

## CONTRIBUCIÓN DE LOS ESTUDIOS PRECLÍNICOS AL CONOCIMIENTO Y TERAPÉUTICA DE LA DEPRESIÓN

Luis Fernando Alguacil\*, Cecilio Álamo\*\* y Victoria Iglesias\*\*

\* Universidad San Pablo CEU y \*\* Universidad Alcalá de Henares

La neurobiología de la depresión ha sido ampliamente estudiada mediante el análisis experimental de la conducta y la utilización de técnicas bioquímicas y farmacológicas diversas. Los métodos utilizados, sin embargo, son cuestionables desde su misma concepción. En esta revisión se analizan las aportaciones proporcionadas por los modelos animales de depresión basados en el estrés, privación social o manipulación de áreas cerebrales específicas; además se examina la contribución indirecta del estudio farmacológico de los antidepresivos. A pesar de las limitaciones teóricas, puede afirmarse que el estudio experimental de la depresión contribuye significativamente al conocimiento de aspectos básicos como son los sustratos neuronales y los mecanismos neuroquímicos implicados; en consecuencia, las técnicas descritas permiten progresar en la investigación de la terapéutica de la depresión.

*Experimental psychopharmacology of depression.* The neurobiology of depression has been widely studied by means of behavioral, biochemical or pharmacological procedures. However, the backgrounds of the experimental methods used can be questioned. We discuss here the relevance of animal models of depression based on stress, social deprivation or lesions of selected brain areas; besides, indirect data provided by pharmacological studies on antidepressants are also examined. It could be concluded that, despite theoretical considerations, the experimental approach significantly contributes to the knowledge of basic aspects of the disease, i.e. the neuronal or biochemical substrates involved; therefore, the experimental techniques described are useful to progress in the therapeutic management of depression.

Ventajas e inconvenientes de la  
experimentación básica en el estudio de  
la depresión

Durante las últimas décadas estamos  
asistiendo a un considerable avance en el  
conocimiento de los mecanismos neuro-

biológicos implicados en la depresión, lo  
que se ha ido traduciendo en la aparición  
de nuevas perspectivas terapéuticas. Gran  
parte de las aportaciones experimentales  
que han concurrido en este progreso pro-  
vienen de estudios preclínicos en los que  
se ha tratado de modelizar la depresión en  
animales de laboratorio, en un intento de  
superar en la medida de lo posible las li-  
mitaciones técnicas y éticas propias de la  
investigación clínica; estos modelos, sin  
embargo, presentan diversos inconvenien-

---

Correspondencia: Luis Fernando Alguacil  
Dpto. Ciencias Biomédicas. Universidad San Pablo CEU  
Urb. Montepríncipe. Ctra. Boadilla Km. 5,300  
28668 Boadilla (Madrid) (Spain)

tes, comenzando por la creciente tendencia a disminuir el uso de animales de experimentación también por razones éticas. Por otra parte, y cualquiera que sea el modelo de depresión considerado, hay que asumir de antemano la imposibilidad de reproducir la totalidad de la sintomatología observable en clínica, ya que es obvio que los signos subjetivos de la depresión no pueden ser valorados convenientemente en animales de experimentación; aunque algunos autores señalan que los signos neurovegetativos son más útiles para el diagnóstico de la depresión que aquellos síntomas subjetivos comunicados por los pacientes (Richardson, 1991), hay que recordar que uno de los criterios básicos para el diagnóstico de la depresión según la DSM-III es la presencia prolongada de un estado disfórico cuya evaluación en modelos animales siempre es muy aventurada. Otra limitación importante es consecuencia de nuestro desconocimiento sobre la etiología de la depresión; muchos modelos animales se basan en la inducción de determinados comportamientos después de la aplicación de factores desencadenantes como el estrés o la privación materna, tratando así de reproducir circunstancias presumiblemente asociadas al desencadenamiento de una depresión en humanos. El hecho de que el papel real de dichos desencadenantes sea discutible pone en duda la validez de muchos modelos animales desde su misma concepción. Finalmente hay que reseñar que la depresión en humanos es una enfermedad multifactorial y comprende diversos subtipos de patologías, lo que se acompaña de síntomas muy diversos y de distintas respuestas a la terapia psicofarmacológica; esto impone una diversidad en la modelización experimental difícil de conseguir.

