

# Los antidepresivos y la plasticidad neurofarmacológica

LETICIA CHACÓN\*  
MARCO A. GUZMÁN-SÁENZ\*  
MARÍA LUISA MARVÁN\*  
VERÓNICA ALCALÁ\*  
ALBERTO BARRADAS\*  
CARLOS M. CONTRERAS\*

**P**lasticidad es un término referente a la calidad de lo plástico, es decir aquello dúctil o blando que, en consecuencia, permite ser moldeado. La conducta se enriquece o bien se ajusta, mediante la propiedad plástica de las redes neuronales. Un hecho ampliamente documentado, es el referente a la incapacidad que tienen las neuronas de organismos adultos para reproducirse; entonces, y por citar un cuestionamiento, ¿cómo es posible la acumulación de conceptos a lo largo de la vida? (Sin embargo ver el artículo M. A. Sánchez en este número. *Nota de los compiladores.*)

Una característica de las redes neuronales, y que ejemplifica la plasticidad del sistema nervioso, está dada por el aprendizaje. Los acoplamientos de las redes, mediante las sinapsis, se enriquecen en ciertas condiciones, como es el caso del entrenamiento<sup>34</sup> o la estimulación temprana.<sup>39</sup> Otro ejemplo aún más dramático, es el de la recuperación de las funciones perdidas por lesiones del tejido neuronal. Está comprobado que algunas de las funciones cerebrales que se han perdido debido a lesiones, suelen recuperarse con el entrenamiento adecuado. Se ha sugerido<sup>4</sup> que la plasticidad del sistema nervioso, se debe a la capacidad de las



\* Departamento de Fisiología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

redes neuronales para recuperarse de lesiones y restituir, de esta manera, funciones originales con acciones de suplencia. Así, se considera que la plasticidad sensorial es "la capacidad que tiene un sistema sensorial constituido por sus receptores, las trayectorias de sus fibras, es decir las vías aferentes y la representación de todo ello en la corteza cerebral, para asumir funciones de otro sistema y que aún cuando existen sistemas altamente especializados, los elementos artificiales pueden desempeñar funciones perdidas"<sup>3</sup>. Se han propuesto dos mecanismos de recuperación neuronal: la gemación ("sprouting") y el desenmascaramiento ("unmasking"). La renovación funcional mediante gemación, se ha explicado con base en una mala adaptación. Una neurona dañada puede ser reemplazada por el fortalecimiento de los espacios destinados a la sinapsis, al darse nuevos brotes de espinas dendríticas<sup>32</sup>. Por otro lado, el término desenmascaramiento se refiere al fenómeno que ocurriría cuando un sistema sináptico fuese reemplazado por otro<sup>40</sup>; en ese caso, aquellas redes neuronales que perdieran parte de su entrada ("input"), podrían, mediante un proceso plástico, ajustar su excitabilidad, de tal manera que estarían en condiciones de captar una mayor cantidad de información proveniente del entorno.

Entonces, las consecuencias de la plasticidad neuronal pueden ser verificadas no sólo mediante técnicas de evaluación conductual, sino también mediante los estudios anatómicos. Tal es el caso de la evolución de la propiedad que tiene el sistema nervioso para conservar su capacidad plástica a lo largo de la vida. Se ha encontrado<sup>7</sup> que en la capa de neuronas piramidales de la circunvolución parahipocámpica del cerebro humano, las arborizaciones dendríticas son más extensas en sujetos octogenarios sin demencia, que en un grupo de sujetos de menor edad. La diferencia entre ambos grupos, radica en el número y longitud promedio de los árboles dendríticos. Con base en estos hallazgos, se ha llegado a concluir que, a lo largo de la vida, algunas neuronas se pierden, mientras que otras, además de sobrevivir, aumentan su capacidad para establecer sinapsis. Por ejemplo, mediante técnicas de tomografía, en una muestra hecha en alcohólicos, después de pasar por un periodo de abstinencia, se observó que había una mejora en el estado de atrofia cortical<sup>8</sup>. Este fenómeno se podría deber a una renovación de las arborizaciones dendríticas en las neuronas que fueron dañadas, más no eliminadas por el consumo excesivo de alcohol.

Otro modelo que permite ejemplificar los fenómenos plásticos del sistema nervioso, es el mecanismo de acción con el que cuentan diversas sustancias con potencia para establecer ciertas modificaciones conductuales transitorias. En tal caso, la plasticidad de las redes neuronales se establece mediante técnicas electrofisiológicas, en las que se evalúa el estado funcional, ya sea de poblaciones neuronales o de neuronas aisladas, en el momento de hacer el registro de la actividad neuronal, bajo la acción de variables controladas, como sería el ejemplo de la administración de sustancias con potencia para modificar la conducta.



Pronto se cumplirá medio siglo de que el hombre descubrió que algunos fármacos tienen la propiedad de modificar favorablemente la conducta. El término favorable se refiere a que permite la adaptación al medio ambiente que rodea al individuo enfermo. Es verdad que desde hace probablemente milenios, el humano utiliza una serie de productos naturales que modifican su capacidad de percepción. La diferencia estriba, en que aquellos compuestos no se usaban necesariamente con fines terapéuticos. Sin embargo, a la fecha se ha demostrado que muchos de ellos, algunos sintetizados en laboratorios, tienen propiedades que permiten la adecuación de la conducta. El mecanismo de acción de éstos es sólo parcialmente conocido, aunque existen observaciones al respecto que resultan interesantes.

En 1957, se observó que una sustancia antituberculosa, la iproniacida, producía mejoría clínica en los pacientes deprimidos<sup>14</sup>; estas observaciones fueron corroboradas posteriormente.<sup>26</sup> En 1952, se había encontrado que esta sus-

tancia era capaz de inhibir la monoaminooxidasa y, por lo tanto, impedía la degradación de las catecolaminas<sup>41</sup>. Por otro lado, en Alemania<sup>27</sup> se trabajó en la síntesis de un producto denominado imipramina, el cual es en la actualidad el fármaco antidepresivo más utilizado.

