

01963
122

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE PSICOLOGIA



EFFECTO DE LA ADMINISTRACION AGUDA Y DE LA
ASOCIACION DE DIVERSOS TRATAMIENTOS ANTIDEPRESIVOS
SOBRE LA ACTIVIDAD UNITARIA DEL AREA SEPTAL DE LA RATA

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MAESTRA EN PSICOBIOLOGIA
P R E S E N T A
VERONICA MA. DEL CONSUELO ALCALA HERRERA

SINODALES :

- Dr. Carlos M. Contreras (Asesor)
- M. en C. Miguel Cervantes
- M. en C. Matilde Valencia
- Dr. Víctor Uriarte B.
- Dr. Victor Colotla

MEXICO, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

ABRIL 88



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

Resumen.....	1
Introducción.....	2
Terapias Farmacológicas.....	2
Inhibidores de la monosminoxidasa....	2
Antidepresivos triciclicos.....	3
Nuevos antidepresivos atipicos.....	5
Teoria bioquimica de la depresion....	6
Terapias No Farmacológicas	
Privación de Sueño.....	9
Terapia Electroconvulsiva.....	12
Tratamientos Asociados.....	16
Justificación e Hipótesis.....	20
Material y Método.....	25
Sujetos.....	25
Procedimiento.....	27
Intervención Quirúrgica.....	29
Registro Unitario.....	30
Análisis de Datos.....	31
Resultados.....	33
Análisis de la curva dosis-respuesta.....	33
Etapa I.	
Análisis de la frecuencia de descarga de los tratamientos agudos.....	37
Resultados del efecto total de los tratamientos.....	37
Resultados por profundidades.....	40
Resultado de la interacción de los tratamientos con las diferentes profundidades registradas.....	41
Etapa II	
Análisis de la frecuencia de descarga de los tratamientos asociados.....	44
Análisis por profundidades.....	46
Discusión y Conclusiones.....	47
Apéndices	
A.1. La depresion. conceptos históricos.....	55

A.2. Concepto actual de la depresión.....	74
A.3. Sistema Limbico.....	81
A.4. Vías anatómicas relacionadas con los neurotransmisores.....	84
A.5. El Área Septal.....	92

RESUMEN

Se desconoce el mecanismo de acción de los diversos tratamientos antidepressivos tanto de tipo farmacológico como no farmacológico, no obstante que son ampliamente utilizados en la clínica. Como tal, ha sido propuesto un proceso plástico neural en el cual los receptores de células catecolaminérgicas y serotoninérgicas de algunas porciones del cerebro (rafaé, locus coeruleus, cerebelo) se encuentran afectados. Se ha observado que la inyección aguda de antidepressivos tricíclicos produce una inhibición del disparo de dichas células. Sin embargo, no se tiene evidencia de fenómenos de facilitación del disparo neuronal en esas o en otras estructuras.

En el presente estudio se reporta los efectos de la administración aguda de tres tratamientos farmacológicos: trazodona, hidrazina, clorimipramina y dos no farmacológicos: privación de sueño y electrochoque, en la descarga neuronal del área septal de la rata. Así como también el efecto de la asociación de dos de estos tratamientos. En una primera parte, se obtuvo el registro unitario extracelular de un grupo control y cinco experimentales. En los grupos experimentales, se administró una dosis de: 1.25 mg/Kg de clorimipramina; 1.40 mg/Kg de trazodona; 1.60 mg/kg de hidrazina; de un electrochoque; y de 24 hrs de privación de sueño. En una segunda parte, se obtuvo el registro unitario extracelular de un grupo control y de seis experimentales. En los cuales fueron aplicados dos tratamientos en forma secuencial: electrochoque y privación de sueño, privación de sueño y electrochoque; privación de sueño y clorimipramina, clorimipramina y privación de sueño; electrochoque y clorimipramina, clorimipramina y electrochoque. En la primera etapa todos los tratamientos aumentaron la frecuencia de descarga. El grupo electrochoque y el grupo trazodona, tratamientos que han sido reportados como los más efectivos en la práctica clínica, fueron los que tuvieron mayor capacidad para provocar dicho efecto y en especial en el núcleo septal laterodorsal. En la segunda etapa, en cada una de las asociaciones se mantuvo el efecto del primer tratamiento administrado, la administración subsecuente del segundo tratamiento no produjo ningún efecto sobre la frecuencia de descarga.

En conclusión, la aplicación aguda de cualquiera de los tratamientos farmacológicos o no farmacológicos provoca un efecto común, esto es, el incremento de la frecuencia de descarga en especial en el núcleo septal laterodorsal. La asociación de los tratamientos en forma secuencial no produjo potenciación o suma de efectos.

INTRODUCCION

La depresión es un problema que se conoce desde hace siglos (ver apéndice 1) y que ha sido motivo de diversos enfoques. A continuación se revisarán los aspectos sobresalientes que se conocen sobre los recursos terapéuticos empleados en la depresión.

Fué hasta el presente siglo, que se comenzaron a emplear métodos terapéuticos contra la depresión eficaces como el electrochoque, la privación de sueño y, particularmente los tratamientos de tipo farmacológico. También ha sido muy útil la caracterización de las depresiones mediante el uso de manuales basados en tablas de incidencia de la sintomatología presente en el paciente deprimido (ver apéndice 2).

TERAPIAS FARMACOLOGICAS.

Inhibidores de la Monoaminooxidasa. (IMAOs)

A mediados de este siglo fué reportada la eficacia de la isoniacida y su derivado la iproniacida en el tratamiento de la depresión. Poco después se descubrió su mecanismo de

acción, del cual proviene su nombre, debido a que son eficaces inhibidores de la monoaminoxidasa, enzima que degrada la noradrenalina (NA), la dopamina (DA) y la serotonina (5-HT). Con esta evidencia los investigadores llegaron a la conclusión de que el aumento de la concentración y de la actividad de los neurotransmisores involucrados (NA, DA, 5-HT), tenía relación con el efecto antidepresor y por lo consiguiente se planteó la hipótesis de que alguna disfunción metabólica de esos neurotransmisores en el sistema nervioso central estuviese relacionada con la etiología de la depresión.

Se han descubierto fármacos que son inhibidores selectivos de la MAO tipo A o de la tipo B. Por ejemplo, la clorgilina inhibe la MAO tipo A y el deprenil inactiva la MAO tipo B (Richelson, 1984).

Antidepresivos Tricíclicos o Heterocíclicos Típicos. (ADT)

La imipramina, descubierta por Kuhn en 1958, fué sintetizada con el objeto de emplearla como sedante, droga antiparkinsonica, analgésica y antihistaminica. Una vez que fueron comprobadas sus propiedades antidepresoras empezaron a ser utilizadas ampliamente. Más adelante se sintetizaron una serie de derivados de la imipramina, a los que se les

denominó antidepressivos tricíclicos. El mecanismo de acción de los ADT se establece por inhibición de la recaptura de noradrenalina (NA) y serotonina (5-HT), de esta manera se eleva la concentración de dichas monoaminas en el espacio sináptico. A pesar de que el bloqueo de la recaptura es casi inmediato y la vida media de los ADT es de 17 a 30 hrs (Richelson, 1984), es necesario esperar de 2 a 3 semanas para observar los beneficios en el estado de ánimo del paciente. La causa del retardo en el efecto terapéutico está poco esclarecido. (Richelson, 1984; Uriarte, 1985; Appleton, 1967; Angst y cols., 1970). No se ha encontrado ninguna correlación entre la medida de la concentración plasmática de los ADT y el adecuado efecto terapéutico o la aceleración del mismo.

El surgimiento de nuevas hipótesis sobre el mecanismo de acción de los antidepressivos tricíclicos, se debe a los experimentos realizados con la aplicación crónica de estas drogas. Axelrod (1961) postula que al aumentar la cantidad de NA en el espacio sináptico, durante varios días produce una desensibilización de los adrenerreceptores alfa 2 presinápticos (Price y cols., 1986) y una sensibilización de los alfa 1 posinápticos. También han encontrado (Carstens y cols., 1986) una desensibilización o una disminución del número de receptores beta adrenérgicos.

Nuevos Antidepresivos Atípicos. (NAA)

Los antidepresivos atípicos son de reciente síntesis. Reciben ese nombre por poseer una estructura química diferente a los antidepresivos ya conocidos, IMAOs y tricíclicos. Entre estos medicamentos se reconocen a la trazodona, a la mianserina, al alprozalam y a la nomifensina, entre otros.

Sus efectos clínicos han sido muy discutidos. Hasta ahora, no se ha demostrado que sean más eficaces que los otros antidepresivos en el manejo de la depresión grave o leve. Los NAA tienen como características importantes y ventajosas, que reducen el tiempo requerido para observar el efecto antidepresivo y, que los efectos indeseables son menores. Por lo que ha sido empleados ampliamente en geriatría o cuando existen otras enfermedades además del padecimiento psiquiátrico (Uriarte, 1985; Richelson, 1984).

Existe una gran controversia sobre el mecanismo de acción de los NAA. En el caso de la Trazodona, Riblet y cols., (1981) y Baldessari, (1986) reportan que esta sustancia tiene la propiedad de bloquear la recaptura de serotonina y por lo tanto, sus efectos son selectivos a este sistema. En cambio, Glassman (1984) reporta que aplicada en

forma crónica altera a los receptores de la 5-HT y la NA. Para Richelson (1984), la trazodona es pésimo bloqueador de la recaptura de NA; poco afin a los receptores histaminicos y muscarinicos; y posee una adecuada afinidad a los receptores adrenérgicos alfa-1 y alfa-2 de la corteza frontal de humanos. La eficacia de la trazodona en la depresión es mayor que la de la imipramina. Además se ha comprobado que los pacientes responden adecuadamente al tratamiento prolongado (3 años) (Fabre y Feighner, 1983, Asberg y cols. 1986).

En la actualidad los avances en psicofarmacología han propuesto nuevas teorías sobre el mecanismo de acción de los fármacos antidepresivos tomando en cuenta vías anatómicas bien definidas en las que es posible identificar neurotransmisores (ver apéndice 4).

Teoría bioquímica de la depresión.

Schildkraut en 1965, propuso una teoría bioquímica sobre la depresión y la manía, en la cual describió la existencia de fallas en el sustrato metabólico de los neurotransmisores centrales. Planteó que en la depresión hay una deficiencia en la función de los neurotransmisores a nivel de los adrenerorreceptores centrales. Mientras que para

la manía, la función de los neurotransmisores sobre los receptores se encuentra aumentada. Las evidencias que hicieron surgir esta hipótesis fueron varias. En primer término, la aparición de una depresión provocada por la aplicación de fármacos. En particular con la aplicación de reserpina. Los pacientes hipertensos a los cuales se les administraba reserpina, presentaban síntomas que no podían ser diferenciados de aquellos observados en los pacientes depresivos. Otra evidencia a favor de la teoría de Schildkraut, fué basada en que la sedación presente por la aplicación de reserpina, estaba relacionada con la disminución de los niveles de catecolaminas y serotonina. Que es causada por la depleción de las vesículas y que provoca la inactivación de dichos neurotransmisores.

El descubrimiento del mecanismo de acción de los IMAOs y los ADT (elevación de la concentración de catecolaminas y de serotonina), sugería que existía una deficiencia de monoaminas en los pacientes deprimidos. Con esta base se llegaron a señalar los requisitos que debían de cubrir aquellos compuestos con vías a ser utilizados como antidepresivos.

Por otra parte, la evidencia en contra de la teoría original empezó a surgir. Mendels y Frazer (1974)

observaron que al administrar reserpina solo un 10 % de los pacientes desarrollan un síndrome de "pseudo-depresión", caracterizado por una tranquilidad excesiva con disminución de la actividad psicomotora. Agregan estos autores, que ningún paciente presentó conducta suicida, ni llanto, ni tristeza. Posiblemente, solo en aquellos sujetos sensibles a la depresión, se manifiesten una mayor cantidad de síntomas depresivos.

Además, la cocaína y la anfetamina, también producen la elevación de los niveles de catecolaminas en el espacio sináptico y no son drogas antidepresoras. Por el contrario, los NAA, son sustancias han sido descritas como los antidepresivos más efectivos, poseen un mecanismo de acción diferente a la de los antidepresivos ya conocidos. Como ya se describió anteriormente, es bien conocido que los antidepresivos de cualquier tipo, requieren de un tiempo más o menos prolongado para producir sus efectos beneficios. Lo cual indicaba el estudio del efecto de la administración crónica del fármaco, los experimentos realizados demostraron que exista una desensibilización de los receptores adrenérgicos alfa 2 (presinápticos) y una aumento de la sensibilidad de los receptores alfa 1 (posinápticos) (Axelrod 1961), dicho efecto solo fué demostrado con ADI. La evidencia en contra provocó que las hipótesis hasta ese

momento propuesta cayera en desuso. En otras palabras, si bien es claro que los IMAOs y los antidepresivos tricíclicos establecen su mecanismo de acción mediante un aumento en la función catecolaminérgica, esta acción no es compartida por otros fármacos que también tienen acción antidepresiva. Además otros compuestos que no son antidepresivos inciden en la función catecolaminérgica. Por ello, es que se puede concluir que en la fisiopatología de la depresión confluyen numerosos factores, entre los que la función catecolaminérgica es solo una parte.

TERAPIAS NO FARMACOLOGICAS.

Privación de Sueño

La privación de sueño ha sido utilizada como tratamiento antidepresivo por dos razones. En primer lugar, los sistemas adrenérgicos y serotoninérgico, que han sido propuestos como responsables del control del ciclo sueño-vigilia, se consideran también involucrados en los trastornos afectivos. En segundo lugar, por que ha sido descrito que los antidepresivos bloquean el sueño de movimientos oculares rápidos (SMOR).

Morgagne y Stern (1974), sugirieron que es posible que exista una relación homeostática entre el SMOR y la concentración de catecolaminas en el sistema nervioso central. Concluyeron, que la supresión del SMOR, aumenta el nivel de catecolaminas.

Ya se mencionó que la reserpina es una sustancia capaz de disminuir la concentración de las monoaminas y que para algunos autores produce un estado de depresión. Además tiene la propiedad de aumentar el SMOR en el hombre y en el mono. Dement (1965), encontró que la inyección de reserpina aumenta el SMOR y que los antidepresivos, ya sea los inhibidores de la monoaminooxidasa o los tricíclicos, producen una supresión sostenida del SMOR, en la que no se detectan evidencias del desarrollo de tolerancia farmacológica y se mantiene durante varios meses. A nivel sináptico se ha encontrado que al privar de sueño a las ratas, disminuye la sensibilidad de los receptores de las catecolaminas (Wuirs-Justice y cols., 1981).

Con respecto a los estudios en humanos, existe evidencia en la cual la privación de SMOR en humanos deprimidos no produce efectos colaterales ni perjudiciales sobre la personalidad del individuo (Dement, 1965). Vogel y cols (1977) hicieron un estudio en el cual privaban de SMOR

a pacientes deprimidos y encontraron una notable mejoría. Los enfermos con depresión neurótica respondieron en menor proporción que los pacientes con depresión endógena. En otro estudio (Vogel y cols.,1975) demostraron, que los pacientes deprimidos que no responden al tratamiento con privación de SMOR, tampoco lo hacen a los fármacos antidepresivos, como la imipramina. También, se ha encontrado que con la aplicación de la terapia electroconvulsiva, existe una disminución de SMOR.

Otros autores (Bhanji, 1975; Fahndrich, 1981) han encontrado que los pacientes con depresión endógena y psicótica responden mejor al tratamiento de privación de sueño que los enfermos con depresión neurótica. Además, reportaron que si se permitía dormir durante dos noches consecutivas al deprimido endógeno, caía de nuevo en la depresión. En animales de laboratorio encontraron que al suprimir el SMOR se observa una disminución en el umbral convulsivo y en la excitabilidad cerebral, además aumenta la actividad psicomotriz.

A pesar de que existen todas estas evidencias a favor de una influencia de los sistemas noradrenérgicos y serotoninérgicos sobre el control del ciclo sueño-vigilia y la depresión, no todos los resultados apoyan esta hipótesis.

La aplicación de alfa-metil paratirosina, sustancia que bloquea la síntesis de NA (Lanamori, 1980), no produce ningún cambio conductual que se asemeje a un estado depresivo. En animales, su administración en animales provoca sedación y decremento de la actividad espontánea sin suprimir el sueño MOR (Bunney, 1982).

En los estudios en los cuales se ha registrado la actividad unitaria extracelular durante el sueño, ha sido reportado que las células del Locus Coeruleus descargan a frecuencias rápidas en vigilia, lento en el sueño de ondas lentas y muy silentes en el sueño de movimientos oculares rápidos (Hobson y cols., 1975). Por otra parte Niback y cols (1975), encontró que las células del Locus Coeruleus descargaban a bajas frecuencias con la administración de antidepresivos. Lo que no ha sido considerado es si existe alguna relación los datos antes expuestos.

Terapia Electroconvulsiva. (TEC)

La terapia electroconvulsiva ha sido empleada desde 1938 por Cerletti (Angst y cols., 1970). La mayoría de los autores coinciden en considerar a este tratamiento como el más efectivo en la depresión severa. Con el descubrimiento de los psicofármacos en la década de los 50's, el empleo del

electrochoque ha disminuido considerablemente, pero no desaparecido, ya que se cree es superior en algunos casos a los antidepressivos tricíclicos. Este tipo de terapia ha sido relegada por ser agresiva para el paciente, a pesar de emplearse relajantes musculares o barbitúricos que ayudan a su mejor aplicación. el electrochoque ha sido poco aceptado por una inadecuada divulgación de su uso, sin embargo se sabe que es el tratamiento indicado cuando la depresión es severa, esto es cuando se encuentran tendencias suicidas o bien los fármacos antidepressivos no funcionan (Weiner, 1981, Grahame-Smith, y cols.; 1978, Kramer y Spring, 1977).

