descrito desde la época grecorromana con el nombre de melancolia:

Hipócrates (S IV AC) trató de aplicar la teoría humoral para explicar algunos de los transtornos del organismo. Postuló que había cuatro humores corporales: sangre, bilis negra, bilis amarilla y flema y que el exceso de ciertos humores, es decir, el desequilibrio del temperamento es la causa de manifestaciones psicopatológicas. La melancolia era producida por el exceso de bilis negra (atrabilis). Este exceso podía tener dos consecuencias según su localización: "Cuando el miedo y la tristeza persisten largo tiempo, se trata de un estado melancólico. Los melancólicos se vuelven generalmente epilépticos y los epilépticos, melancólicos. De estos dos estados lo que determina la preferencia en algunos es la dirección que toma la enfermedad: si se conduce hacia el cuerpo, es la epilepsia; sobre la inteligencia, la melancolia" (Pichot, 1979).

Aristóteles (S I AC) postulaba que todas las enfermedades psíquicas se ligaban al cuerpo. Mencionaba que si la bilis es negra y fría, produce vértigo y aprehensión; si es caliente, al contento y a la alegría (Pichot, 1979).

Celsus y Aretéo de Cappadioca (S I DC) ya hablaban de la manía y de la melancolía como problemas médicos. Celsus comenta: "algunas formas de locura no ven más allá de la tristeza".

Galeno (S II DC) postuló que la enfermedad mental es siempre un trastorno de los espíritus animales localizados en el cerebro. La melancolía puede tener tres causas: a) se puede tratar de una afección en la cual el humor melancólico se localiza en el encéfalo b) se puede tratar de una afección en la que la atrabilis se difunde en todo el organismo y alcanza, pero no exclusivamente, al cerebro c) se puede tratar de una afección a nivel de los órganos digestivos y, alcanza secundariamente al encéfalo por exhalaciones y vapores (Pichot, 1979).

Después de Galeno y con la caída del Imperio Romano, la medicina sufrió un retroceso, ya que cualquier sintomatología se consideraba como un castigo divino y se imploraba a los santos, para recuperar la salud perdida. Se consideraba que

los enfermos mentales estaban poseidos por el demonio o por hechiceros (Barquín, 1980). No fué sino hasta fines del siglo XIV cuando en las universidades se popularizó el estudio de la anatomía y de la fisiología.

Para los habitantes precolombianos, la depresión era una enfermedad del corazón (yollotl), pues ahí confluían los centros anímicos. El "corazón blanco", era el resultado de la alegría y, el "corazón triste", de la melancolía. En esa época se reconocían dos tipos de depresión: la "tlahuilolocoyotl" o agitada y la "xolopiyotl" o retardada (López, 1984).

Robert Burton (S XVII) publicó el libro "Anatomía de la melancolía", lo que facilitó la identificación de los estados depresivos (Calderón, 1985).

Philippe Pinel (Principios del S XIX) indicó que el pensamiento de los melancólicos estaba concentrado en un objeto (obsesivamente) y que, la memoria y la asociación de ideas estaban perturbadas, pudiendo en ocasiones inducir al suicidio. En esa misma época Haslam (1809) describió el cuadro sindrónico depresivo: "Los que se encuentran bajo la influencia de pasiones depresivas, pueden tener diferentes tipos de síntomas: semblante ansioso y con aspecto sombrío;

poco dispuestos a hablar; se aíslan recluyéndose en lugares oscuros o permanecen en cama la mayor parte del tiempo... Después se vuelven miedosos y conciben miles de fantasías... Con frecuencia se desesperan y tratan de terminar con su existencia" (Calderón, 1985).

Krapelin (1896): Englobó en dos categorías principales varios síndromes: enfermedades maniaco-depresivas y demencia precoz (esquizofrenia). El primer síndrome incluía todos los padecimientos graves de la afectividad (manía y melancolía), con o sin un patrón intermitente de periodos de excitación alternados con periodos de depresión.

La gran cantidad de enfermos con cuadros sintomatológicos no incluidos en los cuadros psicóticos o neuróticos, motivaron a los expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) a establecer un nuevo grupo en la IX Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades llamado "Trastorno depresivo no clasificado en otra parte" (1979).

Como puede observarse, la preocupación del hombre por el problema de la depresión data desde tiempos muy antiguos. De esta manera, siempre ha existido una constante preocupación por el tratamiento de este padecimiento. La cronología de las terapias antidepresivas puede resumirse como sigue:

Homero (en la Iliada y en la Odisea) menciona un medicamento (nepenthes), una hierba egipcia "...que amortigua los dolores y los reprime de los mordiscos de la bilis negra." (Calderón, 1985).

En el siglo XVI del México prehispánico, Martín de la Cruz (1552) escribió acerca del tratamiento de la depresión: "Remedio para la sangre negra: cocimiento de hierbas y un jugo obtenido de flores de buen olor. Ha de andar en lugar sombreado y se ha de abstener del trato carnal, beberá muy moderadamente el pulque.... Dedíquese a cosas alegres..." (Calderón, 1985).

