



**UNIVERSIDAD DE SOTAVENTO A.C.**

---

---

**ESTUDIOS INCORPORADOS A LA  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**LICENCIATURA EN PSICOLOGÍA**

**NÚMERO Y FECHA DE ACUERDO DE VALIDEZ OFICIAL 8931-25**

**TESIS PROFESIONAL**

**“EVALUACIÓN CONDUCTUAL DE RATAS MACHO JÓVENES EN  
PRUEBAS DE ANSIEDAD Y DEPRESIÓN”**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE LICENCIADA EN PSICOLOGÍA**

**PRESENTA:**

**VENUS BENÍTEZ CORONEL**

**ASESOR:**

**PSIC. ANABEL VILLAFAÑA GARCÍA**

**ORIZABA, VER. 2013**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

## AGRADECIMIENTOS

*A Dios por seguir con vida, contar con una madre excepcional que tanto amo.*

*Un padre comprometido y unos hermanos de nobles sentimientos José,  
Emmanuel, Alma gracias por tu apoyo incondicional.*

*A Emmy, Saray, Liliana, Concepción por cuidarme cuando más lo necesité.*

*A mis compañeros del Laboratorio de Farmacología conductual por apoyarme  
en mis experimentos Beatriz, Sergio, Tania.*

*Al “Instituto Nacional de Psiquiatría” Juan Ramón de la Fuente Muñiz, por  
las facilidades otorgadas para realizar este proyecto.*

*D. C. Lucía Martínez Mota por su confianza al haberme brindado la  
oportunidad de ingresar al laboratorio a su cargo.*

*D. C. José Jaime Herrera Pérez, por su paciencia y mostrarme la pasión  
por la ciencia.*

*A mi tutora, la Licenciada Anabel Villafaña García por estar siempre al  
pendiente de mis avances, sus comentarios acertados y su apoyo.*

## TABLA DE CONTENIDO

### INTRODUCCION

### CAPÍTULO I PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción del problema.....	8
1.2 Formulación del problema.....	10
1.3 Justificación del problema.....	10
1.4 Formulación de hipótesis.....	13
1.4.1 Determinación de las variables.....	13
1.4.2 Operalización de variables.....	14
1.5 Delimitación de objetivos.....	15
1.5.1 Objetivo general.....	15
1.5.2 Objetivos específicos.....	15
1.6 Marco conceptual.....	15

### CAPÍTULO II MARCO CONTEXTUAL DE REFERENCIA

2.1 Antecedentes de la Ubicación.....	17
2.2 Ubicación Geográfica.....	25

### CAPÍTULO III MARCO TEÓRICO

3.1 Fundamentos generales de la Investigación.....	26
3.1.1 Las nociones de estrés.....	26
3.1.2 El eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal.....	27
3.1.3 Fundamentos Teóricos de la Depresión.....	31
3.1.4 Fundamentos Teóricos de la Depresión y Estrés.....	32
3.1.5 Fundamentos Teóricos de la Ansiedad.....	33
3.1.6 Fundamentos Teóricos de la Ansiedad y Estrés.....	34
3.2 Hipótesis Diátesis-Estrés de los Trastornos Afectivos.....	36
3.3 Modelos Animales de Investigación.....	39

3.3.1 Criterios de Validez de los Trastornos Psiquiátricos.....	41
3.3.2 Modelos Animales de Depresión.....	42
3.3.3 Modelos Animales de Ansiedad.....	44
3.3.4 Modelo de Estrés Crónico Moderado.....	45
3.3.5 Prueba de Nado Forzado.....	52
3.3.6 Prueba de Laberinto Elevado en Cruz.....	55
3.3.7 Prueba de Enterramiento Defensivo.....	57

#### **CAPÍTULO IV PROPUESTA DE TESIS**

4.1 Contextualización de la propuesta de tesis.....	59
---	----

#### **CAPÍTULO V DISEÑO METODOLÓGICO**

5.1 Enfoque de la Investigación: Cuantitativo.....	68
5.2 Alcance de la Investigación: Exploratorio.....	69
5.3 Diseño de la Investigación: Experimental.....	70
5.4 Tipo de Investigación: Experimental.....	71
5.5 Delimitación de la Población o Universo.....	71
5.6 Selección de la Muestra: Probabilística.....	73
5.7 Instrumentos de Prueba.....	73

#### **CAPÍTULO VI RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN**

6.1 Prueba de Consumo de Sacarosa (Desarrollo de Anhedonia).....	75
6.2 Efecto del ECM Sobre el Peso Relativo de las Ratas Macho.....	77
6.3 Prueba de Nado Forzado.....	79
6.4 Prueba de Laberinto en Cruz Elevado.....	80
6.5 Prueba de Enterramiento Defensivo.....	82
CONCLUSIÓN Y DISCUSIÓN.....	84
REFERENCIAS.....	94
GLOSARIO.....	109

## INTRODUCCIÓN

El esquema de ECM es un modelo animal ampliamente utilizado para desarrollar anhedonia así como también para observar conductas de tipo depresivo en los roedores (menor conducta sexual, agresión, etc.), éste modelo cuenta con diferentes criterios para ser considerado válido, en algunas investigaciones se ha mencionado también que éste esquema puede provocar conductas sugerentes de ansiedad, y posiblemente más adelante se pueda llegar al entendimiento neurobiológico de ambas patologías mentales. La depresión por su parte se caracteriza por sentimientos de culpa, inutilidad e ideación suicida entre otras, en cuanto que la ansiedad se distingue por hipervigilancia y expectación aprehensiva, ambos trastornos son de los que mayormente afectan a la población mundial actualmente.

En este estudio observamos el desempeño de las ratas Wistar adultas jóvenes (3 a 5 meses de edad) en diferentes pruebas conductuales de depresión y ansiedad obteniendo resultados que nos permiten contestar a algunas interrogantes como lo es el saber el impacto de éste paradigma de ECM (Estrés Crónico Moderado) encontrando que si bien no genera conductas sugerentes de depresión, sí genera conductas sugerentes de ansiedad, esto a su vez nos muestra la sensibilidad que éstos roedores tienen a dicho paradigma, en otras palabras nuestros sujetos no son resilientes al ECM si no que los parámetros para medir dichos efectos deben ser más completos.

En la presente investigación se abordan los temas antes mencionados, consta de seis capítulos, en el capítulo I se explica el porqué de la investigación, así como nuestra pregunta de investigación y la hipótesis que proponemos, además planteamos los objetivos generales del experimento, así como los específicos que deseamos cumplir con esta investigación, de igual forma describimos las variables utilizadas; en el capítulo II hacemos mención de las instalaciones en donde se llevó a cabo el estudio, que en este caso fue el laboratorio de farmacología conductual en el área de neurociencias del Instituto Nacional de Psiquiatría y su ubicación geográfica.

En el capítulo III se desarrolla el sustento teórico de la investigación, abordando los temas principales que en este caso son: depresión, ansiedad, estrés, diátesis estrés depresión, qué son y en qué consisten los modelos animales y su validez entre otros; en el capítulo IV se presenta la propuesta de la tesis en la cual consiste en una batería de pruebas conductuales para evaluar de manera general el desempeño de ratas Wistar adultas jóvenes macho en pruebas conductuales de depresión y ansiedad, en este mismo capítulo explicamos el porqué de nuestra propuesta y los objetivos a cumplir, el tipo de población utilizada, y se desarrolla la propuesta mencionando en ella en qué consiste cada una de las pruebas.

En el capítulo V se explica el diseño metodológico; que va desde la explicación de qué enfoque de investigación es, los alcances de la misma, diseño de investigación, tipo de la misma, población y los instrumentos de prueba a utilizar.

Por último en el capítulo VI se muestran los resultados generales del experimento el cual incluye gráficas, y todas las conclusiones obtenidas del proceso de experimentación, así como una conclusión general y una propuesta para evaluar con más pruebas los efectos del ECM.



# CAPÍTULO I

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### 1.1 Descripción del problema.

El paradigma de Estrés Crónico Moderado (ECM), es un modelo animal con un alto grado de validez que simula anhedonia, esta conducta se refleja como una reducción en el consumo de agua azucarada inducido por la exposición del roedor a una variedad de estresores moderados durante varias semanas (Willner et al., 1987). Se ha descrito que el ECM genera en los roedores otras conductas similares a los síntomas del trastorno depresivo humano como son las alteraciones en el comportamiento sexual y la presencia de agresividad (D'Aquila et. al., 1994), lo que sugiere que este paradigma es específico para conductas que asemejan depresión. En un estudio reciente, empleando el modelo de ECM, se ha estudiado la influencia de la edad sobre el desarrollo de anhedonia en ratas Wistar macho (Herrera-Pérez et. al., 2008); en este estudio se encontró que el ECM fue efectivo para generar anhedonia en animales de mediana edad (13-15 meses) pero no en adultos jóvenes (3-5 meses), lo que indica la existencia de factores de resiliencia dependientes de la edad. Es de llamar la atención que, en este mismo experimento, la evaluación del peso semanal (un indicador grueso del efecto del estrés) de estos animales durante el curso del ECM mostró una tasa de crecimiento menor a la encontrada en sujetos no estresados; lo que insinúa que el esquema de ECM tiene efecto

sobre la fisiología de estos animales pero no es suficiente para generar anhedonia. Estos resultados fomentan la búsqueda de otros indicadores que permitan una evaluación más extensa en relación a la vulnerabilidad de los animales al ECM. Al respecto, hay reportes que indican que este paradigma altera el desempeño conductual de los roedores en otras pruebas conductuales de depresión, es decir, no solamente genera anhedonia como conducta tipo depresiva sino que puede promover el desarrollo de algunas otras como la desesperanza en el modelo de nado forzado (Willner, 2005). Se sabe también que el estrés, además de ser un factor desencadenante de conductas depresivas, es capaz de promover el desarrollo de ansiedad. Con estas bases, surge la posibilidad de que el esquema de ECM no induzca anhedonia en las ratas jóvenes pero si genere otras alteraciones conductuales relacionadas con el estrés, ya sea sugerentes de depresión como la desesperanza (en el modelo de nado forzado), o bien de ansiedad (en la prueba de laberinto en cruz o en la de enterramiento defensivo).

La importancia de desarrollar una batería de pruebas que evalúen conductas sugerentes de depresión y ansiedad radica en que se podrían generar conclusiones más adecuadas al estudiar la vulnerabilidad o resistencia de los animales experimentales a un determinado tipo de estresor o esquema de estresores.

## **1.2 Formulación del problema.**

¿La vulnerabilidad de las ratas macho jóvenes al ECM se refleja como desesperanza y/o alteraciones conductuales sugerentes de ansiedad?

## **1.3 Justificación del problema.**

Según la Organización Mundial de la Salud, cerca de 450 millones de personas en el mundo, padecen algún tipo de trastorno psiquiátrico como la depresión y la ansiedad. La depresión representa uno de los trastornos psiquiátricos de mayor prevalencia, afectando alrededor de 340 millones de personas en todo el mundo y es la causa principal de discapacidad en la región europea. Se espera que este trastorno se convierta en la segunda enfermedad discapacitante más importante para el 2020, inmediatamente después de la enfermedad coronaria isquémica (Murray y López, 1997). El índice de incidencia de la depresión es 2-3 veces mayor en las mujeres que en los hombres. Por otra parte, la ansiedad es uno de los trastornos psiquiátricos de mayor prevalencia en el mundo, alcanzando cifras alarmantes en los países desarrollados. De acuerdo a datos de la Universidad de Virginia, 40 millones (18.1%) de adultos (de entre 18 y 54 años) de Estados Unidos, presentan anualmente algún trastorno de ansiedad. En España, por ejemplo, este tipo de patologías afectan a un 20% de

la población adulta. La ansiedad generalizada afecta entre el 3 y el 5% de la población adulta, y la frecuencia en las mujeres es el doble que en los hombres.

Algunos autores proponen que puede existir comorbilidad en los pacientes que padecen un episodio depresivo que se acompaña o complica con algún trastorno de ansiedad. En éstos casos los trastornos de ansiedad generalmente aparecen antes que la depresión. Los pacientes cursan con síntomas subsindromáticos de depresión y de ansiedad pero no cumplen con los criterios para diagnosticarlos con alguno de estos padecimientos (APA, 2002).

En el estudio de Replicación de la Encuesta Nacional de Comorbilidad de los Estados Unidos se observó que el 57.5 % de los pacientes con depresión cursan con trastornos de ansiedad a lo largo del último año y un 59.2 % han presentado algún trastorno de ansiedad a lo largo de la vida esto mostrado por Kessler, Berglund, Demler y cols, (2003).Según Fava, Rankin, Wright y Cols puede existir una coexistencia (comorbilidad) de un 20 % de trastorno de ansiedad generalizada con depresión. Brown, Schulberg y Pigerson, 2000 han hecho estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes deprimidos con síntomas de algún trastorno de ansiedad tienen más riesgo de ser hospitalizados, realizar intentos suicidas, padecer limitación psicosocial más grave y a tener una evolución crónica. A su vez la presencia de depresión también influye negativamente en la evolución de los trastornos de ansiedad, (Berlanga et al. 1993; Heinze, et al.1999; Heinze, et al. 2002) han reportado la comorbilidad que hay entre la depresión y otros trastornos, y coinciden en que el

trastorno de mayor comorbilidad con la depresión es la ansiedad. Berlanga (1993) ha cuestionado si la depresión y ansiedad tienen una misma causa común, o bien son dos grupos diferentes de patologías que en un momento dado pueden coexistir. Todo lo anterior destaca la importancia de estudiar las bases biológicas que subyacen a estos trastornos psiquiátricos, este conocimiento permitirá la generación de alternativas de prevención o tratamiento.

La investigación básica es una rama importante en el desarrollo de teorías que expliquen las bases biológicas de enfermedades humanas puesto que gracias a ellas se pueden experimentar para prevenir y/o curar patologías humanas. Para este propósito, en el caso de la psiquiatría se usan modelos animales que deben cumplir ciertas criterios de validez; mientras más de estos criterios cumplan, mejores serán las conclusiones y las teorías que se deriven de ellos. Muchos de estos modelos animales se basan en la relación existente entre el estrés y los trastornos depresivos que se presenta en la clínica; así en estos modelos la exposición de los roedores a un tipo de estresor induce en ellos alteraciones conductuales que sugieren depresión o ansiedad; dado lo anterior, no es difícil pensar que un mismo modelo genere tanto conductas ansiosas como depresivas en los roedores; otra posibilidad es que un modelo diseñado para simular algún síntoma depresivo genere conductas sugerentes de ansiedad en lugar de la conducta tipo depresiva. Esto sugiere que la evaluación de una batería de pruebas conductuales en animales expuestos a ciertos de estresores

generaría mejores conclusiones en relación a la vulnerabilidad de los animales a dicha fuente de estrés.

#### **1.4 Formulación de hipótesis.**

El ECM en las ratas macho jóvenes utilizadas en este laboratorio no genera anhedonia como conducta tipo depresiva pero si desesperanza, además facilita conductas que sugieren ansiedad.

##### **1.4.1 Determinación de las variables.**

Se tomó como variable independiente: ECM

Se tomó como variable dependiente: Conductas que sugieren anhedonia, desesperanza y ansiedad.

## 1.4.2 Operalización de variables.

Variable	Teórica	Metodológicamente	Operacionalmente
ECM	Es un modelo animal que se utiliza para simular conductas sugerentes de depresión en humanos.	Independiente	Se somete a las ratas adultas jóvenes a un protocolo de diferentes estresores durante un periodo de 3 semanas.
Anhedonia	Es un síntoma cardinal del trastorno depresivo mayor, que se define como incapacidad para experimentar placer.	Dependiente	Se indica mediante la reducción del consumo semanal de una solución de sacarosa al 1%.
Desesperanza	Es una característica del trastorno depresivo, en la cual el sujeto ve los acontecimientos de forma fatalista.	Dependiente	Esta se mide en la prueba de nado forzado (conducta de inmovilidad).
Ansiedad	Es un trastorno psiquiátrico caracterizado por por intranquilidad, expectación aprehensiva y aumento de la vigilancia en ausencia de un estímulo desencadenante.	Dependiente	Esta es medida mediante la aplicación de las pruebas de laberinto en cruz elevado y enterramiento defensivo.

## **1.5 Delimitación de objetivos.**

### **1.5.1 Objetivo general.**

Evaluar la vulnerabilidad al ECM de las ratas macho jóvenes usando pruebas conductuales de depresión y ansiedad.

### **1.5.2 Objetivos específicos.**

- Determinar si el ECM genera anhedonia en ratas macho adultas jóvenes.
- Evaluar, en la prueba de nado forzado, el efecto del ECM sobre el desarrollo de desesperanza en ratas macho adultas jóvenes.
- Establecer si el ECM altera el desempeño conductual de las ratas macho en las pruebas que detectan ansiedad: laberinto en cruz y enterramiento defensivo.

## **1.6 Marco conceptual.**

### **1.6.1 Concepción de Ansiedad.**

Se entiende por ansiedad al estado de malestar caracterizado por intranquilidad, expectación aprehensiva y aumento de la vigilancia en ausencia de un estímulo desencadenante.



### **1.6.2 Concepción de Anhedonia.**

Se entiende por anhedonia la incapacidad que presenta el sujeto para experimentar placer o gusto por cosas que anteriormente disfrutaba hacer.

### **1.6.3 Concepción de Desesperanza.**

Se entiende por desesperanza al estado de pérdida de la motivación, es la renuncia a la idea de que las cosas salgan bien o que mejoren.

### **1.6.4 Concepción de Estrés.**

Se entiende por estrés la respuesta fisiológica del organismo desencadenada por exigencias del medio ambiente llamados estresores cuyo objeto es la adaptación.

### **1.6.5 Concepción de Estrés Crónico Moderado.**

Se entiende como estrés crónico moderado a un modelo animal de depresión que sirve para simular síntomas de la patología humana.

## CAPÍTULO II

### MARCO CONTEXTUAL DE REFERENCIA

#### **2.1 Antecedentes de la Ubicación.**

El Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz fue concebido por su fundador como una institución capaz de transformar nuestra manera de entender la enfermedad mental a partir de la investigación, de la traducción de los hallazgos científicos en programas, en mejores prácticas para la prevención de la enfermedad, en la atención de las personas que enferman y en recomendaciones para las políticas públicas; una parte importante de este esfuerzo ha sido la formación de profesionales de la salud mental.