La forma común de aplicar la TEC, es colocando los electrodos bilateralmente en las zonas temporales anteriores o unilateralmente en el lóbulo temporo-occipital. Se ha descrito que provocando una crisis convulsiva clónico-tónica generalizada es suficiente para obtener buenos resultados, al menos en pacientes con depresiones endógenas o esquizofrénicas (Small y cols., 1982). En la actualidad es necesario la comprobación electroencefalográfica para establecer la presencia de la descarga convulsiva clónico-tónica, ya que como es cotidiano la administración de barbitúricos o relajantes musculares, usualmente la simple inspección visual no permite la comprobación de la descarga convulsiva inducida por el electrochoque.

Se ha considerado que para obtener el efecto terapéutico en el hombre se requiere de la aplicación de por lo menos dos electrochoques. Es común observar poca mejoría cognocitiva al inicio del tratamiento, correlacionada con un mayor grado de mejoría del estado de ánimo (Price y cols., 1978). La aplicación del electrochoque no siempre tiene resultados adecuados en el paciente. Squire y cols., en 1981, refieren que el TEC afecta a la memoria a largo plazo y que ésta se recuperaba después de algunos meses. Menciona también, que el electrochoque bilateral, tiene más efectos sobre la memoria que el aplicado unilateralmente. A pesar de esta secuela, el electrochoque sigue siendo eficaz y ampliamente utilizado.

Los estudios bioquímicos, se han basado en las hipótesis en las cuales los neurotransmisores afectados en la depresión, son la NA, DA, 5-HT. Aquellas teorías en las que involucran al sistema de las catecolaminas, postulan una relativa escasez de la concentración de DA o NA en el sistema nervioso central. Se ha demostrado que se encuentra disminuida la sensibilidad de la adenilciclasa y del número de receptores beta adrenérgicos en el cerebro de la rata. En cambio los receptores serotoninérgicos y los alfa-adrenérgicos no se encuentran afectados con el tratamiento electroconvulsivo. Bergstrom y Kellar (1979) no

encontraron efectos sobre la densidad o la sensibilidad de los receptores alfa y beta adrenérgicos, ni de los serotoninérgicos con la administración de un solo electrochoque. Al aplicar el tratamiento durante 7 días, reportan estos autores, una disminución del número de los beta-adrenorreceptores en un 25 % aproximadamente y no encuentran alteraciones sobre los alfa-adrenorreceptores ni sobre las uniones serotoninérgicas. Esto indica que la aplicación aguda de TEC tiene efectos opuestos a la aplicación múltiple. Se ha demostrado que la TEC tiene efectos variables sobre la bioquímica del organismo, debido al aumento de la disponibilidad del neurotransmisor sobre la terminal posináptica: aumenta el recambio de NA, disminuye la recaptura de NA, aumenta la actividad de la tirosina hidroxilasa y el AMPc del sistema noradrenérgico está disminuido en el tejido cerebral. Pandey y cols. (1979), también encontraron una disminución el número de los beta adrenorreceptores con el tratamiento electroconvulsivo. Estos autores asumen que la baja sensibilidad de las receptores beta en el tratamiento crónico con antidepresivos o con electrochoque es causada por una sobreexposición de noradrenalina. Hu-Hsuang y cols.(1981), realizaron un trabajo, en el cual aplicaban crónicamente diferentes tipos de tratamientos antidepresivos (amitriptilina, desimipramina, fenelcina, y TEC), no encontraron cambios en

los receptores alfa de la corteza cerebral.

Montigny (1983), ha sugerido que el aumento de la respuesta serotoninérgica es importante en el efecto de los tratamientos en la depresión. Este autor encontró que la aplicación microiontóforética de serotonina sobre las células del hipocampo, provocó un incremento de la respuesta, en ratas que fueron previamente tratadas con seis electrochoques. En cambio, la descarga de células noradrenérgicas y gabaérgicas de esta porción no se modifican con el pretratamiento electroconvulsivo.

Grahame-Smith y cols. (1978) interpretaron de sus trabajos sobre el mecanismo de acción del electrochoque, que este tratamiento aumenta la respuesta posináptica debido al incremento de la transmisión, considerando que ocurre lo mismo en otros tratamientos antidepresivos.

TRATAMIENTOS ASOCIADOS.

Los estudios que han asociado tratamientos antidepresivos han sido realizados con la finalidad de: a) acortar la latencia de efectos de los antidepresivos; b) provocar una potenciación o sumación de efectos; c) mantener el efecto antidepresivo de algún tratamiento mediante la

administración de otro.

Con respecto a la aplicación secuencial de electrochoque y de antidepressivos tricíclicos, existe bibliografía que refiere poco o ningún riesgo, son indicados en pacientes con depresiones graves, en los cuales se requiere de una intervención inmediata (Greenblatt y cols., 1964, en Angst y cols., 1970). Los ADT han sido empleados como complemento del electrochoque, de esta manera se disminuyen el número de sesiones de terapia electroconvulsiva, de 9 a 4.7 sesiones (Furtado, 1960, en Angst y cols., 1970). También se ha reportado que la amnesia que acompaña a los estados convulsivos se aminora con la asociados con ADTs (Hift, 1960, en Angst y cols., 1970). Estos estudios muestran un adecuado resultado de la combinación de tratamientos, aunque no está claro el que exista una potenciación de efectos. (Degkwistz, 1961 en Angst y cols., 1970). Parece ser que la combinación de terapias disminuye algunos efectos colaterales. Más aún estudios recientes demuestran que la aplicación simultánea de TEC y ADT no va a afectar la respuesta del TEC (Rich y Black, 1985).

La aplicación secuencial de IMAO's y ADT no es recomendada. Actualmente la mayoría de los psiquiatras no

emplean la asociación de ADT e IMAO's, ya que reportan que la respuesta a este tratamiento es catastrófica. La intoxicación se caracteriza por fiebre, inestabilidad de las funciones cardiovasculares, aumento de tono muscular, vértigo, náuseas, vómito, cefaléa, crisis sudorales severas y en algunos casos convulsiones (White y Simpson, 1981.). De la Fuente y cols. (1986), reportan tres casos de pacientes con depresión bipolar, que desarrollaron síntomas maníacos cuando recibieron la administración simultánea de isocarboxida y amitriptilina, durante el episodio de depresión mayor. Sin embargo, la combinación de IMAO's y ADT, no siempre ha presentado resultados negativos, Feighner y cols. (1985), reportan que son eficaces en el caso de depresión intratable, Lippmann y Balwin (1982) afirman que esta combinación es efectiva y libre de complicaciones, aunque la recomiendan en casos previamente seleccionados.

Se han aplicado simultaneamente los IMAO's con la TEC, debido a la hipótesis en la cual describen un nivel alto de MAO en los ancianos. Por lo que es posible que la aplicación de TEC, aumente la disponibilidad de monoaminas en el sistema nervioso central y equilibre los niveles elevados de MAO debido a la edad. Por lo tanto la combinación de TEC e IMAO's, produciría una reducción de los electrochoques necesarios para la mayoría del estado de

ánimo. No todos los trabajos han encontrado respuestas positivas (Price y cols. 1978).

Pocos son los reportes en donde se asocian, la privación de sueño con algún otro tratamiento. Van Bessel y Van Den Hoofdakker (1981), realizan un trabajo en el cual combinan la privación de sueño con la clorimipramina. Encuentran, que la repetida privación de sueño durante el tratamiento con el fármaco, produjo una rápida mejora después de la primera noche de privación.

JUSTIFICACION E HIPOTESIS

Desde tiempos inmemoriales el hombre se ha preocupado por entender que ocurre en la depresión, que alteración existe, que tratamiento es el más indicado. No fué hasta la década de los cincuentas del presente siglo, cuando se descubrieron nuevos y eficaces tratamientos contra la depresión y los conocimientos al respecto fueron ordenados, dando inicio a una nueva etapa para el tratamiento de la depresión.

Esta tesis pertenece a un grupo de trabajos encaminados al conocimiento de algunos de los aspectos relevantes del mecanismo del efecto antidepressivo. En la actualidad, solo se ha logrado conocer algunos aspectos del mecanismo de acción de los fármacos antidepressivos y de procedimientos de tipo no farmacológicos, pero no su relación con otros fenómenos a los distintos niveles de organización biológica, así como también, con el efecto antidepresor. Dentro de la neurofisiología existen algunos estudios que describen el resultado de la aplicación de tricíclicos. Es el caso de Sheard y cols y Bramwell que en 1972, reportaron que la imipramina produce una disminución de la frecuencia de descargas de los núcleos del raquídeo. Por

otra parte. Niback y cols (1975), demostraron que la actividad de locus coeruleus se ve disminuida por la administración de tricíclicos. Bloom (1981), por su parte registró las células de Purkinje del cerebelo al aplicar antidepresivos tricíclicos, el cual obtuvo una disminución de la respuesta. Todos éstos datos son un tanto aislados, ya que ninguno explica la interacción con otras estructuras y su relación con el padecimiento psiquiátrico.

El objetivo del presente trabajo es el de determinar si existen efectos comunes en la actividad unitaria extracelular del área septal de la rata, con la aplicación de diversas terapias antidepresivas de tipo farmacológico (tricíclicos, IMAOs, atípicos) y no farmacológicos (privación de sueño y electrochoque). Así como también, si la administración en forma secuencial de dos tratamientos produce potenciación o sumación de efectos. Para lo cual, se obtuvieron los registros de la actividad unitaria extracelular de los núcleos septales, zonas comprometidas con la integración de las emociones (ver apéndice 5).

Se eligió el área septal ya que forma parte del sistema límbico, el cual ha sido considerado como el responsable de la integración de la conducta emocional. En especial el área septal, ha sido relacionada con la

experiencia del placer, ya que en la rata, Olds y Milner (1954) encontraron el fenómeno de autoestimulación. Varios autores sugieren que las zonas en donde se presenta la conducta de autorreforzamiento, existe un deterioro para el procesamiento de la percepción de los estímulos que producen sensaciones placenteras (Routtenberg, 1968; Silvestrini y Valeri, 1984, entre otros). No existen trabajos a nivel neurofisiológico que apoyen o rechacen la hipótesis antes expuesta.

Los reportes con respecto a la exploración del área septal son escasos. Marván y cols en 1985, reportaron que la lesión amigdalina produce una disminución de la actividad septal. Horovitz (1966) propone que la amígdala produce inhibición sobre otras estructuras y si éste efecto es severo, entonces provoca una depresión. El mismo autor, concluye que los antidepresivos tricíclicos pueden actuar sobre la amígdala para disminuir su acción inhibitoria y de esta manera desinhibir otros sistemas. Existe una relación estrecha entre la amígdala y el septum a través de la estria terminalis. Es por lo tanto posible que el efecto inhibitorio afecte de alguna manera al septum, entre otras estructuras. Lo que se quiere proponer es el estudio funcionamiento neural de un conjunto de estructuras estrechamente relacionadas, dentro y fuera del sistema

límbico, lo que requiere de una ardua investigación. Es necesario aclarar, que aunque en éste trabajo solo se estudia una estructura no se descarta dicha relación.

Se espera en este trabajo encontrar un efecto común a los distintos tratamientos empleados, para obtener datos sobre la neurofisiología de los diversos tratamientos antidepresivos.

Por otra parte, es necesario acelerar el conocimiento de los mecanismo que producen el efecto restablecedor del estado de ánimo de los tratamientos farmacológicos. Debido a el aumento incontrolable de pacientes con depresión. Calderón (1985) describe las causas posibles de este aumento. En primer lugar el aumento del promedio de vida. Es decir, que mientras más años viva un hombre, tiene mayor probabilidad de padecer depresión. En segundo lugar, el cambio tan veloz de ambiente psicosocial, que expone al sujeto a un mayor número de veces a situaciones de conflicto y tensión. Y en tercer lugar, el abuso de medicamentos y el aumento de padecimientos de tipo crónico, como lo es el cancer, enfermedades cardiovasculares, entre otras. Además, se sabe que los antidepresivos de tipo farmacológico requieren de 2 o 3 semanas para producir su efecto terapéutico y que la terapia electroconvulsiva es empleada

en casos extremos.

En trabajos previos (Marván y cols, 1986; Alcalá y cols, 1985), fué observado el efecto de la aplicación crónica de clorimipramina, electrochoque y privación de sueño. Se encontró que todos los tratamientos requieren de un lapso de tiempo para producir el mayor efecto. De esta manera la clorimipramina requirió 16 días, la privación de sueño entre 2 y 3 días y, entre 1 y 2 electrochoques. Es por esta razón que se espera que la asociación de 2 tratamientos podría producir un mayor efecto, debido a que se suma o potencia el primer tratamiento aplicado con el segundo. Dando como resultado un acortamiento del tiempo requerido para producir el mayor efecto. La literatura indica que en algunos casos se han encontrado mejores resultados con la asociación de dos tratamientos. (Rich y Black, 1985; Furtado, 1960; Van Bessel y Van Den Hoofdakker, 1981, entre otros).

MATERIAL Y METODO**SUJETOS.**

Se utilizaron ratas machos de la cepa Wistar, con un peso promedio de 300 gramos, de 3 a 5 meses de edad. Tuvieron acceso al agua y al alimento ad libitum, su ciclo luz-obscuridad fué de 12 hrs por 12 hrs.

Los experimentos se dividieron en dos etapas.

ETAPA I. Consistió en la aplicación aguda de uno de los diferentes tratamientos a distintos animales, para lo cual se formaron seis grupos: el grupo control, al cual no se le administró ningún tratamiento; tres grupos con tratamiento farmacológico, (trazodona, hidrazina y clorimipramina); dos grupos con tratamiento no farmacológico (electrochoque y privación de sueño). (Tabla 1)

TABLA 1

GRUPO	DOSIS O CONDICIONES DE TRATAMIENTO	TIPO DE TRATAMIENTO

Control	sin trat.	-----
Privación de sueño (PS)	24 hrs	no farmacológico
Electrochoque	un electro-choque	no farmacológico
Isocarboxacida	1.60 mg/kg oral	inhibidor de la monoaminoxidasa
Trazodona	1.40 mg/kg i.p.	nuevo antidepresivo atípico.
Clorimipramina	1.25 mg/kg i.p.	antidepresivo tricíclico.

ETAPA II. Consistió en la administración secuencial y de forma aguda dos de los diferentes tratamientos. Para esta etapa se utilizaron la clorimipramina, electrochoque y privación de sueño (Tabla 2).

TABLA 2

	EC	PS	Cl

Grupo 1			
Electrochoque (EC)		EC+PS	EC+Cl

Grupo 2			
Privación de Sueño (PS)	PS+EC		PS+Cl

Grupo 3			
Clorimipramina (Cl)	Cl+EC	Cl+PS	

PROCEDIMIENTO GENERAL.**Tratamiento Farmacológico.**

El procedimiento que se siguió fue administrar el antidepresivo (clorimipramina, trazodona, hidrazina) 60

minutos antes de iniciar el registro.

Privación De Sueño.

Fué diseñada una caja similar a la empleada por Jouvét en 1964 (la isla). Para lo cual se utilizó una caja de acrílico (45 cm X 24 cm X 20 cm). Le fueron insertados un par de alambres tensos a 6 cm del piso, la superficie de agua no los cubría y la rata era colocada sobre ellos. La privación de sueño era producida debido a que la atonía muscular que caracteriza al sueño, provoca que el animal pierda el equilibrio y caiga al agua, despertandose de inmediato. Las ratas fueron privadas durante 24 horas. No se realizó control EEG de la actividad sueño-vigilia.

Electrochoque.

La aplicación del electrochoque se realizó por medio de un estimulador Grass modelo S-48. Se aplicaron pulsos rectangulares de 1.0 mseg de duración y de 100 c/s. La duración del electrochoque se determinó por la presencia de hiperextensión de las extremidades inferiores, lo cual se tomó como criterio de inicio de la crisis convulsiva.

INTERVENCION QUIRURGICA.

La cirugía estereotáxica y el desarrollo del experimento se llevaron al cabo con las ratas bajo los efectos de etilcarbamida (uretano: 100 mg/100 gr. i.p.).

En el grupo control, las ratas no recibieron ningún fármaco con excepción del uretano. En las ratas a las cuales se les aplicó alguno de los tratamientos farmacológicos, el uretano fué inyectado 30 minutos después del antidepresivo. En el grupo de electrochoque, el uretano fué administrado una vez que la rata se erguía, después de que se producía la crisis convulsiva (alrededor de 15 min). En las ratas privadas de sueño, el uretano fué administrado inmediatamente después de transcurridas las 24 hrs de privación.

En todos los casos, bajo los efectos del uretano, la cabeza de la rata se fijó en el aparato estereotáxico para la implantación del electrodo de registro. Se realizó una incisión para dejar al descubierto el cráneo, se tomó la sutura del bregma como referencia y lateral a la sutura interparietal se realizó un trépano, para la introducción del microelectrodo.

REGISTRO UNITARIO.

Se emplearon microelectrodos de metal afilados electrolíticamente. Fueron elaborados con alfileres entomológicos de acero inoxidable. Por medio de un microscopio dotado de un ocular con rejilla graduada, se observó la forma y dimensiones de la punta, la cual debía medir de 4 a 6 micras. Posteriormente, fueron aislados con barniz especial.

El microelectrodo se fijó en la torre del aparato estereotáxico que está conectada al micromanipulador. El electrodo fué descendido y se tomaron en cuenta los registros de células que se encontraban en la trayectoria de descenso entre 2.5 y 6.0 mm por debajo del primer punto de contacto del electrodo con la superficie de la corteza cerebral. Sitio que corresponde a la localización de las áreas septales (Paxinos y Watson, 1982, ver fig. 1).

La señal obtenida del electrodo fué enviada a un preamplificador (Grass modelo P-15), a un osciloscopio, a un polígrafo y a un modelo electrónico de motoneurona espinal (Guzmán Flores y cols. 1975). Este dispositivo se activa cuando la célula registrada descarga en forma de trenes con intervalos progresivamente decrecientes. Adicionalmente la

señal también fué enviada a un sistema de audio y a un contador electrónico en donde se cuantificó la frecuencia de descarga por segundo; por último, la señal fué transmitida a una microcomputadora en donde se analizaron los intervalos entre los disparos neuronales.