Agustín Farfán (1592) escribió: "El primer aviso que doy a los melancólicos es que cuando se acostaran de noche, tomen una cucharada de vinagre, porque deshace los humores melancólicos y consume los humos que de ellos se levantan y suben a la cabeza .." (Trabulsee, 1983).

En el siglo XVIII se usó la hidroterapia y la flebotomía (Calderón, 1985).

Meduna (1938) inició la terapia convulsiva con el empleo del pentilenetetrazol (metrazol) (Calderón, 1985).

1.2. CUADRO CLINICO.

La depresión es un tono afectivo de tristeza debido a una pérdida y, es tal vez la afección de que más se quejan los pacientes psiquiátricos. La depresión puede variar desde un abatimiento ligero o sentimiento de indiferencia, hasta una desesperación en grado extremo.

Es necesario distinguir entre duelo y depresión. El duelo incluye tres periodos: a) Desesperación: es un estado de choque emocional con diversa sintomatología. La realidad de la pérdida puede no ser aceptada e incluso puede ser negada durante los primeros momentos. b) Depresión: se caracteriza por tristeza, desinterés, incapacidad de amar e inhibición psicomotriz. c) Adaptación: el individuo empieza a darse cuenta de la realidad y a fijarse nuevos objetivos. El duelo se limita en duración y rara vez produce un trastorno grave en las actividades habituales o desprecio de la persona hacia sí misma; no produce pensamientos suicidas. Cualquier variación de este cuadro, en cuanto a duración o intensidad de los síntomas, se considera patológica. (Kolb, 1978; Calderón, 1985).

En general, los síntomas del cuadro depresivo se pueden dividir en cuatro grupos:

| SINTOMA ----- | MANIFESTACIONES ----- |
|-------------------------------|---|
| I) TRASTORNOS AFECTIVOS: | |
| Indiferencia afectiva | Disminución o pérdida de intereses. |
| Tristeza | Con o sin tendencia al llanto. |
| Inseguridad | Dificultad para tomar decisiones. |
| Pesimismo | Enfoque derrotista, da origen a una dependencia. |
| Miedo | Específico o indiferenciado, en ocasiones absurdo. |
| Ansiedad | Más intensa en la mañana. |
| Irritabilidad | Agresividad que da origen a diversos problemas. |
| II) TRASTORNOS INTELECTUALES: | |
| Sensopercepción disminuida | Mala captación de estímulos. |
| Trastornos de la memoria | Dificultad para la evocación. |
| Disminución de la atención | Mala fijación de los hechos de la vida cotidiana. |
| Disminución de la comprensión | Dificultad de comunicación. |
| Ideas de culpa o fracaso | Autodevaluación. Incapacidad de enfrentamiento. |
| Pensamiento obsesivo | Ideas o recuerdos repetitivos, molestos. |
| III) TRASTORNOS CONDUCTUALES: | |
| Actividad disminuida | Descuido de sus obligaciones y de su aseo personal. |
| Productividad disminuida | Mal rendimiento en el trabajo. |

| | |
|--|--|
| Impulsos suicidas | Ideas o intentos de privarse la vida. |
| Impulso a la ingestión de alcohol y otras drogas | Tendencia a beber o a utilizar drogas como un mecanismo de escape a la ansiedad. |

IV) TRASTORNOS SOMATICOS:

| | |
|-----------------------------|--|
| Trastornos en el sueño | Insomnio o hipersomnía. Dormir inquieto. |
| Trastornos en el apetito | Anorexia o hambre compulsiva. |
| Disminución de la libido | Debilitamiento o desaparición del deseo sexual. |
| Cefaléa tensional | Afecta más a los músculos de la nuca y a los temporales. |
| Trastornos digestivos | Dipepsia, aerofagia, meteorismo, náuseas etc. |
| Trastornos cardiovasculares | Trastornos del ritmo cardiaco, disnea suspirosa, etc. |

(Calderón, 1985).

El comienzo del cuadro clínico puede ser súbito y estar aparentemente relacionado con algún problema serio. A este tipo de cuadro se le llama **depresión reactiva**. En ocasiones, el comienzo del cuadro es insidioso, sin motivo aparente que lo justifique. A este cuadro se le llama **depresión endógena**.

1.3. CLASIFICACION.

En el DAM-III (Pichot, 1984), la clasificación de los trastornos afectivos difiere de otras clasificaciones que se basan en distinciones dicotómicas, como neurótico versus

psicótico o, endógeno versus reactivo.

En esta clasificación, los trastornos afectivos se dividen en: -trastornos afectivos mayores (en los que hay un síndrome afectivo completo), -otros trastornos afectivos específicos (con un síndrome afectivo parcial de al menos dos años de duración) y, -trastornos afectivos atípicos (categoría que incluye aquellos trastornos afectivos que no pueden clasificarse en alguna de las dos subclases específicas).