La introducción de fármacos capaces de modificar el estado de ánimo, es lo que más nos ha enseñado sobre el proceso fisiopatológico, subyacente a los estados depresivos. Tomando un punto de vista homeostático, la depresión aparecerá, cuando por alguna causa se desequilibre el medio interno, entendiéndose por éste, para el caso particular de la depresión y del mecanismo de acción de las terapias antidepresivas, desde los niveles de neurotransmisión, pasando por la regulación de los patrones de descarga de ciertos núcleos cerebrales involucrados en el proceso emocional, hasta los procesos intrínsecos de la membrana celular que dan origen, en sentido conceptual, a bombas, receptores, y procesos metabólicos. En la Figura 1, se muestra un esquema en el que se ilustran los diversos puntos, tanto anatómicos como funcionales, en los que ocurrirían el o los procesos donde se puede estar llevando a cabo la plasticidad neuronal. Las sustancias con capacidad para ejercer algún tipo de acción, lo hacen debido a que son "reconocidas" por alguno de los elementos neuronales. Más adelante se ampliará el tema de los receptores. Pero además, estas sustancias con acción neurotrópica, pueden establecer su acción, influyendo sobre las enzimas encargadas de la síntesis o de la degradación de los neurotransmisores. También se da el caso de sustancias que de un modo u otro modifican la excitabilidad neuronal, ya sea afectando en sí la transmisión del impulso nervioso, al influir sobre los neurotransmisores de la manera antes mencionada, o bien sobre las bombas iónicas, los segundos mensajeros, etcétera.

En fin, además de los procesos de regeneración, desenmascaramiento o incluso de proliferación de las conexiones dendríticas, son múltiples los puntos en donde un proceso, un fármaco o un grupo de fármacos, pueden establecer su acción. Entre ellos destacan los procesos metabólicos y aquellos en los que participa la membrana de la neurona. A todo lo anterior hay que añadir el hecho de que las funciones sensoriales, motoras o emocionales, por citar sólo algunas, se establecen merced a redes neuronales. En otras palabras, un proceso plástico está involucrando procesos metabólicos, membranales y dendríticos, los que, a su vez, repercuten sobre otros procesos semejantes en neuronas interconectadas.

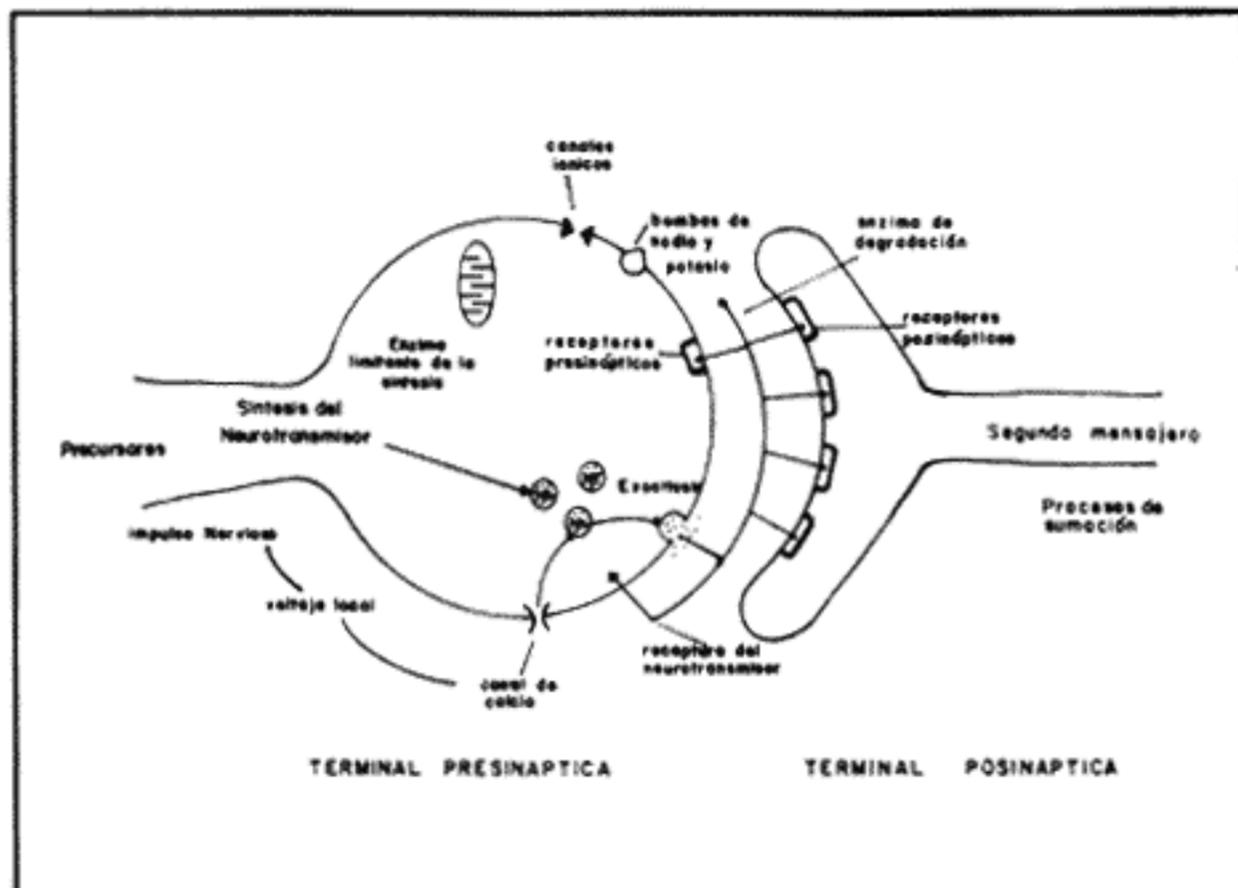


Figura 1. Esquema que señala los diversos procesos involucrados en la transmisión sináptica. Se conocen fármacos diversos que actúan prácticamente en cada uno de los procesos señalados. Los procesos de plasticidad pueden establecerse, en términos generales, en cada uno de estos subprocesos.