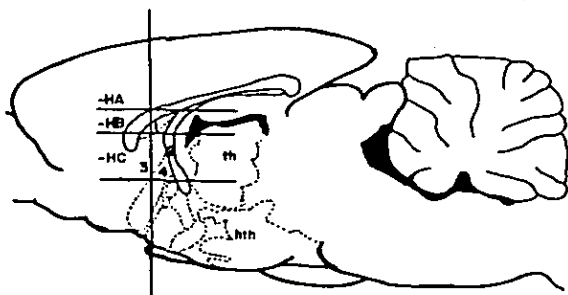
ANALISIS DE DATOS.

Se registró la frecuencia de descarga por segundo de cada célula durante 50 seg. Los datos recabados fueron agrupados dependiendo de la distancia de la corteza cerebral a la cual se encontraron. Tomando como cero el punto de contacto con la corteza, fueron divididas en las siguientes profundidades: -HA:2.1-3.0; -HB:3.1-4.0; -HC:4.1-6.0. Para analizar la significancia de los cambios de frecuencia de descarga se empleó el análisis factorial de varianza (ANOVA). Esta prueba permitió comparar el efecto de diferentes tratamientos (filas) con las alturas registradas (columnas) y el efecto de la interacción de estas dos variables.

En síntesis se evaluaron los cambios de la frecuencia de disparo neuronal septal segundo a segundo; la existencia de trenes de disparo progresivamente más rápidos; y, los intervalos entre disparo. Todo ello en ratas sin tratamiento

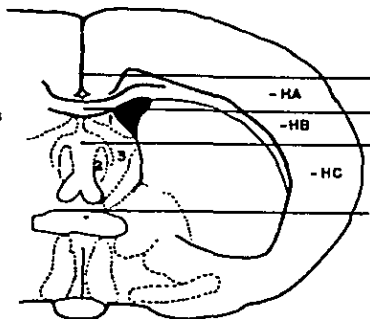
y en ratas sometidas a tratamiento farmacológico, electrochoque y privación de sueño.

Finalmente, se llevó a cabo un análisis histológico con un procedimiento rápido que permite obviar el uso de tinciones (GUZMÁN-Flores, 1958). Para lo cual la rata fué perfundida inmediatamente después de dar por terminado el experimento con formaldehído al 40 % vía intracardiaca. Posteriormente, se efectuaron cortes por congelación a fin de verificar la trayectoria del electrodo.



- 1 n. sep. lat. dor.
- 2 n. sep. fimb.
- 3 n. sep. lat. inf.
- 4 n. sep. med.

Fig. 1 Corte sagital (arriba) y coronal (abajo) del cerebro de la ratona, en el cual se indican los núcleos septales y las diferentes alturas registradas (-HA; -HB; -HC).



RESULTADOS.**ANALISIS DE LAS CURVAS DOSIS-RESPUESTA**

Se obtuvieron las curvas dosis-respuesta de los tres fármacos estudiados. Para lo cual, las células fueron divididas en tres rangos: las que descargaban a baja frecuencia de 0.1 a 3.0 c/s; a frecuencias medias entre 3.1 y 6.0 c/s; y a frecuencias altas, aquellas células que disparaban entre 6.1 y 9.0 c/s (fig. 2). En el grupo control, el porcentaje de células que descargaban a baja frecuencia fué de 76.40%; en el caso de las células que descargaban en un rango de 3.1 a 6.0 c/s el porcentaje fué de 18.60%; y por último el porcentaje de células que descargaban entre 6.1 y 9.0 c/s fué de 4.90%. Como se puede observar en el grupo control, existen más células que descargan a baja frecuencia y menos que descargan a altas frecuencias.

Grupo Isocarboxácida.

Al aplicar la primera dosis de Isocarboxácida que fué de 0.21 mg/kg. apareció una disminución del porcentaje de células que descargaban a baja frecuencia (58.09%), y un

aumento de aquellas células que disparaban a frecuencias medias y altas (32.26% y 9.69% respectivamente). Con 0.42 mg/kg, que corresponde a la segunda dosis aplicada, el porcentaje obtenido con las células que descargaban entre 0.1 y 3.0 c/s fué de 51.73%; aquellas que descargaban entre 3.1 y 6.0 c/s fué de 38.48% y las que descargaban a más de 6 c/s obtuvieron 13.80%. Con la siguiente dosis aplicada (0.84 mg/kg) aumentó el porcentaje de las células que descargaban a baja frecuencia (0.1 a 3.0 c/s 68.76%). El porcentaje de células que descargaba a frecuencias medias (3.1 a 6.0 c/s 21.88%) disminuyó y el porcentaje de células que descargaba a frecuencias altas (6.1 a 9.0 c/s 9.38%) disminuyó, con esta dosis el efecto inicial se revirtió. Con la última dosis administrada se observó el mejor efecto y fué la que se eligió para el experimento, las células que descargaban a frecuencias bajas obtuvieron el porcentaje más bajo en relación a todas las dosis empleadas, que fué de 46.88%. Las células que descargaban a frecuencias medias aumentaron en relación a la dosis anterior, pero se mantuvo semejante a las demás dosis empleadas (34.38%). Las células que descargaban a frecuencias altas aumentaron su porcentaje a 18.76%.

Grupo Clorimipramina.

La primera dosis administración de clorimipramina (0.31 mg/kg), produjo una disminución del porcentaje de células que disparaban a baja frecuencia (57.10%), con respecto al grupo control. Las que descargaban a frecuencias medias aumentaron a 22.50% y las que descargaban a frecuencias altas aumentaron a 20.40% Con la segunda dosis administrada (1.25 mg/kg) dicho fenómeno se acentuó (0.1 a 3.0 c/s 50.50%; 3.1 a 6.0 c/s 25.30% y 6.1 a 9.0 c/s 24.00%), es por está razón que se eligió esta dosis. La última dosis aplicada que fué de 2.5 mg/kg, provocó una disminución del efecto antes observado (0.1 a 3.0 c/s 47.50%; 3.1 a 6.0 c/s 28.70%; 6.1 a 9.0 c/s 23.60%) (fig. 2).

Grupo Trazodona.

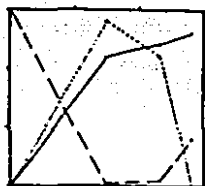
Por último, la curva dosis-respuesta de la trazodona indica que de la misma manera que en los grupos anteriores, la primera dosis (0.70 mg/kg) provocó que el porcentaje de células descargaban a frecuencias bajas (0.1 a 3.0) disminuyeran a 37.15%. Mientras que el porcentaje de las células que descargaban a frecuencias medias y altas (3.1 a 6.0 c/s y 6.1 a 9.0 c/s) aumentarían (45.72% y 17.14% respectivamente) Al aplicar la segunda dosis que fué la que se utilizó (1.40 mg/kg), el porcentaje de las células que descargaba a baja frecuencia se mantuvo igual que con la

alcalá herrera, vac 36

dosis anterior (46.43%). El porcentaje de células que descargaba a frecuencias medias disminuyó a 32.14%, mientras que el porcentaje de células que descargaba frecuencias altas, aumentó a 21.43%. Con la última dosis probada (2.80 mg/kg), el porcentaje de células que descargaban a frecuencias bajas aumentó a 62.06%, de la misma manera disminuyó el porcentaje de células que descargaba a frecuencias medias (13.80). En cambio, el porcentaje de células que descargaba a frecuencias altas aumentó (24.14%) (fig. 2).

En todos los casos, las células que están siendo activadas son las que descargan a más de 3.0 c/s, que corresponde a las frecuencias medias y altas (fig. 2).

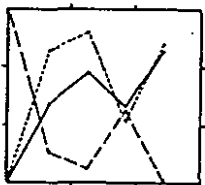
NEURONAS ACTIVAS: AREA SEPTAL



TRAZODONA



CLORIMIPRAMINA



DOSES (LOG)
HIDRAZINA

01-30% ----
31-60%
61-90% _____

Fig. 2 Curvas dosis respuesta de los tratamientos farmacológicos empleados. En las tres graficas se puede apreciar un aumento de las frecuencias medias (3.1 a 6.0 c/s) y las altas (6.1 a 9.0 c/s), con una marcada disminución de las frecuencias bajas (0.1 a 3.0 c/s).

ETAPA I

ANÁLISIS DE LA FRECUENCIA DE DESCARGA DE LOS
TRATAMIENTOS AGUDOS

Debido a que se aplicó el Análisis Factorial de Varianza, los resultados fueron divididos en 3 secciones: el resultado del efecto total de los tratamientos; el resultado del efecto total por profundidades; y el resultado del efecto de la interacción de cada tratamiento con las diferentes profundidades registradas.

RESULTADO DEL EFECTO TOTAL DE LOS TRATAMIENTOS

Grupo Control.

El promedio de la frecuencia de descarga del grupo control, que representa la actividad espontánea de las células septales, fué de 2.88 c/s, con un error estandar de ± 0.23 . Las células de los núcleos septales se caracterizaron por permanecer largos periodos sin descargar (tabla 3 y fig 3). Debido a que los intervalos entre las descargas fueron largos, no lograron activar el modelo electrónico de motoneurona (HEMIN) (ver fig. 4) y los histogramas de

intervalos mostraron escasos número de datos (fig 5).

Grupo Isocarboxácida (Hz).

La Isocarboxácida fué el fármaco que produjo el menor efecto de los tratamientos probados ($X=4.05$; $EE=\pm 0.43$). El promedio apenas logró alcanzar la significancia, a $P<0.05$ (tabla 3 y fig. 3). La elevación de dicho promedio, se debió a que las células descargaban a mayor frecuencia en relación al grupo control, es decir, en pequeños trenes. El MEMTN fué poco activado, las células descargaban en ráfagas, que tenían largos espacios de silencio entre cada ráfaga (fig. 4). La disminución de los intervalos entre los disparos aumentaron el número de datos que aparecen en el histograma de intervalos (fig. 5)

Grupo Clorimipramina (Cl).

La Clorimipramina produjo mayor activación de las células septales ($X=4.63$; $EE=\pm 0.42$) que la Hz. A pesar de que los periodos de silencio no se modificaron de manera importante en relación al grupo control (Tabla 3 y fig 3). El aumento del número de ráfagas, provocó la elevación del promedio de la frecuencia de disparos y de la actividad de la MEMTN (fig. 4). Del mismo modo, las ráfagas provocaron el

aumento del número de intervalos cortos (fig 5).

Grupo Privación de Sueño (PS).

La privación de sueño presentó un promedio semejante al de la Cl, que fué de 4.92 c/s con un error estandar de ± 0.54 (tabla 3). Las células respondieron a este tratamiento descargando de manera más constante. Por esta razón, la actividad del MEMTN fué menor. Ya que se requiere que los intervalos entre los disparos sean cada vez más cortos para de este modo activar el MEMTN. En cambio con la Cl y la Hz las ráfagas fueron el comportamiento característico (fig. 3 y 4). La Ps obtuvo una significancia de $P < 0.05$. Con respecto al histograma de intervalos, la conducta es muy semejante al tratamiento con Hz, es decir, aparecen pocos datos con intervalos cortos (fig. 5).

Grupo Trazodona (Tz).

EL tratamiento con trazodona, aumentó significativamente la frecuencia de descarga ($X=7.55$; $EE=\pm 0.76$ c/s; $P < 0.001$). Las células de este grupo se caracterizaron por descargar en trenes de alta frecuencia y con cortos intervalos entre cada tren (tabla 3 y fig. 3) Este comportamiento provocó que el MEMTN se activara

considerablemente (fig. 4). Los histogramas de intervalos muestran que los periodos entre disparo y disparo se acortaron, por tal razón, los datos se encuentran agrupados a la izquierda del histograma (fig. 5).

Grupo Electrochoque (Kc).

El promedio obtenido con este tratamiento fué de 7.64 c/s ($EE \pm 0.76$). Las células septales se activaron de manera semejante a la Tz. Fué un tratamiento que activó el MEMTN considerablemente en relación a los demás tratamientos, con excepción de la Tz. A diferencia de la Tz, los trenes de descarga fueron más constantes y la actividad de la MEMTN menor (tabla 3; fig. 3 y 4). El histograma de intervalos se encuentra distribuido a la izquierda, debido a la disminución de los intervalos entre los disparos (fig. 5).

RESULTADOS POR PROFUNDIDAD

La frecuencia de descarga de las células registradas disminuyó conforme se obtenía el registro de zonas más profundas. Es decir, que en el cuerpo caloso y la circunvolución del cíngulo (c, cc, cg) se registró el promedio de descarga mayor ($X=6.44$; $EE \pm 0.67$). En lo que corresponde al núcleo septal laterodorsal (lsd) el promedio

alcalá herrera, vnc 41

fué de 5.03 (EE=±0.40) y por último en el núcleo septal intermedio y una pequeña porción del núcleo septal medial el promedio fué de X=3.97 (EE=±0.26). La diferencia entre los resultados de las primeras estructuras registradas (c, cc, cg) y la porción más profunda (lsi) fué significativa a P<0.05 (tabla 3 y fig. 3).

RESULTADOS DE LA INTERACCION DE LOS TRATAMIENTOS CON LAS DIFERENTES PROFUNDIDADES REGISTRADAS

Profundidad Estereotáxica HA:2.5-3.0 (c,cc,cg)

Las células registradas en ésta porción se comportaron de la siguiente manera: el grupo C1 obtuvo un promedio de descarga semejante al control (C1: X=3.34;EE±1.06; Control: X=3.11; EE±0.63). Es decir, las células del grupo C1, fueron activadas en forma de trenes de frecuencia más o menos elevada, pero con largos periodos de silencio. Lo que produjo que el grupo C1 presentara un promedio bajo y un error estandar más grande que el del grupo control. La Hz y la PS obtuvieron un promedio de descarga de 5.42 (EE=±0.99) y 6.43 (EE=±1.19) respectivamente. Los dos tratamientos activaron de manera similar las células registradas. La Tz y el Ec, fueron los tratamientos con mayor capacidad para activar dichas células (X=7.24;EE=±1.20 y X=8.28;EE=±1.40 c/s

respectivamente). Estos tratamientos provocaron que las células descargaran en ráfagas de alta frecuencia (tabla 3 y fig. 3).

Profundidad Estereotáxica HB:3.1-4.0 (1sd)

En esta porción se encuentra localizado el núcleo septal laterodorsal Las células de esta estructura no fueron activadas por IMAO ($X=3.26; EE=\pm 0.57$ c/s), en relación al grupo control ($X=3.37; EE=\pm 0.53$ c/s). La PS y la Cl activaron moderadamente dichas células (PS: $X=4.33; EE=\pm 0.72$ c/s; Cl: $X=4.16; EE=\pm 0.55$ c/s). Los tratamientos más potentes fueron la Tz y el Ec, con un promedio de 7.97 c/s ($EE=\pm 1.29$) y 9.43 c/s ($EE=\pm 1.35$) respectivamente (tabla 3 y fig. 3).

Profundidad Estereotáxica HC:4.1-6.0 (1si)

Por último, en esta altura se ubica, por la parte anterior el núcleo septal lateral intermedio, detras de este una pequeña porción del núcleo septal medial. En esta zona la Cl y la Hz aumentaron de manera moderada la velocidad de descarga (Cl: $X=4.98; EE=\pm 0.60$ c/s; Hz: $X=4.10; EE=\pm 0.71$ c/s) en relación al grupo control ($X=2.71; EE=\pm 0.28$ c/s). La PS, la Tz y el Ec se comportaron de manera semejante (PS: $X=5.02; EE=\pm 0.97$ c/s; Tz: $X=6.89; EE=\pm 1.16$ c/s;

Ec: X=5.26: EE=0.95 c/s). La Tz y el Ec obtuvieron el más bajo promedio en relación a las otras dos profundidades estudiadas (tabla 3 y fig. 3).

Se indican los promedios de la frecuencia de descarga de los tratamientos agudos con respecto a los diferentes tratamientos explicados (total trat.), a las estructuras registradas (total est) y la interacción de las estructuras con los tratamientos. Todos los tratamientos aumentaron la frecuencia de descarga en especial el electrochoque y la trazodona fueron los más eficaces para producir dicho efecto. Dentro de los núcleos septales, lo que corresponde al n. septal laterodorsal fué en donde se presentó el mayor efecto.

TABLA 3. TRATAMIENTOS AGUDOS

	c. cc. gc	lml	lal	total trat
Control	3.11±0.63 n=29	3.37±0.53 n=50	2.71±0.28 n=115	2.88±0.23 n=149
Hx	5.42±0.99 n=9	3.26±0.57 n=16	4.10±0.71 n=15	4.05±0.43 n=34
Cl	3.34±1.06 n=6	4.16±1.17 n=24	4.98±0.60 n=54	4.63±0.42 n=84
PS	6.43±1.19 n=7	4.33±0.72 n=22	5.02±0.97 n=22	4.92±0.54 n=51
Tz	7.74±1.28 n=7	7.97±1.29 n=20	6.89±1.16 n=15	7.55±0.76 n=42
Ec	8.28±1.40 n=21	9.43±1.35 n=15	5.26±0.95 n=17	7.64±0.76 n=53
TOTAL EST	5.47±0.53 n=55	4.80±0.11 n=126	3.97±0.26 n=232	

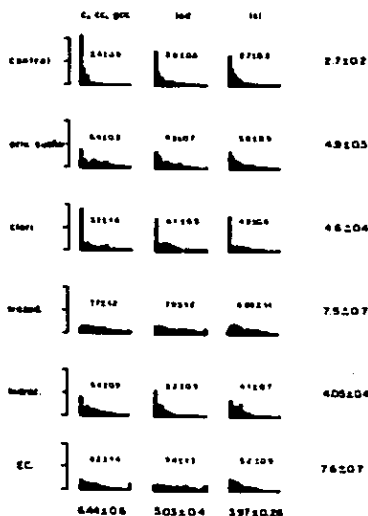


Fig. 3 Histogramas de distribución de frecuencias de los tratamientos probados. Las células silentes fueron características del grupo control. Todos los tratamientos disminuyeron los períodos de silencio y aumentaron las descargas de mayor frecuencias.