El Instituto tiene como antecedente el Centro Mexicano de Estudios en Farmacodependencia (CEMEF), creado en 1972 con el fin de atender los aspectos preventivos, curativos y de rehabilitación, relacionados con la farmacodependencia.

Debido a la necesidad de ampliar sus funciones y en respuesta a las gestiones del Dr. Ramón de la Fuente Muñiz, en junio de 1978 el Ejecutivo Federal creó el Centro Mexicano de Estudios en Salud Mental (CEMESAM), en

sustitución del anterior, con la finalidad de ampliar su ámbito de competencia al importante aspecto de la salud mental.

En diciembre de 1979, se publicó en el Diario Oficial de la Federación el Decreto Presidencial de creación del Instituto Mexicano de Psiquiatría, considerando que era necesario sustituir al CEMESAM, por un organismo que se avocara en forma más amplia y con mejores recursos al estudio de problemas de los desórdenes mentales y de Salud Mental, con la finalidad de generar soluciones adecuadas.

En la primera etapa de “gestación” bajo la dirección de su fundador, se fortaleció a la psiquiatría biológica, manteniendo su vocación humanista y sin perder la perspectiva social. En palabras de su Director, se buscó “mediante los métodos de la investigación científica; abordar los desórdenes del pensamiento, el afecto y la conducta en su sustrato neural y molecular, sin soslayar su dimensión social, para alterar favorablemente el curso de algunas de las enfermedades y desórdenes más frecuentes.” (Ramón de la Fuente, 2006).

El reto más importante de esos años, fue hacer posible la investigación en salud mental en México, y crear un espacio en donde pudiera llevarse a cabo.

“En 1979, junto con un grupo de colegas y alumnos, pensamos que había llegado el momento de fundar un instituto de investigación y de formación de personal en todos los niveles. Desarrollamos el Instituto con laboratorios de investigación básica y clínica, así como un área de estudios epidemiológicos; y sólo después construimos el hospital. Temía que las demandas de la clínica absorbieran los recursos. Sabía que la clave para mantener el Instituto a la vanguardia estaba en la investigación” (Ramón de la Fuente, 2006).

En 1988, se publica en el Diario Oficial de la Federación el decreto del Instituto Mexicano de Psiquiatría que le da un instrumento jurídico y el doctor Ramón de la Fuente, es nombrado como su Director General por dos períodos (1988-1998). El Instituto después cambiaría su nombre por Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz en honor a su Fundador el 26 de mayo de 2000.

Las palabras del doctor de la Fuente, en ocasión de la primera reunión de Investigación y Enseñanza el 11 de Agosto de 1982 fueron: “Comenzaré por mencionar dos ideas generales que orientaron nuestros trabajos. Una, es que los desórdenes mentales y la salud mental sólo pueden ser abordados, tanto en su estudio como en su manejo y prevención, dentro de un marco conceptual que permita tomar en cuenta sus componentes biológicos y

Psicológicos, así como sus raíces y consecuencias sociales. Otra es que deben abordarse en forma prioritaria, los problemas que afectan más grave y extensamente a la población del país”.

En la segunda etapa 1998-2008 se continuaron los programas establecidos y se consolidó la atención médica. Este proyecto estuvo, a cargo del doctor Gerhard Heinze, un clínico sobresaliente quien entendió que la vanguardia podría mantenerse si el Instituto era capaz de ofrecer servicios de excelencia y formar a los médicos que llevaran los modelos de atención desarrollados y evaluados en el Instituto, a servicios en las que se integrarían al terminar su educación formal, durante esta etapa sobresale la creación de clínicas especializadas en diferentes desórdenes y se construye un edificio para albergarlas. Se procuró el equilibrio entre la atención de la demanda y la investigación y la enseñanza, a fin de darle a cada una su lugar.

FUNDADOR DEL INSTITUTO



Dr. Ramón de la Fuente (1921 - 2006)

En 1979 fundó el Instituto Mexicano de Psiquiatría, hoy Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente, el cual dirigió hasta 1998, y en cuyo seno se han llevado a cabo cientos de investigaciones científicas que han impulsado el desarrollo de esta rama de la medicina en nuestro país y le han dado un lugar de distinción en el ámbito internacional. En el Instituto se ha formado un número considerable de investigadores y clínicos de alto nivel. Esta labor de promoción de la investigación ha contribuido de manera significativa a que la psiquiatría en nuestro país, antes una de las ramas más atrasadas de la medicina, ocupe ahora un lugar primordial.

## CAPITULO II MARCO CONTEXTUAL DE REFERENCIA

Su interés en consolidar las relaciones de la psicología y la medicina, le llevó, en colaboración con el doctor Alfonso Millán, a la creación y desarrollo del Departamento de Psicología Médica, Psiquiatría y Salud Mental de la Facultad de Medicina, los cuales han jugado un papel decisivo en la enseñanza de la medicina dándole una dimensión psicológica y humanística. Vinculado estrechamente con la vida de la UNAM, el Doctor de la Fuente fue miembro del Consejo Técnico de la Facultad de Medicina, miembro de varias comisiones universitarias y miembro de la Junta de Gobierno de 1968 a 1974. En 1983 fue nombrado Profesor Emérito de nuestra casa de estudios. En febrero de 1985, el Consejo Universitario de la UNAM lo designó Doctor Honoris Causa. En 1990, le fue otorgado el Premio Universidad Nacional en el área de Docencia en Ciencias Naturales. La Universidad Autónoma de Puebla también le otorgó el grado de Doctor Honoris Causa en 1996.

El Doctor de la Fuente fue el fundador e impulsor de diversos organismos e instituciones que han señalado avances decisivos en el campo de la psiquiatría; entre ellos la Asociación Psiquiátrica Mexicana, que agrupa actualmente a la mayor parte de los profesionales en este campo y al Consejo Mexicano de Psiquiatría, cuya función es certificar la capacidad técnica de quienes ejercen la psiquiatría.

## CAPITULO II MARCO CONTEXTUAL DE REFERENCIA

El Doctor de la Fuente fue reconocido dentro y fuera del país por sus actividades académicas y profesionales. Ingresó a El Colegio Nacional en 1972. Fue presidente de la Academia Nacional de Medicina en el año de 1973 y en 1992 fue nombrado Miembro Honorario. Fue vicepresidente de la Asociación Psiquiátrica de América Latina y de la Asociación Mundial de Psiquiatría. Presidió numerosas reuniones y congresos internacionales. Fue miembro de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes y Sustancias Psicotrópicas de la Organización de las Naciones Unidas y miembro del Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud, en el área de la Salud Mental.

En el área editorial fundó varias de las publicaciones científicas más prestigiosas en su campo, como Psiquiatría, Revista Mexicana de Psicología, Psiquiatría y Psicoanálisis y Salud Mental. También dirigió la Colección de Psicología, Psiquiatría y Psicoanálisis del Fondo de Cultura Económica y fue miembro de su Junta de Gobierno.

En 1988, el Consejo de Salubridad General le otorgó la condecoración “Eduardo Liceaga” y la Sociedad Médica de México la medalla “Dr. Gustavo Baz Prada”. En 1991, la Academia Nacional de Medicina lo distinguió con la primera Conferencia Magistral “Dr. Ignacio Chávez”. En 1993, recibió del Presidente de



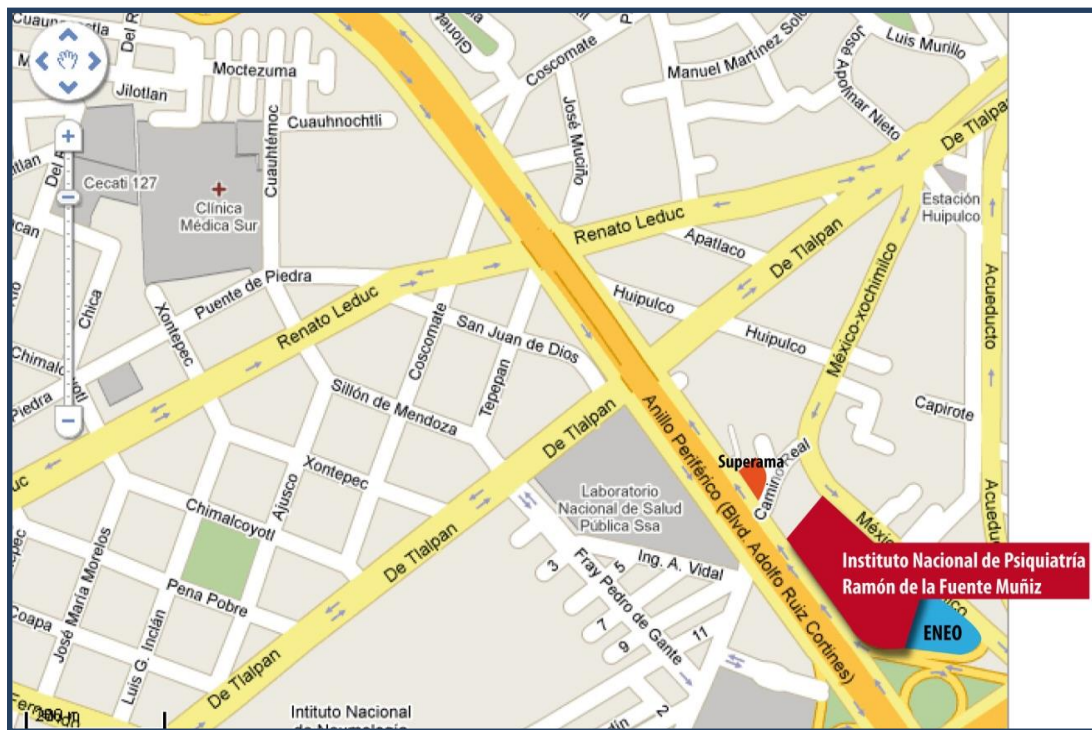
la República, la medalla en reconocimiento a sus contribuciones a la medicina mexicana en la enseñanza, la asistencia y la investigación. En 1994, la American Psychiatric Association le otorgó la Presea “Simón Bolívar”. En 1996, en homenaje a su trayectoria y a sus aportaciones, se impuso su nombre a un auditorio de la Facultad de Medicina de la UNAM. En octubre de 2000, recibió del Presidente de la República el Reconocimiento al Mérito Médico como una distinción por “sus aportaciones invaluable a la investigación científica en el campo de la medicina, y su labor en la creación de un México con instituciones de salud más sólidas”; y la Secretaría de Salud le otorgó el Premio a la Excelencia Médica por sus contribuciones fundamentales al desarrollo de la Psiquiatría en nuestro país en el siglo XX. En 2003, la Fundación Mexicana para la Salud le otorgó el Premio “Elías Sourasky” en Desarrollo Institucional en Salud, y la Secretaría de Salud, con motivo de la celebración del 60º Aniversario de su creación, le otorgó el Reconocimiento en la Categoría de Desarrollo de Instituciones de Salud. En octubre de 2004, la Facultad de Medicina de la UNAM le rindió un homenaje en el que fue galardonado con la medalla “Dr. Ignacio Chávez”. En 2006 el Consejo de Salubridad General le otorgó el Premio “Dr. Guillermo Soberón Acevedo” de Desarrollo de Instituciones de Salud, en reconocimiento a su trabajo sobresaliente a favor de la salud de la población mexicana.

## 2.2 Ubicación Geográfica.

Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz

Calzada México Xochimilco No. 101, Colonia San Lorenzo Huipulco, Delegación

Tlalpan, C.P. 14370.



## CAPÍTULO III

### MARCO TEÓRICO

#### 3.1 Fundamentos generales de la Investigación.

##### 3.1.1 Las nociones de estrés.

El estrés es mencionado como la causa principal de la depresión, según los pacientes deprimidos (Schule, 2007). La importancia del estrés en la depresión se hace evidente en los pacientes deprimidos que presentan una función anormal del eje endócrino encargado de regular la respuesta de estrés (eje hipotalámico-hipófisis-adrenal –HHA-), en estos pacientes se aprecia una hipersecreción anormal de cortisol y una alteración en el ritmo diurno de secreción (Parker et al., 2003; Schule, 2007).

El origen histórico del concepto de estrés parte de las investigaciones que realizó Hans Selye en el año 1936 y que dieron lugar al llamado síndrome general de adaptación. Ante una situación de amenaza para su equilibrio; el organismo emite una respuesta con el fin de intentar adaptarse. Selye define el estrés como el conjunto de reacciones fisiológicas desencadenadas por cualquier exigencia ejercida sobre el organismo, por la incidencia de cualquier agente nocivo llamado estresor.

El término “estrés” se ha usado de una manera ambigua describiendo ya sea al conjunto de sistemas fisiológicos que son activados en respuesta de una amenaza real o potencial (estresor), o bien, a la amenaza misma. En este trabajo se usará la primera definición.

La presencia de un estresor desencadena diferentes respuestas fisiológicas en un organismo; la primera es la activación del sistema nervioso simpático, el cual promueve la liberación de adrenalina y noradrenalina a partir de las glándulas adrenales, estos compuestos incrementan la respiración, la frecuencia cardíaca, la concentración de glucosa en la sangre y el flujo sanguíneo al músculo esquelético; esta respuesta rápida permite la llamada “respuesta de lucha o huída” (Cannon, 1929) que está destinada principalmente a la sobrevivencia del sujeto.

### **3.1.2 El eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal.**

El estresor también dispara la activación del eje endócrino hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA, Figura 1), la cual comienza en el núcleo paraventricular (NPV) del hipotálamo, donde las neuronas parvocelulares mediales representan el brazo neuroendócrino del eje. En respuesta al estrés, estas neuronas sintetizan y secretan la hormona liberadora de corticotropina (Corticotropin Releasing Hormone, CRH) que, después de alcanzar la hipófisis anterior,

estimula la secreción y síntesis de la hormona adrenocorticotrópica (Adrenocorticotrophic Hormone, ACTH). A su vez, la ACTH estimula a la corteza adrenal para secretar glucocorticoides (cortisol en humanos y corticosterona en ratas), los cuales retroalimentan a nivel del hipotálamo y del hipocampo para inhibir la secreción de CRH, actuando de manera directa sobre las neuronas hipotalámicas y de manera indirecta mediante la estimulación de neuronas del hipocampo, que a su vez modulan la actividad de las neuronas hipotalámicas. Además, los glucocorticoides ejercen esta retroalimentación negativa sobre la hipófisis anterior para inhibir la síntesis y secreción de la ACTH.

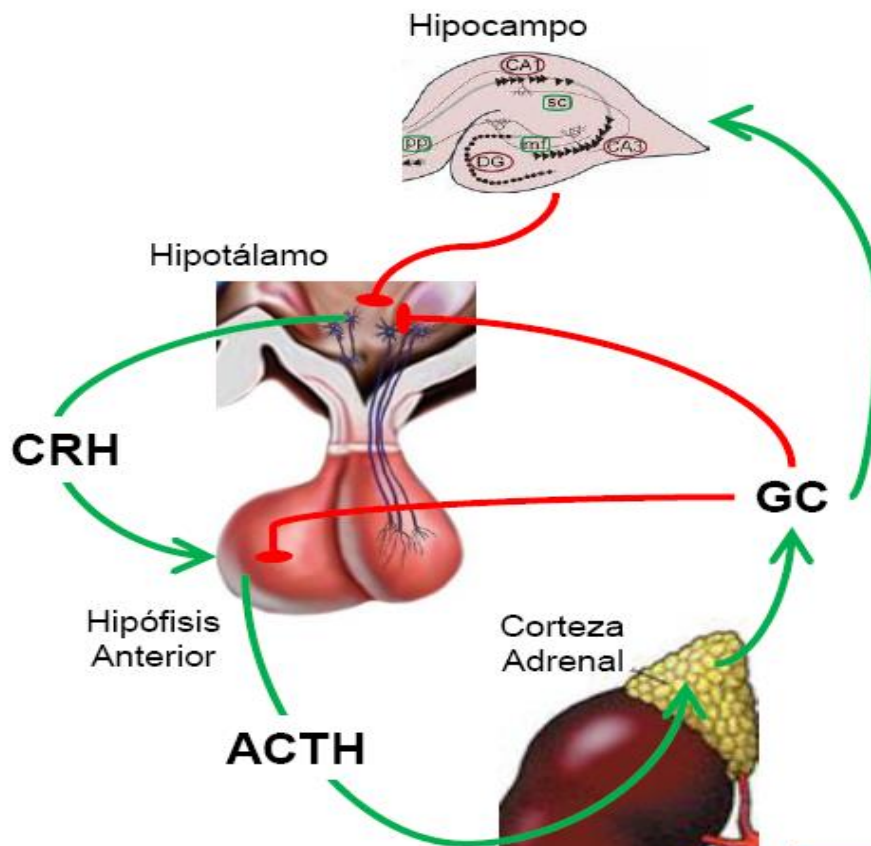


Figura 1. Esquema de la regulación del eje hipotálamo hipófisis adrenal.

En condiciones normales, los estresores activan al eje HHA para finalmente sintetizar a los glucocorticoides, los cuales activan o inhiben procesos fisiológicos encaminados a recuperar la homeóstasis del organismo; una vez retirado el estresor, la actividad del eje vuelve a su actividad normal (niveles basales de glucocorticoides). Sin embargo, si el estrés es crónico, entonces hay una estimulación constante de la actividad del eje HHA, lo que mantiene niveles elevados de glucocorticoides en el organismo; bajo estas condiciones, los glucocorticoides pueden inducir efectos deletéreos (como es neurotoxicidad hipocampal, retracción de espinas dendríticas y reducción de la neurogénesis hipocampal). Esto es evidente en estudios que muestran que, en respuesta al estrés crónico, se presentan cambios en el volumen de varias estructuras cerebrales implicadas en enfermedades psiquiátricas: hipocampo, corteza prefrontal y amígdala.