Uno de los aspectos más intrigantes en el estudio de la imipramina, es la larga latencia que tiene para producir su efecto antidepresivo. Se ha postulado<sup>5</sup>, que la administración de este compuesto se rige por la "loi des stades psychio-organiques" que postula que las dosis bajas tienen una acción psicotrópica y las altas una acción neurotrópica. Se puede discutir mucho al respecto. Es cierto que manteniendo una cierta dosis de imipramina, los primeros efectos son de sedación y otros trastornos pasajeros; pero transcurridas unas semanas, aparece la mejoría del estado de ánimo<sup>24</sup>. Cabe destacar que el fenómeno ocurre en función del tiempo en que el paciente se encuentra bajo la administración continua del antidepresivo, más no necesariamente en función de la dosis; aunque no pocas veces el terapeuta experimentado aumenta la dosis en ausencia de respuestas claras, siempre tiene en cuenta el aspecto de la cronicidad del tratamiento. De esta manera la acción de la imipramina y otros antidepresivos, puede ser entendida con base en modelos de plasticidad cerebral-homeostasis.

Esta prolongada latencia de efectos de la imipramina, también suelen tenerla las sales de litio, lo que se ha intentado explicar aludiendo al hallazgo de que, tanto la imipramina como el litio, requieren de tiempo para disminuir la capacidad del ligando en el receptor adrenérgico postsináptico.<sup>33</sup> Previamente se había demostrado que la imipramina, a dosis altas,

inhibe la reincorporación de la noradrenalina, además de inhibir al receptor. De esta manera se aumenta la cantidad de noradrenalina disponible y, en consecuencia, se puede esperar la potencialización de este neurotransmisor<sup>2</sup>, aunque se ha mencionado<sup>7</sup> que la imipramina podría actuar también en el nivel de otras terminales sinápticas, además de las noradrenérgicas. Resultaría interesante saber si estos cambios metabólicos se modifican con el tratamiento a largo plazo.

Ahora bien, los procesos homeostáticos y una de sus consecuencias, la plasticidad del sistema nervioso, involucran procesos orgánicos de una manera holística. Sería ingenuo atribuir alteraciones como la depresión a un solo neurotransmisor, a un solo proceso membranar, en fin a una sola causa. De aceptarse el enfoque de que los antidepresivos establecen su acción de un modo análogo al aprendizaje o a la recuperación de funciones, entonces habría que aceptar que los cambios se establecen a varios niveles y no en un solo núcleo neuronal.

Al ser la depresión un proceso que puede considerarse como una emoción extrema de la tristeza, entonces también el proceso anatomofuncional debe involucrar estructuras relacionadas con el proceso emocional, es decir el sistema límbico (Figura 2). El mismo razonamiento se aplica a las estructuras cerebrales relacionadas con el mecanismo de acción de las terapias antidepresivas.

Se ha propuesto que en la depresión existe una disfunción del hipocampo y de la amígdala del lóbulo temporal, así, la aplicación local de imipramina en la amígdala, inhibe la actividad neuronal de las células de este núcleo, lo que, a su vez, inhibe la conducta muricida de las ratas. Sin embargo este resultado no aparece si el antidepresivo se aplica al septum o al hipotálamo. Desde el punto de vista de activación de regiones del sistema límbico, la imipramina produce espigas y disrritmias en el trazo electroencefalográfico de la amígdala y del hipocampo del conejo<sup>38</sup> y del gato.<sup>15</sup> Esto se interpreta como un signo de excitabilidad aumentada en estas zonas, aunque de manera paradójica, el mismo antidepresivo, imipramina, inhibe el modelo experimental de la epilepsia, denominado "kindling" amigdalino, en el conejo<sup>36</sup>, lo cual sugiere que el aumento de excitabilidad neuronal, asociado a la administración del antidepresivo, es de tipo local e involucra a distintos núcleos cerebrales de manera diferente, pero este aumento de excitabilidad no es generalizado.

En nuestra experiencia la administración de 2.5 mg/kg de imipramina en la rata, tiene acciones diferentes si se administra en una sola dosis o bien el doble (repartida en dos dosis), a lo largo de tres semanas, cuando se evalúa la actividad neuronal extracelular de las células del área septal (Figura 3). Lo más notable en el grupo sin tratamiento fue la dificultad para encontrar células que estuviesen disparando y, aún así, era llamativa la baja frecuencia de