I. Trastornos afectivos mayores:

- Trastornos bipolares:

a) Trastorno bipolar mixto: Es el cuadro sintomatológico completo de los episodios depresivos y maníacos entremezclados o, alternando en pocos días. Los síntomas depresivos predominan durante el día.

b) Trastorno bipolar maníaco: Episodio maníaco actual.

c) Trastorno bipolar depresivo: El episodio actual es un episodio depresivo mayor, pero han ocurrido periodos de manía.

- Depresión mayor:

a) Estado de ánimo disfórico o pérdida de interés o placer en todas o casi todas las actividades o pasatiempos habituales. El estado de ánimo disfórico se caracteriza

por: depresión, tristeza, melancolía, desesperanza, apatía, falta de iniciativa e irritabilidad.

b) Existen cuatro de los siguientes síntomas durante dos semanas consecutivas: cambio de apetito, cambio del hábito del sueño, cambio de actividad psicomotora, disminución de la libido o cambio de interés, fatiga, sentimientos inapropiados, enlentecimiento del pensamiento, ideación suicida.

c) Cuando no está presente el síndrome afectivo (antes de desarrollarse o después de haber remitido), no hay preocupación por ideas delirantes ni alucinaciones incongruentes referentes al estado de ánimo.

d) No hay sobreañadida una esquizofrenia, ni un trastorno esquizofreniforme, ni un trastorno paranoide.

e) Todo ello, no es debido a ningún otro estado mental.

II. Otros trastornos afectivos específicos:

- Trastorno ciclotímico: Alteración crónica y cíclica del estado de ánimo. Existen numerosos periodos con algunos síntomas característicos, tanto del síndrome depresivo, como maniaco (mínimo dos años). Puede haber periodos de algunos meses de remisión. No hay síntomas psicóticos (ideas delirantes o alucinaciones). Se inicia en la edad adulta. El deterioro es poco marcado. Es más frecuente en mujeres.

- Trastorno distímico (o neurosis depresiva): Alteración crónica del estado de ánimo hacia la depresión.

La duración mínima es de dos años en el adulto y, en los niños y adolescentes es de un año. El síndrome depresivo no ocurre con la suficiente gravedad y duración como para cumplir los criterios de un episodio depresivo mayor. No hay síntomas psicóticos. Existen factores predisponentes (rasgos de personalidad). Es más frecuente en mujeres.

III. Trastornos afectivos atípicos:

- **Trastorno bipolar atípico:** Síntomas maníacos que no pueden ser clasificados como trastorno bipolar ni como trastorno ciclotímico. Pueden ser episodios hipomaniacos de corta duración (bipolar II).

- **Depresión atípica:** Episodio breve de depresión que por su sintomatología no puede clasificarse como depresión mayor.

APENDICE II.**SISTEMA LIBICO Y AREAS SEPTALES:**

Los sustratos anatómicos que subyacen a las emociones residen en el sistema límbico, llamado también "cerebro visceral" por su clara influencia sobre las funciones viscerales por medio del sistema nervioso autónomo (SNA).

Funcionalmente, el sistema límbico está asociado con los aspectos emocionales de la conducta relacionados con la autopreservación del organismo y está influenciado por todos los sistemas sensoriales, incluidos los exteroceptivos e interoceptivos.

La principal salida para su actividad son las vías que parten del hipotálamo al tallo cerebral y a la médula espinal (en su mayor parte a través del SNA) y a la glándula hipófisis.

El término de sistema límbico se deriva del concepto de lóbulo límbico descrito por el anatomista Broca en 1878. Este nombre se utilizó para designar a una parte de la corteza de las regiones medial y basal del hemisferio, localizada en el "limbo" del mismo, que rodea la parte rostral del tallo cerebral, diencefalo y comisuras interhemisféricas. Está formado por la circunvolución del cíngulo (localizada

dorsalmente al cuerpo caloso), la circunvolución del hipocampo (en el lóbulo temporal) y la corteza retrosplenial (una ambas circunvoluciones por detrás del cuerpo caloso).

El término "sistema límbico" es menos preciso. La interpretación más general incluye las estructuras antes mencionadas junto con el giro dentado, el cuerpo amigdalino, el área septal, el hipotálamo, los núcleos anteriores del tálamo y los núcleos habenuares del epitálamo. Los grandes tractos de axones mielinizados que interconectan estas regiones (fórnix, fascículo mamilotalámico, estria terminal y estria medular del tálamo) son también partes de este sistema.

En 1937 Papez propuso una teoría para explicar la integración de la emoción, dando origen a múltiples estudios sobre la base morfofuncional de los estados emocionales. Así, Papez propuso un circuito reverberante entre algunas regiones límbicas de la siguiente manera:

El hipocampo proyecta al cuerpo mamilar (hipotálamo) por medio del fórnix y el cuerpo mamilar proyecta al núcleo anterior del tálamo a través del haz mamilotalámico. Del núcleo anterior del tálamo se proyectan impulsos a la corteza del cíngulo, del cual parten fibras que por el fascículo del

cíngulo llegan al hipocampo.