TRATAMIENTOS AGUDOS

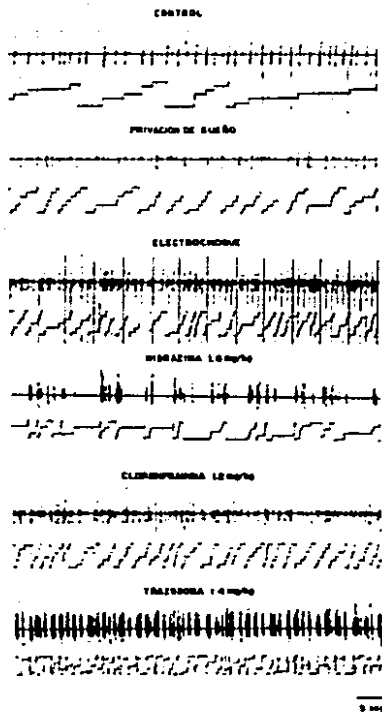


Fig. 4 En cada par de trazos, se muestra la actividad septal (trazo superior) y la respuesta del modelo electrónico de motoneurona (trazo inferior). La PS y la Hx activaron poco el modelo de motoneurona. La Cl logró una activación moderada. El Ec y la Iz fueron los tratamientos con mayor capacidad para activar dicho modelo.

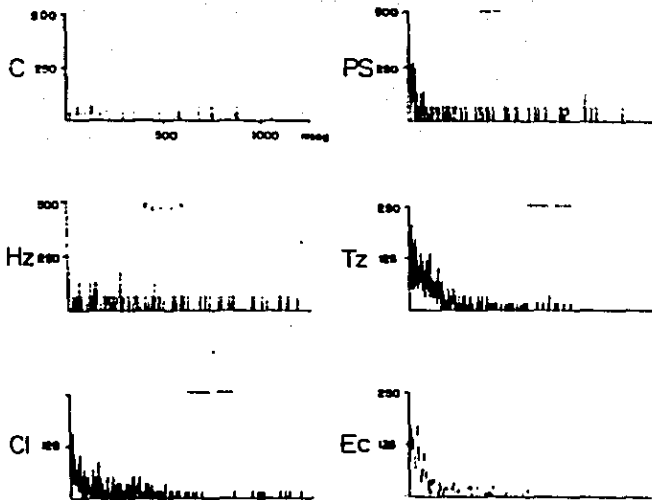


Fig. 5 Analisis de los intervalos entre los disparos. Todos los tratamientos produjeron una disminucion de los intervalos. En especial el grupo Ec y Tz lograron disminuirlos de manera mas evidente.

ETAPA II

ANALISIS DE LA FRECUENCIA DE DESCARGA DE LOS
TRATAMIENTOS COMBINADOS

Grupo Electrochoque (Ec) y Clorimipramina (Cl).

La aplicación inicial del electrochoque (X=7.64;EE=±0.76 c/s) más la administración de clorimipramina, provocó que las células septales incrementaran la frecuencia de descarga de manera semejante a la sola aplicación de un electrochoque (X=7.28;EE=±0.67 c/s). Los intervalos entre los disparos se redujeron y el MEMENTO fué activado de manera importante (fig. 6 y 7). Una dosis de Cl produjo un aumento regular de la frecuencia de descarga (X=4.63;EE=±0.42 c/s). Cuando se combinó la Cl inicial con el electrochoque, provocó que el promedio de la velocidad de disparo celular se elevara (X=5.51;EE=±0.74). En éste caso el MEMENTO fué activado moderadamente y los intervalos se redujeron, debido a que la célula descargaba en pequeñas ráfagas (fig. 6 y 7).

Grupo Clorimipramina (Cl) y Privación de Sueño (PS).

La administración inicial del fármaco y posteriormente la privación de sueño durante 24 hrs. no produjo potenciación o sumación de efectos. El promedio obtenido con la combinación que fué de 4.61 c/s ($EE \pm 0.57$), se mantuvo igual al obtenido con la sola administración de clorimipramina ($X=4.63; EE \pm 0.42$). Al primero privar de sueño a la rata y en seguida administrar el antidepressivo, se obtuvo un promedio de 4.36 c/s ($EE \pm 0.47$), el cual no se modificó al solo privar de sueño a la rata ($X=4.92; EE \pm 0.42$). En las cuatro situaciones la reducción de los intervalos y el MEMTN se activó moderadamente (tabla 5; fig. 6 y 7).

Grupo Electrochoque (Ec) y Privación de Sueño (PS).

La PS produjo un promedio de la descarga de 4.92 c/s. El resultado obtenido al aplicar la PS inicial y posteriormente un electrochoque no sufrió severas modificaciones ($X=4.02; EE \pm 0.50$). Al aplicar un Ec inicial y después la PS durante 24 hrs. el promedio fué de 5.42 c/s ($EE \pm 0.71$). Un solo electrochoque produjo mayor efecto ($X=7.64; EE \pm 0.76$), que la combinación de Ec y PS (tabla 6; fig. 6 y 7).

Con excepción de esta última condición, los tratamientos se comportaron de la misma manera que si solo se hubiese aplicado el primer tratamiento.

ANALISIS POR PROFUNDIDADES.

La asociación de los distintos tratamientos produjo efectos similares en los 3 grupos analizados (tabla 4, 5 y 6). Las estructuras más superficiales (c, cc, cg), obtuvieron el promedio más elevado. El núcleo septal laterodorsal obtuvo promedios intermedios y el núcleo septal intermedio los promedios más bajos. Con respecto a la interacción de los tratamientos y las diferentes alturas registradas no existen diferencias.

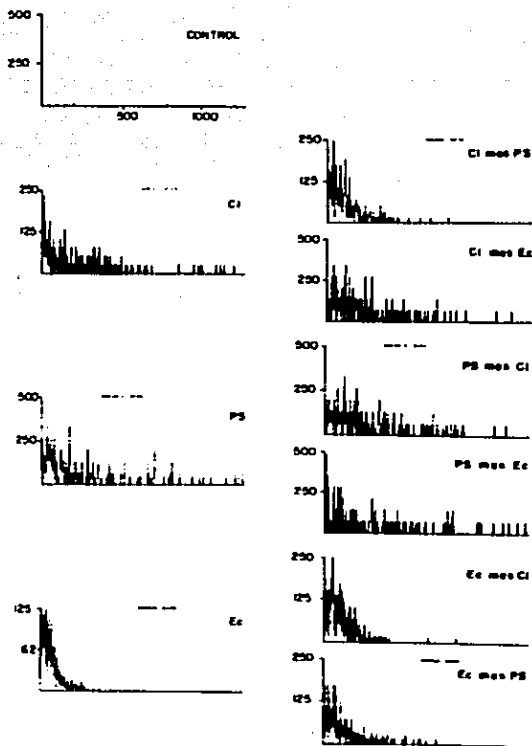


Fig. 6 Se muestra los histogramas de intervalos de la combinación de los tratamientos. Todos los tratamientos disminuyeron los intervalos entre los disparos. La combinación no provocó un aumento de la conducta antes observada.

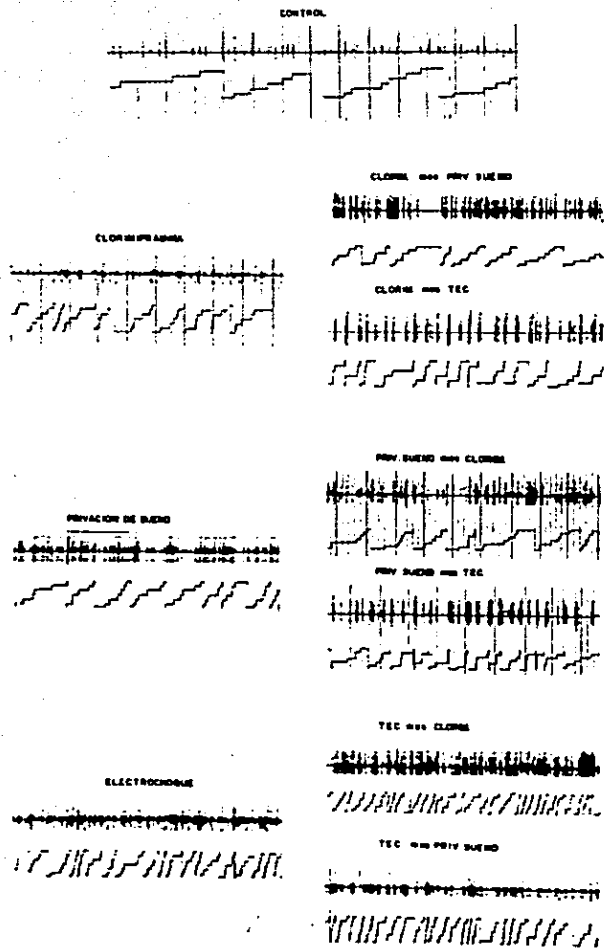


Fig. 7 Registro del modelo electrónico de motoneurona. Cada El registro superior de cada par de trazos indica el registro de la actividad septal y el trazo inferior la respuesta del modelo. Todos los tratamientos aumentaron la actividad del modelo. La combinación no modificó de manera importante la actividad de dicho modelo.

TABLA 4. ELECTRODOSE Y CLORIDIPRAMINA

	c, cc, gcc	lnd	lsl	total trat.
Control	3.11±0.63 n=29	3.37±0.526 n=50	2.71±0.28 n=115	2.88±0.23 n=194
Ic	8.28±1.40 n=21	9.43±1.35 n=15	5.26±0.95 n=17	7.94±0.76 n=53
Ic + Cl	8.19±1.19 n=17	6.98±1.36 n=18	6.62±3.02 n=15	7.28±0.67 n=50
Cl	3.34±1.06 n=6	4.16±0.55 n=24	4.98±0.60 n=54	4.63±0.42 n=84
Cl + Ic	5.81±1.72 n=17	4.79±0.90 n=18	5.98±1.18 n=16	5.51±0.74 n=51
TOTAL EST	5.58±0.59 n=90	4.88±0.41 n=125	3.99±0.26 n=217	

TABLA 5. CLORIDIPRAMINA Y PRIVACION DE SUEÑO

	c, cc, gcc	lnd	lsl	total trat.
Control	3.11±0.63 n=29	3.37±0.52 n=50	2.17±0.28 n=115	2.88±0.23 n=194
Cl	3.34±1.06 n=6	4.16±0.55 n=24	4.98±0.60 n=54	4.63±0.42 n=84
Cl + PS	5.28±1.29 n=13	4.17±0.82 n=26	4.74±1.04 n=20	4.61±0.57 n=59
PS	6.43±1.19 n=7	4.33±0.72 n=22	5.02±0.97 n=22	4.92±0.54 n=51
PS + Cl	3.93±0.80 n=16	4.89±0.86 n=15	4.32±0.76 n=25	4.36±0.47 n=56
TOTAL EST	4.84±0.43 n=71	3.90±0.30 n=137	3.79±0.25 n=236	

TABLE 6. ELECTROSHOCK Y PRIVACION DE SUEÑO

	c, cc, gcc	Isd	IsI	Total Trat
Control	3.1113.3.37 n=0.63	3.3710.52 n=0.52	2.7110.28 n=0.28	2.8810.23 n=0.23
PS	6.4311.19 n=7	4.3310.72 n=22	5.0210.97 n=22	4.9210.54 n=51
PS + Ic	3.5810.69 n=17	4.9911.20 n=13	3.7710.80 n=21	4.0210.50 n=51
Ic	8.2811.40 n=21	9.4311.35 n=15	5.2610.95 n=17	7.6410.76 n=53
TEC + PS	9.5513.57 n=6	4.3910.64 n=30	5.8411.42 n=14	5.4210.71 n=50
TOTAL ETS	5.3410.59 n=60	4.5410.37 n=130	3.5510.27 n=189	

Tables 4, 5 y 6 Se muestran los promedios de la frecuencia de descarga de los tratamientos combinados. En todos los casos el segundo tratamiento no produce un nuevo aumento de la frecuencia de descarga, es decir se mantiene el efecto del primer tratamiento administrado.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos muestran que la administración aguda de cualquiera de los tratamientos antidepresivos, provocó un incremento de la frecuencia de las descargas de las células registradas en el área septal. Aquellos tratamientos antidepresivos que según reportes clínicos son los más efectivos; la trazodona y el electrochoque, produjeron el mayor efecto sobre los núcleos septales y en especial en el núcleo septal laterodorsal. Aunque los tratamientos no fueron aplicados de manera crónica, estos datos están indicando que existe una acción común de las diferentes terapias empleadas en la depresión, independientemente de su naturaleza farmacológica (trazodona, Isocarboxácida, clorimipramina) o no farmacológica (electrochoque, privación de sueño).

El efecto común de dichas terapias antidepresivas, incrementando la actividad neuronal de los núcleos septales de la rata, adquiere particular importancia ante la posibilidad de que un fenómeno semejante ocurra en pacientes con depresión como consecuencia del tratamiento antidepresivo. Debe destacarse que el aumento de la actividad de las neuronas septales, demostrado en el presente trabajo ocurrió, como un efecto agudo de terapias, cuyos

mecanismos de acción antidepresivo implican en cada caso diferentes modificaciones de la dinámica de los neurotransmisores en el sistema nervioso central. Las posibles repercusiones del incremento de la actividad neuronal del área septal sobre otras estructuras cerebrales involucradas en la integración de la conducta puede ser parte importante de los efectos centrales de las diversas terapias antidepresivas.

En el presente estudio se usó un indicador de la capacidad de las neuronas septales para activar otro grupo celular, por medio del modelo electrónico de motoneurona (MEMTN). Los tratamientos provocaron que las células septales tendieran a descargar en forma de ráfagas. De esta manera el MEMTN se activaba si los intervalos entre los disparos se reducían progresivamente, simulando el efecto de la sumación temporal. Todos los tratamientos lograron aumentar la actividad de dicho modelo, en especial la trazodona y el electrochoque fueron las más efectivos para producir ésta actividad.

Los trabajos encaminados al estudio de la actividad unitaria indican que se produce una disminución de la frecuencia de descarga de diferentes estructuras con la administración de antidepresivos tricíclicos. Estos trabajos

han sido realizados en estructuras fuera del sistema límbico, las cuales contienen gran cantidad de noradrenalina o serotonina, como lo son el locus coeruleus y los núcleos del rafe, dichos resultados no han sido relacionados entre sí.

Los estudios conductuales han proporcionado información complementaria. Diversos autores han demostrado que la administración de imipramina, inhibe la agresión que aparece espontáneamente en diferentes especies Horovitz (1966). Kulkarni en 1968, reporta que la aplicación de imipramina o la lesión de la amígdala reduce de manera importante la conducta muricida de la rata. Horovitz (1966) llegó a la conclusión de que la activación de la amígdala produce efectos inhibitorios, eventualmente por vía hipotalámica, si esta actividad es severa, puede producir una depresión. De esta manera los antidepresivos estarían reprimiendo la actividad inhibitoria de la amígdala. Consideramos que el comportamiento antagónico que se presenta entre la amígdala y el septum forman un pequeño sistema, en el que el hipotálamo va a ser la salida de las respuestas autónomas y las conexiones de estas estructuras límbicas con la corteza darán como resultado los fenómenos emocionales.

Klein propone (1976,1973) que en la depresión existe un deterioro de la capacidad para experimentar placer o para

responder afectivamente a la expectación del placer, que puede ser que en estos pacientes exista una disfunción de los centros del placer y que posiblemente los antidepressivos del tipo de los tricíclicos produzcan su efecto en estas regiones del cerebro (Katz, 1982). Brady (1958), encuentra animales que prefieren la autoestimulación y no responden a los estímulos aversivos que se le sean aplicados. Heath y Mickle (1960) sugieren que la autoestimulación puede aliviar los síntomas de pacientes con una depresión mental severa (Ruottenberg, 1968). Es posible, que la estimulación de zonas que responden positivamente a la estimulación eléctrica, reduzcan, eliminen o atenuen los aspectos aversivos de tipo emocional que provoquen los estímulos. En la actualidad Silvestrini y Valeri (1984) dicen que el efecto de los fármacos antidepressivos como la trazodona y la imipramina, pueden basarse en la hipótesis de la existencia de un deterioro en la percepción de la experiencia del placer en la patogénesis de la depresión.

Por último, cabe mencionar que la activación encontrada fué mayor en el núcleo septal laterodorsal. Lo cual concuerda con los datos de Garder y Malmo que en 1969, demostraron que existe especificidad a la respuesta a la autoestimulación. En los núcleos ventrales y mediales la estimulación va a producir respuestas aversivas, en cambio,

en la zonas dorsal y lateral, se observan respuestas autorreforzantes.

En la práctica clínica la asociación de tratamientos ha sido realizada con la finalidad de acelerar el efecto antidepresor o bien mantener el nivel óptimo. Lo cual no ha podido llevarse a cabo con éxito en todos los casos. Algunos reportes clínicos no recomiendan la combinación, por que los efectos colaterales son severos, otros los recomiendan en casos bien seleccionados. A pesar de todo es poco común la administración de dos o más tratamientos. La aplicación simultánea de cualquiera de los tratamientos, no produjo sumación o potenciación de efecto obtenido. Es decir, que por lo menos, la aplicación aguda de dos tratamientos no va a producir un nuevo aumento de la frecuencia de descarga de las células, ya que se mantiene el efecto del primer tratamiento administrado. Con excepción del tratamiento con un electrochoque más privación de sueño, se observó que en vez de mantener el efecto producido por el primer tratamiento administrado, en este caso el electrochoque, disminuyó la actividad de las células septales. Es posible que éste resultado se deba a que el experimento se llevó a cabo al día siguiente, después de haber privado de sueño al animal y el retardo en el registro disminuya la activación producida por el electrochoque. Por lo cual hay que realizar otros

experimentos en donde se registre el efecto del electrochoque después de varias horas o días.