Existen no obstante otras circunstancias que avalan la contribución positiva de los modelos animales. Si bien, como hemos

comentado, algunos síntomas de la depresión son difícilmente cuantificables mediante este tipo de estudios, otros pueden ser medidos objetivamente desde un punto de vista comportamental: este es el caso, por ejemplo, de las alteraciones psicomotoras, la disminución del apetito sexual y los trastornos del sueño o de la ingesta; existen además marcadores biológicos de la depresión (disminución del tiempo de latencia de la fase REM del sueño e incremento en los niveles de cortisol) que pueden ser medidos en animales con fiabilidad (Willner, 1991). Otra razón para contemplar la utilidad de los modelos experimentales se deriva de la posibilidad de reproducir algunos de los fenómenos que parecen jugar un papel significativo en la génesis misma de la depresión; en este sentido, se ha postulado que una disfunción del sistema límbico puede determinar anormalidades comportamentales en individuos deprimidos, y en consecuencia se han desarrollado modelos experimentales en los que alteraciones de este tipo de estructuras constituyen el factor desencadenante de los comportamientos estudiados (Richardson, 1991). En último término se dispone de una herramienta fundamental para validar los modelos experimentales: se trata de la evaluación del efecto ejercido por sustancias de conocida acción antidepressiva en clínica. La existencia de una correlación significativa entre los efectos clínicos y experimentales de estos fármacos junto con la minimización de falsos positivos y negativos constituyen premisas ineludibles a la hora de enjuiciar la validez de un modelo.

Existen otros enfoques experimentales que, lejos de intentar modelizar la depresión, tratan de establecer correlaciones entre diversos efectos farmacológicos de los antidepressivos y su eficacia terapéutica; esto se traduce a la postre en un mayor conocimiento de las bases biológicas de la

depresión, ya que el estudio de las interacciones de los antidepresivos con otros fármacos, la investigación de sus acciones bioquímicas y electrofisiológicas directas, etc., han permitido ir perfilando el papel que pueden jugar alteraciones neuroquímicas concretas en la sintomatología de la depresión.

En este trabajo comentaremos de forma general algunos modelos animales de depresión destacables bien por las bases teóricas de su construcción o bien por haber sido convenientemente validados. Revisiones de gran interés sobre este tema pueden encontrarse en los excelentes trabajos de Willner (1991), Porsolt et al. (1993) o Evenden et al. (1993). Por otra parte, examinaremos la contribución al conocimiento de la depresión que aportan los estudios neuroquímicos y conductuales centrados en los efectos de los antidepresivos.

#### Modelos animales de depresión basados en el estrés

La idea de que el estrés aumenta considerablemente el riesgo de depresión subyace en la construcción de los modelos que aquí se resumen y que constituyen el grupo más numeroso de los existentes en la actualidad. Los datos epidemiológicos de que se dispone, sin embargo, no permiten identificar al estrés como agente causal único de la depresión, de forma que la incidencia de depresión en individuos expuestos a estrés crónico es similar a la de la población general (Breslau y Davis, 1986). Otros factores parecen actuar de forma concomitante confiriendo una vulnerabilidad a determinados individuos de forma que el estrés sea capaz de desencadenar un estado depresivo; esta última asunción entronca con las tendencias que consideran la etiología de la depresión como el resultado de la acumulación de múltiples factores de riesgo, entre los que no se excluyen los gené-

ticos (Akiskal, 1985). Las consideraciones expuestas permiten por tanto establecer una crítica genérica a los modelos que se contemplan en este apartado, ya que en la mayoría de los casos se emplean exclusivamente estímulos estresantes en la construcción de los modelos.

#### *Indefensión aprendida*

Este modelo se basa en la aplicación de un estímulo estresante, de forma que el animal no pueda evitar ni predecir su presentación, ni pueda escapar una vez aplicado (Sherman et al., 1979). Las consecuencias comportamentales de esta estimulación presentan similitudes importantes con la sintomatología de la depresión: disminución de la efectividad en tareas de aprendizaje, hipoactividad, disminución de la ingesta, disminución de la agresividad o inhibición de conductas que conlleven un refuerzo positivo como la estimulación eléctrica intracraneal (Willner, 1986). La versión más extendida del test consiste en la aplicación de shocks eléctricos a la rata y el examen posterior del aprendizaje de un comportamiento de evitación en una jaula de evitación ("shuttle box") o en una jaula de Skinner (Sherman et al., 1979; Martin et al., 1986). La validez teórica del modelo ha sido criticada por diversas razones; algunos autores atribuyen los déficits conductuales simplemente a una disminución de la actividad motora, lo que pone en cuestión que la indefensión conlleve modificaciones sustanciales de la conducta. Tampoco se conoce con exactitud si el estrés incontrolable en el hombre produce un estado de "indefensión" comparable, y en cualquier caso dicha supuesta indefensión no parece constituir un factor de riesgo para el desarrollo de un cuadro depresivo (Willner, 1986).