Existen dos procesos implicados en la respuesta de estrés, el primero es la alóstasis que se define como la capacidad del organismo para producir hormonas y otros mediadores que le ayuden a adaptarse a una situación novedosa o a un desafío; el segundo es la carga alostática o sobrecarga que se refiere a los efectos dañinos que se presenta el organismo como consecuencia del proceso de la alóstasis, esta carga alostática se vuelve importante cuando existe una desregulación de sus mediadores. Estos procesos se presentan en diferentes regiones cerebrales como respuesta a estresores agudos y/o crónicos; de modo que cuando la carga alostática es alta, particularmente en

condiciones de estrés crónico, se generan cambios en la actividad neuronal, lo que puede conducir a un mal funcionamiento de las redes neuronales que se hace evidente en cambios conductuales, cognitivos y fisiológicos del sujeto.

Los efectos nocivos más conocidos de la respuesta de estrés son:

- Subjetivos: Ansiedad, agresión, apatía, depresión, fatiga, frustración, culpabilidad, mal humor, melancolía, baja autoestima.
- Conductuales: Peligro de accidentes, sobrealimentación, pérdida del apetito, excitabilidad, impulsividad, inquietud y temblor.
- Cognitivos: olvido, hipersensibilidad, rechazo a la crítica y bloqueo mental.
- Fisiológicos: Elevación de glucosa sanguínea, boca seca, exudación, pupila dilatada etc.
- Organizacionales: Ausentismo, baja productividad, accidentes de trabajo, rotación de personal, antagonismo e insatisfacción en el trabajo.

Todo lo anterior soporta la idea de que un mal funcionamiento del eje HHA juega un papel importante en algunos desórdenes psiquiátricos como la depresión y ansiedad.

### 3.1.3 Fundamentos Teóricos de la Depresión.

Los criterios para el diagnóstico de los diferentes subtipos de depresión han sido claramente expuestos en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IVR; Asociación Americana de Psiquiatría, 1994), y plasman las diversas maneras en que los trastornos depresivos pueden manifestarse. La depresión mayor se caracteriza por un bajo estado de ánimo o anhedonia, junto con síntomas adicionales como son: cambios en el peso (disminución o aumento), trastornos del sueño (insomnio o hipersomnias), retraso psicomotor o agitación, fatiga, sentimientos de inutilidad o de culpa, disminución del funcionamiento cognitivo y pensamientos recurrentes de muerte.

El perfil sintomatológico de pacientes con depresión mayor puede tener características típicas o atípicas. Las características comunes, como la anhedonia y el bajo estado de ánimo están casi siempre presentes. A diferencia de la depresión mayor o melancolía (depresión severa), la depresión atípica comprende síntomas neurovegetativos (hiperfagia, aumento de peso significativo, hipersomnias), fatiga extrema y sensibilidad persistente al rechazo, la cual no está restringida solo a episodios de depresión (Matza et al. 2003).

Por último, la depresión (o síntomas depresivos) también puede ser una característica comórbida de otras enfermedades como: el trastorno obsesivo-compulsivo, el trastorno de estrés postraumático y las enfermedades del corazón



(Griffiths et al, 2000; Lesperance y Frasure-Smith, 2000; Yehuda, 2002). Así, las características que se pueden esperar, y la eficacia de las estrategias del tratamiento pueden ser dependientes de algo más de lo que habitualmente se asocia con la depresión.

### **3.1.4 Fundamentos Teóricos de la Depresión y Estrés.**

Como es sabido, los eventos estresantes que nos ocurren a lo largo de la vida favorecen el desarrollo del trastorno depresivo, y entre los pacientes distímicos los factores de estrés pueden desencadenar la aparición de episodios de depresión mayor (Griffiths et al., 2000). El impacto de los estresores sobre un organismo depende de las características propias del estresor (severidad, cronicidad, predictibilidad), de la capacidad de afrontamiento que posee el sujeto y de su historia de exposición a estresores (incluyendo traumas de los primeros años de vida).

La depresión es a menudo provocada por graves acontecimientos, principalmente por factores de estrés psicosocial. Así como los estresores pueden ocasionar la aparición de la depresión, la misma depresión provoca que la percepción de algunas situaciones cotidianas, sean vistas de manera negativa y por consiguiente producir reacciones de estrés. Así, se considera que el sujeto

deprimido es más reactivo (emocional y neuroquímicamente) a los estresores que un sujeto sano, esto acentúa más la enfermedad.

### **3.1.5 Fundamentos Teóricos de la Ansiedad.**

La ansiedad generalizada se define como un estado de malestar caracterizado por intranquilidad, expectación aprehensiva y aumento de la vigilancia en ausencia de un estímulo desencadenante. Con frecuencia se manifiestan también reacciones autonómicas, como sudoración, taquicardia, alteraciones gastrointestinales, tensión muscular, temor e insomnio.

El inventario de Enfermedades Psiquiátricas, editado por la Asociación Norteamericana de Psiquiatría: el DSM IV, indica además, que la sintomatología deberá persistir durante por lo menos seis meses, aunque algunos individuos consideren que han padecido de ansiedad durante toda su vida. Cuando un individuo se enfrenta a una situación de peligro se puede observar un conjunto de cambios conductuales y vegetativos orientado a contender de manera adecuada con dicha situación. En este contexto, la ansiedad representa una estrategia adaptativa que proporciona al organismo un mecanismo de alarma que lo prepara para enfrentarse a una situación de peligro. De aquí que la ansiedad también pueda definirse como un proceso cerebral directamente involucrado en la sobrevivencia de diferentes especies animales, especialmente de aquellas que por su naturaleza son víctimas de los depredadores.

En el ser humano, el estado de ansiedad es similar al temor, sin embargo, algunos expertos consideran necesario hacer una distinción entre estos conceptos. Aunque ambas situaciones preparan al organismo para hacer frente a situaciones de peligro, en el caso del temor el peligro es reconocible, mientras que en la ansiedad el peligro no es discernible.

### **3.1.6 Fundamentos Teóricos de la Ansiedad y Estrés.**

Dos científicos han contribuido de manera importante en el estudio de la ansiedad: Walter Cannon y Hans Selye, en sus trabajos sobre la relación entre las respuestas emocionales y la reactividad fisiológica específica, propuso que las respuestas diferían de acuerdo con la naturaleza del estímulo que las desencadenaban. Selye, por su parte, subrayó la participación del estrés en el proceso de enfermedad y enfocó su atención a las respuestas autonómicas a estímulos estresantes tales como el frío, el calor o el hambre intensa. Identificó tres etapas en la respuesta al estrés crónico: la primera de ellas es la fase de alarma o reacción de alarma que se inicia al entrar en contacto con el estímulo perturbador; la segunda es una fase de mantenimiento, en la que el organismo muestra un perfil alto de reactividad metabólica y conductual; y la tercera es la fase de descompensación en la que los mecanismos de adaptación pierden su capacidad de regresar al sujeto a condiciones basales y en consecuencia se encuentra en situaciones perturbadoras por más tiempo.

Selye señaló, además, que en la regulación endócrina de dichos procesos se involucra la liberación de corticotropina, cortisol, adrenalina, noradrenalina, destacando la participación del sistema simpático en la mediación de respuestas al estrés.

A principios de siglo se creía que las emociones estaban determinadas o codificadas periféricamente y que la percepción cortical de la emoción era el resultado de la retroalimentación de receptores sensoriales periféricos que habían sido activados como resultado del aumento en el tono muscular y autonómico involucrado en la respuesta de escape. La evidencia experimental generada por Cannon, así como las observaciones neuroanatómicas en pacientes con lesiones cerebrales permitieron proponer que el cuerpo mamilar del hipotálamo era el punto de partida de las emociones. Desde el punto de vista anatómico, Papez describió la importancia del sistema límbico en la experiencia y en la expresión de la emoción, con base en estos hallazgos, se desarrollaron modelos de ansiedad basados en la estimulación eléctrica de zonas discretas del sistema nervioso central en felinos y roedores. Este grupo de paradigmas de ansiedad incluye estrategias experimentales en las que se induce ansiedad por medio de la estimulación eléctrica de la sustancia gris periacueductal y el *locus coeruleus*, zonas cerebrales relacionadas con el temor y la ansiedad. En la actualidad se sabe que el sistema límbico participa de manera integrada en la medición de respuestas emocionales en los mamíferos.

### 3.2 Hipótesis Diátesis-Estrés de los Trastornos Afectivos.

La relación entre ansiedad y depresión ha sido sistemáticamente reportada en la literatura científica, tanto en estudios epidemiológicos, correlacionales y de análisis factorial (Clark y Watson, 1991; Clark y Watson, 1995; Brown, Campbell, Lehman, Grisham y Mancill, 2001; Lambert, McCreary, Joiner, Schmidt y Jalongo, 2004).

Varios estudios clínicos han reportado la comorbilidad que hay entre la depresión y otros trastornos, y coinciden en que el trastorno de mayor comorbilidad con la depresión es la ansiedad (Berlanga, 1993; Heinze et al., 1999; 2002; Heinze, 2003). Berlanga (1993) ha cuestionado si la depresión y ansiedad tienen una misma causa común, o bien si son dos grupos diferentes de patologías que en un momento dado pueden coexistir. Un estudio reciente de Agudelo y colaboradores (2007), relacionado con el tema de la vinculación entre los trastornos de depresión y ansiedad, sugiere que en ocasiones no hay una clara diferenciación clínica entre ambos padecimientos debido a que entre ellos existe una estrecha comorbilidad.

Un hecho importante de destacar es que no todos los sujetos que se enfrentan a situaciones adversas desarrollan algún trastorno psiquiátrico, esto indica que aquellos que sí la desarrollan tienen características individuales que los vuelven vulnerables al desarrollo de la enfermedad.

Aunque no se ha establecido contundentemente la relación entre los eventos estresantes de la vida cotidiana y los trastornos afectivos, existen evidencias considerables que fundamentan dicha relación, que permiten formular la teoría de estrés-diátesis de los trastornos afectivos. El término diátesis se refiere a la predisposición o susceptibilidad, determinada por factores genéticos o adquiridos, que tiene un organismo para desarrollar una enfermedad determinada. Los modelos de diátesis-estrés postulan que existen factores biológicos y ambientales que determinan la vulnerabilidad del individuo a los efectos deletéreos del estrés, los cuales influyen en el desarrollo de desórdenes psiquiátricos. Específicamente, el estrés severo, crónico y el dependiente de los eventos psicosociales estresantes en la vida cotidiana, se relacionan con al establecimiento de la depresión y ansiedad. Así, se ha encontrado que el desarrollo de los desórdenes psiquiátricos en humanos varía en función de diferencias genéticas, de la edad, del sexo y de experiencias estresantes anteriores (incluyendo los eventos de los primeros años de vida y los encuentros anteriores con factores de estrés). Las diferencias individuales en los factores anteriores hacen que un sujeto se relacione de forma distinta con el estresor y por tanto pueden o no adaptarse a él.

La hipótesis moderna de diátesis-estrés (figura 2) para los trastornos afectivos indica que la secreción excesiva de cortisol juega un papel importante en la fisiopatología de dichos trastornos (Gillespie et al, 2005) ya que esta secreción masiva de glucocorticoides es capaz de alterar circuitos neuronales

que conllevan a los signos y síntomas de la depresión o ansiedad (Nemeroff, 1988). Esta hipótesis se sustenta en diversos estudios que indican la presencia de hipercortisolemia y mal funcionamiento del eje HHA en sujetos deprimidos (Gibbons y Mc Hugh, 1962; Carpenter y Bunney, 1970; Plotsky et al, 1998). Además, se ha observado que los pacientes con la enfermedad de Cushing (pacientes con altos niveles de glucocorticoides) a menudo experimentan depresión severa y ansiedad (Guillespie et al, 2005).

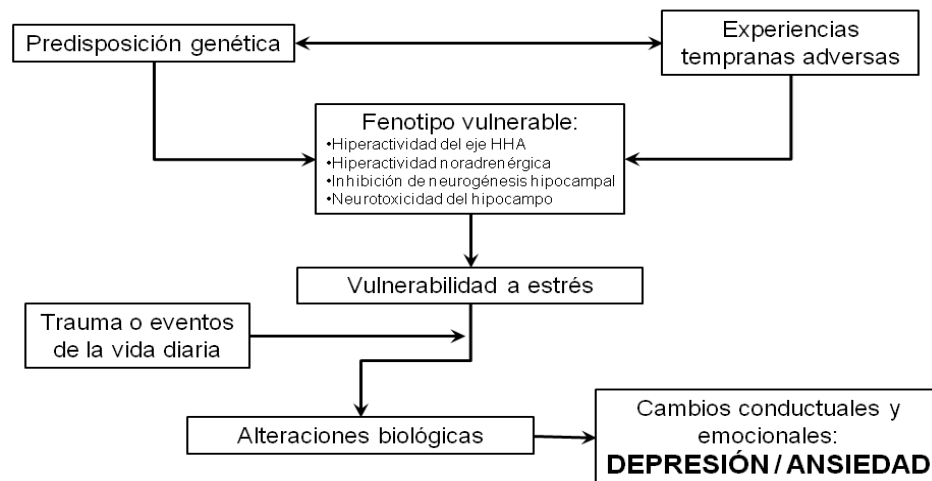


Figura 2. Muestra el esquema de la hipótesis diátesis estrés de trastornos psiquiátricos.

Otro proceso involucrado en la respuesta de estrés es la resiliencia, que se define como la capacidad de un organismo para adaptarse efectivamente a la adversidad (Fossion y Linkowski, 2007) mediante la regulación de los efectos negativos del estrés (Wagnild, 2003). El organismo cuenta con diversos neurotransmisores (NA, DA, 5HT), neuropéptidos (NPY, galanina) y hormonas

(T, estradiol, Dehidroepiandrosterona –DHEA-), llamados factores de resiliencia, que le permiten responder de manera adecuada ante un estresor.

La interacción funcional de tales factores regula los mecanismos y circuitos neuronales involucrados en el mantenimiento de la integridad de diversos sistemas cerebrales como el de la recompensa, del miedo condicionado y de la conducta social. La deficiencia en el funcionamiento de alguno de estos factores desencadena la hiperactividad del eje HHA con la consecuente elevación de glucocorticoides que de acuerdo a la hipótesis de diátesis-estrés pueden desencadenar un trastorno afectivo.

Es evidente entonces, que la regulación adecuada de la respuesta de estrés es importante en la resistencia de un sujeto hacia las enfermedades psiquiátricas y que los factores de resiliencia deben modular la actividad del eje HHA en respuesta a un estresor.

### **3.3 Modelos Animales de Investigación.**

Un modelo animal puede definirse como el uso de un animal para simular una condición de una patología humana (Hoosier 1999; Zuñiga et al. 2001). Estos son usados para estudiar el origen y los mecanismos subyacentes a la enfermedad, así como para generar tratamientos para combatirla. En gran medida, gracias a la investigación en animales, los científicos han descubierto



maneras de sanar enfermedades y prolongar la vida humana. Por ejemplo, la creación de vacunas (poliomielitis), el desarrollo de los trasplantes de órganos, y el valor terapéutico de las medicinas modernas, que se prueban primero en animales.

El uso de nuevos fármacos o procedimientos terapéuticos destinados al tratamiento de patologías humanas requieren de una evaluación previa en sistemas biológicos completos no humanos; para tal propósito son de gran utilidad los animales de experimentación. Así, los resultados de la investigación con modelos animales proporcionan la información necesaria para diseñar pruebas humanas que también deben completarse para la aprobación legal de nuevos dispositivos, fármacos y procedimientos con carácter terapéutico y de diagnóstico.

La utilidad de un modelo animal para generar conocimiento que pueda extrapolarse hacia los humanos depende del cumplimiento de varios criterios de validez, mientras más de estos criterios cumpla el modelo animal, mejores serán las conclusiones que se deriven de él.

### 3.3.1 Criterios de Validez de los Trastornos Psiquiátricos.

De acuerdo con varios autores, los modelos animales de los trastornos psiquiátricos deben cumplir con el mayor número de criterios de validez que se consideran relevantes para la patología humana.

- Validez Aparente: Similitud entre el perfil de los síntomas entre la patología humana y el modelo animal (Willner et al, 1984).
- Validez Predictiva: El modelo refleja o discrimina eficientemente los efectos que determinados fármacos (y tratamientos no farmacológicos) tienen sobre la enfermedad humana que se pretende simular (Willner et al, 1984).
- Validez Etiológica: Los factores que provocan la alteración conductual en el modelo animal son similares a los que genera la patología humana que se simula.
- Validez de Constructo: Los procesos neuroquímicos que producen la alteración conductual en el animal son semejantes a los que producen la patología humana modelada (Nemeroff, 2002; Newport et al, 2002; Willner, 1985).
- Validez Patogénica: Evalúa la similitud de los procesos que conducen a la enfermedad, es por ello que nos es útil para contrastar los orígenes patológicos de la enfermedad, es decir los factores ambientales iniciales por los cuales el organismo se vuelve más vulnerable según la teoría de la diátesis (validez de activación).

- Validez Mecanicista: Evalúa la similitud del mecanismo que está produciendo los síntomas y los marcadores biológicos que se cree son sensibles a la acción de terapias eficaces, este mecanismo puede ser de forma cognitiva o neurobiológica.
- Validez Homológica: Evalúa dos cepas de la misma especie para elegir la cepa que moldee de mejor manera la patología humana.

La relevancia de estos criterios puede ser jerarquizada por ejemplo; estos criterios pueden no tener la misma importancia si el ámbito de aplicación de un modelo es la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas o si se trata de comprender los mecanismos que explican la patología.

Los modelos más utilizados para el estudio de los trastornos psiquiátricos se realizan con ratones o ratas debido a la gran cantidad de ventajas que tienen estos como su fácil mantenimiento y cuidado, su alta capacidad reproductiva y su tiempo corto de generación, entre otras (Anisman, 1978).

### **3.3.2 Modelos Animales de Depresión.**

Los modelos animales de depresión a menudo utilizan la exposición al estrés (ya sea agudo o crónico; moderado o severo) o la administración de corticosterona exógena para producir fenotipos de tipo depresivo (Kompagne et al., 2008). Muchos de estos modelos han recibido una considerable atención y

cada uno de ellos, ha contribuido a la comprensión de algunos aspectos peculiares del trastorno.