El hecho de que encontremos un aumento de la frecuencia de descarga en los núcleos septales, puede significar una activación de aquellas estructuras en las cuales los estímulos reforzantes son analizados. Es muy arriesgado hablar de hechos definitivos en la fisiopatología de la depresión, pero es posible que en los pacientes con depresión estas regiones se encuentren inhibidas por consecuencias aún desconocidas. Lo que sí está claro, es la importancia de la interacción de diferentes estructuras límbicas. Que los estudios, en donde no se consideren las posibles interacciones que existen entre las diversas estructuras del sistema nervioso central, no van a aportar suficiente información para lograr el mejor entendimiento de las enfermedades psiquiátricas.

En conclusión, los datos obtenidos muestran que el incremento de la actividad de las células de la porción septal es producto del efecto de la aplicación de los tratamientos empleados en la depresión. Así como también, la asociación de 2 tratamientos no van a provocar que aparezca una mayor activación que con la sola aplicación de uno.

APENDICES

A.1 LA DEPRESION. CONCEPTOS HISTORICOS.

"Cuando un hombre está deprimido, toda pequeña desgracia es aumentada por los espantosos espectros de la ansiedad. Se mira a si mismo como un hombre a quien los dioses odian y persiguen con ira. La peor de las suertes está ante él. El no se atreve a emplear algún medio para impedir o remediar su desgracia por temor de que sea encontrado combatiendo en contra de los dioses. El físico (médico), el amigo que lo consuela, lo hacen a un lado. Dejádme!! dice el infeliz hombre, yo impío, el acusado, odiado por los dioses, a sufrid mi castigo. El se sienta en las afueras de las puertas envuelto en su sarape o en sus trapos sucios. De cuando en cuando se deja rodar desnudo en la porquería, confesando sus pecados. El ha escrito, comido o bebido algo malo. Se ha ido por algún camino, lo cual el supremo señor no aprueba. En los festivales en honor a los dioses él no siente placer, más bien lo llenan de temor. Demuestra en su caso, que lo dicho por Pitágoras es falso, que somos más felices cuando nos acercamos a los dioses, pero es justamente cuando él se siente más desgraciado. Los templos y altares son lugares de refugio para el perseguido, donde todos encuentran la liberación de sus temores, ahí es, donde este hombre tan

desgraciado tiene mas temor y tiembla. Dormido o despierto, es igualmente perseguido por el espectro de su ansiedad, despierto no hace caso de su razón y dormido no goza de un respiro, debido a sus temores. Su razón siempre adormilada; sus terrores siempre estan despiertos. En ninguna parte puede encontrar un escape a sus terrores imaginarios."

Este relato encontrado por Zilboorg (1941) describe un antiguo escrito realizado por Plutarco que vivió en el año 46-20 después de cristo y, que en la actualidad ha sido una descripción significativa para los psiquiatras.

Es un arduo trabajo revisar el desarrollo de la depresión en la historia. Encontramos los más variados relatos, que nos muestran las diferentes formas de pensar de cada cultura.

En la India, en el Ayur-Veda, existe una sección la Bhutavidya, que era el tratado de la restauración de las enfermedades mentales. En otro compendio médico, el Caraka Samhita, en el libro Sarira-Sthana, se habla de la naturaleza del alma y la relación mente-cuerpo. La preocupación por las enfermedades mentales ya existía desde entonces (Barquin,1980).

La historia China data de alrededor de 2800 años ac, época en la que reinó el emperador Fi. Para los chinos la base de la medicina seguía los principios fundamentales el "yang" o principio activo masculino representativo de calor y de vitalidad. y, El "yin" correspondía al principio negativo: femenino, húmedo y frío. El desequilibrio entre estos dos principios produciría la enfermedad, cualquiera que fuera ésta. Las enfermedades eran tratadas por medio de la acupuntura, poco hablan de la psiquiatría en especial, ya que la patología está ligada, para ellos, en estos principios y a su vez dependen del "espíritu vital o soplo" (Barquin, 1980; Rodríguez, 1975)

En documentos egipcios que datan de entre los siglos VI y VII ac se ven reflejadas las tradiciones más viejas de la humanidad. Edwin Smith, egipólogo, describe sus observaciones acerca de un papiro, en donde se encuentra referido el cerebro, sus meninges, sus circunvoluciones y en donde se aventuran a decir que éste órgano realiza las funciones psíquicas (Barquin, 1980).

Saúl el primer rey de Israel, reinó de 1020 a 1000 ac, su vida y hazañas han sido descritas ampliamente. Confiado y enérgico al principio, obtuvo importantes y decisivas victorias militares sobre sus enemigos, pero cuando los

problemas se hicieron más difíciles y numerosos se manifestaron problemas conductuales, hasta entonces aparentemente ocultos. Saúl sospechaba de todos, lo cual le producía conductas explosivas e incontrolables. Frecuentemente, se mostraba triste y deprimido, en este estado era cuando se encontraba menos capacitado para resolver los problemas que se le presentaban. A tal grado llegó su incapacidad, que desesperadamente recurrió a la magia y técnicas adivinatorias. Los médicos de aquella época le recetaron "terapia de música" y le dijeron: "Busca un hombre hábil en el arte de tañer la lira y, cuando el mal espíritu de Dios este sobre ti, que la toque y curarás". Este tratamiento fué indicado, dada la creencia de que las enfermedades mentales eran causadas por espíritus malignos e inmundos que se posesionaban del sujeto (Rosen, 1974).

En Grecia antes de Hipócrates, en el año 500 ac vivió un discípulo de Pitágoras: Alseón de Crotona quien creyó que el cerebro era la sede de los sentidos y del intelecto, mas no el corazón como se había pensado, pero fué hasta la segunda guerra médica, libre grecia de los persas, que la medicina entró a una etapa de gloria. Fué entonces que apareció Hipócrates con conceptos revolucionarios. Atribuyó al cerebro un papel como responsable primordial de la personalidad y de sus anomalías. Su reputación quedó establecida cuando curó al

Rey de Macedonia, Pericles II, quien padecía del "mal de amor". (Rodríguez, 1975).

La teoría humoral en la cual la fisiología y la patología se basaron durante siglos, se apoyaba en la idea de la fusión los 4 humores. Al parecer fue el resultado de la observación del fenómeno de la coagulación de la sangre in vitro. Se demostraba la presencia de 4 elementos: el primero que contiene la fibrina, denominada flema; la parte oxigenada o roja clara, propia del coágulo que sería el hema; el suero que representa la bilis amarilla; y la parte oscura o no aerada que corresponde a la bilis negra (Barquín, 1980, Pichot, 1979). Además cada humor, tenía una cualidad básica, frío, sequedad, calor y humedad, respectivamente. La enfermedad se originaba cuando factores internos o externos provocaban el aumento de ciertos humores, es decir el desequilibrio del temperamento (Rosen, 1974).

"Cuando el miedo y la tristeza persisten largo tiempo, se trata de un estado melancólico", frase cotidianamente utilizada para decifrar lo que sería la melancolía. Hipócrates utilizaba la palabra melancolía para designar a la bilis negra. Otro término empleado para referirse a la bilis negra fue atrabilis. El exceso de bilis negra podía tener dos consecuencias según Hipócrates quien creyó que los

melancólicos se volvían generalmente epilépticos y los epilépticos melancólicos. Si la atrabilis era conducida hacia el cuerpo la enfermedad era epilepsia, en cambio si la conducción se hacia la mente se trataba de melancolia. La bilis negra o "atrabilis" tenía como asiento el estómago y el bazo, que correspondía a la frialdad y la sequedad. Como tratamiento, era administrado el heléboro, ya que se requería la evacuación de la bilis negra. Esta planta producía náuseas y vómitos y, eventualmente provoca heces negras hemorrágicas, también se empleó ampliamente en el tratamiento de la locura. Hasta el siglo XIX se empleaban las sangrías, bajo el supuesto de que evacuaban la atrabilis. Hipócrates también empleó la mandrágora: "a las gentes tristes, enfermas y que se quieren estrangular hay que darles en una bebida por la mañana, la raíz de la mandrágora a una dosis menor de la que se requiere para el delirio (Barquín, 1980; Pichot, 1979; Rodríguez, 1975).

Para la medicina de aquel tiempo, las ideas de Platón (437-347 ac) fueron un retroceso en relación a las ideas de Hipócrates. Para Platón existían dos tipos de almas; la racional (inmortal y divina) cuyo asiento se localizaba en el cerebro y, la irracional (fuente de placer, dolor, cólera, miedo, amor y esperanza) su sede era el tórax y el abdomen; el alma irracional estaba bajo el dominio del alma racional.

Platón reconocía tres variedades de trastornos mentales: la melancolía, la manía y la demencia, que correspondían a trastornos del alma irracional.

Aristóteles (384-322 ac), alumno de Platón, reconoció al corazón como el centro de la vida y del alma. Toda enfermedad psíquica estaba ligada al cuerpo y rechazó la idea de la existencia de trastornos puramente psicológicos. De su modelo físico-humoral, en el cual relacionaba el calor y el frío decía: "Si la bilis es negra, es moderadamente fría y conduce al vértigo y a la aprehensión; si la bilis es caliente, al contento y a la alegría. Añadía Aristóteles, cuando la bilis es fría hace al hombre perezoso y estúpido; si es muy caliente produce el deseo amoroso, la inteligencia y la locuacidad (Pichot, 1979).

En el siglo V dc, Caelius Aurelianus, tradujo los textos de Soranos de Ephesus al latín. Describió el cuadro clínico de la depresión, en el cual predomina la tristeza, los deseos de morir, la tendencia al llanto, la suspicacia acentuada, la irritabilidad y en ocasiones la jovialidad.

Herófilo (335-280 ac) y Erasistrato (310-250 ac) descubrieron que los nervios son portadores o transmisores de impulsos motores o de impresiones sensitivas, lo que explicaba

su conexión con el sistema nervioso central. Para aquella época dicho descubrimiento fué un concepto revolucionario. Herófilo consideró al sistema nervioso central como sede de la inteligencia y al cerebro como el órgano primordial de dicho sistema. Es en el cerebro en donde localizó al espíritu, contrariamente a las ideas de Hipócrates quien lo localizaba en la parte secretora de la pituitaria (Barquin, 1980)

Areteo (Roma y Grecia) describió a los misántropos o taciturnos, gente que evita a sus semejantes, describe el comportamiento de algunos dementes que "huyen de las viviendas de los hombres y van al desierto a vivir solos". Una característica de la melancolía es el evitar a los hombres (Rosen , 1974).

Galeno (130-200 dc) médico de 29 años, fué famoso por sus extraordinarios tratamientos de las heridas. Además, su aportación a la psicología fué abundante. Galeno describió la existencia en el ser superior de tres especies de vida. La psíquica, la animal y la vegetativa, las cuales correspondían a tres almas jerárquicamente diferentes: la racional, que a su vez se dividía en dos, externa e interna, la primera se relacionaba con las funciones sensitivas. La segunda estaría constituida por el juicio, la percepción, el movimiento y la memoria. Además concebía las almas irracionales: la

masculina (con sede en el cerebro) su característica principal, eran descritas como la energía y la cólera. La otra alma irracional era la femenina (ubicada en el hígado) sus características básicas eran la sensibilidad y la concupiscencia. Galeno también describía un espíritu animal como base del pensamiento. La localizaba junto al cuarto ventrículo, es aquí donde se encontraría el centro integrador del alma. La enfermedad mental es para Galeno un trastorno de los espíritus animales localizados en el cerebro. Para la melancolía, retomó conceptos de Hipócrates con respecto a la bilis negra, pero suponía tres posibilidades: 1) una afección localizada en el encéfalo producida de dos maneras posibles, ya sea que el humor melancólico proviniese de otro lugar, o bien engendrado en el sitio. 2) Una afección melancólica generalizada, en la que la atrabilis se difundía en el organismo entero por la venas y alcanzaba en forma particular al cerebro 3) Una afección melancólica cuya sede primitiva se localizaba a nivel de los órganos digestivos y alcanzaba secundariamente al encéfalo, a través de exhalaciones y vapores. La enfermedad podría originarse en el estómago inflamado y lleno de bilis negra. Los vapores treparían al encéfalo, ofuscando la inteligencia y produciendo los síntomas melancólicos (Pichot, 1979).

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

A la muerte de Galeno y a la caída del Imperio Romano, la medicina se hunde en la oscuridad y resurgen las ideas sobrenaturales de la enfermedad. Cualquier trastorno era considerado como signo de desagrado o castigo divino debido a los pecados cometidos por el enfermo por lo que eran pruebas que debía de soportar. Fue en este periodo en el que surgieron una serie de santos con poderes curativos, a los cuales se les imploraba la salud perdida, por ejemplo, en el caso de la corea los santos a los cuales se les rezaba era a

San Vito y San Guido y cuando se padecía epilepsia se recurría a San Valentin (Barquin, 1980)

Una gran cantidad de enfermos mentales fueron considerados como poseidos del demonio o hechiceros, esto provocó que se instituyeran procesos en contra de brujas y endemoniados. En la Edad Media, fueron muchos los casos de personas cultas e ilustradas que llegaron a creer ciegamente en la magia negra. Quizá fué a fines del siglo XIV cuando la medicina progresó en forma notable. En este periodo, en las universidades se popularizó la anatomía y la fisiología, con la influencia del cristianismo y de la escuela Hipocrática. En la Universidad de Salerno en Italia, una de las primeras mujeres médicas, Abella escribió un "Tratado sobre la Bilia Negra"; en Montpellier, Vilanova y Mondeville escribieron algunos tratados sobre los 4 humores. Paracelso un brillante médico del siglo XVI, inició una corriente inovadora que combatía la doctrina humoral (Rodriguez, 1975).

En el periodo que corresponde a la Baja Edad Media, se hizo patente entre la población un profundo sentimiento de melancolía. Hombres y mujeres tenían la obsesión de que se acercaba el fin del mundo. Algunos autores lo describen como "la sombría melancolía" y dicen: donde quiera que se busque, en la tradición literaria de aquel tiempo, en la historia, en

la poesía, en los sermones, en los tratados religiosos e incluso en los documentos, parece haberse conservado en ellos sentimientos de odio, de maldad, de codicia, de rudeza y de miseria. Y uno se pregunta ...¿es que no cabe encontrarse por ninguna parte una dulce jovialidad y una tranquila dicha de vivir?". Este comportamiento surgió por que los pobres y los desarraigados no eran felices, deseaban mejorar sus condiciones de vida y confundieron su descontento con la esperanza de un paraíso terrenal, un nuevo mundo libre de sufrimientos y pecados, un Reino de Santos. El temor no era injustificado, un mundo se desintegraba y un nuevo orden luchaba por nacer: "El orden feudal". La monarquía absoluta y la primitiva nación estado se abría paso. La comunidad cristiana se desmoronaba por la disensión, el odio y la violencia. Eran muchos los que deseaban la renovación y para los clarividentes, los males de aquel tiempo eran prueba de que se acercaba el fin del mundo (Rosen, 1974).

Fué a fines del siglo XVIII, que un eminente médico Felipe Pinel (1745-1826), logró en 1793 remover las cadenas de algunos enfermos mentales del asilo de Bicêtre. La medicina y la humanidad dieron un gran paso. Varios médicos en Europa lo secundaron, Esquirol (1772-1840), William Tuke (1732-1822) y en América Benjamin Rush (1745-1843) (Barquin, 1980; Rodriguez, 1975).

A principios del siglo XIX, Felipe Pinel hizo una descripción del pensamiento de los melancólicos, el cual se encontraba obsesivamente concentrado en un objeto. La memoria y la asociación de ideas estaban frecuentemente perturbadas, induciendo al sujeto al suicidio en algunas ocasiones. Además, señaló que factores psicológicos y físicos podían ser la causa de la depresión. Por aquella época Haslam, un boticario del Hospital de Behtlem en Londres, escribió: "Los que se encuentran bajo la influencia de pasiones depresivas pueden tener diferente tipo de síntomas: semblante ansioso y con aspecto sombrío; poco dispuestos a hablar; se aíslan reclusándose en lugares oscuros, o permanecen en cama la mayor parte del tiempo... Después, se vuelven miedosos y conciben miles de fantasías; recuerdan sus actos inmorales, o se sienten culpables de crímenes que nunca han cometido... Con frecuencia se desesperan y tratan de terminar con su existencia, que les parece aflictiva y odiosa (Calderón, 1985). También fué en este siglo, que varios exponentes de la psiquiatría contemporánea como Charcot, Freud, Broca, Jung, dieron un giro al estudio de las enfermedades mentales.

El concepto que tenían los antiguos mexicanos sobre el trato a los enfermos psiquiátricos es poco conocido. Debido a que muchos documentos originales fueron destruidos cuando lo conquistadores llegaron a México-Tenochtitlan. Las escasas

relaciones que se tienen actualmente, fueron datos recopilados verbalmente o bien traducciones de algunos originales. Estos tienen la influencia del sentir de aquel que los recopiló, quizás, por no tener el mismo idioma, pensamiento o religión.

Para los antiguos mexicanos existían tres centros anímicos mayores; el corazón (que supera a los otros dos en importancia y en número de funciones), el hígado y la cabeza. Los procesos anímicos se efectuaban con la participación de los distintos centros y otras partes del cuerpo.

En la parte superior de la cabeza (cuaitl), ubicaron a la conciencia y a la razón. En el corazón (yóllotl) localizaron todo tipo de procesos anímicos. Finalmente en el hígado (elli) se encontraban los sentimientos y las pasiones que pudieran estimarse más alejadas de las funciones del conocimiento. Arriba se encontraba lo racional (cabeza) y abajo las pasiones (hígado), pero era en el corazón, en el centro del cuerpo, en donde se ubicaban las funciones más valiosas para la persona (Lopez, 1984). Otra entidad importante era el tonalli, a la cual le dieron muchos significados, como por ejemplo: el alma o el espíritu. El tonalli tenía su asiento en la cabeza del individuo. Era una fuerza que determinaba el valor anímico de la persona, que le imprimía un temperamento particular afectando su conducta

futura y. establecía un vínculo entre el hombre y la voluntad divina por medio de la suerte. De esta manera, principalmente del corazón y del hígado partían las fuerzas que mantenían la naturaleza positiva del tonalli. Para los aztecas el tonalli también significaba el destino de la persona, designado por el día de su nacimiento. Existían personas nacidas en días determinados que estaban señaladas para poseer una personalidad melancólica. Así pues, para aquellas personas nacidas en 9-conejo, su tonalli les había destinado a vivir en la soledad y finalmente llegaría la muerte; también los nacidos en 4-agua, eran considerados como deprimidos crónicos (López, 1984).