Un buen número de antidepresivos pertenecientes a diversas familias revierten los déficits comportamentales observables,

sobre todo tras un tratamiento crónico o subcrónico; son inactivos por el contrario los neurolépticos, los psicoestimulantes y los ansiolíticos con la notable excepción de los agonistas 5-HT<sub>1A</sub> (Porsolt et al., 1993). Los agonistas dopaminérgicos son también activos en este test así como lo son los inhibidores específicos de la recaptación de dopamina, lo que puede estar relacionado con la implicación de vías dopaminérgicas mesolímbicas tanto en los procesos de refuerzo y motivación como en la depresión: en este sentido, un déficit en el funcionalismo de estas vías podría estar íntimamente relacionado con la apatía propia de la depresión. Dentro de los falsos positivos, como en otros modelos experimentales de depresión, figuran los anticolinérgicos, aunque en realidad no existen suficientes datos como para considerar a este grupo de fármacos totalmente exento de actividad antidepressiva (Janowsky y Risch, 1984).

#### *Desesperanza conductual*

Los modelos de desesperanza conductual ("behavioral despair") se basan en la inducción de una situación de inmovilidad en animales sometidos a un estímulo estresante. Dicho estímulo puede consistir en forzar a los animales a nadar en un cilindro lleno de agua del que no pueden escapar (test de la natación forzada, comúnmente conocido como test de Porsolt); después de un cierto tiempo, los animales quedan inmóviles en lo que se interpreta como un estado de desesperanza ante la imposibilidad de escapar (Porsolt et al., 1977). El test de la natación forzada se realiza generalmente en la rata o el ratón y existen múltiples variedades que han originado en ocasiones resultados contradictorios debido a problemas metodológicos (Borsini y Meli, 1988).

La inmovilidad generada en esta prueba se ha comparado con la disminución de las

respuestas de escape que se observan en la prueba de indefensión aprendida, ya que de hecho tanto los estímulos eléctricos como la natación forzada son estímulos inevitables; en consecuencia, también la respuesta final sería similar y consistiría en una pérdida de motivación. Existen sin embargo diferencias importantes entre ambos modelos; la natación forzada, por ejemplo, no induce déficits en el aprendizaje de evitación y escape (O'Neill y Valentino, 1982). Además, el hecho de que se permita escapar del cilindro al animal no condiciona la respuesta en pruebas sucesivas, lo que habla en contra de que la inmovilidad esté directamente relacionada con la condición de inevitable del estímulo estresante; por el contrario, en el modelo de indefensión aprendida la oportunidad de escapar del shock eléctrico interfiere con las respuestas posteriores (Anisman, 1978). Estas y otras evidencias han llevado a sugerir que la inmovilidad responde a una adaptación del animal a la situación de estrés, en vez de a una disminución de su capacidad para hacer frente a la situación (West, 1990).

A pesar de las diferencias reseñadas, las pruebas de indefensión aprendida y desesperanza conductual han sufrido críticas similares como modelos de depresión (Willner, 1991). Sin embargo, en las condiciones experimentales adecuadas la mayor parte de los antidepressivos ensayados son capaces de disminuir el tiempo de inmovilidad, mientras que los ansiolíticos y los neurolépticos son inactivos (Borsini y Meli, 1988). Existen además métodos complementarios afines a la prueba de la natación forzada que permiten reducir el número de antidepressivos que se comportan como falsos negativos (Stéru et al., 1985, 1987). Entre los falsos positivos se encuentran diversos psicoestimulantes, además de anticolinérgicos y antihistamínicos; sin embargo, el hecho de que la acti-

vidad antihistamínica y/o anticolinérgica pueda jugar un papel en la reversión de la depresión no puede descartarse, y de hecho se ha sugerido que pueden contribuir al efecto antidepressivo de los tricíclicos (Onodera, 1991).

En sus diversas formas, las pruebas de desesperanza conductual han sido ampliamente utilizadas para el screening de fármacos antidepressivos. Una consecuencia de su extendido uso es el gran número de sustancias que reducen el tiempo de inmovilidad (Porsolt et al., 1993), muchas de las cuales no pueden identificarse en la actualidad como antidepressivos reales dada la carencia de datos clínicos en este sentido; sin embargo, la actividad de nuevas sustancias tanto en éste como en otros modelos animales puede suponer un paso importante en el conocimiento de la depresión y en la adopción de estrategias para su tratamiento.