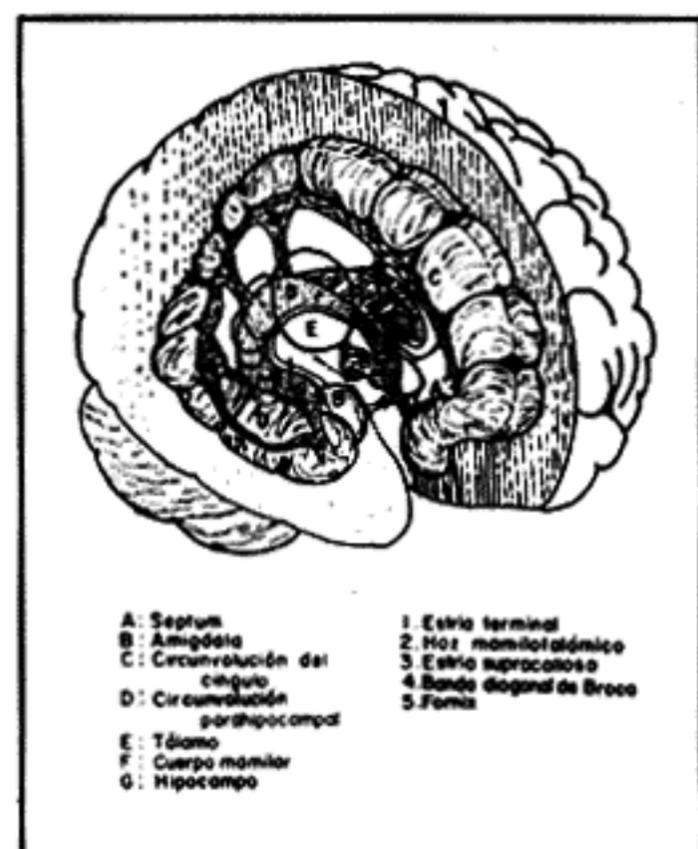


Figura 2. Esquema que ilustra algunos de los núcleos y fibras relacionadas con el control de la conducta emocional.

disparo (3.6 c/s). La administración única de imipramina (2.5 mg/kg: ip) provoca un aumento de la frecuencia a 6.0 c/s. Si bien la frecuencia de disparo con la administración de imipramina (5.0 mg/kg:ip) en dos dosis al día, durante 21 días, también aumentó la frecuencia de disparo a 6.4 c/s; fue notable la disminución del número de veces que hubo frecuencias inferiores a 3.0 c/s, que es el punto donde típicamente aparece la moda en los histogramas de distribución de frecuencias, correspondientes al grupo sin tratamiento y al grupo tratado con una sola dosis, ya que ésta se mantuvo sin modificaciones: el efecto es consecuencia de las dosis repetidas. Este resultado podría ser interpretado como una consecuencia de la plasticidad neuronal. La misma dosis, del mismo fármaco, al aplicarse de manera repetida, acentúa los efectos. De manera que la presencia continua del fármaco en el medio celular, estaría produciendo un cambio plástico en la membrana neuronal, lo que podría explicar el cambio sostenido en la excitabilidad.

Desde hace tiempo se sabe que la cadena de fenómenos que originan los efectos de los neurotransmisores, se inicia con la unión de éstos, a un componente de la célula que recibe el nombre de receptor. Enrich, a finales del siglo pasado, observó que de dos moléculas que tenían estructura química parecida, solamente una de ellas tenía efecto. Así, la existencia de los receptores fue inferida a partir de observaciones de la especificidad química y fisiológica de los efectos de los fármacos.

Algunos estudios experimentales han servido para documentar cambios en la respuesta del organismo a los fármacos, causada por el aumento o la disminución en el número de receptores o por alteraciones en la frecuencia de acople de los receptores a los mecanismos efectores distales. En términos farmacológicos, se habla de una sustancia agonista de receptores, cuando mimetiza o reproduce las acciones del neurotransmisor con el que se acopla el receptor; y un compuesto antagonista podría ser aquel que bloquea la acción del agonista del receptor o bien lo desplaza de ese sitio. El agente antagonista puede producir una disminución en el número o en la eficacia del acoplamiento a los receptores. Es posible que actúen sobre los mecanismos que afectan la sensibilidad de un receptor específico, facilitando la adaptación de las neuronas a cambios secuenciales de una estimulación sostenida sobre la sinapsis. Tal podría ser el caso del mecanismo de acción de varios grupos de fár-

macos con acción sobre el sistema nervioso, como son los anti-depresivos.

En 1974, se sugirió la posibilidad de que en los trastornos afectivos existiera una alteración en la sensibilidad de los receptores adrenérgicos.<sup>1</sup> Si la sensibilidad del receptor se encuentra abatida, el nivel de disparo de la célula postsináptica disminuye y a la inversa, si la sensibilidad del receptor se incrementa, puede observarse un aumento en la respuesta de la neurona contigua. Ambos sucesos pueden ocurrir ante una liberación normal del neurotransmisor. La hipersensibilidad de receptores es una respuesta compensatoria, que parece desarrollarse en el sistema nervioso central y en el periférico, cuando hay una reducción en la cantidad de neurotransmisor disponible en la membrana postsináptica. Algunos investigadores<sup>11,18</sup> sugieren que en la depresión, existe un decremento en los niveles del neurotransmisor noradrenalina; de ser éste el caso, los receptores adrenérgicos postsinápticos se encontrarían hipersensibles.

Otros autores<sup>16</sup> han sugerido que en pacientes deprimidos y maníacos, existe una disminución de la actividad de receptores adrenérgicos postsinápticos, aunque no se ha podido definir si esta disminución es secundaria a una reducción en el número de receptores o de su afinidad hacia el neurotransmisor; los niveles plasmáticos de adrenalina y noradrenalina se encuentran elevados en situaciones de ansiedad. Los pacientes deprimidos y/o maníacos, se encuentran en un estado de estrés sostenido,<sup>21</sup> y con frecuencia manifiestan agitación y ansiedad. En los niveles plasmáticos esta elevación podría explicar la disminución del funcionamiento del receptor adrenérgico postsináptico como respuesta a los mecanismos autorreguladores. La disminución de sensibilidad en los sistemas noradrenérgicos, parece estar acompañada por un decremento de la actividad del segundo mensajero adenosin monofosfato cíclico (AMPC), reducción que puede estar causada por una subsensibilidad de los receptores adrenérgicos postsinápticos que estimulan la síntesis de AMPC o, por hipersensibilidad de los receptores adrenérgicos presinápticos, los cuales inhiben la síntesis de AMPC. El efecto sobre