Básicamente, la depresión era una enfermedad del yollotl (corazón), ya que este órgano es la confluente de los centros anímicos. Encontramos varios vocablos y frases que describen las afecciones del corazón. El corazón blanco, era el resultado de la alegría y de la satisfacción de haber superado aquello de lo que se sufría; el corazón triste, pertenecía a aquella persona melancólica, que sufría (López, 1984).

Los médicos precolombinos, podían reconocer algunos tipos de depresión, la Tlahuillocoyotl o agitada y la xolopiyotl o retardada. En los documentos escritos por

Sahagún, existen evidencias de los intentos por prevenir la depresión posparto. La comadrona daba apoyo a la parturienta diciendole ... que había sido muy valiente y hábil, como el águila y el tigre, había ganado una batalla equivalente a las luchas libradas por los soldados más valientes. Sahagún hizo una descripción de algunas plantas que fueron empleadas en el tratamiento de la depresión, la "iztauhyatl" y la "quauhyayual". Estas plantas eran preparadas en forma de té y dadas a beber a aquellas personas que se quejaban de tener "el corazón angustiado por algún disgusto que lo estuviera oprimiendo" (de la Fuente, 1980).

Martín de la Cruz, médico indígena, realizó una descripción en 1552 acerca del tratamiento de la depresión, que se encuentra traducida en el Códice Badiano con el título de "Remedio para la sangre negra", término por añadidura comúnmente empleado en Europa. Martín de la Cruz recomendaba a sus pacientes un cocimiento de hierbas y dice: "Ha de andar en un lugar sombreado, y se ha de abstener de trato carnal. Beberá muy moderadamente el pulque y mejor no lo beba, si no es como medicina. Dedíquese a cosas alegres, como es el canto, la música, el tocar los instrumentos con que acostumbramos acompañar nuestras danzas públicas" (Calderón, 1985).

En 1592 fué publicado un "Tratado breve de medicina", realizado por Agustín Farfán. En este libro realizó una extensa descripción de la depresión y su tratamiento. Agustín Farfán comienza diciendo: "Cosa de maravillar, qué común es esta enfermedad en muchos, y cómo los aflige y atormenta con tan graves accidentes, que a penas tiene el hombre o la mujer veinte años, cuando se quejan de melancolía, y del corazón". Recomendaba a sus pacientes: "Si los melancólicos pudiesen vivir en tierras templadas, hacerles ya mucho al caso para su mal, anden donde hay aguas, arboledas y prados frescos. Procuren dormir de noche bien, y excúsenlo a medio día... Procuren conversación alegre... es muy provechosa la música. Coma el pan bien cocido y asentado de un día. Coma gallinas, pollos, codornices, y de un poco de carnero manido y yemas de huevos pasados por agua. Si comiera algún pescado fresco, échénle sal un día antes. Puede comer cabrito y ternera, que es buen manjar para melancólicos. Lo que comiere cocido y guisado lleve especias de Castilla". Cuando Farfán habla del origen de la depresión, dice: "El miembro que más padece del cuerpo en esta enfermedad es el cerebro, y no el corazón, como algunos piensan. Véase claro, porque la potencia imaginativa (que está en la cabeza con los demás) es la que está flaca y enferma, porque la hinche de tinieblas y obscuridad el humor melancólico, y lo mismo hace al espíritu animal, que, con ser tan lúcido y claro, lo añubla y obscurece..." (Trabulse,

1983).

De la Fuente (1980), realizó un estudio en donde fueron analizadas una serie de figurillas. Cuatro estatuillas muestran diferentes tipos de depresión. La primera de ellas fue la de una mujer con depresión posparto, en la cual la posición que adopta la mujer, pareciera ser que se encontrase sumida en una profunda pena, con el rostro triste. La segunda figurilla, representa a una anciana que se muerde los dedos, De la Fuente la describe como una depresión agitada. La tercera estatuilla, es la de un hombre sombrío, taciturno y abatido. Imágen que pertenecería a una persona con una depresión retardada. En la última figurilla se puede apreciar una depresión involutiva, ilustrada por una persona con la mirada baja, con el labio caído y con la apariencia de encontrarse en silencio.

Sahagún, hizo una excelente descripción de la actitud psicológica de Motecuhzoma. A la llegada de los conquistadores, el emperador azteca, quien poseía una gran personalidad, se encontraba abatido por la incertidumbre, el temor y la ansiedad. Sahagún dice: " El gran tlatoani se encuentra agobiado, resignado su corazón para ver y admirar lo que habrá de suceder:

"Pues cuando oía Motecuhzoma que mucho se indagaba sobre él, que se escudriñaba su persona, que los "dioses" (recién llegados) mucho deseaban verle la cara, como que se le apretaba el corazón, se llenaba de grande angustia. Estaba para huir, tenía deseos de huir, anhelaba esconderse huyendo, estaba para huir. Intentaba esconderse, ansiaba esconderse. Se los quería esconder, se los quería escabullir a los "dioses". Y pensaba y tuvo el pensamiento; proyectaba y tuvo el proyecto: planeaba y tuvo el plan; meditaba y andaba meditando en irse a meter al interior de alguna cueva. Y a algunos de aquellos en quienes tenía puesto el corazón, en quienes el corazón estaba firme, en quienes tenía gran confianza, los hacía sabedores de ello. Ellos le decían: Se sabe el lugar de los muertos, la Casa del Sol, y la Tierra de Tláloc, y la Casa de Cintli. Allá habrá que ir. En donde sea tu buena voluntad. Por su parte él tenía su deseo: deseaba ir a la Casa de Cintli (templo de la diosa del maíz). Así se pudo saber, así se divulgó entre la gente. Pero ésto no lo pudo. No pudo ocultarse, no pudo esconderse. Ya no estaba válido, ya no estaba ardoroso; ya nada se pudo hacer.

La palabra de los encantadores con que habían trastornado su corazón, con que se lo habían desgarrado, se lo habían hecho estar como girando, se lo habían dejado lacio y decaído, lo tenía totalmente incierto e inseguro por saber (si

podría ocultarse) allá donde se ha mencionado. No hizo más que esperarlos. No hizo más que resignarse; dominó finalmente su corazón, se recomió en su interior, lo dejó en disposición de ver y de admirar lo que habría de suceder"

Esta antigua descripción, nos muestra el estado deplorable en que se encontraba Motecuhzoma II, como, de ser un tlatoani enérgico, dominante, fuerte, paso a ser solo una sombra. Su autoestima y su deseo de vivir quedaron en el pasado. Veía la ruina de México y fue de esta manera que aquellos mexicanos nos legaron su propia visión "La visión de los vencidos"(León-Portilla, 1982).

A.2 CONCEPTO ACTUAL DE LA DEPRESION.

La palabra depresión ha sido utilizada en muy diversos sentidos. En el lenguaje popular, sirve para describir un estado de ánimo, es decir, una emoción compuesta por sentimientos de trizteza y pena, que forma parte intrínseca de la condición humana. Freud lo llamó pesadumbre o duelo y la describió como una situación en la cual la persona de manera consciente se encuentra constantemente preocupada por la pérdida de alguien o algo. (Mendels, 1977; Calderon,1985). En el manejo clínico, la palabra depresión es empleada para describir un síntoma cuando se encuentra asociada a otra

enfermedad. En ocasiones constiuye un síndrome, un padecimiento principal, constituido por un conjunto de signos y síntomas. Freud considera que en la depresión patológica, existe una acentuada disminución de la autoestima, debida a una pérdida inconsciente. Es en estos casos, cuando la depresión se caracteriza, por una respuesta abrumadora e irracional de alta intensidad y duración, que produce efectos negativos en aquel sujeto que la sufre. En la actualidad, existe una gran dificultad para determinar las características de la depresión. Dado que cada sujeto presenta signos y síntomas diferentes, se trata de un padecimiento individual. Es por esta razón, que existen una gran cantidad de definiciones y clasificaciones que complican el estudio y el tratamiento de la depresión.

Ewalt (1960) consideró que el termino depresión es empleado para describir un complejo sintomático que puede estar presente en cualquier enfermedad humana. La depresión debe entenderse como una reacción al estres somático, psicológico y social, que ocasiona el sentimiento de pérdida del autoestima, del estatus o del amor, en el sentido de estar solo y abandonado. El hombre reacciona a esta pérdida con agresión e ira, que involucra, tanto a las personas cercanas como a si mismo. La depresión es una alteración de la vida psíquica que afecta al humor orientandolo hacia la tristeza y

el dolor moral. Determinar una definición concreta, que no provoque confusiones y que abarque todos los síntomas presentes en este padecimiento, requiere un arduo trabajo.

La sintomatología es tan extensa, que su diagnóstico se hace complicado y confuso. Los aspectos que se encuentran afectados de manera importante, son:

I. Estado de Animo.

Tristeza, insatisfacción, abatimiento, llanto, angustia, sentimientos de culpa, inhibición.

II. Pensamiento.

Obsesiones y preocupaciones, como interpretaciones falsas o ideas delirantes en relación a su salud, la función corporal o de las intenciones de los demás. Alteraciones del juicio: pérdida de la concentración y de la eficacia, pesimismo, ideas de culpabilidad, autoacusación, pérdida del interés y motivación, pérdida de la iniciativa; alto riesgo de daño a si mismo, a la manera de intentos suicidas o, el suicidio consumado.

III. Aspecto Físico.

Disminución del cuidado personal; cambios de actividad de los músculos faciales de la expresión, lo que se asocia a la facies característica de la depresión. Son evidentes la agitación, la fatiga, la inhibición y la lentificación psicomotora.

IV. Socialización.

Son característicos, el bajo rendimiento en el trabajo y la disminución de la eficacia de las relaciones sociales, lo que los conduce al aislamiento.

V. Somáticos.

Aparecen a menudo trastornos del sueño, les cuesta trabajo dormir, pero llegan rápidamente al proceso de ensoñaciones, despiertan con frecuencia durante la noche en consecuencia se quejan de cansancio durante el día. Suelen ocurrir toda clase de dolores vagos o localizados con precisión, lo que en ocasiones constituye la única manifestación de la enfermedad. Es habitual el reporte de fatiga, pérdida de: la energía, del apetito sexual, de peso: disminución de la función intestinal, estreñimiento.

alteraciones menstruales, cefaléas y problemas gástricos,entre otros.

VI. Rasgos de Ansiedad.

Tensión, signos evidentes de sobreactividad autónoma: cambios de pulso, de la presión arterial, sudoración.

Se han diseñado varios esquemas de diagnóstico que han subdividido a la depresión de diferentes maneras. El DSM-III (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 1980) es el manual para diagnóstico que se emplea comunmente en la práctica psiquiátrica. Dicho manual clasifica a la depresión como un trastorno afectivo. La sintomatología comprende una alteración del estado de Animo, que se acompaña de un síndrome depresivo o maniaco, los cuales pueden ser parciales o completos. La causa del padecimiento psiquiátrico no debe ser consecuencia de algún otra enfermedad(Pichot,1984).

En el DSM-III los Trastornos del afecto son subdivididos de la siguiente manera:

Trastornos afectivos mayores: La sintomatología esencial comprende tanto un episodio maniaco como un episodio depresivo mayor. No se diagnosticará episodio afectivo mayor

alcala herrera, vnc 79

si la alteración afectiva es debida a un trastorno mental orgánico o si se halla sobreañadido a una esquizofrenia. La sintomatología del episodio maniaco se caracteriza por un periodo de tiempo en el cual se observa un estado de ánimo eufórico e irritable. En el episodio depresivo mayor, la sintomatología corresponde a un estado de ánimo disfórico habitualmente depresión, caracterizado por pérdida de interés o placer en casi todas las actividades y pasatiempos habituales.

Otros trastornos afectivos específicos: Para establecer el diagnóstico se conviene en que la enfermedad debe tener dos años de duración como mínimo. En este periodo deben presentarse alteraciones del estado de ánimo continuas o intermitentes. En este caso no se presentan síndromes afectivos completos, ni síntomas psicóticos. El inicio de la depresión es poco claro, pero comienza en la edad adulta. Esta categoría se subdivide en dos: en el trastorno ciclotímico y en el trastorno distímico. Otros términos utilizados para estos trastornos son el ciclotímico y depresivo de la personalidad.

Trastornos afectivos atípicos: Son aquellos trastornos afectivos que no quedan incluidos en las dos categorías anteriores: trastorno bipolar atípico y depresión atípica.

La depresión ha sido considerada como uno de los padecimientos psiquiátricos más abundantes en la actualidad. Las personas con depresión patológica, no solo están afectadas ellas mismas, el trastorno involucra a aquellos individuos que viven o tratan con ellos. El decaído estado de ánimo, la apatía, la introversión, síntomas característicos de este padecimiento, provocan bajo rendimiento en el trabajo, inasistencia y enfermedades, que se ven reflejadas en la economía del país.

El riesgo de sufrir una depresión clínicamente importante es mayor de uno en diez. Se calcula que entre un 3 % a un 10 % de la población pueden tener algún tipo de depresión, siendo la larvada una de las más frecuentes (Uriarte, 1985). Existen diferencias en la incidencia dependientes del sexo. Las mujeres llegan a padecer depresión alguna vez en su vida (9.1 %) más que los hombres (5.9 %). El 15 % de los individuos con depresión primaria o con un trastorno maniaco-depresivo, corren el peligro permanente de suicidarse. En mujeres y hombres deprimidos la tasa de morbilidad es más alta que en la población general, es posible que esto se deba a que son más susceptibles a las enfermedades.

En México la depresión ocupa el cuarto lugar entre los trastornos afectivos. Las depresiones más frecuentes son la

maniaco depresiva y la psicosis reactiva-depresiva. Estos datos son relativamente válidos ya que pocos son los enfermos que tienen acceso a un hospital. Campillo (1979) también indica que del 45 % al 70 % de quienes han intentado suicidarse padecían algún tipo de depresión y, que el 15 % de los deprimidos lo intentarían. Estos datos nos muestran el alto riesgo que corren los pacientes.

La Organización Mundial de la Salud, ha calculado que en el mundo hay por lo menos cien millones de personas que sufren alguna forma clínica reconocible de depresión; se reconoce que se trata de un problema en aumento. Las causas posibles son múltiples, entre las cuales se encuentra; el aumento del periodo de vida, es decir, que mientras más años viva un hombre más probabilidad existe de padecer esta enfermedad; el rápido cambio del ambiente psicosocial que permite la exposición cada vez mayor a situaciones de alta tensión; el abuso de medicamentos, algunos de los cuales pueden causar depresión; el aumento de padecimientos crónicos, como los trastornos cardiovasculares, el cáncer, los problemas neurológicos, que conllevan muchas veces a un padecimiento depresivo (Calderón, 1985).

A.3 SISTEMA LIMBICO

La experiencia emocional ha llevado a la humanidad a preguntarse ¿que es una emoción?. ¿como es que sentimos emociones?. ¿que órgano es el que siente las emociones? ¿el corazón? o el cerebro. Estas y más preguntas han sido realizadas por filósofos, psicólogos, psiquiatras, médicos, sociólogos, antropólogos de todas las épocas y posiblemente por toda persona que haya experimentado algún sentimiento o emoción en su vida.

En la actualidad en el sistema nervioso central se han localizado un grupo de estructuras, que por sus interrelaciones han sido propuestas como integradoras de la conducta emocional. Esta serie de estructuras se les conoce con el nombre de Sistema Límbico. Históricamente el desarrollo del concepto del sistema límbico ha evolucionado, por lo cual ha aumentado el número y las interconexiones que lo conforman. Fué en 1878 que el anatomista francés Paul Broca le dió nombre a el "gran lóbulo límbico". Que estaba compuesto por grandes estructuras localizadas en la pared medial de los hemisferios cerebrales, que incluía al cíngulo, la circunvolución del hipocampo y la corteza retrosplenial (Livingston y Escobar, 1971).

Durante mucho tiempo se penso que el sistema límbico estaba estrechamente relacionado con el olfato, por lo que se

le llamó rinencéfalo o cerebro olfatorio. Pero estudios realizados al inicio de este siglo por Ramón y Cajal y otros investigadores demostraron, que existía una importante diferencia entre el sistema olfatorio y el sistema límbico (Livingston y Escobar, 1971).

Con la teoría propuesta por Papez en 1937, surgió el actual concepto de sistema límbico. Basándose en trabajos previos, como los de Kluver y Bucy, sobre la lobotomía bitemporal en primates. Papez planteó un circuito reverberante, en el cual el hipocampo que proyecta al cuerpo mamilar, a través del fornix. El cuerpo mamilar, descarga impulsos al núcleo anterior del tálamo por medio del haz espinotalámico. El núcleo anterior del tálamo, a su vez proyecta a la corteza del cíngulo, del cual parten fibras que, por el fascículo del cíngulo, llegan al hipocampo. De esta manera se cierra el circuito anatomofuncional.

Papez describe tres niveles importantes que componen este circuito. El hipotálamo recibe toda información sensorial de los receptores periféricos, que va a ser transmitida a los cuerpos mamilares. También el hipocampo, recibe fibras de la corteza cerebral y transmite impulsos al cuerpo mamilar. De esta manera la información que llega del hipotálamo (visceral, de expresión emocional) se relaciona

con la actividad cortical (fenómeno psíquico), situada en la corteza del cíngulo. El cíngulo vendría a ser el tercer nivel, ya que esta región debe considerarse como una zona receptiva para la experiencia de la emoción, como resultado de los impulsos que llegan de la región del hipotálamo anterior (López, 1979).