#### *Estrés crónico*

En estos modelos se somete a los animales a estímulos estresantes durante varias semanas, que pueden ser de características únicas o diversas y de mayor o menor intensidad (Katz et al., 1981; Kennet et al., 1986). Las consecuencias incapacitantes pueden prolongarse durante un largo tiempo, al contrario de lo observado en la indefensión aprendida, y reflejan una pérdida de adaptación al estrés: consisten en diversos cambios que dependen de la intensidad del régimen de estrés elegido, comprendiendo hipoactividad, anorexia, abolición del estro, incremento de los niveles plasmáticos de corticosteroides, etc. Si bien las características crónicas de estos modelos pueden parecerse más a la realidad de los pacientes deprimidos que los modelos anteriores, debe tenerse en cuenta una vez más la controvertida relación estrés/depresión. En cualquier caso, los síntomas inducidos disminuyen tras el tra-

tamiento preventivo con antidepressivos, aunque en ocasiones se observan falsos negativos como algunos IMAOs o inhibidores de la recaptación de serotonina; los anticolinérgicos son también efectivos en estos modelos (Willner, 1991).

#### Modelos de depresión basados en el aislamiento

En los modelos de aislamiento los animales son separados de sus progenitores o sus congéneres, lo que lleva consigo usualmente una respuesta bifásica caracterizada por un período de protesta seguido de un estado de desesperanza. En realidad, el modelo está relacionado con los anteriores ya que la privación social constituye una forma particular de estrés, por lo que las críticas anteriormente expuestas son hasta cierto punto aplicables a estos modelos. Aunque las respuestas comportamentales generadas por la privación social en crías de animales guardan una relación muy estrecha con las consecuencias de la separación de los niños de sus madres, la validez del modelo para simular otras circunstancias de depresión ha sido cuestionada. Sin embargo, para algunos autores los modelos de privación en primates como el descrito por Mineka y Suomi (1978) constituyen la aproximación experimental más cercana a la depresión en humanos, como puede deducirse de la proximidad filogenética entre ambas especies; en estos casos, es evidente que las valoraciones conductuales son especialmente útiles dadas las semejanzas entre el hombre y estos animales en muchos aspectos de su comportamiento social (Harlow y Harlow, 1979). Estos estudios chocan sin embargo con diversos problemas que limitan su utilización; se trata en general de procedimientos largos, dificultosos y que implican la utilización de pocos animales, hechos que impiden la acumula-

ción estadísticamente significativa de datos como la reversión de los efectos con antidepresivos, un requisito imprescindible para su validación, o las consecuencias neuroquímicas de la instauración de los cuadros observados. Se han descrito por ello modelos de aislamiento en otras especies que resultan más sencillos pero no de menor interés, ya que en ellos se observan respuestas cualitativamente similares a las estudiadas en primates; además, estos modelos detectan en general la actividad antidepressiva de fármacos conocidos mientras que presentan pocos falsos positivos o negativos (Garzón et al., 1979; Crawley, 1984; Lehr, 1986).

#### Modelos basados en lesiones cerebrales

Estos modelos responden a la idea de que en la depresión existen alteraciones de la actividad neuronal en vías del sistema límbico relacionadas con el estado de ánimo o los procesos cognitivos (Richardson, 1984). Aunque se admite que dichas modificaciones pueden situarse en diversas estructuras, una primera modelización experimental se basa en la lesión de los bulbos olfatorios de la rata (Cairscross et al., 1977); comúnmente se valora el aprendizaje de un comportamiento de escape como índice del déficit conductual generado por la lesión.

Para algunos autores, este modelo constituye la más apropiada modelización experimental de la depresión, ya que carece de las limitaciones teóricas comentadas para los modelos basados en el estrés o el aislamiento, mientras que la disregulación límbica parece más caracterizada en los pacientes deprimidos (Richardson, 1991). Sin embargo, y a pesar de que la administración de antidepresivos inhibe los déficits conductuales en estas pruebas, otros investigadores no consideran suficientemente relacionada la depresión con este ti-

po de modelos o bien reducen su interés al estudio específico de estados depresivos que cursan con agitación psicomotora (Willner, 1991; Porsolt et al., 1993).

#### Efectos farmacológicos de los antidepresivos y su contribución al establecimiento de las bases biológicas de la depresión

A medida que se han ido acumulando datos sobre la actividad antidepressiva de determinados fármacos, un importante esfuerzo investigador ha tratado de correlacionar efectos farmacológicos diversos de estas sustancias con su actividad antidepressiva. A diferencia de lo comentado hasta el momento, en estas situaciones no se persigue la simulación de estados depresivos en el laboratorio; sin embargo, con estas estrategias se ha conseguido incrementar notablemente el conocimiento de los mecanismos neuroquímicos y conductuales implicados en la depresión.