Un modelo animal de depresión es aceptado como válido siempre y cuando cumpla con una semejanza a la condición humana en aspectos como:

- Validez Aparente: Similitud en el perfil de los síntomas.
- Validez Predictiva: Mejoría o atenuación en el tratamiento de la condición humana con tratamientos eficaces, y por el contrario no verse afectados por los tratamientos ineficaces en la atenuación de la enfermedad humana (McKinney y Bunney, 1969).
- Validez Etiológica: Inducción de eventos que se creen, son la causa del trastorno humano.
- Validez de Constructo: La implicación de procesos neuroquímicos similares (Nemeroff, 2002; Newport et al, 2002; Willner, 1985).

Entre los modelos de depresión, se pueden destacar al paradigma de estrés crónico moderado, un modelo que simula anhedonia (síntoma central de la depresión) y a la prueba de nado forzado (simula desesperanza), que son dos modelos con buen criterio de validez y son comúnmente usados en la investigación básica.

### 3.3.3 Modelos Animales de Ansiedad.

Los modelos animales de ansiedad son elaboraciones que tratan de imitar algún aspecto del estado de ansiedad. El tipo de modelo más ambicioso intenta imitar la mayoría o todos los signos y síntomas del síndrome psiquiátrico. Este enfoque es difícil y engañoso, porque muchos de los parámetros que definen la ansiedad (preocupación, aprensión, temor etc.) son subjetivos.

Otros enfoques consisten en desarrollar un modelo que imite sólo aspectos específicos del trastorno en lugar del síndrome completo. Existen enfoques más limitados en el desarrollo de un modelo animal de ansiedad que intentan reflejar la eficacia de los fármacos ansiolíticos conocidos y conducen al descubrimiento de nuevas terapias farmacéuticas

La validez predictiva y fiabilidad son esenciales (Geyer y Markou, 1995) Sin importar el tipo de modelo.

- Validez predictiva: Es la capacidad de hacer predicciones coherentes acerca de la ansiedad en función del rendimiento de los animales en el modelo. Muchos modelos animales de ansiedad se han utilizado en un sentido estricto, en el que la validez predictiva se refiere a la capacidad del modelo para identificar compuestos con potencial de utilidad terapéutica. Sin embargo, estos mismos modelos animales también han

- conducido a la identificación de las variables que han mejorado la comprensión de la neurobiología de la ansiedad y de estados de enfermedad específicos de la ansiedad. Otros tipos de validez que son importantes a considerar son:
- Validez Aparente: La aparente similitud entre el comportamiento observado en el modelo y los síntomas específicos del trastorno de ansiedad.
- Validez Convergente: El grado en que el modelo se correlaciona con otros modelos de la ansiedad.
- Validez Etiológica: Las mismas etiologías se encuentran en el trastorno de ansiedad del modelo animal y en el de la situación humana.
- Validez de Constructo: La exactitud con la que el modelo mide lo que pretende medir.

### **3.3.4 Modelo de Estrés Crónico Moderado.**

Algunas de las características deseadas en un modelo animal de depresión es que el modelo debe responder de manera adecuada a los fármacos antidepresivos, deben inducir condiciones realistas, y deben modelar un síntoma central del trastorno. Si bien varios de los modelos disponibles tienen un perfil farmacológico razonable, muy pocos modelos cumplen con los tres grupos de criterios de validación, pero son aún menos los modelos que incluyen la característica adicional de la cronicidad (Willner 1984, 1990).

Hace algunos años se desarrolló un modelo animal de depresión que fuera válido como simulación de depresión y crónico en su duración. El proyecto fue dirigido a modelar la anhedonia, que era el síntoma principal de la melancolía, un subtipo de depresión mayor en el sistema de diagnóstico prevaleciente en ese tiempo, el DSM-III, y es de nuevo el síntoma principal de la melancolía en la corriente del sistema de diagnóstico, el DSM-IV (Asociación Americana de Psiquiatría, 1994). La anhedonia se define como "la disminución de la capacidad para experimentar placer de cualquier tipo "(Fawcett et al., 1983), y se propuso modelarla, induciendo una disminución en la capacidad de respuesta a las recompensas.

El punto de partida para este proyecto fue una serie de estudios realizados por Katz y sus colegas, publicados a principios de 1980, en los cuales las ratas fueron expuestas sucesivamente a una variedad de estresores severos. En la mayoría de estos estudios, los efectos del estrés fueron evaluados mediante los cambios en el comportamiento a campo abierto, que fueron revertidos por un tratamiento crónico con fármacos antidepresivos (Katz y Hersh, 1981; Katz y Baldrighi 1982). Sin embargo, en un estudio, se observó que los animales expuestos a un régimen de estrés crónico, redujeron su consumo de agua azucarada y se postuló que esto podría reflejar una disminución en el impacto hedónico del endulzante (Katz 1982). Esta hipótesis fue apoyada por la demostración de Anisman y sus colegas de que un choque eléctrico en las patas

puede dar lugar a alteraciones en la conducta y afectar el estímulo en el sistema de recompensa del cerebro (Zacharko et al. 1983, 1984).

Atendiendo a estas observaciones, se hicieron dos cambios al procedimiento descrito por Katz y sus colegas: la severidad de los estresores fue reducida considerablemente y las medidas hedónicas fueron el objetivo principal del modelo (Willner et al. 1987, 1992), fue entonces que se describió a este modelo animal como paradigma de estrés crónico moderado (ECM). En un experimento típico, los roedores son expuestos secuencialmente, en intervalos de horas, a una variedad de estresores leves (iluminación durante la noche, períodos de privación de alimentos y/o agua, inclinación de jaula, cambio del compañero de jaula) durante varias semanas o meses. Semanalmente se evalúa el consumo de la solución azucarada y la eficacia de este procedimiento se refleja como una disminución en el consumo y/o preferencia de sacarosa.

Validez de Constructo: El fundamento teórico del modelo ECM es que este procedimiento simula anhedonia (pérdida de respuesta a los eventos placenteros), lo cual es un síntoma central de la depresión y el rasgo que define la melancolía (Asociación Americana de Psiquiatría 1994). Este razonamiento se basa en dos supuestos: el consumo de sacarosa es una medida válida de sensibilidad a la recompensa, y el ECM causa una disminución generalizada de la sensibilidad a la recompensa, en vez de un efecto específico sobre las respuestas a los sabores dulces. En soporte a estas ideas está el hecho de que



el ECM no disminuye (incluso aumenta) la ingesta de alimentos en el roedor, a pesar de ello, las propiedades de recompensa de la comida se reducen, como lo indica la disminución de alimentos inducida por un condicionamiento de preferencia de lugar (Papp et al., 1991; Muscat et al., 1992; Willner et al., 1994). Además, se ha visto que el ECM provoca un aumento en el umbral de corriente requerida para la auto-estimulación intracraneal (estimulación cerebral de recompensa) en electrodos implantados en el área tegmental ventral del cerebro medio de roedores (Moreau et al., 1992; 1993; 1994a, b; 1995). Por último, el ECM también atenúa o anula la capacidad de asociar premios con un medio ambiente distintivo (condicionamiento de lugar). Este último efecto se ha demostrado con una variedad de diferentes reforzadores naturales o drogas, pero no se extiende a la aversión del condicionamiento de lugar.

Validez de Apariencia: Además del desarrollo de anhedonia, el ECM también provoca la aparición de otras conductas que simulan síntomas de la depresión mayor (ver tabla 1) como disminución en la agresión sexual (D'Aquila et al., 1994), en la conducta de exploración y en la actividad motriz. Los animales expuestos a ECM muestran una variedad de trastornos del sueño característicos de la depresión, incluyendo la disminución de los movimientos oculares rápidos (MOR) latencia del sueño, un aumento del número de episodios de sueño MOR, y los patrones de sueño más fragmentados (Moreau et al., 1995). Ellos también ganan peso más lentamente, dando lugar a una pérdida relativa de peso corporal (Muscat y Willner, 1992; Willner et al., 1996), y muestran signos de

mayor actividad en el eje HHA, incluyendo la hipertrofia suprarrenal (Muscat y Willner, 1992) y la hipersecreción de corticosterona (Ayensu et al., 1995). También se han detectado anormalidades en el sistema inmunológico, incluyendo un aumento del complemento en el suero (Ayensu et al., 1995), disminuciones en el peso del timo (Kubera et al., 1994; 1995), y un aumento de proteínas en fase aguda que fue revertida por un tratamiento antidepresivo crónico (Sluzewska et al., 1996). En conjunto con la disminución generalizada en la capacidad de respuesta a las recompensas, estas semejanzas a los síntomas de la depresión, y en particular, a la melancolía, son a la vez extensas y completas. De hecho, es discutible que los únicos síntomas de depresión que no han sido demostrados en animales expuestos a ECM son síntomas exclusivamente humanos y que solo son accesibles a través de la indagación verbal (Willner, 1991).

Sin duda, en algunos casos, hay espacio en algunos para el debate en cuanto hasta qué punto los comportamientos observables en las ratas corresponden a los síntomas clínicos: por ejemplo, el retraso psicomotor es mucho más complejo que una simple reducción de la actividad locomotora. No obstante, vale la pena señalar que, una rata expuesta a ECM podría, en principio, atraer a un diagnóstico DSM-IV de cualquier trastorno de depresión mayor o un trastorno depresivo mayor con características de melancolía.

Tabla 3. Perfil de los Síntomas que Modela el ECM

Depresión	ECM
<p><b>A. Episodio depresivo mayor A. DSM-IV</b></p> <p><b>Duración</b> Por lo menos 2 semanas.</p> <p><b>Síntomas centrales</b> Estado de ánimo depresivo. Marcadamente disminuida interés/placer.</p> <p><b>Otros síntomas</b> Pérdida de peso significativa Insomnio o hipersomnia Agitación psicomotora o retraso. Sentimientos de inutilidad y de culpa excesiva. Capacidad disminuida para pensar o concentrarse o indecisión. Pensamientos recurrentes de muerte o suicidio.</p> <p><b>B. DSM-IV Melancolía</b></p> <p><b>Síntoma central</b> Pérdida de placer o falta de reactividad a los estímulos placenteros.</p> <p><b>Otros síntomas</b> Distinta calidad del estado de ánimo depresivo. Mayores síntomas depresivos en la mañana. Agitación psicomotora o retraso. Pérdida significativa de anorexia o peso.</p> <p>Culpabilidad excesiva o inapropiada.</p>	<p>Efectos de CMS persisten hasta por 3 meses.</p> <p>N/A. Disminución del comportamiento sexual y disminución del sistema de recompensa.</p> <p>Típicamente alrededor del 5% de pérdida de peso. Patrones de sueño interrumpido. Disminución de la actividad locomotriz. N/A. No probado. N/A.</p> <p>Disminución generalizada de la respuesta a los estímulos de recompensas.</p> <p>N/A. Efectos peores en el inicio de la fase oscura. Disminución de la actividad locomotriz. Típicamente alrededor del 5% de pérdida de peso. N/A.</p>

Tabla 1 Muestra a la izquierda el perfil de síntomas requeridos para un diagnóstico del DSM-IV para un trastorno depresivo mayor (A) y un trastorno depresivo mayor con características melancólicas (B); en el lado derecho de la tabla se observa los cambios de comportamiento de las ratas expuestas al ECM. El diagnóstico A requiere cinco o más síntomas incluyendo por lo menos un síntoma central; el diagnóstico B requiere el síntoma central y tres o más síntomas. N/A significa no aplicable: se refiere a los síntomas que solo pueden ser conocidos a través del informe verbal del paciente.

Validez Predictiva: La reversión de la anhedonia inducida por el ECM por lo general requiere de 3 a 4 semanas de tratamiento, el cual se asemeja mucho al tiempo clínico de la acción antidepresiva; una segunda semejanza con lo clínico es que los antidepresivos actúan específicamente en animales expuestos a ECM, pero no alteran el comportamiento de recompensa en animales no estresados. Los fármacos que han demostrado ser eficaces en la reversión de la anhedonia inducida por ECM incluyen a los antidepresivos tricíclicos como la imipramina, desipramina y amitriptilina (Willner et al., 1987; Muscat et al., 1990; Papp et al., 1996; Sluzewska y Szczawinska, 1996a; Valverde et al., 1997), inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (Herrera-Pérez et al., 2010) y el antidepresivo atípico mianserina (Cheeta et al., 1994; Moreau et al., 1994a). El modelo de ECM proporciona una base para el desarrollo de fármacos que podrían ser utilizados con un grado de confianza razonable.

En los 10 años transcurridos desde su primera aparición (Willner et al., 1987), el procedimiento de ECM había sido ampliamente investigado, con resultados alentadores. Particularmente, se han hecho importantes esfuerzos para evaluar la validez del procedimiento como un modelo de depresión. El modelo de ECM parece ser al menos tan bueno como cualquier modelo animal de depresión, e incluso mejor que la mayoría; el modelo ECM se puede utilizar para estudiar los problemas que son extremadamente difíciles abordar por otros medios.

### 3.3.5 Prueba de Nado Forzado.

La prueba de nado forzado (PNF) es un modelo animal que simula desesperanza y se utiliza para estudiar las bases biológicas de la depresión y para evaluar el efecto antidepresivo de fármacos en estudios preclínicos.

La PNF fue desarrollada por Porsolt y colaboradores en 1977, actualmente es común el uso de una variación de esta prueba, modificada en varios aspectos respecto a la original, las principales modificaciones están relacionadas con el cilindro (diámetro y profundidad de agua), la temperatura del agua y la manera de registrar las conductas del animal. En general, la prueba se lleva a cabo en cilindros de vidrio (46 cm de altura x 20 cm diámetro), llenos de agua (23-25 °C) y a una profundidad de 30 cm. En estas condiciones, las ratas adultas (200-350 gr. de peso corporal o de 2-3 meses de edad) no son capaces de mantenerse tocando el fondo del cilindro con sus patas o su cola.

En la PNF, las ratas se someten a dos sesiones de nado, la primera (pre prueba) tiene una duración de una de 15 minutos y la segunda se lleva a cabo 24 horas más tarde y tiene una duración de 5 minutos (prueba). La pre prueba tiene como objetivo inducir en la rata un estado de desesperanza, indicado por un incremento en la inmovilidad del animal; en la prueba, la rata inicialmente muestra comportamientos muy activos (nadando alrededor del cilindro, luchando

contra las paredes o buceo en el fondo), los cuales cesan gradualmente conforme avanza el tiempo hasta que finalmente permanece inmóvil. Después de cada sesión, la rata se retira del cilindro, se seca y coloca en una jaula. Las sesiones de prueba se graban en vídeo, a partir de una vista desde arriba, para más tarde evaluarlas.

En la sesión de prueba (5 minutos) se evalúan 3 conductas: una pasiva, indicadora de desesperanza, que es la inmovilidad (la rata hace los movimientos necesarios para mantener la cabeza fuera del agua); y dos activas: Nado (el roedor hace movimientos activos de natación -usualmente horizontal- a lo largo de la cámara de baño, que incluye cruzar a través de cuadrantes del cilindro) y escalamiento (el animal hace movimientos activos con las patas delanteras dentro y fuera del agua, generalmente dirigidos contra las paredes). El registro de la conducta se hace cada 5 segundos durante los 5 minutos que dura la prueba.

La medición de estas conductas permite determinar si un fármaco tiene o no efecto antidepresivo además que permite la evaluación de su mecanismo de acción. Así, los fármacos con actividad antidepresiva reducen la conducta de inmovilidad, respecto al mecanismo de acción, aquellos que modulan la neurotransmisión serotoninérgica (fluoxetina o la sertralina) aumentan el nado,

mientras que los que modulan la neurotransmisión catecolaminérgica (por ejemplo, desipramina o reboxetina) aumentan el escalamiento.

Validez Predictiva: En éste modelo, el comportamiento de inmovilidad refleja un estado de desesperanza, que es una característica específica de la depresión. Para probar esta hipótesis los investigadores experimentaron con diferentes fármacos de efectos antidepresivos como: antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoamino oxidasa, antidepresivos atípicos y tranquilizantes menores. Todos los medicamentos utilizados en seres humanos para el tratamiento de la depresión fueron efectivos en reducir la conducta de inmovilidad en las ratas, en cambio las drogas con efectos ansiolíticos, tales como las benzodiazepinas no incrementaron la actividad en la prueba. Este modelo animal de depresión también es sensible a los tratamientos no farmacológicos, como la terapia electroconvulsiva, la privación de sueño y la estimulación magnética transcraneal. La prueba de nado forzado se muestra sensible a los estímulos que provocan una conducta depresiva, es por eso, que es posible medir un comportamiento relevante en la depresión.

Validez Etiológica: Un ejemplo del valor de utilizar este modelo animal como un marcador del comportamiento depresivo, es proporcionado por la investigación genética. Los roedores criados por generaciones sucesivas, durante la prueba de nado forzado demuestran inmovilidad progresiva, lo que

sugiere que la respuesta a la prueba de nado forzado está determinada por un rasgo heredable. Por otro lado, las intervenciones conocidas para inducir o aumentar la susceptibilidad a la depresión mayor en humanos, también inducen un comportamiento similar en los roedores.

Validez de Constructo: Existen pruebas que sustentan que la PNF cumple con este criterio. Se ha demostrado que los neurotransmisores implicados en la regulación de los trastornos depresivos son los serotoninérgicos y las catecolaminas. Además, por la exposición a la PNF también sabe que se producen cambios en la liberación de dopamina, noradrenalina y serotonina en varias regiones del cerebro, y estos últimos efectos interactúan con los tratamientos antidepresivos. Por otro lado, la evidencia de estudios en humanos y en animales revela una relación fundamental entre la sensibilidad al estrés individual y la predisposición a la alteración del estado de ánimo. El estrés es importante para mantener la homeostasis y la supervivencia, pero de forma crónica puede inducir estados depresivos.

### **3.3.6 Prueba de Laberinto Elevado en Cruz.**

La prueba de laberinto elevado en cruz, es un modelo animal de ansiedad, y mide cómo los animales, por lo general ratas y ratones, responden a una nueva situación de aproximación-evitación, es decir, la exploración relativa de dos ambientes distinguibles: un pasillo iluminado y expuesto comparado con



un pasillo con paredes y oscuro. El laberinto, como su nombre lo dice, se encuentra elevado y sus brazos se cruzan en forma de un signo de más. En éste modelo no son necesarias las restricciones motivacionales y el animal es libre de permanecer en el brazo oscurecido o aventurarse en los brazos abiertos.