Al hipotálamo (cuerpo mamilar) llega información sensorial de los receptores periféricos, así como también recibe impulsos a través del haz medial del cerebro anterior (haz prosencefálico).

Los mecanismos emocionales son integrados en la formación hipocámpica, la cuál recibe fibras de la corteza cerebral y transmite impulsos al cuerpo mamilar. Así, los procesos de regulación visceral y expresión emocional que ocurren en el hipotálamo, se relacionan con los fenómenos "psíquicos" que resultan de la actividad cortical, a nivel de los cuerpos mamilares, que transfieren esta información a la corteza del cíngulo por medio del núcleo anterior del tálamo.

En consecuencia, Papez postuló que el cíngulo es la región receptiva para la experiencia de la emoción, como resultado de los impulsos que llegan del hipotálamo.

Finalmente, Papez menciona que los impulsos sensoriales que llegan al tálamo se dividen en tres vías: -una que llega al cuerpo estriado (por medio de la cápsula interna) y es la responsable del movimiento; -otra que va a la corteza lateral del hemisferio y es la responsable del "pensamiento"; la última llega a la corteza medial (a través del subtálamo,

cuerpo mamilar y núcleo anterior del tálamo) y es la corriente de afectividad.

La teoría de Papez se ha revisado y se han modificado algunos de sus planteamientos debido a observaciones clínicas y evidencias experimentales posteriores. De esta manera es como se han agregado diversas estructuras (algunas de ellas mencionadas anteriormente) al llamado sistema límbico, lo que lo ha hecho un sistema sumamente complejo, ya que todas sus estructuras están interconectadas.

La complejidad neuroanatómica del sistema límbico puede esquematizarse de la siguiente manera: 1) las vías dentro del lóbulo límbico y sus estaciones nucleares inmediatas, incluyendo la formación del hipocampo, el cuerpo amigdalino y el área septal; 2) las vías que interconectan este complejo con el diencefalo y, que incluyen el epitálamo (núcleos habenuares), el tálamo (núcleos anterior, dorsomedial e intralaminares) y el hipotálamo; 3) las vías que interconectan el diencefalo con el tegmento mesencefálico, los núcleos del rafé y el núcleo interpeduncular. Las ramificaciones de entrada y salida de estos circuitos aumentan su complejidad.

El aporte de impulsos hacia el circuito de Papez procede principalmente de la neocorteza; los impulsos de salida llegan principalmente a la neocorteza y también a las partes de la formación reticular que controlan indirectamente al SNA. La vía descendente más extensa es el fascículo mamilotegmental, que se forma de ramas colaterales de los axones del fascículo mamilotalámico. Estas fibras terminan en los núcleos del rafé de la formación reticular mesencefálica.

El grupo basolateral de los núcleos de la amígdala tienen conexiones recíprocas con las áreas neocorticales. Los impulsos de salida son llevados principalmente por la estria terminal al área septal y a la parte anterior del hipotálamo. El área septal envía fibras a los núcleos habenuares por medio de la estria medular del tálamo. De allí, se proyectan a través del fascículo retroreflejo al núcleo interpeduncular y la vía continúa a través de la formación reticular a los núcleos autónomos. Las fibras hipotálamo espinales directas incluyen otra vía por medio de la cual el sistema puede ejercer su acción en neuronas autónomas preganglionares.

El área septal está conectada también con los niveles bajos del SNC a través del haz prosencefálico medial, que contiene fibras ascendentes y descendentes que interconectan

al área septal, hipotálamo y núcleos del raqué de la formación reticular mesencefálica.

Se ha considerado que la corteza prefrontal puede ser la representación cortical mayor del sistema límbico. Esta corteza tiene conexiones recíprocas múltiples con muchas estructuras centrales del sistema límbico y el hipotálamo. Funcionalmente, la corteza prefrontal puede ser un eslabón importante entre otras regiones de la corteza cerebral y el sistema límbico; se cree que este encadenamiento actúa como un canal a través del cual la corteza prefrontal registra y modula mecanismos límbicos y, por lo tanto ejerce influencia sobre los estados afectivos y motivacionales del organismo.

Áreas septales:

En los mamíferos no primates el área septal se encuentra por debajo de la porción anterior del cuerpo calloso y está rodeada por delante por el rudimento hipocámpico anterior y por atrás por la comisura del hipocampo. En los primates se encuentra por delante de la comisura anterior en la base del cerebro.

En la región septal se distinguen principalmente dos regiones nucleares: a) el núcleo septal medial, que está unido con el área parolfatoria, que es una extensión del tubérculo

olfatorio; b) el núcleo septal lateral, cuya cabeza empieza por debajo de la rodilla del cuerpo caloso y se extiende hacia atrás a todo lo largo del área septal. Caudalmente, el núcleo septal medial se vuelve cada vez más pequeño y finalmente se junta con el núcleo septal lateral.

Algunos autores, consideran como componentes de la región septal al núcleo de la cama de la estria terminal, al núcleo accumbens septi (que rodea la parte anterior de la comisura anterior) y, al núcleo de la banda diagonal de Broca (que está por debajo de la corteza del tubérculo olfatorio).