Los modelos basados en el estudio de la conducta de espera ("waiting behavior") se encuentran dentro de esta categoría. En síntesis, el fundamento de esta técnica estriba en el hecho de que los antidepresivos son capaces de aumentar el número de respuestas en pruebas conductuales en las que los animales obtienen la consiguiente recompensa después de transcurrir un tiempo relativamente prolongado desde que han ejecutado una tarea. Una de estas pruebas es la denominada reforzamiento diferencial de baja tasa de respuesta (DRL), en la que ratas deprivadas de comida pueden obtener alimento 72 segundos después de presionar una palanca; un buen número de antidepresivos clínicamente activos son capaces de potenciar la conducta estudiada en estas condiciones experimentales (ver la revisión de Evenden et al., 1993). Aunque algunos autores han sugerido que la depre-

sión en humanos podría estar relacionada con una incapacidad para obtener reforzamientos retardados, lo cierto es que la pretensión de estos tests está relativamente alejada de constituir un modelo riguroso de depresión.

Los tests farmacológicos diseñados para valorar la actividad de los antidepresivos se han centrado muy a menudo en la determinación de los efectos neuroquímicos de estas sustancias “in vivo” e “in vitro”, lo que ha ido posibilitando un progresivo conocimiento de las vías nerviosas o los receptores que participan en la instauración de los cuadros depresivos (ver revisiones de Richelson, 1990 y Danysz et al., 1991). Dentro de este tipo de estudios caben destacar aquellos que establecen las acciones ejercidas por los antidepresivos sobre mecanismos aminérgicos centrales; el origen de estos trabajos estriba en el hecho de que los primeros antidepresivos caracterizados (imipramina e iproniazida) tenían en común su capacidad de potenciar mecanismos aminérgicos centrales. Nació así la hipótesis aminérgica de la depresión que relacionaba este trastorno afectivo con una disminución en el funcionalismo de las citadas vías (Schildkraudt, 1965). La hipótesis aminérgica preserva su importancia como prueba el hecho de que “todos los antidepresivos efectivos actúan potenciando a la noradrenalina, a la serotonina o a ambas” (Paykel, 1993), y por tanto existe un buen número de pruebas que evalúan específicamente los efectos de los antidepresivos sobre mecanismos noradrenérgicos y serotoninérgicos. Una estrategia muy común en este sentido consiste en estudiar las interacciones de los antidepresivos con determinados fármacos activos sobre los mecanismos citados (tabla I); en otras ocasiones, se exploran directamente los mecanismos de acción de los antidepresivos con técnicas bioquímicas (Richelson y Pfenning, 1984).

| <p><i>Tabla I</i><br/>                     Algunas pruebas farmacológicas para valoración de antidepresivos basadas en la interacción de estos fármacos con mecanismos noradrenérgicos, serotoninérgicos y dopaminérgicos (modificado de Danysz et al., 1981)</p> |   |
|---|---|
| <b>Mecanismos noradrenérgicos</b>   |   |
| Especie   | Tests   |
| Rata, ratón   | Antagonismo de la hipotermia, ptosis, sedación y deplección de noradrenalina inducidas por reserpina o tetrabenacina. |
| Ratón   | Potenciación de la toxicidad inducida por yohimbina   |
| Rata  | Potenciación de la hipertermia inducida por noradrenalina   |
| Gato  | Potenciación de la contracción de la membrana nictitante inducida por noradrenalina                                   |
| Perro   | Potenciación del incremento de la presión arterial inducido por noradrenalina   |
| <b>Mecanismos serotoninérgicos</b>  |   |
| Especie   | Tests   |
| Ratón   | Potenciación del cabeceo y temblores inducidos por 5-hidroxitriptófano  |
| Ratón   | Antagonismo de la deplección de serotonina inducida por p-cloroanfetamina   |
| Rata  | Potenciación de la hipertermia inducida por fenfluramina  |
| Pollo   | Potenciación del sueño inducido por serotonina  |
| <b>Mecanismos dopaminérgicos</b>  |   |
| Especie   | Tests   |
| Ratón   | Potenciación de la midriasis inducida por amfetamina  |
|   | Potenciación de la excitación, hipertermia, anorexia y estereotipias inducidas por amfetamina                         |