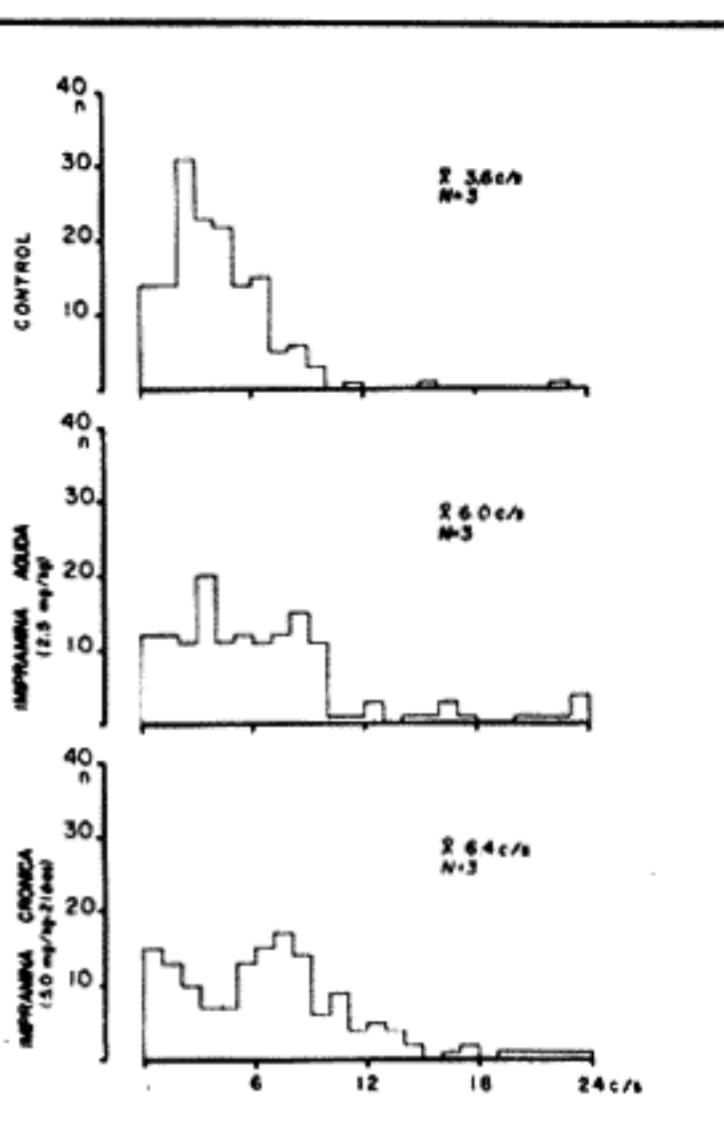


Figura 3. La administración crónica del antidepresivo imipramina, produce un aumento progresivo de la frecuencia de disparo de las neuronas que constituyen los núcleos septales de la rata, lo que se interpreta como un aumento progresivo y gradual de la excitabilidad de estas neuronas. El esquema muestra los histogramas de distribución de frecuencia de disparo unitario neuronal, registrado extracelularmente, en los que las ordenadas ilustran el número de veces que aparecen las frecuencias ilustradas en la abscisa. Nótese el desplazamiento de los histogramas hacia la derecha, es decir, bajo el tratamiento con el antidepresivo, la moda de frecuencias aparece en cifras mayores que en los registros controles.

los receptores postsinápticos, parece ser el más probable.<sup>31</sup> Se ha encontrado un incremento en la sensibilidad de receptores adrenérgicos presinápticos periféricos, en los pacientes con depresión. Al parecer la sensibilidad de los receptores vuelve a sus valores normales, de manera paralela con la mejoría clínica del paciente.<sup>13</sup>

Los receptores adrenérgicos presinápticos alfa<sub>2</sub>, inhiben la liberación del neurotransmisor, al ser estimulados tanto a nivel central como periférico, en lo que podría concebirse como un sistema de retroalimentación negativa. En otras palabras, los neurotransmisores son "reconocidos" por dos sistemas de receptores: el postsináptico, que se encarga de capturarlo e iniciar el proceso del potencial postsináptico, y el presináptico, también llamado autorreceptor, que regula diversos procesos y que, a su vez, afecta la liberación del mismo neurotransmisor.