Al sistema límbico se le han agregado otras estructuras subcorticales. Entre las que se encuentra, el complejo de la amígdala, los núcleos septales, parte del estriado (núcleo caudado), ciertas áreas y núcleos del hipotálamo y del tálamo, así como también, la formación reticular mesencefálica. Por lo que el recorrido de los impulsos se complica cada vez más. Debido a las nuevas estructuras, los circuitos que están formando y el neurotransmisor que participa en el procesamiento de la señal.

A.4 VIAS ANATOMICAS RELACIONADAS CON NEUROTRANSMISORES

La cartografía de las células monoaminérgicas ha sido realizada minuciosamente, para una adecuada y fácil localización de los cuerpos celulares y la extensión principal de las vías. En la actualidad se disponen de varias técnicas, como la ablación de neuronas o su estimulación, la administración de marcadores radiactivos.

Los cuerpos celulares monoaminérgicos, fueron designados según el convenio descrito por Dahlstrom y Fuxe en 1964. Estos autores establecieron una nomenclatura para la localización de los cuerpos celulares de la noradrenalina, dopamina y serotonina (Jacobowitz, 1982).

Cartografía de las Células Noradrenérgicas.

Grupo A1. Se localiza en la cara ventral de la médula, en la región del núcleo reticular lateral (proyecta médula espinal y al cerebro anterior)

Grupo A2. Se localizan contenidos en el núcleo del tracto solitario, núcleo comisural y algunas células del núcleo motor dorsal del vago. da origen a las fibras descendentes a la médula espinal.

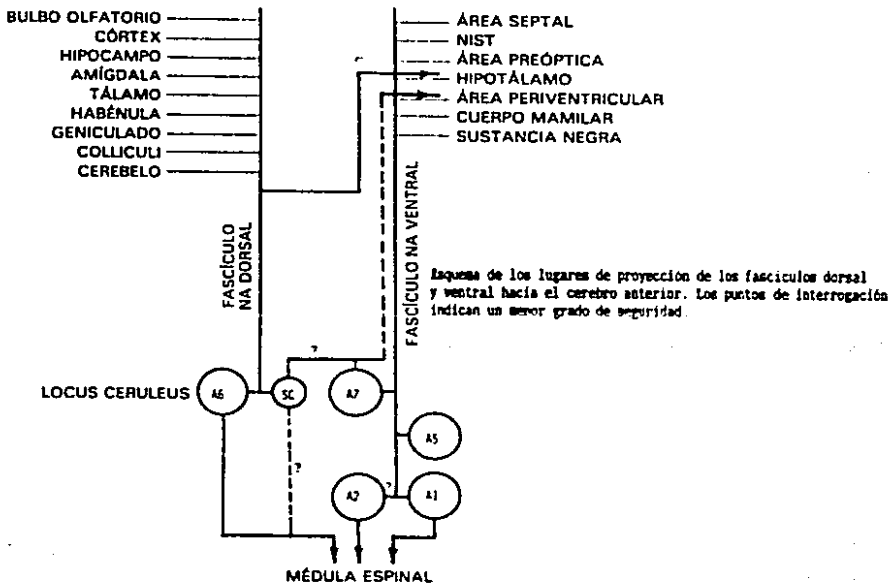
Grupo A3. Por la escasez de cuerpos celulares, ya no es designada como núcleo. hay unos cuantos cuerpos celulares en la región del fascículo longitudinal medial.

Grupo A4. Es un pequeño grupo, localizado en la porción caudal del LC y dorsalmente al 4o ventrículo. Tiene proyecciones al cerebelo.

Grupo A5. Se localizan lateralmente a la oliva superior y medial a la raíz de los nervios VII y V. Proyecta hacia la parte rostral y es la proyección más grande.

Grupo A6. Corresponde a los cuerpos celulares del Locus Coeruleus (LC). Se extiende hacia la corteza, a los cuerpos geniculados, al tálamo y al hipocampo.

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



Cartografía de las Células Dopaminérgicas.

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

Grupo A9. Los cuerpos celulares se localizan en la sustancia nigra, en forma parcial en la zona reticulada y ventromedial al lemnisco medial.

ESTOS DOS GRUPOS FORMAN EL SISTEMA NIGRO-ESTRIADO

Grupo A10. Los cuerpos celulares de este grupo se encuentran localizados por encima del núcleo interpeduncular y dentro de la decusación del pedunculo cerebeloso superior y el Área tegmental ventral (VTA).

ESTE GRUPO ES RESPONSABLE DEL TRACTO DOPAMINÉRGICO MESOLÍMBICO HACIA EL CEREBRO ANTERIOR.

Grupo A11. Los cuerpos celulares se ubicaron en el tálamo, en el área hipotálamica posterior, en la parte medial al fascículo retroflexo y en el lemnisco medial.

Grupo A13. Se ubican en la porción rostral a A11. Contiene la parte dorsal del núcleo dorsomedial, inmediatamente medial al fascículo mamilotalámico y a la zona incerta. Las fibras de A11 y A13, también son denominadas tracto incerto-hipotalámico, que proyectan hacia la parte dorsal del núcleo dorsomedial y áreas hipotalámicas dorsal y medial.

Grupo A12. Se ubican en el núcleo arcuato. Inerva la eminencia media y la glándula pituitaria.

Grupo A14. Se localiza en la cara rostral del núcleo paraventricular, da origen a los núcleos preóptico supraquiasmático, área hipotalámica anterior y porción caudal del núcleo septal lateral.

Para las células dopaminérgicas se han descrito muchos más sistemas. Recientemente Lindvall y Bjorklund (1983), hacen una revisión minuciosa. En la que el sistema límbico queda involucrado en los siguientes grupos.

SISTEMA	ORIGEN DE LA CEL.	PROYECCION
S. Mesoestriatal	Sustancia nigra (SN=A9)	n. caudado, putamen,
	! Area Ventral Tegmental	! globus pallidus,

	(VTA=A10)	n. accumbens.
S. Mesocortical	VTA=A10. SN=A9. n.	cerebro anterior retrosubral (limbico) y áreas corticales.
S. Incerto-hipotalámico	Zona incerta periventricular. hipotálamo	zona incerta. anterior medial, preoptica y periventricular hipotálamo y septum.
S. Mesopontina	SN VTA	Locus Coeruleus.

MESOLÍMBICO

- CÓRTEX FRONTAL
- N. ACCUMBENS
- TUBÉRCULO OLFATORIO
- ÁREA SEPTAL
- N. TRACTUS DIAGONALIS
- NIST
- HABÉNULA

A10

NIGRO-NEOSTRIADO

-- CAUDADO PUTAMEN

? AMÍGDALA

Esquema de la vía dopaminérgica. Abreviaturas: AH, hipotálamo anterior; DM, núcleo dorsomedial; LSM, núcleo septal lateral; NIST, núcleo intersticial de la estria terminal; PN, núcleo periventricular; POM, núcleo preoptico medial; SPON, núcleo preoptico supraquiasmático; ZI, zona incerta.

A16 ? LSN, POM, SPON, PN, AH

A17 — EMINENCIA MEDIA PITUITARIA

A13
A11 — AH, DH, ZI, DM

A3

A1

Cartografía de las Células Serotonérgicas.

Los cuerpos celulares de las neuronas serotonérgicas han sido localizados en la línea media dentro de los núcleos del rafe.

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

Grupo B5-B6. Proyectan axones al cerebro anterior.

Grupo B7. Localizados en el rafe dorsal.

Grupo B8. Ubicados dentro del nucleus superior centralis del rafe medial.

Grupo B9. Se localizan en la porción del área tálamo-metatalamo.

Cartografía de las Células Colinérgicas.

La localización precisa de las células del sistema nervioso central que contienen acetilcolina (ACh) es poco

conocida. Debido a que el marcador bioquímico que se ha empleado no es selectivo para las neuronas colinérgicas.

Algunos de los tractos estudiados son el: septo-hipocampo, habenulo-interpeduncular, subcortical, caudado-putamen. Existen trabajos que describen al tracto septo-hipocámpico, como un sitio bien definido con inervación y activación de células colinérgicas. En este tracto la estimulación de los núcleos septales, provoca un aumento de la liberación de acetilcolina (ACh). La lesión aguda del septum, aumenta los niveles de ACh en el hipocampo (Kuhar, 1982, Mosko, 1973). Karczmar y Dun (1982) describen las vías colinérgicas más importantes. Existen diversas vías que pueden interconectarse a través de las ramificaciones de una ruta mayor. El sistema tegmento-mesencefalo-cortical difuso, termina en las vías tegmentales ventral y dorsal, la primera originada a partir de la sustancia nigra, que proyecta a los colículos; la segunda con origen en el núcleo cuneiforme, proyecta al cerebelo y septum, al sistema límbico, al estriado, a los núcleos interpedunculares y a la habénula.

El sistema tegmento-mesencefalo-cortical termina en la corteza a través de sus ramas tegmentales y pueden estar implicadas vías talamocorticales, septocorticales y mesen-diencefalo-corticales directas. Algunos sistemas que

terminan en la corteza (el septo-hipocampo-cortical y el talamo-corticales) pueden ser antagonistas del sistema colinérgico excitador ascendente.

A.5 EL AREA SEPTAL.

De entre las estructuras que han sido agregadas al sistema límbico, se encuentra el área septal. Es una zona que se encuentra localizada en la parte medial del cerebro. En los mamíferos no primates, localizada por debajo de la porción anterior del cuerpo calloso, por delante del hipocampo precomisural y por atrás de la comisura del hipocampo. En los primates se localiza en la base del cerebro. Es importante hacer notar que el septum pellucidum en el hombre, no es homólogo a los núcleos septales de los no primates.

Los núcleos que componen al Área septal son, el núcleo septal medial y el núcleo septal lateral (Issacson, 1976). Según el atlas de Paxinos y Watson (1982) los núcleos septales descritos en el cerebro de rata son, el núcleo septal laterodorsal, el núcleo septal lateral intermedio y el núcleo medial. El núcleo septal lateral, se encuentra localizado por debajo de la rodilla del cuerpo calloso. El núcleo septal lateral intermedio, que es el más grande de los

tres, se encuentra por debajo del núcleo septal laterodorsal. En la porción caudal se encuentra el núcleo septal medial, es en esta zona en donde se hayan células gigantes. El área septal está compuesta en forma homogénea por células de tamaño mediano.

Aferencias y Eferencias.

El área septal está relacionada por un lado con el sistema olfatorio y por el otro al sistema límbico.

Hipocampo: El hipocampo ha sido descrito como la estructura con mayor número de conexiones con el septum (Mosko y cols. 1973; Routtenberg, 1968). Estas dos estructuras se conectan por medio del fornix. La lesión del área septal provocó la degeneración en tres puntos del hipocampo de la rata: inmediatamente por debajo y por arriba de las células piramidales de la región inferior y en el hilus del giro dentado. Para marcar los axones y las terminales se ha empleado la acetilcolinesterasa (AChE). Los cuerpos celulares del núcleo septal medial teñidos con la enzima (AChE), marcaron los axones que corren dentro del fornix hacia el hipocampo. La AChE solo se localiza en los elementos presinápticos del hipocampo. La actividad de la AChE se ve drásticamente reducida por la lesión del septum o

la sección del fornix (Mosko y cols., 1973). Este mismo autor, describe la existencia de una banda de terminaciones septales en la capa molecular del giro dentado.

Hipotálamo: El Área septal esta interconectada con algunas regiones hipotalámicas, con el núcleo supraóptico y periventricular. El núcleo septal medial es el sitio que tiene mayor número de conexiones con el hipotálamo (Issacson, 1976). Estas conexiones se alcanzan a través del haz medial del cerebro anterior. Según López (1979) al hablar de la relación del Área septal con el hipotálamo, indica que las conexiones son especialmente con el núcleo ventromedial.

Tálamo: Son diversas las proyecciones septales al tálamo. Según Issacson (1976), está interconectado con el tálamo medio, los núcleos intralaminares del tálamo y el núcleo anteroventral. Se ha descrito una ruta dorsal, que sigue a la estria medular hasta llegar a los núcleos talámicos y al cerebro medio.

Amígdala: El septum esta conectado a la amígdala, a través de la estria terminal. La estria terminal es una pequeña banda que emerge de la amígdala, posteriormente se divide en tres componentes: el supracomisural, el infracomisural y comisural. Los dos primeros se distribuyen por varias

regiones, entre las que se encuentra el área septal, el área preóptica y el hipotálamo. El tercer componente, pasa al hemisferio opuesto hasta alcanzar la amígdala contralateral. Por otra parte, la vía amígdalo-fugal, que se origina en la división basolateral de la amígdala, se distribuyen en la región septal, el área preóptica, el hipotálamo y el tálamo.

El Bulbo Olfatorio. Se relaciona con el septum, a través de la estria olfatoria medial, que conjuntamente con la Banda diagonal de Broca, llega al área septal.

Habénula: Esta conectada al área septal, por medio de la estria medular. En su mayoría son ipsilaterales, aunque en ocasiones, se han observado en la habénula contralateral (López, 1979, Powell y Hoelle, 1967).

Circunvolución del Cíngulo. Powell (1966) señala algunas proyecciones a la circunvolución del cíngulo. La lesión del área septal, provocó degeneración de las fibras nerviosas y de las terminales en el longus y en el cuerpo del fornix hacia la circunvolución del cíngulo y la circunvolución hipocámpal.

Locus Coeruleus (LC). Tiene importantes proyecciones hacia el área septal. Los axones forman una inervación

moderadamente densa en el hipocampo rudimentario. En el núcleo septal medial y en el núcleo intersticial de la estria terminal. De manera separada, una inervación en el núcleo septal lateral y el núcleo septofimbrial. La corteza medial, está inervada por fibras noradrenérgicas que ascienden del área septal.

Han sido descritas otras estructuras que muy posiblemente tengan relación con el área septal. Entre las que se encuentran los cuerpos mamilares (Issacson, 1976), la zona incerta, el tracto tegmental ventral. Powell y Hoelle (1967), reporta conexiones con el colliculi superior, a través de la estria medulares y sugiere que exista una participación del sistema límbico como modulador, de la información aferente y eferente controlada por la vía tectum del cerebro medio.

Aspectos Conductuales.

Para investigar la conducta, se ha llevado a cabo experimentos en los cuales se observa el efecto de la estimulación y de la lesión del sistema nervioso. Este tipo de estudios han proporcionado una gran cantidad de información sobre la posible función e inervación de algunas estructuras.

James Olds en 1954, se interesó por estudiar puntos específicos en el cerebro, en donde se observaran efectos positivos o negativos, es decir, que el animal aprendiera a buscar o evitar la estimulación. En aquel tiempo otros investigadores habían encontrado un área en la parte inferior del sistema de la línea-media en donde la estimulación ocasionaba que la rata evitara el estímulo eléctrico (Olds, 1978). Al iniciar los estudios los electrodos fueron colocados en zonas reticulares, pero "la falta de puntería fué una suerte" como lo reporta el mismo Olds, el electrodo fué a dar al sistema límbico. En varias áreas se ha obtenido el fenómeno que Olds llamó de autoestimulación, entre las que podemos contar: el área septal, el haz medial del cerebro anterior, el área ventral tegmental, la región dorsal tegmental y el hipotálamo.

Olds en 1960, demostró que en el hipotálamo se producían altas tasas de autoestimulación. Los animales llegaban a estimularse de 500 a 5 000 veces en una hora. En algunos sitios del sistema límbico, la estimulación era más moderada, entre unas 200 veces en una hora. La pulsación duraba menos de un segundo y la corriente era menor a 0.0005 Amp. Además, los animales preferían la estimulación a comer o a aparearse (Olds, 1978). Lo que demuestra lo gratificante del estímulo. Se identificó un sitio en donde el animal no

se estimulaba, presentaba una conducta de escape o evitación. Se localizaba en la zona dorsal del cerebro medio (DM). Al estimular el hipotálamo, después de la estimulación de DM, se producía un ligero incremento en la conducta de evitación. Se realizaron estudios semejantes en la porción del área septal. Estos mostraron que la estimulación septal, podía reducir la conducta de evitación provocada por la estimulación de DM. Estos resultados demostraban, que producir el fenómeno de autoestimulación en el hipotálamo o en el septum no producen el mismo efecto (Rottenberg, 1968).

La autoestimulación que se presentaba en el área septal, disminuía después de 4 hrs de estimulación consecutiva. En cambio en el hipotálamo podía durar hasta 12 hrs. Se encontró que la tasa cardíaca se reducía al estimular el área septal y, en especial, esta alteración se encontraba al estimular el núcleo septal lateral. Mientras que en el hipotálamo y en el núcleo septal medial, la tasa cardíaca se incrementaba (Ruottenberg, 1968).

Garder y Malmo (1969), menciona que existen zonas en donde se ha encontrado con mayor especificidad sitios aversivos y reforzantes en el área septal. Reportan que la región ventromedial produce reacciones aversivas, mientras que la estimulación de la porción lateral y dorsal, provoca

reacciones autorreforzantes o placenteras. En el hombre la estimulación de estructuras en donde se presenta el fenómeno de autoestimulación, reportan sensaciones de bienestar o satisfacción (López, 1979). Routtenberg (1968), refiere un trabajo de Heath y Mickle (1960), quienes demostraron que los estímulos reforzantes en el cerebro aliviaban los síntomas de la depresión mental severa en pacientes. Brady (1958) encuentra que la autoestimulación, puede hacer que el animal ignore las propiedades emocionales de una señal que previamente haya sido apareada con un estímulo aversivo aplicado a la pata del animal (choque eléctrico). Sugiere también que la autoestimulación puede atenuar ciertos aspectos de furia producidos por estimulación aversiva. Estos trabajos muestran que la autoestimulación puede reducir, atenuar o quizá eliminar, los aspectos aversivos de un estímulo.