El desarrollo de la teoría aminérgica llevó a descubrir que el tratamiento crónico con antidepresivos provoca una desensibilización de receptores beta-adrenérgicos centrales, una acción dependiente a su vez de la integridad de las vías serotoninérgicas (Asakura et al., 1987). De acuerdo a este hallazgo se ha sugerido que los pacientes con depresión sufren una hipersensibilización de los citados receptores, probablemente a consecuencia del déficit en la función catecolaminérgica, y que la reversión de este efecto constituye la base de la acción beneficiosa de un buen número de antidepresivos. En consecuencia, el estudio de los receptores beta-adrenérgicos ha constituido un enfoque bioquímico importante tanto para dilucidar los mecanismos implicados en la depresión como para el "screening" de nuevos antidepresivos. Existen datos, sin embargo, que no apoyan la implicación directa de una desensibilización de receptores beta-adrenérgicos en la actividad antidepresiva; de esta forma, el propranolol carece de efecto antidepresivo a pesar de que cabría esperar esta acción si fuese cierta la hipótesis (Avorn et al., 1986).

La introducción en clínica humana de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina se corresponde con el papel central que ha tomado la participación de las vías serotoninérgicas en la depresión. Diversos antidepresivos, incluidos los tricíclicos que inhiben específicamente la recaptación de noradrenalina, potencian de un modo u otro la actividad de las vías serotoninérgicas centrales y esto se ha relacionado directamente con su actividad antidepresiva (ver la revisión de Blier y De Montigny, 1994). Básicamente, esta potenciación se produce bien por desensibilización de los mecanismos que inhiben la actividad serotoninérgica, bien por sensibilización de receptores postsinápticos para la serotonina (tabla II). En

cualquier caso, el estudio de estas modificaciones neuroquímicas constituye en la actualidad una línea de investigación fundamental tanto para caracterizar la actividad farmacológica de distintos antidepresivos como para definir nuevas vías de actuación terapéutica.

*Tabla II*  
Efectos de diversas familias de antidepresivos, tras administración crónica, sobre la función de las vías serotoninérgicas; en todos los casos, el efecto resultante neto consiste en una potenciación del funcionalismo serotoninérgico. +, potenciación de la función mediada por el receptor considerado; -, inhibición de la función; =, sin cambios; ?, dato desconocido al elaborar esta revisión (modificado de Blier y De Montigny, 1994)

| Antidepresivos               | Autoreceptor 5-HT <sub>1A</sub> somatodendrítico | Autoreceptor 5-HT terminal | Heteroreceptor alfa-2 adrenérgico terminal | Receptor 5-HT postsináptico |
|------------------------------|--|----------------------------|--|-----------------------------|
| Tricíclicos                  | =  | =                          | ?  | +                           |
| IMAOs                        | -  | =                          | -  | -/-                         |
| Inhibidores recaptación 5-HT | -  | -                          | =  | =                           |
| Agonistas 5-HT <sub>1A</sub> | -  | =                          | ?  | =                           |

Existen también datos interesantes sobre la implicación de vías dopaminérgicas en los efectos de los antidepresivos, incluyendo posiblemente aquellas vías que están íntimamente relacionadas con los mecanismos de refuerzo. Muchos antidepresivos potencian los efectos comportamentales de la anfetamina (Dall'Olio et al., 1986), lo que constituye una de las evidencias que hacen pensar en que la participación de vías dopaminérgicas es esencial; se ha sugerido, incluso, un modelo de depresión basado en la retirada de un tratamiento crónico con anfetamina, en consonancia con la observación clínica de depresión en individuos que interrumpen un

consumo crónico de este fármaco (Watson et al., 1973). En estas circunstancias aparece una menor sensibilidad a estímulos reforzadores cuya posible implicación en la apatía propia de la depresión ha sido comentada anteriormente y que revierte tras el tratamiento con algunos antidepresivos (Kokkindis et al., 1980). Estos fármacos, además, potencian la autoestimulación eléctrica intracraneal, lo que indica su capacidad para sensibilizar los mecanismos de refuerzo; en otros casos, sin embargo, no se han encontrado respuestas tan evidentes, lo que no permite establecer conclusiones claras a partir de estos estudios (Evenden et al., 1993). No obstante, constituye una práctica habitual la valoración de los efectos de los antidepresivos en pruebas que determinan sus interacciones con mecanismos dopaminérgicos; algunas de estas pruebas se recogen en la tabla I.