El área septal lateral ventral se proyecta a la habénula lateral y a la sustancia gris central del cerebro medio, mientras que las células de las regiones más posteriores distribuyen fibras a la habénula medial. Estas proyecciones se establecen a través de la estria medular. Sin embargo, no todas las fibras terminan en la habénula; algunas llegan a la sustancia gris central del tegmento y algunas continúan al colículo superior. Otras fibras del área septal acaban en el colículo inferior.

El área septal está interconectada con: tálamo medio, núcleos intralaminares del tálamo, núcleo anteroventral del tálamo, núcleo basolateral de la amígdala (por medio de la

estria terminal), corteza del cíngulo y corteza orbitofrontal, hipotálamo (a través del haz prosencefálico medial) e hipocampo.

Efectos producidos por las lesiones septales:

Brady y Nauta (1953) encontraron que las lesiones del área septal en roedores producen un profundo abatimiento del "umbral de la ira". Los animales presentan signos de extrema agitación emocional si alguien se aproxima a su jaula. Este aumento de la agresividad y la hiperemocionalidad se conocen como síndrome septal y desaparece usualmente después de dos a cuatro semanas. Después de que se abate el síndrome septal, los roedores con lesiones septales reaccionan exageradamente a algunos cambios medio ambientales.

Por otra parte, si se lesiona la amígdala del lóbulo temporal después de una lesión septal, se extingue inmediatamente la conducta agresiva (King y Myers, 1958).

Ha habido muchos intentos de definir la relación existente entre regiones particulares del área septal con el síndrome septal. Turner (1970) sugirió que el núcleo accumbens septi y en particular la estria terminal (tracto amígdalo-septo-hipotalámico) está más involucrado con la

producción del síndrome septal que los núcleos septales en sí. Estos resultados están en contraste con los de Harrison (1957) que no encontró ninguna diferencia estructural o funcional en el área septal en cuanto a la respuesta de furia.

Efectos producidos por la estimulación eléctrica del Área septal:

Olds y Milner (1954-1962) implantaron electrodos en diferentes estructuras cerebrales en ratas que podían autoestimularse presionando una palanca, con lo que hacían pasar una corriente eléctrica a los electrodos. Notaron, de acuerdo con la frecuencia de la autoestimulación, que existen sitios que producen respuestas gratificantes al ser estimulados. A estas zonas se les ha llamado "centros de placer". Observaron también que en otros sitios la autoestimulación se evitaba, por lo que dedujeron que se trataba de zonas que dan lugar a respuestas aversivas. A estas zonas se les ha llamado "centros de castigo". En otras áreas, la autoestimulación no provocó ninguno de los efectos anteriores y se consideran como neutras.

La mayoría de los investigadores están de acuerdo en que el haz medial del cerebro anterior (haz proencefálico medial) es la región en que más se presenta el fenómeno de

autoestimulación. Este haz consta de un sistema difuso de fibras cerca de la base del cerebro, que corren desde el telencéfalo anterior hasta el tegmento ventral. Lleva fibras tanto ascendentes como descendentes y comunica el hipocampo (a través de relevos en el área septal), con diversos grupos hipotalámicos y con sistemas motores y sensoriales tegmentales. Otros centros de placer se han localizado en: la región septal, corteza límbica, neocorteza, ganglios basales, hipocampo, cuerpo amigdalino, algunas regiones talámicas e hipotálamo (especialmente la región lateral). Por otra parte, los centros de castigo se han localizado en el tegmento mesencefálico, algunas zonas talámicas y sustancia gris central del mesencéfalo.

Aunque en los estudios iniciales realizados por Olds y Milner (1954), la región septal parecía ser la de mayor valor recompensante, este hecho se ha discutido mucho. Garder y Malmo (1969) localizaron sitios en la región ventromedial del Área septal que producen reacciones aversivas con la estimulación eléctrica, mientras que las regiones dorsal y lateral producen efectos de placer o reforzamiento.