Esta situación de aproximación-evitación es un modelo animal clásico de "emocionalidad" (Archer 1973) y es muy sensible a tratamientos que producen desinhibición (por ejemplo, sedantes – hipnóticos) y estrés (Dawson y Tricklebank 1995). Además, la simplicidad de la prueba del laberinto es muy útil para medir la reactividad emocional de los tratamientos experimentales. En consecuencia, la prueba de laberinto ha sido el tema de varios cientos de estudios de emotividad con roedores desde la descripción y validación del moderno protocolo de ensayo en 1984 - 1985 (Handley y Mithani 1984; Pellow et al 1985.)

Los primeros ensayos 1985 (Handley y Mithani 1984; Pellow et al 1985) hicieron hincapié en la importancia de miedo innato, proceso que motiva a los sujetos a preferir los brazos cerrados del laberinto a expensas de la exploración de los brazos abiertos. Este argumento de las propiedades aversivas de la prueba de laberinto en cruz fue apoyado por pruebas de estrés con la activación del eje HHA (Pellow et al 1985), y la amplia activación del sistema nervioso central (Silveira et al. 1993) en los animales que no recibieron medicamentos y

se examinaron después de la exposición al aparato. En tratamientos experimentales, los agonistas inversos GABA que incrementan la exploración de los brazos abiertos, son juzgados como ansiolíticos.

La validez de prueba del laberinto en cruz es proporcionada por la desconfianza inherente que tienen los roedores a los espacios abiertos (Treit et al. 1993b). La sensibilidad documentada de la prueba de laberinto para los efectos de los fármacos ansiogénicos y ansiolíticos, confiere la capacidad de detectar las amenazas ambientales, como la exposición a factores de estrés experimental. Por ejemplo, la exposición previa del roedor a diversos estresores como el aislamiento social prolongado, choque eléctrico, nado forzado, cirugía, y la frustración social, aumenta significativamente los índices de comportamiento de ansiedad en la prueba del laberinto (Dawson y Tricklebank, 1995; Rodgers y Cole, 1993).

### **3.3.7 Prueba de Enterramiento Defensivo.**

Los roedores tienen una reacción de defensa natural a los objetos desconocidos y potencialmente peligrosos, ellos cubren el objeto con su material de cama. El procedimiento más conocido utiliza un metal que sobresale en la jaula y en la que, en el primer contacto con el roedor, libera un choque eléctrico leve (Andrews y Broekkamp, 1993). El tiempo total en que tarda en enterrar el estímulo, el número total de actos de enterramiento y la altura del material de

cama depositado sobre el estímulo sirven como medidas válidas de la emocionalidad en esta prueba (Bowers et al., 1992; Korte et al., 1994). En un entorno sin material de cama, donde la opción de enterrar no es posible, los sujetos adoptan una estrategia pasiva al permanecer inmóviles en ubicaciones alejadas del estímulo (Korte y Bohus, 1990).

Modelos alternativos de enterramiento defensivo usan objetos no electrificados para provocar espontáneamente el enterramiento (Njung'e y Handley, 1991). Los fármacos ansiolíticos, como el diazepam, inhiben este comportamiento disminuyendo la duración de la conducta de enterramiento (Njung'e and Handley, 1991).

## CAPÍTULO IV

### PROPUESTA DE TESIS

#### **4.1 Contextualización de la propuesta de tesis.**

##### **Nombre de la Propuesta.**

“Evaluación del efecto del ECM sobre ratas Wistar macho adultas jóvenes mediante una batería de pruebas conductuales sugerentes de depresión y ansiedad”

##### **Justificación de la propuesta de tesis.**

El ECM es un modelo animal de depresión que utilizado ampliamente para estudiar la depresión o bien para estudiar la vulnerabilidad al estrés crónico. Este modelo evalúa el desarrollo de anhedonia que se indica por la reducción del consumo de una solución de sacarosa al 1% mediante la disminución de su preferencia por dicha solución; estos parámetros han sido indicadores importantes en investigaciones anteriores y nos muestran si los animales son vulnerables a los efectos del ECM. En algunos casos este esquema de estrés si genera anhedonia y/o desesperanza (síntomas principales del trastorno depresivo) mientras que en algunos otros no se observa dicho efecto, sin embargo si se observan efectos importantes en el peso corporal; esto destaca la importancia de incluir pruebas de ansiedad sensibles al estrés para

evaluar de una manera más exhaustiva la vulnerabilidad de las ratas al ECM. Esto generará conclusiones más adecuadas acerca del efecto del estrés crónico sobre la fisiología del animal y en función de ellas se podrán generar hipótesis más firmes acerca de la relación del estrés con la ansiedad y depresión en humanos.

### **Objetivo**

Evaluar la vulnerabilidad al ECM de las ratas macho jóvenes usando pruebas conductuales de depresión y ansiedad.

### **Población**

Ratas macho Wistar adultas jóvenes de 3 a 5 meses de edad.

### **Desarrollo de Propuesta**

Estrés Crónico Moderado (ECM)

Entrenamiento en el consumo de agua azucarada.

Los animales se entrenaron en el consumo de una solución de sacarosa al 1 % para adquirir un gusto por esta solución. El entrenamiento consistió en presentarles a las ratas una botella con solución de sacarosa por un periodo de 1 hora diariamente, durante 3 semanas, al comienzo de la fase oscura (a las 10:00 h).

### Consumo Basal

Después del entrenamiento, las ratas se privaron de comida y agua durante 20 horas, posteriormente se les colocó durante una hora una botella con solución de sacarosa y otra con agua simple, el consumo de los líquidos se calculó mediante la diferencia del peso de las botellas antes y después del periodo de prueba.

### Esquema de ECM

Después de determinar su consumo basal, las ratas se expusieron durante 4 semanas a los siguientes estresores de intensidad moderada: Luz continua (LC), durante el ciclo de oscuridad de la rata, alterando su ritmo circadiano; ruido blanco (RB), resultante de la combinación de todas las frecuencias de sonido (~90 dB); inclinación de caja (IC) en un ángulo de 45°, privación de agua (PA); presentación de botella vacía (BV); luz estroboscópica a 300 flashes/min (LE); alojamiento en grupo (AG, 2-3 ratas por caja, alternando el huésped); caja sucia (CS, se moja la cama de aserrín con 250 ml. de agua). La aplicación de estos estresores se llevó a cabo siguiendo el siguiente esquema indicado en la tabla 4.

La prueba es la determinación semanal del consumo de sacarosa, ésta se realiza de la misma manera que la determinación del consumo basal, descrito

anteriormente. Las mediciones del peso corporal de los sujetos fue evaluado semanalmente durante el transcurso del experimento.

Tabla 4. Esquema de aplicación de los estresores moderados

Horario	LUN	MAR	MIE	JUE	VIE	SAB
7:00-8:00		AG/LC	PC/PA		PA/LC	AG
8:00-9:00		IC/LC	PC/PA		PA/LC	RB
9:00-10:00		IC/LC	PC/PA		BV/LC	RB
10:00-11:00		IC/LC	<b>PRUEBA 1</b>		IC/LC	RB
11:00-12:00		IC/LC			IC/LC	RB
12:00-13:00	LE	IC		LE	IC	
13:00-14:00	LE	IC	RBI	LE	IC	
14:00-15:00	LE	PC/PA	RBI	LE	IC	
15:00-16:00	LE	PC/PA	RBI	LE	IC	
16:00-17:00	LE	PC/PA		LE		
17:00-18:00	AG/LC	PC/PA		PA/LC	AG	
18:00-7:00	AG/LC	PC/PA		PA/LC	AG	

LC: Luz continua, RB: ruido blanco, IC: inclinación de caja, PA: privación de agua, BV: presentación de botella vacía, LE: luz estroboscópica, AG: alojamiento en grupo (2-3 ratas por caja), CS: caja sucia (se moja la cama de aserrín con 250 ml. de agua).

### Prueba de laberinto elevado en cruz

La prueba se realizó en un cuarto iluminado con luz roja (lámpara de 100W), las ratas fueron colocadas en el cuadrado central del laberinto en cruz por un periodo de 10 minutos donde se les permite explorar libremente. En esta prueba se evaluaron los siguientes parámetros: el número de entradas a brazos abiertos y cerrados, tiempo que la rata permaneció en los brazos abiertos y cerrados; el criterio para considerar que la rata había entrado en los brazos del laberinto fue que tuvieran las 4 patas en el brazo. Entre cada prueba se limpió el laberinto con solución antiséptica. Al término del test los animales se colocaron de nuevo en su caja. La sesión de prueba de cada rata fue grabada para posteriormente ser analizada



Figura 5. Muestra el aparato de laberinto en cruz elevado desde una vista superior.



### Prueba de enterramiento defensivo

Las ratas fueron colocadas individualmente en una caja de 32X22X14 cm con un electrodo electrificado (7 cm de largo, 2 cm por encima de la cama de aserrín) que emergen de una de sus paredes y con el suelo cubierto con una cama de aserrín de una profundidad de 3 cm. Cuando la rata tocó el electrodo con sus patas o su hocico, recibió un choque eléctrico de 0.3 amperes. La prueba duró de 10 minutos, en este tiempo el animal tuvo libertad de movimiento, el electrodo permaneció encendido durante toda la prueba. El experimento fue realizado en bajo luz roja, inmediatamente después de la colocación del sujeto en la jaula se inició la grabación de la prueba para ser analizada posteriormente. Las conductas que se pudieron medir fueron: a) Número de choques, B) Latencia de enterramiento (tiempo transcurrido entre el primer choque y el comienzo de la conducta de enterramiento) y por último c) Tiempo de enterramiento (tiempo total que la rata gasta enterrando el electrodo con el aserrín). Después de la prueba los animales se regresaron a sus cajas de alojamiento. En las figuras 4 y 5 observamos conductas evaluadas durante la prueba.



Figura 6. Muestra la conducta exploratoria de la rata, el contacto con el electrodo le da un choque eléctrico que estimulará la conducta de enterramiento.



Figura 7. Muestra la conducta de enterramiento.

*Prueba de nado forzado*

La pre prueba y la prueba se llevaron cabo colocando la rata en un cilindro de vidrio (46 cm de altura x 20 cm diámetro) lleno de agua a una temperatura de 23-25 ° C y con una profundidad de 30 cm. El experimento se realizó en el inicio del ciclo de actividad de las ratas (a partir de las 10:00 AM). La pre prueba tuvo una duración de 15 minutos, 24 horas después se realizó la sesión de prueba que duró 5 minutos. Las conducta evaluadas fue la inmovilidad (la rata flota sin luchar por salir, hace sólo los movimientos necesarios para mantener la cabeza por encima del agua). La prueba fue videograbada desde una vista superior para más tarde evaluar la conducta antes mencionada. El registro de la conducta consistió en dividir la prueba en periodos de 5 segundos y anotar una cuenta cuando la conducta predominante era la inmovilidad. Inmediatamente después de la pre prueba y prueba los animales fueron secados con toallas, expuestos a luz eléctrica y colocados en sus jaulas. En la figura 6 se muestra la conducta de inmovilidad, la conducta evaluada en este experimento ya que es el indicador de desesperanza de las ratas.



Figura 8. Conducta de inmovilidad en la prueba de nado forzado, desde una vista superior.

### EVALUACIÓN ESTADÍSTICA

Los datos de la prueba de anhedonia (consumo de sacarosa, de agua simple y preferencia por sacarosa) y el peso relativo se evaluaron mediante un análisis de varianza de dos vías de medidas repetidas (ANOVA MR, usando los factores estrés y tiempo de exposición), seguidas por la prueba de Tukey. Los datos de la prueba de laberinto en cruz (tiempo y número de entradas en brazo abierto o cerrado), de la prueba de enterramiento defensivo (número de choques, latencia y tiempo de enterramiento) y de la prueba de nado forzado (inmovilidad) se analizaron mediante la prueba t de student. Los datos fueron expresados como media  $\pm$  EEM, un valor de  $p < 0.05$  fue considerado como estadísticamente significativo. La estadística se llevó a cabo utilizando el software Sigma Plot, versión 11.

## CAPÍTULO V

### DISEÑO METODOLÓGICO

#### **5.1 Enfoque de la Investigación: Cuantitativo.**

Es cuantitativo porque utiliza la recolección y el análisis de datos para contestar preguntas de investigación y probar hipótesis establecidas previamente, y confía en la medición numérica, el conteo y frecuentemente en el uso de estadística para establecer con exactitud patrones de comportamiento en una población.

Nuestro fenómeno a medir fue el efecto del ECM utilizando la experimentación, recolectando datos semanalmente sobre los consumos de sacarosa, agua y pesos de los animales, y finalmente haciendo las prueba que detectan ansiedad y depresión para probar nuestra hipótesis, apoyándonos en pruebas estadísticas, el experimento fue controlado para evitar posibles fenómenos o variables extrañas que afectaran los resultados (temperatura del bioterio, salud de los animales, goteo de los bebederos, calidad de la cama de aserrín, etc.).

## 5.2 Alcance de la Investigación: Exploratorio.

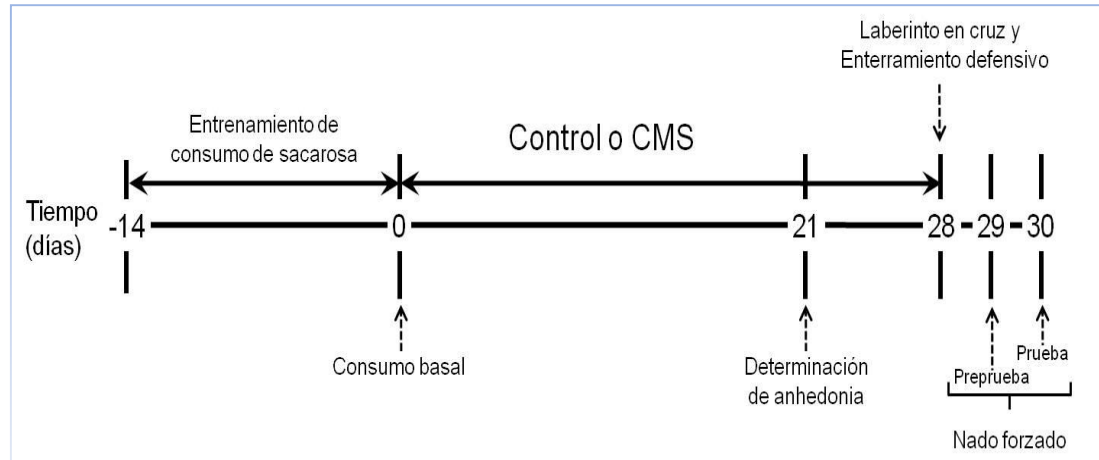
Este estudio se efectúa, cuando el objetivo es examinar un tema o problema de investigación poco estudiado o novedoso del cual se tienen muchas dudas o no se ha abordado antes.

La investigación comienza como exploratoria ya que los efectos del ECM han sido estudiados en diversos experimentos y muchas de estas veces teniendo como parámetro la prueba de consumo de sacarosa y en una reciente investigación se ha incluido la medición del pesos semanal (Herrera et. al. 2008).

En nuestro caso es la primera vez que se integran en este laboratorio pruebas de ansiedad para abordar desde otra perspectiva la interrogante de que, si nuestras ratas jóvenes son resistentes al estrés crónico, también existe una correlación en cuanto al efecto del ECM que es nuestra variable independiente y el desarrollo o no de conductas sugerentes de depresión y ansiedad (Variables dependientes).

### 5.3 Diseño de la Investigación: Experimental.

El diseño de esta investigación es experimental puesto que evaluamos los efectos del modelo de ECM, por medio de pruebas conductuales sugerentes de ansiedad y depresión además de ser una investigación intra sujeto: evalúa las conductas a lo largo del tiempo en un mismo animal (consumo de sacarosa y peso) y entre sujeto: evalúa el efecto de estrés (control vs ECM) en animales diferentes. Los animales se dividieron en dos grupos, ambos eran similares al momento de iniciarse el experimento y durante el transcurso del mismo excepto por la variable independiente (Hernández 2006); uno de estos grupos se sometió al esquema de ECM previamente explicado y otro se mantuvo como grupo control en un cuarto aislado sin la presencia de estresores (grupo control). Para lograr esta equivalencia inicial se utilizó la asignación al azar con el propósito de dar la seguridad de que las variables extrañas no afectaran de manera sistemática los resultados del estudio, en ambos grupos se realizó la prueba de consumo de sacarosa cada 7 días durante 3 semanas de ECM, en la cuarta semana fueron retirados los estresores PA y PC con el objeto de no afectar los resultados de las otras pruebas conductuales aplicadas, que fueron: Laberinto en cruz, Enterramiento defensivo y Nado forzado. La distribución en el tiempo de las manipulaciones experimentales y las pruebas conductuales se muestra en la figura 9.



La Figura 9. Línea de tiempo de las manipulaciones experimentales y las pruebas conductuales.

#### 5.4 Tipo de Investigación: Experimental.

Se realiza una investigación aplicada, para obtener los resultados que puedan sostener la hipótesis que se plantea, además de sustentar los resultados por medio de técnicas con validez científica.

#### 5.5 Delimitación de la Población o Universo.

Se usaron 26 ratas Wistar machos adultos jóvenes de 3-5 meses de edad obtenidas del bioterio del "Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz". Los animales fueron alojados individualmente en jaulas de policarbonato (32 por 22cm de ancho y 14 cm de profundidad) con cama de aserrín durante 3 semanas para su adaptación (figura 8). Se mantuvieron en ciclo invertido de luz



oscuridad de 12 por 12 horas (las luces se encendieron a las 22:00h), bajo condiciones controladas de temperatura y humedad. Los animales tuvieron libre acceso al agua y los alimentos, a excepción de lo requerido por el esquema de Estrés Crónico Moderado (ECM).



Figura 10. Muestra las condiciones en las que los sujetos fueron mantenidos durante la adaptación y el transcurso del experimento.