### Conclusiones

La heterogeneidad de las alteraciones presentes en los cuadros depresivos y la imposibilidad de extrapolar al hombre todos los resultados obtenidos en la experimentación animal son barreras insalvables a la hora de modelizar la depresión en el laboratorio. Estas y otras limitaciones son en realidad generalizables a todos

los modelos animales de enfermedades psiquiátricas (Henn y McKinney, 1987). Sin embargo, no puede negarse que el estudio de los modelos experimentales de depresión y de los efectos farmacológicos de los antidepresivos suponen una aproximación muy importante al conocimiento de este trastorno afectivo; de esta forma, la validez de los modelos existentes ha sido muy cuestionada bien por sus dudosos fundamentos teóricos o por la falta de similitud entre las respuestas inducidas y las situaciones clínicas (Armario, 1989), pero sin embargo es un hecho que las sustancias con actividad antidepresiva conocida se comportan razonablemente en estas situaciones. Además, existen razones suficientes como para suponer que estos modelos podrían detectar la actividad de nuevas sustancias antidepresivas que actúan sobre sustratos neuroquímicos menos conocidos, lo que puede redundar positivamente en el tratamiento de la depresión. Parece por tanto evidente la necesidad de continuar profundizando en el estudio de los modelos experimentales de depresión y en la dilucidación de las propiedades farmacológicas de los antidepresivos, teniendo siempre presente el beneficio potencial que se puede aportar al importante colectivo humano afectado por esta problemática.

### Referencias

- Akiskal, H.S. (1985). Interaction of biologic and psychologic factors in the origin of depressive disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 71(5), 131-139.
- Anisman, H. (1978). Neurochemical changes elicited by stress. En H. Anisman y G. Bigmani (Eds.), *Psychopharmacology of aversively motivated behavior* (pp. 119-172). Nueva York: Plenum Press.
- Armario, A. (1989). Valoración crítica de los modelos animales de depresión. *Revista de Farmacología Clínica y Experimental*, 6(3), 125-126.
- Asakura, M.; Tsukamoto, T.; Kubota, H.; Imafuku, J.; Ino, M.; Nishizaki, J.; Sato, A.; Shinbo, K. y Hasegawa, K. (1987). Role of serotonin in the regulation of beta-adrenoceptors by antidepressants. *European Journal of Pharmacology*, 141(1), 95-100.

- Avorn, J.; Everitt, D.E. y Weiss, S. (1986). Increased antidepressant use in patients prescribed with beta-blockers. *Journal of the American Medical Association*, 255(3), 357-360.
- Blier, P. y De Montigny, C. (1994). Current advances and trends in the treatment of depression. *Trends in Pharmacological Sciences*, 15(7), 220-226.
- Borsini, F. y Meli, A. (1988). Is the forced swimming test a suitable model for revealing antidepressant activity?. *Psychopharmacology*, 94(2), 147-160.
- Breslau, N. y Davis, G.C. (1986). Chronic stress and major depression. *Archives of General Psychiatry*, 43(4), 309-314.
- Cairncross, K.D.; Wren, A.F.; Cox, B. y Schinieden, H. (1977). Effects of olfactory bulbectomy and domicile on stress-induced corticosterone release in the rat. *Physiology and Behaviour*, 19(4), 485-487.
- Crawley, J.N. (1984). Preliminary report of a new rodent separation model of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 8(3), 447-457.
- Dall'Olio, R.; Vaccheri, A.; Gandolfi, O. y Montanaro, N. (1986). Behavioral differentiation between pharmacokinetic and pharmacodynamic components of the interaction of antidepressants or neuroleptics with metamphetamine. *Psychopharmacology*, 90(1), 18-23.
- Danzys, W.; Archer, T. y Fowler, C.J. (1991). Screening for new antidepressant compounds. En P. Willner (Ed.) *Behavioral models in psychopharmacology* (pp. 126-156). Cambridge: Cambridge University Press.
- Evenden, J.L.; Ryan, C.N. y Mattila, M.E. (1993). Behavioural testing of antidepressants: a practical preclinical approach to clinic problems. En A. Sahgal (Ed.) *Behavioural Neuroscience*, vol. II (pp. 55-91). Oxford: IRL Press.
- Garzon, J.; Fuentes, J.A. y Del Río, J. (1979). Antidepressants selectively antagonize the hyperactivity induced in rats by long-term isolation. *European Journal of Pharmacology*, 59(3), 293-296.
- Harlow, H.F. y Harlow, M.K. (1979). Privación social en monos. En *Psicología Fisiológica* (pp. 398-405). Madrid: Blume (traducido del original *Physiological Psychology*, San Francisco: Freeman, 1975).
- Henn, F.A. y McKinney, W.T. (1987). Animal models in psychiatry. En H.Y. Meltzer (Ed.) *Psychopharmacology, the third generation of progress* (pp. 687-695). Nueva York: Raven Press.
- Janowsky, D.S. y Risch, S.C. (1984). Cholinomimetic and anticholinergic drugs used to investigate an acetylcholine hypothesis of affective disorders and stress. *Drug Development Research*, 4(2), 125-142.
- Katz, R.J.; Roth, K.A. y Carroll, B.J. (1981). Acute and chronic stress effects on open field activity in the rat: implications for a model of depression. *Neuroscience and Biobehaviour Review*, 5(2), 247-251.
- Kennet, G.A., Chaouloff, F., Marrou, M. y Curzon, G. (1986). Female rats are more vulnerable than males in an animal model of depression: the possible role of serotonin. *Brain Research*, 382(2), 416-421.
- Kokkinidis, L.; Zacharko, R.M. y Predy, P.A. (1980). Post-amphetamine depression of self-stimulation responding from the substantia nigra: reversal by tricyclic antidepressants. *Pharmacology Biochemistry and Behaviour*, 13(3), 379-383.
- Lehr, E. (1986). Distress call activation in isolated chicks: a new behavioral model for antidepressants. *Psychopharmacology*, 89(4), S21.
- Martin, P., Soubrié, P. y Simon, P. (1986). Shuttle box deficits induced by inescapable shocks in rats: reversal by the beta-adrenergic stimulants clenbuterol and salbutamol. *Pharmacology Biochemistry and Behaviour*, 24 (2), 177-181.
- Mineka, S. y Suomi, S.J. (1978). Social separation in monkeys. *Psychology Bulletin*, 85(6), 1376-1400.
- O'Neill, K.A. y Valentino, D. (1982). Escapability and generalization: Effect on behavioural despair. *European Journal of Pharmacology*, 78(3), 379-380.
- Onodera, K. (1991). Effects of antidepressants and antihistaminics on catalepsy induced by intracerebroventricular administration of histamine in mice. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 13, 397-403.
- Paykel, E.S. (1993). Recent developments in antidepressants. *Current Therapeutic Research*, 54(6), 811-819.
- Porsolt, R.D.; Bertin, A. y Jalfre, M. (1977). Behavioural despair in mice: a primary screening