BIBLIOGRAFIA

1. Aghajanian, F. K., Graham, A. W., and Sheard, N. H. Serotonin containing neurons in the brain: depression of firing by monoaminoxidase inhibitors. *Science* 169: 100-1102, 1970.
2. Alcalá, V., Marván, M. L., and Contreras, C. M. Acción de la inyección aguda y crónica de clorimipramina en la rata. En: (Ed.), XXVIII Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas., Puebla, Pue., 1985.
3. Avery, D., and Winokur, G. Suicide, attempted suicide, and relapse rates depression. *Arch. Gen. Psychiat.* 35: 749-753, 1978.
4. Baldessarini, R. J. Las drogas y el tratamiento de las enfermedades psiquiátricas. En: A. Goodman, L. S. Goodman and A. Gilman (Eds.), *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Medica Panamericana, Mexico, 1982. pp. 394-448.
5. Baldessarini, R. J. *Las bases biológicas de la depresión y su tratamiento*., La Prensa Medica Mexicana, Mexico, 1986.
6. Barquín, M. *Historia de la medicina. Su problemática actual*., Librería de Medicina, Mexico, 1980.
7. Barr, M. L., and Kierman, J. A. *El sistema nervioso humano*., Harla, Mexico, 1986, pp. 285-292.
8. Bloom, F. E., Rogers, J., Schulman, J. A., Schultz, J., and Siggins, G. R. Receptor plasticity inferential changes after chronic treatment with lithium, desmethylimipramine, or ethanol detected by electrophysiological correlates. En: E. Usdin, W. E. Bunney and J. M. Davis (Eds.), *Neuroreceptors. Basic and clinical aspects*. John Wiley & Sons., 1981. pp. 37-54.
9. Brady, J. V., and Nauta, W. J. Subcortical mechanisms in emotional behavior: affective changes following septal forebrain lesions in the albino rat. *J. Comp. Physio. Psychol.* 46: 339-346, 1953.
10. Bramwell, G. J. Effect of imipramine in unit activity in midbrain raphe of rats. *Brit. J. Pharmacol.* 44: 345-346, 1972.

11. Calderon, N. G. *Depresion. Causas, manifestaciones y tratamiento.*, Trillas, Mexico, 1985.
12. Campillo, C., and Caraveo, J. *Epidemiologia de la depresion.* Salud Mental 2: 40-44, 1979.
13. Carlson, N. R. *Fisiologia de la Conducta.*, C.E.C.S.A., Mexico, 1982, pp. 540-542.
14. Charney, D. S., Menkes, D. B., and Heninger, G. R. *Receptor sensitivity and the mechanism of action of antidepressant treatment.* Arch. Gen. Psychiat. 38: 1160-1180, 1981.
15. Chiodo, L. A., and Antelman, S. M. *Electroconvulsive shock: progressive dopamine autoreceptor subsensitivity independent of repeated treatment.* Science 210: 799-801, 1980.
16. Cohen, H., Edelman, A., Bowen, R., and Dement, W. C. *Sleep and self-stimulation in the rat.* Sleep Res. 1: 158-, 1972.
17. Crane, G. E. *Uso de los antidepressores que inhiben la monoaminoxidasa.* En: W. G. Clark and J. Del Giudice (Eds.), *Psicofarmacologia.* La Prensa Medica Mexicana, Mexico, 1975. pp. 314-323.
18. Crews, F. T., and Smith, C. B. *Presynaptic alpha-receptor subsensitivity after long-term antidepressant treatment.* Science 202: 322-324, 1978.
19. Davidson, J., McLeod, M., Law-Yone, B., and Linnoila, M. A. *A comparison of electroconvulsive therapy and combined phenelzine-amitriptyline in refractory depression.* Arch. Gen. Psychiat. 35: 639, 1978.
20. De La Fuente, J. R. *Los nuevos antidepressivos.* Salud Mental 4: 31-33, 1981.
21. Dement, W. C. *Recent studies on the biological rate of rapid eye movement-sleep.* Amer. J. Psychiat. 122: 404-408, 1965.
22. Diaz, J. L. *Biologia de la Esquizofrenia: Estado actual y perspectivas del Conocimiento.* Rev. Invest. Clin. (Mex.) 38: 89-110, 1986.

23. Electroconvulsive therapy. *Lancet* 2: 593-594,1977.
24. Fahndrich, E. Effects of sleep deprivation on depressed patients of different nosological groups. *Psychiat. Res.* 5: 277-285,1981.
25. Fuller, R. W. Enhancement of monoaminergic neurotransmission by antidepressant drugs. En: S. Enna, J. B. Malick and E. Richelson (Eds.), *Antidepressants: neurochemical, behavioral and clinical perspectives*. Raven Press, New York, 1981. pp. 1-12.
26. Furgiuele, A. R., Aumente, M. H., and Horovitz, Z. P. Acute and chronic effects of imipramine and its desmethyl analog in normal rats and in rats with lesions in the amygdala of septal area. *Fed. Proc.* 22: 569,1963.
27. Furgiuele, A. R., Aumente, M. H., Horovitz, Z. P., Eczen, E. M., and Murloy, M. I. Acute and chronic effects of imipramine and desipramine in normal rats and in rats with lesioned amygdala. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 151: 170-179,1964.
28. Garder, L., and Malmo, R. B. Effects of low-level septal stimulation on escape: significance for limbic-midbrain interaction in pain. *J. Comp. Physio. Psychol.* 68: 65-73,1969.
29. Gershon, S., and Newton, R. Lack of anticholinergic side effects with a new antidepressant -trazodone. *J. Clin. Psychiat.* 41: 100-104,1980.
30. Gillin, J. C., Wyatt, R. J., and Fram, D. The relationship between changes in REM sleep and clinical improvement in depressed patients treated with amitryptiline. *Psychopharmacol.* 59: 267-272,1978.
31. Glassman, A. The newer antidepressant drugs and their cardiovascular effects. *Psychopharmacol. Bull.* 20: 272-279,1984.
32. Guzman-Flores, C., Alcaraz, M., and Fernandez-Guardiola, A. A rapid procedure to localize electrodes in experimental neurophysiology. *Bol. Inst. Estud. Med. Biol.* 16: 29-31,1958.
33. Guzman-Flores, C., Garcia-Castells, E., and Alcaraz, M. An electronic model of nervous activity. *Bol. Estud. Med. Biol. (Mex.)* 28: 411-419,1975.