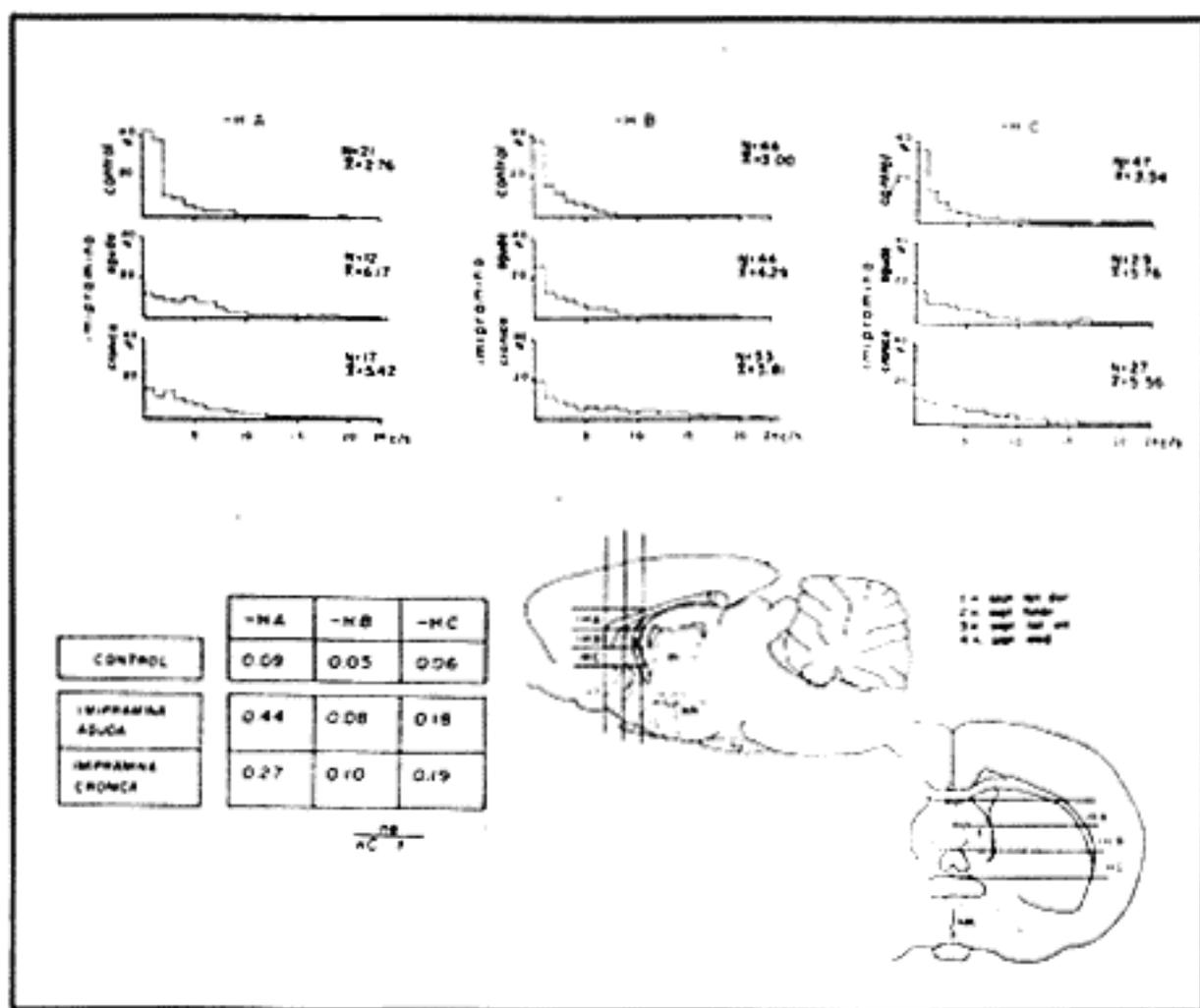


Figura 4. En la parte superior se ilustran los histogramas de distribución de frecuencias, correspondientes a cada uno de los núcleos neuronales registrados. En la parte inferior se muestran esquemas de cortes coronal y sagital del cerebro de rata, los cuales ilustran la trayectoria de los electrodos para registro de los núcleos septales.

De esta manera resulta relevante la acción farmacológica en ambos receptores. El tratamiento por largos periodos con el fármaco antidepresivo desmetilimpramina, decremanta la sensibilidad de los receptores alfa<sub>2</sub>; sin embargo, se ha observado que en pacientes deprimidos, la sensibilidad de estos receptores es normal y que otros antidepresivos no tienen esta capacidad, pero alternan la sensibilidad de receptores adrenérgicos alfa<sub>1</sub> en la membrana postsináptica.

La forma en que actúa la imipramina se explica por procesos receptores. De ser así cabría esperar efectos acentuados cuando se aplican inyecciones seriadas, es decir, dosis repetidas de un modo selectivo. Esto es precisamente lo que ocurre: hemos encontrado que el tratamiento repetido con imipramina produce disparos celulares en forma de diadas, triadas y aún en grupos mayores. Sin embargo el cambio de la actividad neuronal no ocurre en todos los núcleos septales. En apoyo a la idea de que son varias las estructuras cerebrales involucradas, hemos encontrado diferencias regionales septales de la respuesta al fármaco (Figura 4). El efecto más claro de aumento de frecuencia con la dosis única, aparece en la región del núcleo septal laterodorsal y lateral intermedio, así como en núcleo septal medial, pero escasamente lo hace en el núcleo septal fimbrial. Con la administración repetida, el efecto tiende a adquirir continuidad, particularmente en el núcleo sep-

tal laterodorsal y además una discreta tendencia a la aparición de frecuencias bimodales, en prácticamente todas las áreas septales registradas. Lo que este hallazgo revela, es que las neuronas del núcleo septal lateral, conforman algunos de los elementos postsinápticos involucrados en el mecanismo de acción de las terapias antidepresivas. Quedarían por delimitarse los elementos presinápticos y, desde luego, otros elementos postsinápticos y, así sucesivamente. Por otro lado, estos resultados ponen en relieve que la depresión podría estar afectando, entre otras estructuras del sistema nervioso, a los circuitos que están relacionados con el fenómeno de autoestimulación intracraneal;<sup>30</sup> los llamados "centros de placer", que otros autores han relacionado con la depresión, basándose en la observación clínica de la incapacidad que tienen los pacientes deprimidos para experimentar placer.<sup>25</sup>

El aumento de excitabilidad neuronal en el núcleo septal laterodorsal, de una rata sometida a la administración crónica del antidepresivo imipramina, revela un mecanismo de acción que podría ser ubicado en la membrana celular. Mediante estudios histoquímicos, se ha concluido que la imipramina actúa a nivel de las bombas de la membrana celular.<sup>19</sup> La acción combinada del antidepresivo, sobre ciertas cadenas de estructuras cerebrales y sobre los procesos de la membrana celular incidiría sobre las bombas

de la membrana. Se ha reportado una baja concentración de calcio, en la orina de pacientes que tienen buena respuesta al tratamiento antidepresivo con imipramina.<sup>17</sup> Al suspender el tratamiento antidepresivo los niveles de calcio vuelven a su normalidad. En cambio los pacientes que no responden al tratamiento, tampoco muestran modificaciones en la eliminación del ión, lo que sugiere que la imipramina podría estar aumentando la demanda de calcio.