El manejo de los animales se realizó de acuerdo a los principios generales de atención de animales de laboratorio (NIH publicación 85-23, 1985). Todos los procedimientos experimentales se realizaron de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana para el cuidado de animales y su manipulación (NOM-062-ZOO- 1999)

y aprobado por el Comité de Ética del "Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz". Se hicieron todos los esfuerzos necesarios para minimizar el número de animales utilizados y su sufrimiento.

### **5.6 Selección de la Muestra: Probabilística.**

La muestra fue elegida de forma probabilística ésta se basa en el principio de probabilidad. Es decir, aquellos en los que todos los individuos tienen la misma probabilidad de ser elegidos para formar parte de una muestra y, consiguientemente, todas las posibles muestras de tamaño no tienen la misma probabilidad de ser seleccionadas. Dentro de esta forma de muestra la utilizada específicamente fue la de muestreo aleatorio simple ya que a cada sujeto se le asignó un número determinado y se eligieron los animales con números pares para completar el tamaño de nuestra muestra.

### **5.7 Instrumentos de Prueba.**

Los instrumentos utilizados para medir los efectos del ECM fueron:

Conductas sugerentes de depresión: Anhedonia; mediante el consumo o preferencia de sacarosa y agua evaluada semanalmente. La desesperanza fue analizada en la prueba de nado forzado mediante la conducta de inmovilidad

Conductas sugerentes de ansiedad: evaluadas por medio dos pruebas conductuales las cuales fueron enterramiento defensivo (Número de choques, latencia y tiempo de enterramiento) y laberinto en cruz (tiempo en brazo abierto o cerrado y número de entradas a brazo abierto o cerrado).

Otro instrumento utilizado fue:

Pesos relativos: evaluados semanalmente.

## CAPÍTULO VI

### RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN

#### 6.1 Prueba de Consumo de Sacarosa (Desarrollo de Anhedonia).

La figura 11 muestra las gráficas de los consumos de sacarosa (A), de agua simple (B) y de la preferencia por la sacarosa (C) de las ratas adultas jóvenes expuestas al esquema de ECM (círculos negros) y las mantenidas sin estrés (círculos blancos). El análisis estadístico de los consumos de sacarosa, mediante un ANOVA MR, no indicó diferencias significativas determinadas por condición ( $F_{1, 72} = 2.537$ ,  $p < 0.124$ ), tiempo ( $F_{1, 72} = 2.175$ ,  $p = 0.098$ ) ni la interacción de ambos factores ( $F_{1, 72} = 0.975$ ,  $p = 0.409$ ). En cuanto al consumo de agua simple (figura B), tampoco se encontraron diferencias estadísticas (por condición:  $F_{1, 72} = 0.172$ ,  $p = 0.682$ ; tiempo:  $F_{1, 72} = 2.151$ ,  $p = 0.101$  e interacción:  $F_{1, 72} = 1.248$ ,  $p = 0.299$ ). Por último el análisis estadístico con la anova RM de los datos de la preferencia por consumo de sacarosa indicó que existe un efecto encontrando que esta se incrementa, aparentemente en ambos grupos (Control y ECM).

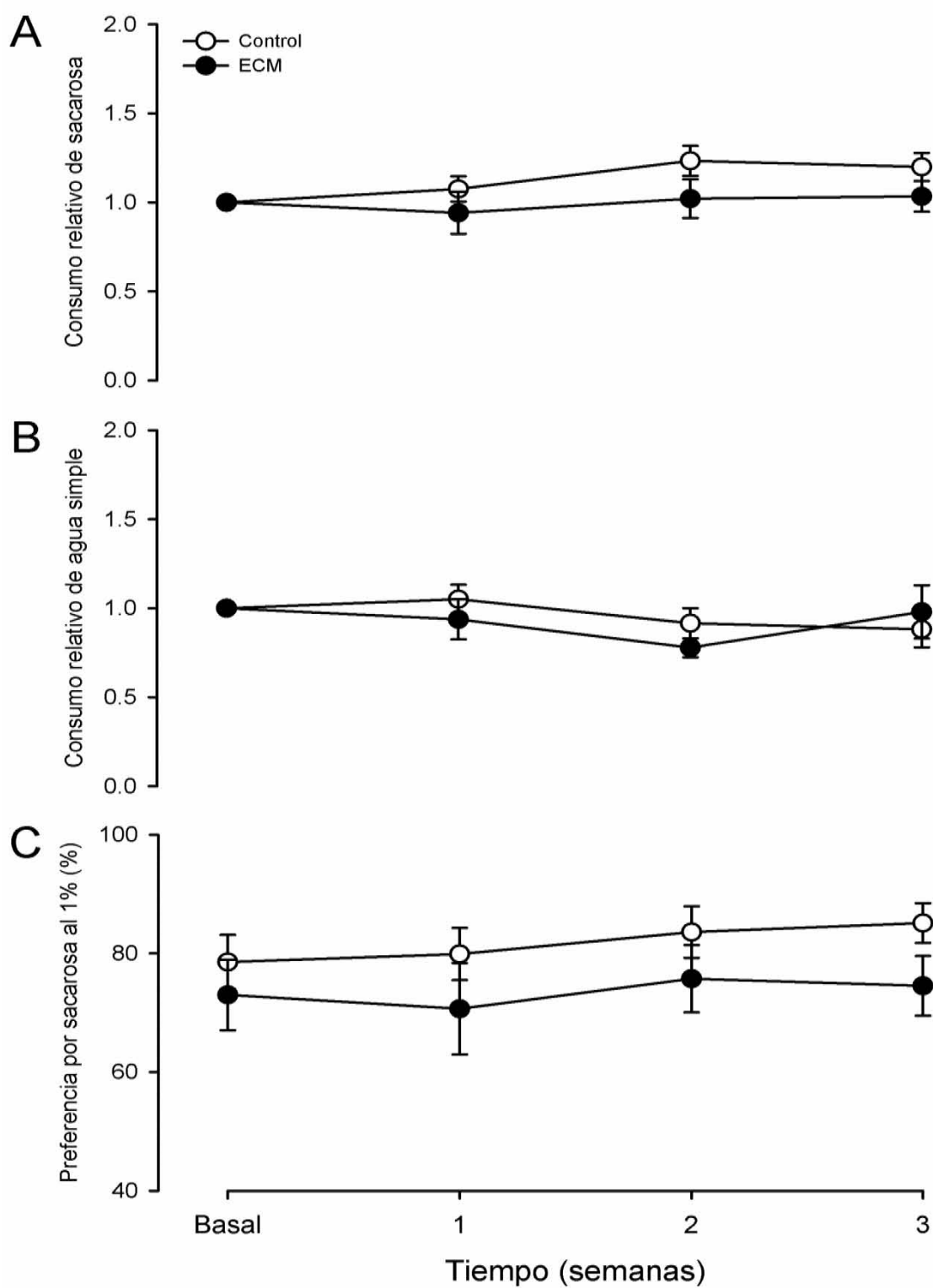


Figura 11. Efecto del ECM sobre el consumo de sacarosa (A), agua simple (B) y de preferencia por sacarosa (C). Los datos están expresados como media  $\pm$  EEM.

## 6.2 Efecto del ECM Sobre el Peso Relativo de las Ratas Macho.

La figura 12 muestra el peso relativo de las ratas macho expuestas al ECM (círculos negros) y las mantenidas sin estrés (círculos blancos), la prueba estadística de ANOVA RM nos indicó una diferencia significativa determinada por condición ECM ( $F_{1,71} = 34.687$   $p < 0.001$ ), tiempo ( $F_{1,71} = 6.424$   $p < 0.001$ ) y por interacción de los factores ( $F_{1,71} = 10.075$   $p < 0.001$ ); la prueba post hoc indicó que, en el grupo control, el peso relativo de la semana 1, 2 y 3 fue mayor que el peso basal ( $p < 0.001$ , en todos los casos); mientras que en el grupo ECM se encontró que el peso corporal de estos animales en la semana 1 es menor al peso basal ( $P = 0.041$ ). Finalmente, el análisis nos mostró que los pesos de las ratas sometidas al ECM son menores a los observados en las ratas control en la primera, segunda y tercer semana del experimento ( $p < 0.001$ , en todos los casos).

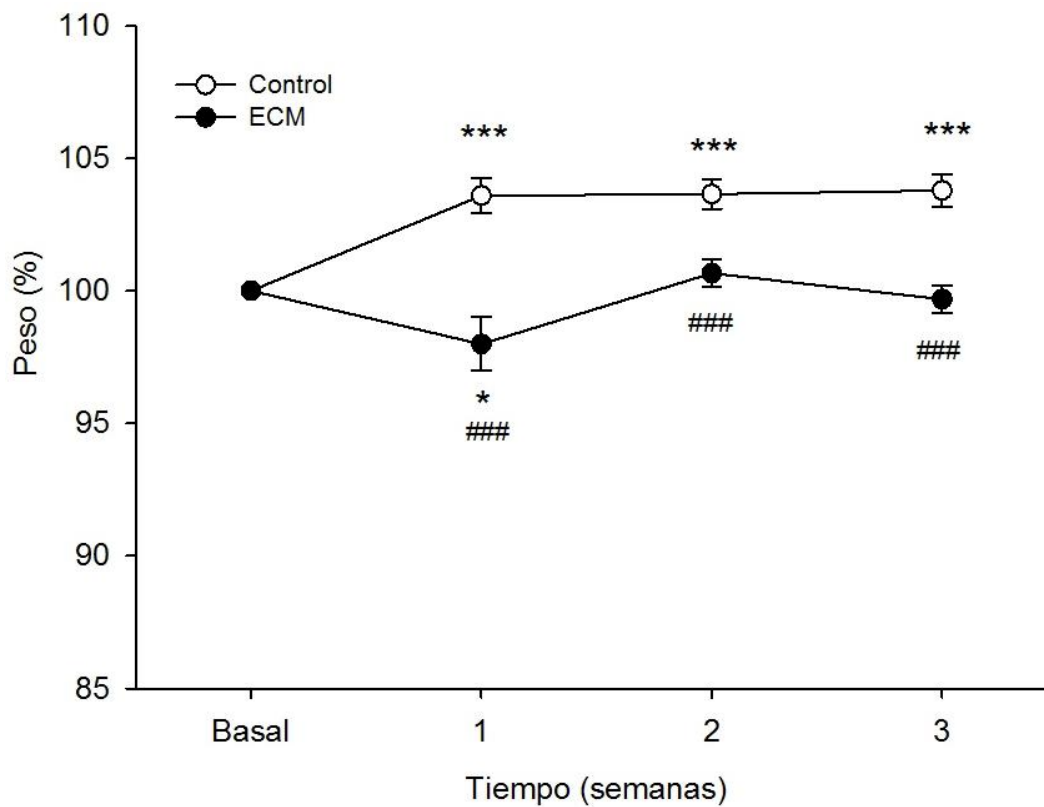


Figura 12. Peso relativo semanal de los sujetos sometidos al ECM (círculos negros) y los mantenidos en condición control (círculos blancos), los datos están expresados como media  $\pm$  EEM \* $p < 0.05$ , \*\*\* $p < 0.001$  vs peso basal; ###  $p < 0.001$  vs respecto al grupo control.

### 6.3 Prueba de Nado Forzado.

La figura 13 muestra la conducta de inmovilidad, en la prueba de nado forzado, de las ratas macho sometidas al ECM (barra gris) y las mantenidas en condición control (barra negra). El análisis estadístico mediante t student indicó que no hay diferencias determinadas por ECM ( $p = 0.971$ ).

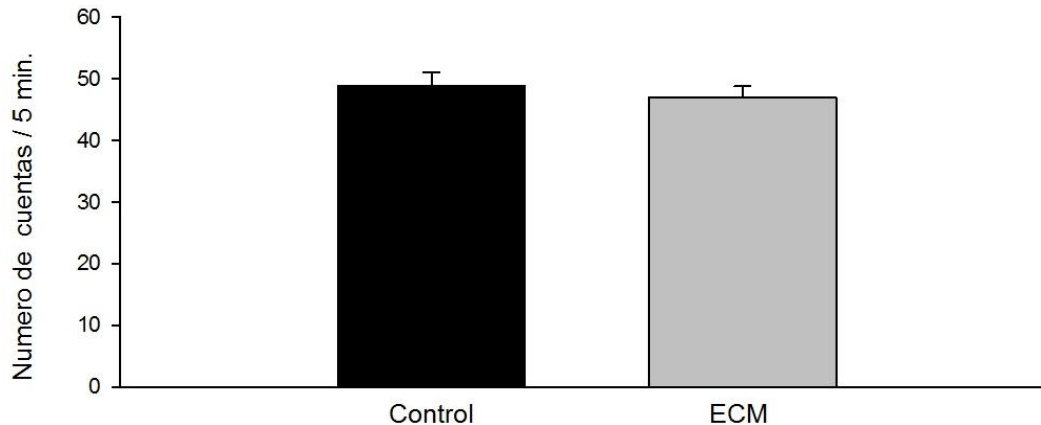


Figura 13. Efecto del ECM sobre la conducta de inmovilidad de las ratas macho jóvenes en la prueba de nado forzado. Los datos están expresados como media  $\pm$  EEM.



#### 6.4 Prueba de Laberinto en Cruz Elevado.

La figura 14 muestra el efecto del ECM en el desempeño de las ratas jóvenes macho sometidas a ECM (barras grises) y las mantenidas en condición control (barras negras) en la prueba de laberinto en cruz. El análisis estadístico indicó que ni el tiempo de permanencia en el brazo abierto ni en el brazo cerrado (figura 14A) se vio afectado por el ECM ( $p = 0.606$  y  $p = 0.445$ , respectivamente). Mientras tanto, el análisis de las entradas a brazos abiertos o cerrados (figura 14B) mostró diferencias estadísticamente significativas determinadas por estrés en el número de entradas a los brazos cerrados ( $p=0.010$ ) pero no en el número de entradas a los brazos abiertos ( $p = 0.667$ ). Como mencionamos en los capítulos anteriores para cuantificar este parámetro se considera como entrada a cualquier brazo (abierto o cerrado), el hecho de que dentro de ellos se encuentren las cuatro patas del animal.

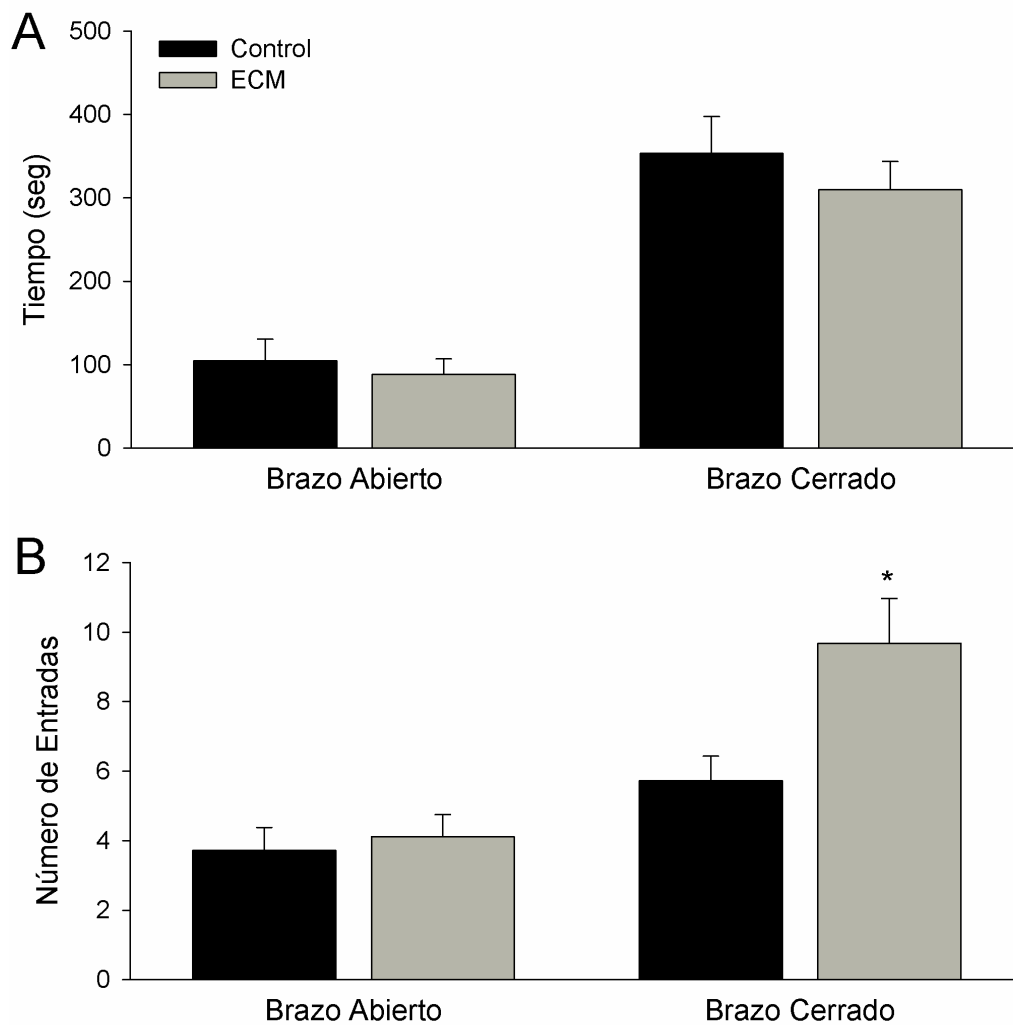


Figura 14. Efecto del ECM en el desempeño de los sujetos en el laberinto en cruz. Se muestra el tiempo de permanencia (A) y el número de entradas (B) en el brazo abierto o cerrado. Los datos están expresados como media  $\pm$  EEM \* $p < 0.05$  respecto al grupo control.

### 6.5 Prueba de Enterramiento Defensivo.

La figura 15 muestra el efecto del ECM en el desempeño de las ratas jóvenes macho sometidas a ECM (barras grises) y mantenidas en condición control (barras negras) en la prueba de enterramiento defensivo. La prueba t de student, indicó que el número de choques (figura 13A) y la latencia de enterramiento (figura 13B) no se vieron afectados por la exposición previa de los animales al ECM ( $p = 0.419$  y  $p = 0.818$ , respectivamente); contrario a lo anterior, el análisis indicó que el estrés sí provocó diferencia significativa en la conducta de tiempo de enterramiento ( $p = 0.035$ ).