34. Harrison, J. M., and Lyon, M. The role of the septal nuclei component of the fornix in the behavior of the rat. *J. Comp. Neurol.* 108: 121-137, 1957.
35. Horovitz, Z. P. Psychoactive drugs and limbic system of the brain. *Psychosomatics* 6: 281-286, 1965.
36. Horovitz, Z. P. Relationship of the amygdala to the mechanism of action of two types of antidepressants (thiathenone and imipramine). *Rev. Advanc. Biol. Psychol.* 8: 21-31, 1966.
37. Issacson, R. L. The limbic system., Plenum Press, USA, 1976, pp. 45-55; 133-139.
38. Jonason, K. R., and Enloe, L. J. Alterations in social behavior following septal and amygdaloid lesions in the rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 75: 286-301, 1971.
39. Jouvot, D., Vimont, P., Delorme, F., and Jouvot, M. Etude de la privation selective de la phase paradoxale de sommeil chez le chat. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* 158: 756-759, 1964.
40. Keisling, R. Successful treatment of an unidentified patient with one ECT. *Am. J. Psychiat.* 141: 148, 1984.
41. King, F. A., and Myers, R. M. Effects of amygdaloid lesions upon septal hyperemotionality in the rat. *Science* 128: 655-656, 1958.
42. Klein, D. F. Endogenomorphic depression. *Arch. Gen. Psychiat.* 31: 447-454, 1974.
43. Kolb, L. C. *Psiquiatria clinica moderna.*, La Prensa Medica Mexicana, Mexico, 1978, pp. 435-471.
44. Kramer, H., and Sping, G. A reassessment of tricyclics and ECT in depression. *Dis. Nerv. Syst.* 38: 641-643, 1977.
45. Kupfer, D. J., Foster, F. G., Coble, P., McPort, R. J., and Ulrich, R. F. The application of EEG sleep for the differential diagnosis of affective disorders. *Am. J. Psychiat.* 135: 69-74, 1978.

46. Kupfer, D. J., Spiker, D. G., and Coble, P. A. Sleep and treatment prediction in endogenous depression. *Am. J. Psychiat.* 138: 429-434, 1981.
47. Lobel, B., and Hirschfeld, R. M. A. Depression. What we know., DHHS Publication, NIMH, EUA, 1984, p. 65.
48. Lopez-Austin, A. *Cuerpo humano e Ideologia: Las concepciones de los antiguos mexicanos.* UNAM, Mexico, 1984, pp. 197-251.
49. Lopez Antunez, L. *Anatomia funcional del sistema nervioso.* Limusa, Mexico, 1979, pp. 591-616.
50. Lydiard, B. R., Pottash, A. L. C., and Gold, S. M. Speed of onset of action of the new antidepressants. *Psychopharmacol. Bull.* 20: 258-271, 1984.
51. Marshall, E. F., and Campbell, F. C. A preliminary analysis of biochemical data obtained during a double-blind trial of phenelzin. *Excerpta Medica (Neuropsychopharmacol)* : 757, 1975.
52. Marvan, M. L., Alcala, V., and Contreras, C. M. Interaccion de la inyeccion aguda de clorimipramina con la lesion amigdalina en la rata. En: (Ed.), XXVIII Congreso Nacional de Ciencias Fisiologicas., Puebla, Pue., 1985.
53. Marvan, M. L., Alcala, V., Mexicano, G., and Contreras, C. M. Efectos de la aplicacion cronica de tres terapias antidepressivas sobre los nucleos septales de la rata. En: (Ed.), XXIX Congreso Nacional de Ciencias Fisiologicas., Guanajuato, Gto., 1986.
54. McCarley, R. W. REM sleep and depression: common neurobiological control mechanisms. *Am. J. Psychiat.* 139: 565-570, 1982.
55. Miller, A. L., Faber, R. A., and Hatch, J. P. Factors affecting amnesia, seizure, duration, and efficacy in ECT. *Am. J. Psychiat.* 142: 692-696, 1985.
56. Murphy, D. L. New contributions from basic science to understanding the effects of monoaminoxidase inhibiting antidepressants. *J. Clin. Psychiat.* 47: 37-43, 1984.