La lesión del área septal provoca cambios conductuales bien definidos. En ratas y ratones, la lesión produce un incremento de las reacciones de furia y de hiperemocionalidad, inmediatamente después de la cirugía (Issacson, 1976). Brady y Nauta (1953), describen la conducta después de la lesión septal. La rata presenta signos de extremada agitación emocional. Esta conducta de ira incrementada, se revierte después de 2 o 4 semanas. Parece ser que la manipulación del

animal está relacionada con la mejoría en sus respuestas conductuales. No todas las especies animales responden de igual manera a la lesión septal, por ejemplo el hamster y el mono no exhibe el síndrome septal. Los ratones más bien presentan una conducta de huida, ya que brincan salvajemente en la jaula si se intenta atraparlos, esta conducta de hiperemocionalidad permanece de manera indefinida (Carlson, 1980). En la rata, se ha reportado un aumento de la sensibilidad a los choques en las patas, y a la respuesta a estímulos luminosos (conducta fotofóbica). Issacson, 1976, menciona que Clody y Calton (1969), han encontrado respuestas distintas al lesionar regiones específicas del área septal. Observaron un rango de furia y de hiperemocionalidad menor cuando lesionaron el núcleo septal medial. Por lo que sugieren que este núcleo está asociado a los ganglios basales y en particular a las fibras que van de la amígdala al hipotálamo. Y concluyen que la estria terminal está más relacionada con la producción del síndrome septal.

La lesión del septum también tiene efectos en otro tipo de conductas, por ejemplo; aumenta la ingestión de agua y comida (Routtenberg, 1968). Con respecto a la conducta social, la lesión septal produce diferentes efectos en las especies estudiadas. En rata tiende a producir hiperemocionalidad y conducta gregaria cuando se encuentran

alcala herrera, vnc 101

en un espacio abierto, pero esto no ha sido observado en hamsters.

BIBLIOGRAFIA

- Alcala, V., Marvan, M. L. y Contreras, T. M. Accion de la inyeccion aguda y cronica de clorimipramina en la rata. En: (Ed.), XXVIII Congreso Nacional de Ciencias Fisiologicas., Puebla, Pue., 1985.
- Angst, J., Hasbald, W., Blasler, M y Kuhn, R. Tofranil. GeigyS (ed). Stämpfli y Cie. S. A., Suiza, 1970.
- Appleton, W. E. A guide to the use of psychoactive agents. E. Dis. Nerv. Syst. 26: 609-612, 1907.
- Asberg, M., Eriksson, E., Martensson, B., Traskman-Bendz, L. y Wagner, A. Therapeutic effects of serotonin uptake inhibitors in depression. J. Clin. Psychiat. 46(4sp): 23-35, 1986.
- Axelrod, J., Whitty, L. G. y Hertting, G. Effect of psychotropic drugs on the uptake of H3-norepinephrine by tissues. Science 133: 322-324, 1961.
- Baldessarini, R. J. Las bases biomedicas de la depresion y su tratamiento. La Prensa Medica Mexicana, Mexico, 1986.
- Barquin, M. Historia de la medicina. Su problematica actual. Libreria de Medicina, Mexico, 1980.
- Bergstrom, L. A. y Kellar, K. J. Effect of electroconvulsive shock on monoaminergic receptor binding sites in rat brain. Nature, 1981: 444-445, 1979.
- Bhanji, S. y Roy, G. A. The treatment of psychotic depression by sleep deprivation: a replication study. Brit. J. Psychiat. 137: 212-216, 1975.
- Elsom, F. E., Rogers, J., Schulman, J. A., Schultz, J. y Siggins, G. R. Receptor plasticity: interential changes after chronic treatment with lithium, demethylimipramina, or ethanol detected by electrophysiological correlates. En: E. Usdin, W. E. Bunney y J. M. Davis (Eds.), Neuroreceptors. Basic and clinical aspects. John Wiley & Sons, 1981. pp. 37-54.
- Brady, J. V. y Nauta, W. J. Subcortical mechanisms in emotional behavior: affective changes following septal forebrain lesions in the albino rat. J. Comp. Physiol. Psychol. 46: 339-348, 1953.

Erdy, J. V. The paleocortex and behavior motivation. En: H. F. Harlow & C. N. Woolsey (Eds.), *Biological and Biochemical bases of behavior*. Madison: University of Wisconsin Press, 1968. pp. 419-420.

Framwell, G. J. Effect of imipramine in unit activity in midbrain raphe of rats. *Brit. J. Pharmacol.* 44: 345-346, 1972.

Bunney, W. E. Psicofarmacología del proceso afectivo en las enfermedades afectivas. En: M. A. Lipton, A. DiMascio y E. F. Kellam (Eds.), *Psicofarmacología. A los 30 años de progreso*. ESPANS, España, 1962. pp. 1397-1406.

Calderon, N. G. Depression. Causas, manifestaciones y tratamiento. Trillas, Mexico, 1955.

Campillo, O. y Caravedo, J. Epidemiología de la depresión. *Salud Mental* 2: 20-22, 1975.

Carlson, N. R. *Fisiología de la Conducta*. C.E.C.S.A., Mexico, 1962. pp. 5-6-542.

Carstens, M. E., Engelbrecht, A. H., Russell, V. A., Aalters, C., Gagliano, C. A., Chalton, D. O. y Talsgaard, J. J. F. Alpha 2-adrenoceptor levels on platelets of patients with major depressive disorders. *Psychiat. Res.* 18: 321-331, 1986.

Clody, D. E. y Carlton, P. L. Behavioral effects of lesions of the medial septum of rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 67: 344-351, 1969.

Degkwitzke, R. The effects of imipramine (Iofrenil) in different kinds of depressions in comparison with electro-shock treatment. A report on 600 cases. En: (Ed.) Proc. 3rd World Congr. Psychiatry, Montreal, 2: 1094-1097, 1961. McGraw-Hill, Toronto, 1961.

De la Fuente, J. R. y Alarcón-Segovia, D. Depression expressed in pre-Columbian Mexican art. *J. Psychiat.* 137: 1095-1096, 1960.

De la Fuente, J. R., Barlange, C. y León-Andrade, C. Mania induced by tricyclic-MAOI combination therapy in bipolar treatment resistant disorder: case reports. *J. Clin. Psychiatry*. 47: 43-44, 1986.

Dement, W. C. Recent studies on the biological rate of rapid eye movement-sleep. *Amer. J. Psychiat.* 122: 404-408, 1965.

Ewalt, J. Somatic equivalents of depression. *J. Mich. Med. Soc.* 59: 9, 1960.

Hu Hsiang, Y. Y., Davis, J. M. y Pandey G. N. Caracterización de alfa-adrenergicoreceptores in tuihus pig cerebral cortex: Effect of chronic antidepressant treatments. *Psychopharmacol.* 74: 201-203, 1981.

Issacson, R. L. The limbic system. Flencus Press, USA, 1978. pp. 45-55; 133-139.

Jacobowitz, D. M. Vias monoaminérgicas en el sistema nervioso central. En: M. A. Lipton, A. Di Mascio y E. F. Killam (Eds.), *Psicofarmacología. A los 30 años de progreso.* ESPANS, España, 1982. pp. 159-170.

Jouvet, D., Virent, F., Delorme, F. y Jouvet, M. Etude de la privation selectiva de la phase paradoxale de sommeil chez le chat. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* 159: 750-759, 1964.

Marinier, A. G. y Dun, N. J. Sinapsis colinérgicas: consideraciones fisiológicas, farmacológicas y conductuales. En: M. A. Lipton, A. Di Mascio y E. F. Killam (Eds.), *Psicofarmacología. A los 30 años de progreso.* ESPANS, España, 1982. pp. 341-354.

Ratz, M. M. y Hirschfeld R. M. A. Fenomenología y clasificación de la depresión. En: M. A. Lipton, A. Di Mascio, E. F. Killam. (Eds.), *Psicofarmacología. A los 30 años de progreso.* ESPANS, España, 1982, 1327-1338

Ricin, E., Hafez, A. y Lavin, F. Effects of chlorimipramine infusion on sleep in depressed patients. *Neuropsychobiology*, 11: 85-88, 1984.

Kramer, H. y Spring, G. A reassessment of tricyclics and ECT in depression. *Dis. Nerv. Syst.* 36: 641-644, 1977.

Munar, M. J. Vias colinérgicas centrales: aspectos fisiológicos y farmacológicos. En: M. A. Lipton, A. Di Mascio, E. F. Killam. (Eds.), *Psicofarmacología. A los 30 años de progreso.* ESPANS, España, 1982, 2-1-247.

Kulkarni, A. S. Muricidal block produced by 5-hydroxytryptophan and various drugs. *Life Sci.* 7: 123-126, 1968.

Lanameri, H., Shai, K. y Jouvet, M. Neuronal activity specific to paradoxical sleep in ventromedial medullary-reticular formation of unrestrained cat. *Brain Res.* 119: 251-255, 1980.

Fabric, L. F. y Feighner, J. F. Long-term therapy for depression with trazodone. J. Clin. Psychiat. 44: 17-21, 1983.

Fahndrich, E. Effects of sleep deprivation on depressed patients of different nosological groups. Psychiat. Rev. 5: 277-285, 1981.

Feighner, J. F., Hortstein, J. y Basileouji, N. Combined MAOI, TCA, and direct stimulant therapy of treatment-resistant depression. J. Clin. Psychiat. 46: 206-209, 1985.

Fortaco, D. Ensaio clinico e experimental de "imipramina (Tofranil)". J. Med. 46: 45-49, 1960.

Garder, L. y Maimo, R. E. Effects of low-level septal stimulation on escape: significance for limbic-midbrain interaction in pain. J. Comp. Physiol. Psychol. 68: 65-70, 1969.

Glassman, A. The newer antidepressant drugs and their cardiovascular effects. Psychopharmacol. Bull. 10: 172-179, 1974.

Granane-Smith, D. G., Green, A. R. y Costain, D. W. Mechanism of the antidepressant action of electroconvulsive therapy. Lancet 4: 254-256, 1978.

Greenblatt, M., Grosser, G. H. y Washles, H. Differential response of hospitalized depressed patients to somatic therapy. Am. J. Psychiat. 120: 925-941, 1964.

Guzman-Flores, C., Alcaraz, N. y Fernandez-Guardiola, A. A rapid procedure to localize electrodes in experimental neurophysiology. Bol. Inst. Estud. Med. Biol. 16: 29-31, 1966.

Guzman-Flores, C., Garcia-Castells, E. y Alcaraz, N. An electronic model of nervous activity. Bol. Estud. Med. Biol. (Mex.) 13: 411-419, 1975.

Hastr, F. J. y Nickle, K. A. Evaluation of seven years experience with depth electrode studies in human patients. En: E. R. Kaley y J. Lonerty (Eds.). Electrical studies on the unanesthetized brain. Hoeber, New York, 1960. pp. 114-141.

Hilt, S. Die Behandlung der endogenen Depressionen an der Max-Planck-Klinik. Wien. Med. Wochschr. 72: 28-29, 1960.

Holson, J. A., McCarley, R. W. y Wynnski, F. W. Sleep cycle oscillation: Reciprocal discharge by two brain stem neural groups. Science 189: 55-59, 1975.

Horovitz, Z. P. Relationship of the amygdala to the mechanism of action of two types of antidepressants (trifluoperazine and imipramine). Rev. Advanc. Biol. Psychol. 6: 11-31, 1966.

Leon-Portilla Vision de los vencidos. Relaciones indígenes de la conquista. UNAM, México, 1962, pp. 37-3e.

Lindvall, G. y Bjorklund, A. Dopamine -and Norepinephrine-containing neuron systems: their anatomy in the rat brain. En: P. C. Emson (Ed.), Chemical Neuroanatomy. Raven Press, New York, 1965. pp. 255-279.

Lippmann, S., Balwin, H. y Manshadi, M. Combined trimipramine/phenelzine treatment of depression: case report. J. Clin. Psychiat. 43: 430-431, 1982.

Livingston, E. E. y Escobar, A. Anatomical basis of the limbic system concept. Arch. Neurol. 24: 17-21, 1971.

Lopez Antunez, L. Anatomía funcional del sistema nervioso. Limusa, México, 1979. pp. 591-616.

Lopez-Austin, A. Cuerpo humano e Ideología: Las concepciones de los antiguos mexicanos. UNAM, México, 1964. pp. 197-251.

Marvan, M. L., Alcalá, V. y Contreras, C. M. Interacción de la inyección aguda de clorimipramina con la lesión amigdalina en la rata. En: (Ed.), XXVIII Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas. Puebla, Pue., 1985.

Marvan, M. L., Alcalá, V., Mexicano, G. y Contreras, C. M. Efectos de la aplicación crónica de tres terapias antidepressivas sobre los núcleos septales de la rata. En: (Ed.), XXIX Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas. Guanajuato, Gto., 1985.

Mendels, J. La depresión. Harder, España, 1977.

Mendels, J. y Fraser, A. Brain Biogenic amine depletion and mood. Arch. Gen. Psychiat. 30: 447-451, 1974.

Montigny, C. The electroconvulsive shock treatments enhance responsiveness of forebrain neurons to serotonin. J. Pharmacol. Exp. Ther. 228: 230-234, 1983.

Morgagne, F. J. y Stern, W. C. Chemical Anatomy of brain circuits in relation to sleep and wakefulness. Adv. Sleep Res. 1: 1-131, 1974.

Mosko, S., Lynch, G. y Cotman, C. W. The distribution of septal projections to the hippocampus of the rat. J. Comp. Neur. 152: 162-174, 1973.

Hybak, H. V., Walter, J. A. y Aghajanian, G. K. Tricyclic antidepressant: effects on the firing rate of brain noradrenergic neurons. Eur. J. Pharmacol. 32: 302-312, 1975.

Olds, J. y Milner, P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. J. Comp. Physiol. Psychol. 47: 419-427, 1954.

Olds, J. Centros de placer en el cerebro. En: E. C. Atkinson (Ed.), Psicología Contemporánea. Hermann Elume Ediciones, España, 1979, pp. 26-34.

Pandey, G. N., Heinze, W. J., Brown, B. D. y Davis, J. M. Electroconvulsive shock treatment decreases beta-adrenergic receptor sensitivity in rat brain. Natura. 280: 234-235, 1979.

Paxinos, G. y Watson, C. The rat brain in stereotaxic coordinates. Academic Press, New York, 1982.

Fichot, F. Hipócrates, Aristoteles, Galeno y la psiquiatría antigua. Salud Mental 2: 11-27, 1979.

Fichot, F. Manual Diagnostico y Estadístico de los Transtornos Mentales: DSM III. American Psychiatric Association, Masson, México, 1984, pp. 215-218.

Price, L. H., Charney, D. S., Rubin, A. L. y Heninger, G. K. Alpha 2 adrenergic receptor function in depression. Arch. Gen. Psychiat. 43: 8-8-8-9, 1986.

Price, K. P., Mackenzie, T. E., Tucker, G. J. y Culver, C. The dose-response ratio in electroconvulsive therapy. Arch. Gen. Psychiat. 35: 1131-1135, 1978.

Powell, E. W. Septal Efferents in the cat. Exp. Neurol. 14: 328-337, 1966.

Powell, E. W. y Hoelle, L. F. Septotectal projections in the cat. Exp. Neurol. 18: 177-183, 1967.

Pittet, L. A. y Taylor, D. F. Pharmacology and neurochemistry of trazacene. J. Clin. Psychopharmacol. Suppl. 1: 17-22, 1981.

Ritch, C. H. L. y 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.

Richelson, E. The newer antidepressant structures, pharmacokinetic, pharmacodynamics and proposed mechanisms of action. Psychopharmacol. Bull. 20: 213-223, 1984.

Abriguen, J. Anticipo de ciencias de la salud: Grandes notas de la medicina. UNAM, Mexico, 1975. pp. 22-25.

Rosen, G. Cultura y Sociedad; Sociología historia de la enfermedad mental. Alianza, España, 1974.

Routtenberg, A. The two-arcus hypothesis: reticular formation and limbic system. *Psychological Review*, 79: 51-60, 1968.

Small, J. G., Small, I. F. y Milstein, V. Electrofisiología del TEC. En: M. A. Lipton, A. L. Mactic y R. F. Millam (Eds). *Psicofarmacología A los 20 años de progreso*. ESPAXS, España, 1971. pp. 658-669.

Sheard, M. H., Zolovick, A. y Aghajanian, G. K. Raphe neurons: effect of tricyclic antidepressant drugs. *Brain Research* 43: 690-694, 1972.

Silvestrini, B. y Valeri, P. Tracodone, a new avenue in the treatment of depression. *Advances Pathology*, 13: 324, 1964.

Squire, L. A., Slater, P. D. y Miller, P. L. Retrograde amnesia and bilateral electroconvulsive therapy. *Arch. Gen. Psychiat.* 26: 89-95, 1961.

Trabulse, E. Historia de la ciencia en Mexico. Siglo XVI.. Conacyt/Fondo de cultura Economi, Mexico, 1962, pp. 212-226.

Uriarte, V. *Psicofarmacología*. Trillas, Mexi... 1968, pp. 29-31.

Van Bammel, A. L. y Van Den Hoofsbeker, R. H. Maintenance of therapeutic effects of total sleep deprivation by limitation of subsequent sleep. *Acta Psychiat. Scand.* 61: 453-462, 1961.

Vogel, G. A review of REM sleep deprivation. *Arch. Gen. Psychiat.* 31: 744-761, 1971.

Vogel, G., Mabee, R., Barker, R. y Thurmond, A. Exogenous depression improvement and REM pressure. *Arch. Gen. Psychiat.* 34: 96-97, 1977.

Weiner, R. J. Electroconvulsive therapy-induced status epilepticus as further electroconvulsive therapy: A case. *Am. J. Psychiat.* 138: 1237-1238, 1981.

White, R. y Simpson, G. Combined MAOI-tricyclic antidepressant treatment: Are-evaluation. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1: 26-32, 1981.

Wiers, J. A., Tauber, J., Saito, M. S., Haber, D., Marengos, F. J., Escerly, A. y Wahr, T. A. Sleep deprivation: effects on circadian rhythms of rat brain neurotransmitter release. *Psychiat. Res.* 3: 67-76, 1981.

Ellsberg, S. A. y Henry, G. W. History of medical psychology. W. H. Norton & Co., New York, 1961.