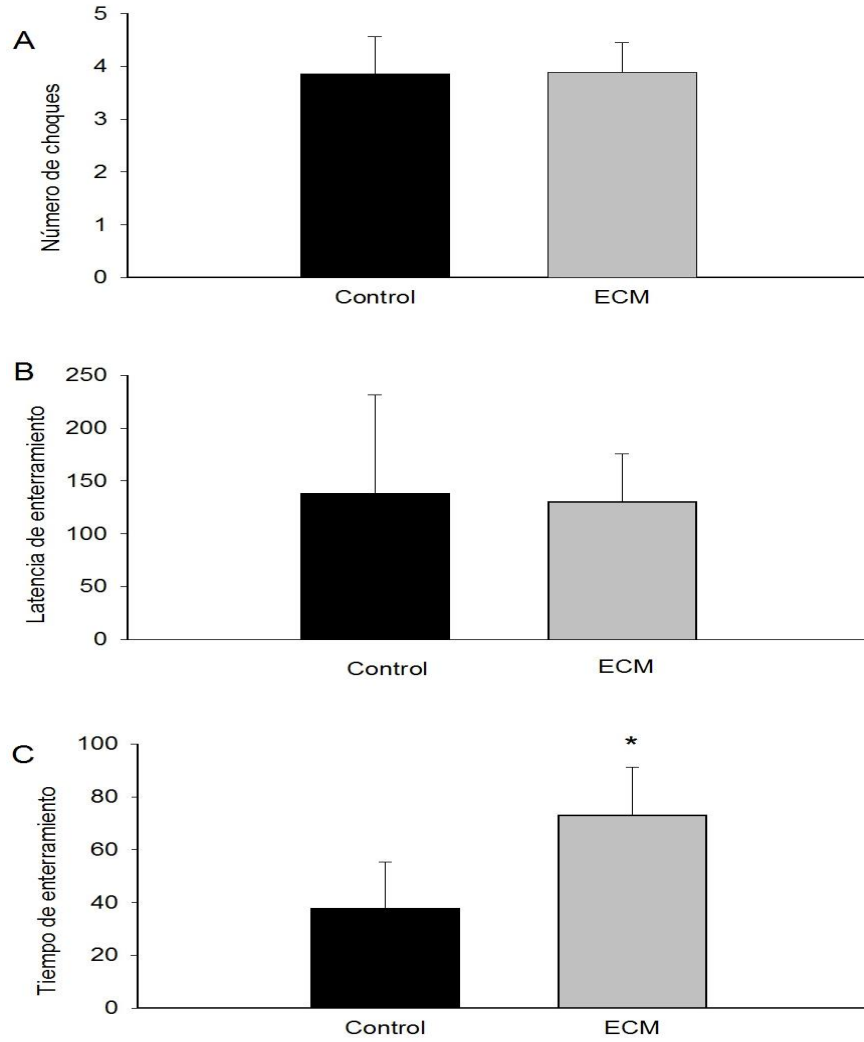


Figura 15. Efecto del ECM en el desempeño de las ratas jóvenes la prueba de enterramiento defensivo, grupo control (barras negras) y grupo ECM (barras grises) Se muestra el número de choques (A), latencia de enterramiento (B) y el tiempo de enterramiento (C). Los datos están expresados como media  $\pm$  EEM \* $p < 0.05$  respecto al grupo control.

## CONCLUSIÓN Y DISCUSIÓN.

En éste estudio se encontró que las ratas macho adultas jóvenes no redujeron el consumo de la solución de sacarosa al 1% ni la preferencia por ésta solución después de tres semanas de exposición al paradigma de Estrés Crónico Moderado (ECM), esto significa que los animales jóvenes sometidos al ECM no desarrollaron anhedonia. De manera análoga, la exposición al estrés tampoco generó un incremento significativo en la conducta de inmovilidad en la prueba de nado forzado, lo que indica que los animales estresados tampoco desarrollaron desesperanza. Sin embargo, estos animales redujeron significativamente su peso corporal, lo que indica que los estresores aplicados impactaron en alguna medida su fisiología. Además, se encontró que el ECM incrementó el número de entradas de las ratas jóvenes a los brazos cerrados del laberinto en cruz, esto significa que los animales estresados tienen una mayor aversión a los espacios abiertos que los animales control; por otro lado, los animales sometidos a estrés presentaron un mayor tiempo de enterramiento en la prueba de enterramiento defensivo en comparación con los animales no estresados. Estos resultados denotan que las ratas macho jóvenes sometidos al paradigma de ECM generan un estado ansioso en lugar de un estado depresivo.

Desempeño de los sujetos en la prueba de anhedonia y pruebas de depresión

El paradigma de ECM ha sido utilizado por diferentes grupos de investigación, los cuales han demostrado que los roedores expuestos a este tipo de estrés reducen su ingesta de la solución de sacarosa después de algunas semanas, indicando así un estado anhedónico (Jayatissa et al., 2006; Montgomery et al., 2001; Willner, 2005; Willner et al., 1987). Contrario a esto, en el presente estudio se encontró que las ratas macho jóvenes no desarrollaron anhedonia después de tres semanas de exposición al ECM; éstos datos comprueban los resultados encontrados en un estudio previo (Herrera-Pérez et al., 2008) desarrollado en éste laboratorio con animales de las mismas características. De la misma forma, los datos del presente estudio están de acuerdo con otros grupos de investigación que han encontrado que el ECM no induce una reducción en el consumo de sacarosa en ratas jóvenes (Haidkind et al., 2003.; Harro et al., 2001; Murison y Hansen, 2001; Nielsen et al., 2000).

Podría pensarse que, para que los animales jóvenes generen anhedonia se requiera de un tiempo mayor de exposición del estrés; sin embargo, en un estudio piloto se encontró que éstos animales no desarrollan anhedonia, incluso después de siete semanas de exposición al ECM. También podría sugerirse que el esquema de ECM no es adecuado para inducir anhedonia en las ratas macho, sin embargo, un protocolo de estrés semejante indujo éste estado en ratas macho jóvenes (Grippio et al, 2003; Jayatissa et al, 2006; Montgomery et al, 2001; Willner et al, 1987). Además, como lo indica el estudio previo desarrollado en el laboratorio, éste esquema de estrés indujo anhedonia en ratas macho de

mediana edad (Herrera-Pérez et al, 2008; 2012). Otra explicación alternativa al hecho de que los animales jóvenes no desarrollen anhedonia es que éstos se adaptaron a los estresores debido a que fueron capaces de predecir el orden de aplicación de los estresores. Sin embargo, otro estudio piloto mostró que la aplicación aleatoria de los factores de estrés, con el fin de evitar la adaptación, también falló en inducir una reducción de la ingesta de la solución de sacarosa en los animales jóvenes. Todos los datos anteriores sugieren que las ratas jóvenes usadas en este trabajo de investigación son resistentes al desarrollo de anhedonia inducido por los estresores moderados

En contraste, en el presente estudio también se encontró que el peso corporal de los animales se vio afectado significativamente por el estrés. Los cambios en el peso corporal reflejan el impacto general del estrés crónico sobre la fisiología del animal (Armario, 2006), la mayoría de estos cambios son secundarios a variaciones en la ingesta de alimentos, lo cual es una medida que puede reflejar mejor la intensidad de un modelo de estrés crónico (Armario et al., 1990). Por lo tanto, los cambios en el peso corporal encontrados en el presente estudio indican que los animales jóvenes usados son vulnerables al modelo de ECM. Este resultado concuerda con nuestro estudio previo en ratas de las mismas características (Herrera-Pérez et al., 2008) y con otro realizado en ratas Sprague Dawley y Long Evans en las que el ECM no provocó anhedonia pero si indujo la reducción de peso corporal ratas (Konkle et al., 2003). Por lo tanto,

parece que las ratas macho jóvenes son vulnerables al programa de estrés, pero esta vulnerabilidad no se manifiesta como anhedonia.

Considerando los resultados contrastantes descritos anteriormente y que el ECM es capaz de generar la conducta de desesperanza en la prueba de nado forzado (para revisión ver Willner, 2005), otro modelo animal de depresión; se decidió evaluar si esta conducta podría indicar la vulnerabilidad de ratas jóvenes al paradigma ECM.

Los resultados de la prueba de nado forzado indican que la exposición previa de los animales al estrés crónico no incrementó la conducta de inmovilidad (indicador de desesperanza). Este resultado contrasta con estudios anteriores, en los cuales se puntualiza que una exposición previa al ECM aumenta la conducta de inmovilidad en ratas adultas macho jóvenes en la prueba de nado forzado (Kompagne et al., 2008; Bielajew et al., 2003). Por otro lado, el presente estudio está de acuerdo con otros reportes donde ECM no aumentó las conductas pasivas de las ratas jóvenes en la prueba de nado forzado (Wainwright et al., 2011; Dalla et al., 2005; Liang et al., 2008). Una explicación de la inconsistencia de estos resultados podría estar relacionada con las variaciones en la intensidad, la imprevisibilidad o la duración de los factores de estrés utilizados en paradigma de ECM; otros factores de variabilidad son la cepa de la rata, la procedencia de los animales y el manejo de los mismos.



En este estudio, se considera que la falta de efecto del esquema de ECM en la prueba de nado forzado puede atribuirse a los altos niveles de inmovilidad presentados por los sujetos jóvenes usados; como se muestra en la figura 11, las ratas macho del grupo control presentan niveles muy altos de la conducta de inmovilidad (50 cuentas/5 min.) lo que reduce el rango dinámico para poder observar el desarrollo de un comportamiento de tipo depresivo (un aumento de los niveles de inmovilidad) en los animales, resultando difícil detectar el impacto del ECM sobre el desarrollo de la desesperanza. Para descartar que el elevado número de cuentas de inmovilidad encontrado en los animales estuviera determinado por su exposición a la primera sesión de nado (pre prueba, de 15 min de duración), se hizo una comparación entre el número de cuentas de los primeros 5 minutos de la preprueba (realizada 24 hrs antes de la prueba) y el número de cuentas de la prueba y no se encontraron diferencias significativas. Esto sugiere, como explicación alternativa, que este elevado número de cuentas en la conducta de inmovilidad se relacionar con el período de tiempo en el que los animales estuvieron aislados debido a las exigencias del experimento (alrededor de 8 semanas), esto es, dado que las ratas tienen una naturaleza gregaria, su aislamiento pudiera generar un desempeño deficiente en la prueba de nado forzado, esta hipótesis podría probarse más adelante sometiendo a un grupo de ratas no aisladas a la prueba de nado forzado y compararlas con el desempeño de las ratas aisladas durante 8 semanas.

Dado que el estrés crónico no sólo está relacionado con la depresión, se optó por evaluar el impacto de este tipo de estrés sobre conductas que sugieren ansiedad, que es otra enfermedad psiquiátrica en la que los acontecimientos estresantes juegan un papel importante.

#### Desempeño de los animales en las pruebas de ansiedad

En este estudio se evaluaron las conductas sugerentes de ansiedad mediante dos pruebas sensibles a la previa exposición de estrés (Korte y De Boer, 2003): La prueba de laberinto en cruz elevado y la prueba de enterramiento defensivo.

La prueba de laberinto en cruz es una de las más usadas en los laboratorios que estudian las bases biológicas de la ansiedad (ref.). Con esta prueba, encontramos que las ratas sometidas al ECM presentaron un mayor número de entradas a los brazos cerrados del laberinto comparado con el grupo control; considerando que las ratas por naturaleza se sienten más protegidas en espacios cerrados y que los abiertos son considerados como estímulos aversivos, el elevado número de entradas de las ratas estresadas a los brazos cerrados sugiere que éstas presentan un mayor grado de ansiedad que los animales no estresados.

Con respecto a la prueba de enterramiento defensivo, en este estudio se encontró que las ratas sometidas al modelo de ECM presentaron un mayor tiempo de enterramiento que los animales control. Este resultado, al igual que el de la prueba de laberinto en cruz, indica que las ratas estresadas tienen mayor ansiedad que las ratas control. Los datos obtenidos a partir de ambas pruebas de ansiedad indican que el ECM provoca un estado ansioso en las ratas macho jóvenes; esta idea concuerda con los estudios realizados por otros grupos de investigación, los cuales reportan que el estrés crónico aumentó la ansiedad de roedores evaluados en diferentes pruebas conductuales que detectan ansiedad (Salomons et al, 2010; Boufleur et al, 2013).

El efecto ansiogénico del ECM indica que las ratas macho jóvenes no son resistentes a este tipo de factores de estrés, como se había erróneamente concluido en un estudio previo de nuestro laboratorio (Herrera-Pérez et al., 2008); sino más bien la expresión de las alteraciones que genera se da en forma de conductas sugerentes de ansiedad en lugar de aquellas que sugieren depresión. Por otro lado, los efectos ansiogénicos del ECM contrastan con los resultados encontrados por otros autores; así, Kompagne y colaboradores (2008) hallaron efectos ambiguos provocados por este paradigma sobre conductas sugerentes de ansiedad en ratas Wistar (el ECM indujo evitación social e incrementó el acicalamiento, pero actuó como ansiolítico en el laberinto en cruz); de manera interesante, este grupo también observó un efecto claro del ECM sobre conductas sugerentes de depresión en la pruebas de consumo de

sacarosa y en la prueba de nado forzado. De manera similar, en otro estudio reciente se encontró desarrollo de anhedonia y desesperanza en animales sometidos al ECM, sin embargo, estos sujetos no desarrollaron conductas sugerentes de ansiedad al ser evaluados en la prueba de laberinto en cruz elevado (Karson et al, 2013). Los datos anteriores, junto con los del presente estudio, insinúan que el ECM es capaz de inducir en los roedores, de manera diferencial, conductas sugerentes de ansiedad o conductas sugerentes de depresión. La expresión de un tipo de conductas o de otro podría estar determinada por la intensidad o la duración de los estresores empleados en el protocolo de ECM en cada estudio, por ejemplo, a diferencia del protocolo de ECM usado en el presente trabajo, el protocolo de Karson incluye periodos de restricción de movimiento (4h), de agitación de la jaula de alojamiento (10 min) y pinzamiento de la cola (10 min), mientras que no incluye la exposición a luz estroboscópica o ruido blanco, ni privación de alimentos o agua. Esta idea está apoyada por un informe clínico que sugiere que la naturaleza del factor de estrés es importante en el desarrollo de la depresión o la ansiedad (Finlay-Jones y Brown, 1981).

Estudios en humanos y en animales revelan que es vital la relación entre la sensibilidad al estrés individual y la predisposición hacia los trastornos psiquiátricos. Mientras que, por un lado, el estrés es esencial para la homeostasis, el mantenimiento y la supervivencia del individuo; por el otro, cuando éste es crónico, puede producir respuestas inadaptadas y conducir a

trastornos como la depresión o ansiedad. Se sabe que el estrés y la capacidad de un sujeto para enfrentar eficazmente las situaciones estresantes contribuyen al desarrollo de conductas de ansiedad y depresión (Sadek y Nemeroff, 2000; Kendler et al 2000). Esta relación conduce a la coexistencia de la ansiedad y la sintomatología de la depresión en los mismos pacientes, hecho que ha dado lugar a muchas investigaciones neurobiológicas, ignorando la distinción entre estos dos grupos de síntomas de diagnóstico. Es por ello que durante mucho tiempo, los autores han postulado un modelo continuo, desde síndromes de ansiedad leve hasta depresión severa. Sin embargo, una hipótesis alternativa que también vale la pena explorar es si la comorbilidad de la sintomatología de la ansiedad y la depresión se debe a alteraciones neurobiológicas que se relacionan entre sí pero que son distintas en función de si median síntomas de ansiedad o depresión (Markou, 2012). En este sentido, el presente estudio sugiere que el paradigma de ECM podría ser una herramienta útil para estudiar selectivamente bases neurobiológicas de la ansiedad y la depresión. Por lo tanto, será interesante para estudiar diferentes protocolos de ECM que difieran en la duración, la intensidad o el número de factores de estrés por día, con el fin de inducir diferencialmente las conductas de ansiedad o depresión en ratas macho adultas jóvenes.

El esquema de ECM utilizado en este estudio generó conductas que sugieren ansiedad, sin embargo, no desarrollaron aquellas que sugieren depresión. Estos resultados indican que, contrario a lo mostrado en un estudio previo de este laboratorio, las ratas macho adultas jóvenes son sensibles al estrés crónico.

Este estudio nos muestra la importancia de utilizar una batería de pruebas conductuales para evaluar la vulnerabilidad de los roedores al estrés.

Con base en los resultados del presente estudio se puede sugerir que el esquema de ECM podría ser un modelo animal para estudiar diferencialmente la neurobiología de la depresión y la ansiedad.

## REFERENCIAS

- Agudelo, D., Buela-Casal, G. y Spielberger, C.D. (2007). Ansiedad y depresión: el problema de la diferenciación a través de los síntomas. *Salud Mental*, 30(2), 33-41.
- Andrews, JS., CB (1993). Procedures to identify anxiolytic or anxiogenic agents. In: Sahgal, A., editor. *Behavioral Neuroscience: A Practical Approach*. IRL Press; Oxford. 37-54.
- Anisman, H., de Catanzaro, D., Remington, G., (1978). Escape performance following exposure to inescapable shock; deficits in response initiation and maintenance. *J. Exp. Psychol.: Anim. Behav. Proc.* 4:197–218.
- APA, 2002, pág. 868-870.
- Archer, J., (1973). Tests for emotionality in rats and mice: a review. *Anim. Behav.* 21 (2):205—235.
- Armario A. (2006). The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis: What can it Tell us About Stressors? *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 5:485-501.
- Armario A., Marti J., Gil M. (1990). The serum glucose response to acute stress is sensitive to the intensity of the stressor and to habituation. *Psychoneuroendocrinology*; 15(5-6):341-7.
- Ayensu WK., Pucilowski O., Mason GA., Overstreet DH., Rezvani AH., Janowsky DS. (1995). Effects of chronic mild stress on serum complement activity,

saccharin preference and corticosterona levels in Flinders lines of rats. *Physiol Behav* 57:165–169.