57. Noback, C. h. R., and Damarest, R. J. Sistema nervioso humano. Fundamentos de neurobiologia.,Mc Graw-Hill,Mexico,1980, pp. 329-337.
58. Nyback, H. V., Walter, J. R.,and Aghajanian, G. K. Trycyclic antidepressant: effects on the firing rate of brain noradrenergic neurons. Eur. J. Pharmacol. 32: 302-312,1975.
59. Olds, J.,and Milner, P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. J. Comp. Physio. Psychol. 47: 419-427,1954.
60. Paxinos, G.,and Watson, C. The rat brain in stereotaxic coordinates.,Academic Press,New York,1982.
61. Pichot, P. Hipocrates, Aristoteles, Galeno y la psiquiatria antigua. Salud Mental 2: 21-27,1979.
62. Pichot, P. Manual Diagnostico y Estadistico de los Transtornos Mentales: DSM III. American Psychiatric Association.,Masson, Mexico,1984, pp. 215-235.
63. Price, L. H.,and Charney, D. S. Receptor sensitivity in depression. Psychiat. Letter 4: 71-76,1986.
64. Quitkin, F., Rifkin, A.,and Klein, D. F. Monoamino oxidase inhibitors. A review of antidepressants effectiveness. Arch. Gen Psychiat. 36: 749-760,1979.
65. Riblet, L. A.,and Taylor, D. P. Pharmacology and neurochemistry of trazodone. J. Clin. Psychopharmacol. Suppl. 1: 17-22,1981.
66. Rich, C. h. L. Recovery from depression after one ECT. Am. J. Psychiat. 141: 1010-1011,1984.
67. Rich, C. h. L.,and Black, N. A. The efficiency of ECT: II. Correlation of specific treatment variables to response rate in unilateral ECT. Psychiat. Research 16: 147-154,1985.
68. Richelson, E. The newer antidepressant;structures, pharmacokinetic,pharmacodynamics and proposed mechanisms of action. Psychopharmacol. Bull. 20: 213-223,1984.

69. Rodriguez, R., Vera-Trueba, J., Pardo, E. G., Cervantes, M., and Siggins, G. R. Validation experimental del uso terapeutico de la quipazina. *Neurol. Neuroc. Psiqu. (Mex)* 12: 127-135,1971.
70. Roy-Byrne, P. P., Uhde, T. W., and Post, R. M. Effects of one night's sleep deprivation on mood and behavior in panic disorder. *Arch. Gen. Psychiat.* 43: 895-899,1986.
71. Schildkraut, J. J. Estado actual de la hipotesis catecolaminergica de los transtornos afectivos. En: M. A. Lipton, A. DiMascio and K. F. Killam (Eds.), *Psicofarmacologia. A los treinta anos de progreso.* Edic. Revolucionaria, Cuba, 1982. pp. 1327-1337.
72. Schildkraut, J. J., and Kety, S. S. Biogenic amines and emotion. *Science* 156: 21-30,1967.
73. Sheard, M. H., Zolovick, A., and Aghajanian, G. K. Raphe neurons: effect of tricyclic antidepressant drugs. *Brain Research* 43: 690-694,1972.
74. Squire, L. R., Slater, P. C., and Miller, P. L. Retrograde amnesia and bilateral electroconvulsive therapy. *Arch. Gen. Psychiat.* 38: 89-95,1981.
75. Steiner, S. S., and Ellam, S. J. Relation between REM sleep and intracranial self-stimulation. *Science* 177: 1122-1124,1972.
76. Svenssen, T. H., and Uedin, T. Feedback inhibition of brain noradrenaline neurons by tricyclic antidepressants: alpha - receptor mediation. *Science* 202: 1089-1091,1978.
77. Trabulse, E. *Historia de la Ciencia en Mexico. Siglo XVI.*, Conacyt/Fondo de Cultura Economi, Mexico, 1983, pp. 222-226.
78. Turner, B. H. Neural structures involved in the rage syndrome of the rat. *J. Comp. Physio. Psychol.* 71: 103-113,1970.
79. Uriarte, V. *Psicofarmacologia.*, Trillas, Mexico, 1985, pp. 29-81.
80. Valdes, M., Tobana, A., Flores, T., and Massana, J. *Medicina Psicomatica. Bases Psicologicas y Fisiologicas.*, Trillas, Mexico, 1983, pp. 95-126.

81. Van Riezen, H., and Vander Burg, W. J. The pharmacology of mianserin (Org.GB94) leviron, a really different antidepressant. *Acta Psychiat. Belg.* 78: 756-769,1978.
82. Vanden Burg, W. R., and Vanden Hoofdakker, H. Total sleep deprivation on endogenous depression. *Arch. Gen. Psychiat.* 32: 1121-1125,1975.
83. Vogel, G. Evidence for REM sleep deprivation as the mechanism of action of antidepressant drugs. *Progr. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiat.* 7: 343-349,1983.
84. Vogel, G., McAbee, R., Barker, K., and Thurmond, A. Endogenous depression improvement and REM pressure. *Arch. Gen. Psychiat.* 34: 96-97,1977.
85. Welkowitz, J., Ewen, R. B., and Cohen, J. *Introductory statistics for the behavioral sciences.*, Academic Press, New York, 1976, pp. 208-241.
86. Zermeno, T. La depresion: modelos clinico-experimentales y su manejo terapeutico. *Consejo Nacional para la Ensenanza e Investigacion en Psicologia* 8: 107-134,1982.