Pero no es la noradrenalina el único neurotransmisor involucrado. Se ha observado que después del tratamiento repetido con drogas antidepresivas, se eleva la sensibilidad de los receptores serotoninérgicos. Esto sugiere que en los individuos deprimidos, la sensibilidad de los receptores serotoninérgicos puede ser reducida, mientras que los antidepresivos elevan la sensibilidad o el número de receptores, lo que haría que los sistemas serotoninérgicos volvieran a la normalidad.<sup>23,29</sup>

Por otro lado, que la depresión pueda ser considerada como una alteración difusa o una falla en los procesos homeostáticos, puede estar apoyado por el hecho de que, en el análisis postmortem de suicidas, se encontró un incremento en el número de receptores serotoninérgicos<sup>2</sup> en la corteza frontal.<sup>37</sup> Los autores de estos trabajos proponen que el tratamiento repetido con ciertos antidepresivos, provoca una reducción de la densidad de receptores serotoninérgicos,<sup>2</sup> lo que puede conducir a una restauración del balance entre los receptores pre y postsinápticos y la recuperación de la función serotoninérgica normal. Adicionalmente, el tratamiento por largos periodos con antidepresivos, además de reducir la sensibilidad de los receptores adrenérgicos postsinápticos, eleva la respuesta a la estimulación serotoninérgica y adrenérgica presináptica. En cuanto a la participación de la acetilcolina, se ha sugerido que, en pacientes con depresión, se da un proceso de hipersensibilidad de los receptores colinérgicos centrales o muscarínicos.<sup>20</sup>

La modulación de la sensibilidad del receptor, puede ser un mecanismo de acción común de los antidepresivos tricíclicos, atípicos, inhibidores de la monoaminoxidasa e incluso de la terapia electroconvulsiva.<sup>11,28</sup> Se propone que la vía final común de acción de las diversas terapias antidepresivas, incide sobre los receptores postsinápticos noradrenérgicos, y que el mecanismo por el cual lo hacen, depende del tratamiento que se use en particular.<sup>10,12</sup>

Por otro lado, se ha observado que el litio y la desmetil imipramina, en dosis únicas, abate los disparos de las células de Purkinje del cerebelo.<sup>6</sup> La administración repetida va seguida por una adaptación a los efectos agudos y, la suspensión de tal tratamiento, frecuentemente revela una acción compensatoria. Estos resultados han sido reproducidos utilizando métodos iontoforéticos.<sup>35</sup> Todo ello apunta nuevamente hacia un sustrato plástico, como explicación de las diferencias entre los efectos agudos y crónicos de diversos compuestos psicotrpicos, lo que, de ser tomado en cuenta, puede enriquecer el conocimiento de la función neural y del mecanismo de acción de algunos fármacos.