- ening test for antidepressants. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 229(2), 327-336.
- Porsolt, R.D.; McArthur, R.A. y Lenègre, A. (1993). Psychotropic screening procedures. En F. van Haaren (Ed.) *Methods in Behavioral Pharmacology* (pp. 23-51). Amsterdam: Elsevier.
- Richardson, J.S. (1984). Neurochemical psychiatry as a source of hypotheses concerning the role of homeostatic mechanisms in brain function. *International Journal of Neuroscience*, 24(2), 197-202.
- Richardson, J.S. (1991). Animal models of depression reflect changing views on the essence and etiology of depressive disorders in humans. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 15(2), 199-204.
- Richelson, E. (1990). Antidepressants and brain neurochemistry. *Mayo Clinic Proceedings*, 65(9), 1227-1236.
- Richelson, E. y Pfening, M. (1984). Blockade by antidepressants and related compounds of biogenic amine uptake into rat brain synaptosomes: most antidepressants selectively block norepinephrine uptake. *European Journal of Pharmacology*, 104(3-4), 277-286.
- Schildkraut, J.J. (1965). The catecholamine hypothesis of depression: a review of supporting evidence. *American Journal of Psychiatry*, 122, 509-522.
- Sherman, A.D., Allers, G.L., Petty, F. y Henn, F.A. (1979). A neuropharmacologically relevant animal model of depression. *Neuropharmacology*, 18(1), 891-893.
- Steru, L.; Chermat, R.; Thierry, B. y Simon, P. (1985). The tail suspension test: A new method for screening antidepressants in mice. *Psychopharmacology*, 85(3), 367-370.
- Steru, L.; Chermat, R.; Thierry, B.; Mico, J.A.; Lenegre, A.; Steru, M.; Simon, P. y Porsolt, R.D. (1987). The automated tail suspension test: a computerized device which differentiates psychotropic drugs. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 11, 659-671.
- Watson, R.; Hartman, E. y Schildkraut, J.J. (1973). Amphetamine withdrawal: affective state, sleep patterns and MHPG excretion. *American Journal of Psychiatry*, 129(3), 263-269.
- West, A.P. (1990). Neurobehavioral studies on forced swimming: the role of learning and memory in the forced swim test. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 14(6), 863-877.
- Willner, P. (1986). Validating criteria for animal models of human mental disorders: Learned helplessness as a paradigm case. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 10(6), 677-690.
- Willner, P. (1991). Animal models of depression. En: P. Willner (Ed.) *Behavioral models in psychopharmacology* (pp. 91-125). Cambridge: Cambridge University Press.

Aceptado el 29 de marzo de 1995