En conclusión, la participación de los procesos plásticos del sistema nervioso en la conducta, se relaciona con capacidades como el aprendizaje o la recuperación de funciones, pero también puede ser una explicación para mecanismo de acción de algunos fármacos; tal sería el caso de los antidepresivos. La misma patología de la depresión, puede ser vista como una alteración de los procesos plásticos neurales, siempre y cuando se tome en cuenta la capacidad integradora del sistema nervioso; es decir, la participación del conjunto de estructuras involucradas en la elaboración de la conducta, así como cada una de las partes.<sup>36</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ashcroft, G.W. y A.I. Glen. 1974. Mood and neuronal functions: A modified amine hypothesis for the etiology of affective illness. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* 11:335-339.
2. Axelrod, J., L.G. Whitby y G. Hertting. 1961. Effect of psychotropic drugs on the uptake of 3H-norepinephrine by tissues. *Science* 133:383-384.
3. Bach y Rita, P. 1967. Sensory plasticity: applications to a vision substitution system. *Acta Neurol. Scand.* 43:417-426.
4. Bach y Rita, P. 1979. The plasticity of sensory aids. *Int. Reha. Med.* 1:87-89.
5. Baruk, H. y J. Launay. 1960. Imipramine et aliménazine. Application de la loi des stades. *Ann. Med. Psychol.* 118:923-925.
6. Bloom, F.E., J. Rogers, J.A. Schulman, J. Schultz y G.R. Siggins. Receptor plasticity inferential changes after chronic treatment with lithium, desmetilimipramine, or ethanol detected by electrophysiological correlates. En: *Neuroreceptors Basic and clinical aspects*. Wadin, E., W.E. Bunney y J.M. Davis (Eds.), John Wiley & Sons, pp. 37-54.
7. Buell, S. y P. Coleman. 1979. Dendritic growth in aged human brain and failure of growth in senile dementia. *Science* 206: 854-856.
8. Carlen, S.R., G. Wortzman, R.C. Halgate, D.A. Wilkinson y J.G. Rankin. 1978. Reversible cerebral atrophy in recently abstinent chronic alcoholics measured by computed tomography scans. *Science* 200:1076-1078.
9. Carlsson, A., K. Fuxe y V. Ungerstedt. 1968. The effect of imipramine of central 5-hydroxytryptamine neurons. *J. Pharm. Pharmacol.* 20:150-151.
10. Charney D.S., G.R. Heninger, D.E. Sternberg, D.E. Redmond, J.F. Leckman, J.W. Maas y R.H. Roth. 1981a. Presynaptic adrenergic receptor sensitivity in depression. The effect of long-term desipramine treatment. *Arch. Gen. Psychiatry* 38:1334-1340.
11. Charney, D.S., D.B. Menkes y G.R. Heninger. 1981b. Receptor sensitivity and the mechanism of action of antidepressant treatment. Implications for the etiology and therapy of depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 38:1160-1180.
12. Charney, D.S., G.R. Heninger, D.E. Sternberg, K.M. Hafstad, S. Giddings y H. Landis. 1982. Adrenergic receptor sensitivity in depression. Effects of clonidine in depressed patients and healthy subjects. *Arch. Gen. Psychiatry* 39:290-294.
13. Coppen A. y K. Ghose. 1978. Peripheral alpha-adrenoreceptor and central dopamine receptor activity in depressive patients. *Psychopharmacology* 59:171-177.
14. Crane, G.E. 1957. Iproniazid (marsilid) phosphate, a therapeutic agent for mental disorders and debilitating disease. *Psychiatr. Res. Rep.* 8:142-152.
15. Dasberg, H. y S. Feldman. 1968. Effects of imipramine, physostigmine and amphetamine on the electrical activity of the brain in cats. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* 25:597.
16. Extein I., J. Tallman, C.C. Smith y F.K. Goodwin. 1980. Cambios en los receptores beta-adrenérgicos linfocitarios en la depresión y en la manía. *Salud Mental* 3:57-58.
17. Flach, F.F. 1964. Calcium metabolism in states of depression. *Brit. J. Psychiat.* 110:588-593.
18. Friedman M.J. 1978. Does receptor supersensitivity accompany depressive illness? *Am. J. Psychiatry* 135:107-109.
19. Fuxe, K. y V. Ungerstedt. 1968. Histochemical studies on the effect of (+)-amphetamine, drugs of the imipramine group and tryptamine on central catecholamine and 5-hydroxytryptamine neurons after intraventricular injection of catecholamines and 5-hydroxytryptamine. *Eur. J. Pharmacol.* 4:135-144.
20. Guillin J.C., N. Sitaram y W.C. Duncan. 1980. Supersensibilidad Muscarínica: ¿Un posible modelo para las alteraciones de sueño en depresión y manía?. *Salud Mental* 3:53-54.
21. Hoos, M.J. 1982. Monoamines in psychiatry: the role of serotonin in depression, anxiety and stress. *Acta Psychiat. Belg.* 82:287-309.
22. Horovitz, Z.P. 1966. Relationship to the amygdala to the mechanism of action of two types of antidepressants (thiazinone and imipramine). *Rec. Avanc. Biol. Psychol.* 8:21-31.
23. Jones, R.S. 1980. Enhancement of 5-hydroxytryptamine induced behavioral effects following chronic administration of antidepressant drugs. *Psychopharmacology* 69:307-311.
24. Kammerer, T., R. Ebtinger y M. Ritter. 1965. Vécu et psychodynamique des cures a l'imipramine. *Ann. Med. Psychol.* 123:683.
25. Klein, D.F. 1974. Endogenomorphic depression. *Arch. Gen. Psychiat.* 31:447-454.
26. Kline, N.S. 1958. Clinical experience with iproniazid (marsilid). *J. Clin. Exper. Psychopath. Quart. Rev. Psychiat. Neurol.* 19 (suppl. 2): 72-79.
27. Kuhn, R. 1958. The treatment of depressive states with G 22 355 (imipramine hydrochloride) *Am. J. Psychiat.* 115:459-464.
28. Lapiere, Y.D. 1982. Neurotransmitter functions in depression. *Prog. Neuro-psychopharmacol. Biol. Psychiat.* 6:639-633.
29. Ogren S.O., K. Fuxe, L.F. Agnati, J.A. Gustafsson, G. Johnson y A.C. Holm. 1979. Reevaluation of the indolamine hypothesis in depression. Evidence for a reduction of functional activity of central 5-HT systems by antidepressant drugs. *J. Neural. Transm.* 46:85-103.
30. Olds, J. y P. Milner. 1954. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J. Comp. Physiol.* 47:419-427.
31. Pandey G.N., M.W. Dysken, D.L. Garver y J.M. Davis. 1979. Beta-adrenergic receptor function in affective illness. *Am. J. Psychiatry* 136:675-678.
32. Raisman, G. y P.M. Field. 1973. A quantitative investigation of the development of collateral innervation of the septal nuclei. *Brain Press* 50:241-263.
33. Roseblatt, J., C.B. Pert, J.F. Tallman, A. Pert y W.E. Bunney Jr. 1978. The effect of imipramine and lithium on alpha and beta-receptor binding in rat brain. *Brain Res* 160:186-191.
34. Rosenzweig, M.R., E.L. Bennett y M.C. Diamond. 1979. Cambios en el cerebro como consecuencia de la experiencia, 1972. En: *Psicología Fisiológica*. Thompson, R.F. (Ed.). Selecciones del *Scientific American*, Editorial Blume, Madrid.
35. Schultz, J.E., G.R. Siggins, F.W. Schocker, M. Truck y F.E. Bloom. 1981. Effects of prolonged treatment with lithium and tricyclic antidepressants on discharge frequency, norepinephrine responses and beta receptor-binding in rat cerebellum electrophysiological and biochemical comparison. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 216:28-38.
36. Stach, R., M.B. Lazarova y D. Kacs. 1980. The effect of antidepressant drugs on the seizures kindled from the rabbit amygdala. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* 32:505-512.
37. Stanley M. y J.J. Mann. 1983. Increased serotonin-2 binding sites in frontal cortex of suicide victims. *Lancet* 8318:214-216.
38. Steiner, W.G. y H.E. Himwich. 1963. Effects of antidepressant drugs on limbic structures of rabbit. *J. Nerv. Ment. Dis.* 137:277-284.
39. Thompson, W.R. y R. Melzack. 1979. El ambiente en la primera infancia 1956. En: *Psicología Fisiológica*. Thompson, R.F. (Ed.). Selecciones de *Scientific American*, Editorial Blume, Madrid.