Berlanga, C. (1993). La comorbilidad en los trastornos depresivos. *Salud Mental*, 16(1), 1-9.

Bielajew C., Konkle AT., Kentner AC., Baker SL., Stewart A., Hutchins AA., Santa-Maria Barbagallo L., Fouriezos G. (2003). Strain and gender specific effects in the forced swim test: effects of previous stress exposure; 6(4):269-80.

Bouffleur N., Antoniazzi CT., Pase CS., Benvegnú DM., Dias VT., Segat HJ., Roversi K., Roversi K., Nora MD., Koakoskia G., Rosa JG., Barcellos LJ., Bürger ME. (2013). Neonatal handling prevents anxiety-like symptoms in rats exposed to chronic mild stress: behavioral and oxidative parameters; 16(3): 321-30.

Bowers RL., Herzog CD., Stone EH., Dionne TJ. (1992). Defensive burying following injections of cholecystokinin, bombesin and LiCl in rats. *Physiol Behav*; 51:969–972.

Brown, T., Campbell, L., Lehman, C., Grisham, J., y Mancill, R., (2001). Current and Life Time comorbidity of the DSM-IV anxiety and Mood Disorders in a Large Clinical Sample. *Journal of Abnormal Psychology*, Vol 110, No. 4:585-599.

Cannon W. (1929). *Bodily changes in pain, hunger, fear and rage*. Appleton D (ed.) Nueva York.



- Carpenter W, Bunney W. Adrenal cortical activity in depressive illness. *Am J Psychiatry* (1971); 128:31–40.
- Cheeta S., Broekkamp C., Willner P. (1994). Stereospecific reversal of stress-induced anhedonia by mianserin and its (+)-enantiomer. *Psychopharmacology* 116:523–528.
- Cheeta S., Ruigt G., Van Proosdij J., Willner P. (1997). Changes in sleep architecture following chronic mild stress. *Biol Psychiatry* 41:419–427.
- Clark, L., y Watson D., (1991). Tripartite Modelo f Anxiety and Depresión Psychometric Evidence and Taxonomic Implications. *Journal of Abnormal Psychology*. Vol 100, No 3:316-336.
- Clark, L., y Watson D., (1995). Testing a Tripartite Model: Exploring the Symptom Structure of Anxiety and Depression in Student, Adult, and Patient Samples. *Journal of abnormal Psychology*. Vol 104, No 1:15-25.
- D'Aquila P., Brain PF., Willner P. (1994). Effects of chronic mild stress in behavioural tests relevant to anxiety and depression. *Physiol Behav* 56:861–867.
- Dalla C., Antoniou K., Drossopoulou G., Xagoraris M., Kokras N., Sfikakis A., Papadopoulou-Daifoti Z. (2005). Neurosciencie Chronic mild stress impact: are females more vulnerable?; 135(3):703-14.
- Dawson GR., Tricklebank MD. (1995). Use of the elevated plus maze in the search for novel anxiolytic agents. *Trends Pharmacol Sci.*; 16:33–36.

- Fawcett J., Clark DC., Scheftner WA., Gibbons RD. (1983). Assessing anhedonia in psychiatric patients. The pleasure scale. *Arch Gen Psychiatry* 40:79–84.
- Finlay-Jones R., Brown GW. (1981) Types of stressful life event and the onset of anxiety and depressive disorders. *Psychol Med.*; 11(4):803-15.
- Fossion P., Linkowski P. (2007) The relevance of the concept of resiliency in the field of psychiatry. *Rev Med Brux*; 28:33–8.
- Geyer MA., Markou A. (1995): Animal models of psychiatric disorders. In *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. Edited by: Bloom FE, Kupfer DJ. New York: Raven Press; 787-798.
- Gibbons JL, McHugh PR. Plasma cortisol in depressive illness. *J Psychiatr Res* (1962); 1:162–71.
- Gillespie N, Whitefield J, Williams B, Heath A, Martin N (2005): The relationship between stressful life events, the serotonin (5-HTTLPR) genotype and major depression. *Psychol Med* 35:101–111.
- Griffiths, J., Ravindran, AV., Merali, Z., Anisman, H., (2000). Dysthymia: neurochemical and behavioral perspectives. *Mol. Psychiatry* 5:242–261.
- Grippe AJ., Beltz TG., Johnson AK. (2003) Behavioral and cardiovascular changes in the chronic mild stress model of depression. *Physiol Behav*; 78(4-5):703-10.
- Häidkind R., Eller M., Harro M., Kask A., Rincken A., Oreland L., Harro J. (2003) Effects of partial locus coeruleus denervation and chronic mild stress on

behaviour and monoamine neurochemistry in the rat. *Eur Neuropsychopharmacol*; 13(1):19-28.

Handley SL., Mithani S. (1984) Effects of alpha-adrenoceptor agonists and antagonists in a maze exploration model of 'fear' motivated behaviour. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*; 327:1-5.

Harro J., Tõnissaar M., Eller M., Kask A., Oreland L. (2001) Chronic variable stress and partial 5-HT denervation by parachloroamphetamine treatment in the rat: effects on behavior and monoamine neurochemistry. *Brain Res.*; 899(1-2):227-39.

Heinze, G., Escalante C., A., Fernández L., R., Galli, R., León A., C., Moreno R., A. y cols. (1999). The coexistence of depression and anxiety disorders. *Unión Latinoamericana contra la depresión (ULAD). Salud Mental*, 22(3), 1-4.

Heinze, G., Villamil, V. y Cortés, J. (2002). Relapse and recurrence of depressed patients: A retrospective study. *Salud Mental*, 25(1), 3-8.

Herrera-Pérez JJ., Martínez-Mota L., Chavira R., Fernández-Guasti A. (2012) Testosterone prevents but not reverses anhedonia in middle-aged males and lacks an effect on stress vulnerability in young adults. *Horm Behav.*; 61(4):623-30.

Herrera-Pérez JJ., Martínez-Mota L., Fernández-Guasti A. (2008). Aging increases the susceptibility to develop anhedonia in male rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.*; 12; 32(8):1798-803.

- Herrera-Pérez, JJ., Martínez-Mota, L., Fernández-Guasti, A. (2010). Aging increases the susceptibility to develop anhedonia in male rats. *Prog. Neuro-psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 32, 1798-1803.
- Jayatissa MN., Bisgaard C., Tingström A., Papp M., Wiborg O. (2006) Hippocampal cytogenesis correlates to escitalopram-mediated recovery in a chronic mild stress rat model of depression. *Neuropsychopharmacology*; 31(11):2395-404.
- Karson A., Demirtaş T., Bayramgürler D., Balci F., Utkan T. (2013) Chronic administration of infliximab (TNF- $\alpha$  inhibitor) decreases depression and anxiety-like behaviour in rat model of chronic mild stress. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.*; 112(5):335-40.
- Katz R. (1982) Animal model of depression: pharmacological sensitivity of a hedonic deficit. *Pharmacol Biochem Behavior* 16:965–968.
- Katz R., Baldrighi G. (1982). A further parametric study of imipramine in an animal model of depression. *Pharmacol Biochem Behav* 16:969–972.
- Katz R., Hersch S. (1981). Amitriptyline and scopolamine in an animal model of depression. *Neurosci Biobehav Rev* 5:265–27.
- Kendler KS., Thornton LM., Gardner CO. (2000) Stressful life events and previous depressive episodes in women: an evaluation of the "kindling" hypothesis. *Am J Psychiatry*; 157:1243-51.

Kompagne,H.,Bardos,G.,Szenasi,G.,Gacsalyi,I.,Harsing,L.G.,Levay,G.,(2008).

Chronic mild stress generates clear depressive but ambiguous anxiety-like behavior in rats. *Behav Brain Res.* 193 (2):311—314.

Konkle AT., Baker SL., Kentner AC., Barbagallo LS., Merali Z., Bielajew C.

(2003) Evaluation of the effects of chronic mild stressors on hedonic and physiological responses: sex and strain compared. *Brain Res.*;992(2):227-38.

Korte SM., De Boer SF. (2003) A robust animal model of state anxiety: fear-

potentiated behaviour in the elevated plus-maze. *Eur J Pharmacol*; 463(1-3):163-75. Review. PubMed PMID: 12600708.

Korte, S.M., Bohus, B., (1990). The effect of ipsapirone on behavioural and

cardiac responses in the shock-probe/defensive burying test in male rats. *Eur. J. Pharmacol.* 181:307– 310.

Korte, S.M., Korte-Bouws, G.A., Bohus, B., Koob, G.F., (1994). Effect of

corticotropin-releasing factor antagonist on behavioral and neuroendocrine responses during exposure to defensive burying paradigm in rats. *Physiol. Behav.* 56:115– 120.

Kubera M., Basta-Kaim A., Papp M (1995) The effect of chronic treatment with

imipramine on the immunoreactivity of animals subjected to chronic mild stress model of depression. *Immunopharmacology* 30: 225–230.

- Kubera M., Basta-Kaim A., Papp M., Skowron-Cendrzak A. (1994) Immunological changes after chronic mild stress and psychotropic drugs administration. Abstracts, 12th European Immunology Meeting; 37.
- Lambert S., McCreary B., Joiner, T., Schmidt, N., y lalongo, N., (2004). Structure of Anxiety and Depression an Examination of the Tripartite Model. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. Vol 72, No. 5:904-908.
- Lesperance, F., Frasure-Smith, N., (2000). Depression in patients with cardiac disease: a practical review. *J. Psychosom. Res.* 48:379–391.
- Liang S., Byers DM., Irwin LN. (2008) Sex and diet affect the behavioral response of rats to chronic mild stressors. *Physiol Behav.*; 93(1-2):27-36.
- Lister RG. (1987) The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. *Psychopharmacology (Berl.)* 92:180–185.
- Markou A. (2012) Stress, anxiety and depression: Toward new treatment strategies. *Neuropharmacology*; 62:1-2.
- Matza, LS., Revicki, DA., Davidson, JR., Stewart, JW., (2003). Depression with atypical features in the National Comorbidity Survey: classification, description, and consequences. *Arch. Gen. Psychiatry* 60:817–826.
- McKinney Jr., WT., Bunney Jr., WE., (1969). Animal model of depression. I. Review of evidence: implications for research. *Arch. Gen. Psychiatry* 21:240–248.

Montgomery SA., Loft H., Sánchez C., Reines EH., Papp M. (2001) Escitalopram (S-enantiomer of citalopram): clinical efficacy and onset of action predicted from a rat model. *Pharmacol Toxicol*; 88(5):282-6.

Montgomery, SA., Loft, H., Sánchez, C., Reines, EH., Papp, M. (2001). Escitalopram (S-enantiomer of citalopram): clinical efficacy and onset of action predicted from a rat model. *Pharmacol. Toxicol.* 88:282–286.

Moreau JL., Borgulya J., Jenck F., Martin JR. (1994b) Tolcapone, a potential new antidepressant detected in a novel animal model of depression. *Behav Pharmacol* 5:344–350.

Moreau JL., Jenck F., Martin JR., Mortas P. (1994a) Curative effects of the atypical antidepressant mianserin in the chronic mild stress-induced anhedonia model of depression. *J Psychiatr Neurosci* 19:51–56.

Moreau JL., Jenck F., Martin JR., Mortas P., Haefely WE. (1992). Antidepressant treatment prevents chronic mild stress-induced anhedonia as assessed by ventral tegmentum self-stimulation behaviour in rats. *Eur Neuropsychopharmacol* 2: 43-49.

Moreau JL., Jenck F., Martin JR., Mortas P., Haefely WE. (1993). Effects of moclobemide, a new generation reversible MAO-A inhibitor, in a novel animal model of depression. *Pharmacopsychiatry* 26:30-33.

- Moreau JL., Scherschlicht R., Jenck F., Martin JR. (1995). Chronic mild stress-induced anhedonia model of depression: sleep abnormalities and curative effects of electroshock treatment. *Behav Pharmacol* 6:682-687
- Murison R., Hansen AL. (2001). Reliability of the chronic mild stress paradigm: implications for research and animal welfare. *Integr Physiol Behav Sci*; 36:266–274.
- Murray CJ. and Lopez AD. (1997) Alternative Projections of Mortality and Disability by Cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 349:1498-1504.
- Muscat R., Sampson D., Willner P. (1990) Dopaminergic mechanisms of imipramine action in an animal model of depression. *Biol Psychiatry* 28: 223–230.
- Muscat R., Willner P. (1992) Suppression of sucrose drinking by chronic mild unpredictable stress: a methodological analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 16: 507–517.
- Nemeroff CB. (1988). the role of corticotropin-releasing factor in the pathogenesis of major depression. *Pharmacopsychiatry*; 21:76–82.
- Nemeroff, CB. (2002). Recent advances in the neurobiology of depression. *Psychopharmacol. Bull.* 36:6–23.
- Newport, DJ., Stowe, ZN., Nemeroff, CB. (2002). Parental depression: animal models of an adverse life event. *Am. J. Psychiatry* 159:1265–1283.



- Nielsen CK., Arnt J., Sánchez C. (2000). Intracranial self-stimulation and sucrose intake differ as hedonic measures following chronic mild stress: interstrain and interindividual differences. *Behav Brain Res*; 107:21-33.
- Njung'e, K., Handley, SL. (1991). Effects of 5-HT uptake inhibitors, agonists and antagonists on the burying of harmless objects by mice; a putative test for anxiolytic agents. *Br. J. Pharmacol.* 104, 105– 112.
- Papp M., Moryl E., Willner P. (1996) Pharmacological validation of the chronic mild stress model of depression. *Eur J Pharmacol* 296:129–136.
- Papp M., Willner P., Muscat R. (1991) An animal model of anhedonia: attenuation of sucrose consumption and place preference conditioning by chronic unpredictable mild stress. *Psychopharmacology* 104:255–259.
- Parker, KJ., Schatzberg, AF., Lyons, DM. (2003). Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression. *Horm. Behav.* 43 (1), 60-66.
- Pellow S., Chopin P., File SE., Briley M. (1985) Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J Neurosci Methods*; 14:149–167.
- Pellow S., File Se. (1986) Anxiolytic and anxiogenic drug effects on exploratory activity in an elevated plus-maze: a novel test of anxiety in the rat. *Pharmacol Biochem Behav*, 24:525-529.

- Plotsky PM, Owens MJ, Nemeroff CB. Psychoneuroendocrinology of depression: hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychiatr Clin North Am* (1998); 21:293–307.
- Porsolt, R.D., Anton, G., Blavet, N., Jalfre, M., (1978). Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. *Eur. J. Pharmacol.* 47,379–391.
- Porsolt, R.D., Le Pichon, M., Jalfre, M., (1977). Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature* 266, 730–732.
- Roberto Hernandez Sampiéri, Carlos Fernández Collado, Pilar Baptista Lucio. *Metodología de la investigación cuarta edición* (2006)111-123.
- Rodgers, R.J., Cole, J.C., 1993. Influence of social isolation, gender, strain, and prior novelty on plus-maze behaviour in mice. *Physiol. Behav.* 54, 729–736.
- Sadek N., Nemeroff CB. (2000) Update on the Neurobiology of Depression. *Medscape, Psychiatry/Treatment Update.*
- Salomons AR., Kortleve T., Reinders NR., Kirchhoff S., Arndt SS, Ohl F. (2010) Susceptibility of a potential animal model for pathological anxiety to chronic mild stress. *Behav Brain Res.*; 209(2):241-8.
- Schule, C., (2007). Neuroendocrinological mechanisms of actions of antidepressant drugs. *J. Neuroendocrinol.* 19 (3), 213-226.

- Sluzewska A., Gryska K., Mackiewicz A. (1996) Acute phase proteins in chronic mild stress model of depression. *Behav Pharmacol* 7 [Suppl 1]: 105-106.
- Sluzewska A., Szczawinska K. (1996a) Lithium potentiation of antidepressants in chronic mild stress model of depression in rats. *Behav Pharmacol* 7 [Suppl 1]: 105.
- Silveira, P. A., R. A. Spoon, D. P. Ryan, and G. L. Williams. (1993). Maternal behavior as a requisite link in suckling-mediated anovulation in cows. *Biol. Reprod.* 49:1338-1346.
- Treit, D., Pesold, C., Rotzinger, S., (1993b). Dissociating the anti-fear effects of septal and amygdaloid lesions using two pharmacologically validated models of rat anxiety. *Behav. Neurosci.* 107, 770-785.
- Valencia C., M. (2007). Trastornos mentales y problemas de salud mental. *Día Mundial de la Salud Mental. Salud Mental*, 30(2), 75-80.
- Valverde O., Smadja C., Roques BP., Maldonado R. (1997) The attenuation of morphine-conditioned place preference following chronic mild stress is reversed by a CCKB receptor antagonist. *Psychopharmacology* 131: 79–85.
- Von Hoosier G. (1999) The age of biology: opportunities and challenges for Laboratory Animal Medicine. *Scand J Lab Anim Sci*; 26 (4): 176-184.
- Wagnild G. (2003) Resilience and successful aging: comparison among low and high income older adults. *J Gerontol Nurs*; 29:42–9.

- Wainwright SR., Lieblich SE. and Galea LA. (2011) Hypogonadism Predisposes Males to the Development of Behavioural and Neuroplastic Depressive Phenotypes. *Psychoneuroendologi* Doi: 10.1016/j.psyneuen.2011.03.004.
- Willner P. (1984) The validity of animal models of depression. *Psychopharmacology* 83: 1-16.
- Willner P. (1990) Animal models of depression: an overview. *Pharmacol Ther* 45: 425-455.
- Willner P. (1991) Animal models as simulations of depression. *Trends Pharmacol Sci* 12: 131-136.
- Willner P. (2005) Chronic mild stress (CMS) revisited: consistency and behavioural-neurobiological concordance in the effects of CMS. *Neuropsychobiology*; 52(2):90-110.
- Willner P., (1985). *Depression: A Psychobiological Synthesis*. Wiley, NewYork.
- Willner P., Jones C. (1996) Effects of mood manipulation on subjective and behavioural measures of cigarette craving. *Behav Pharmacol* 7: 355-363
- Willner P., Lappas S., Cheeta S., Muscat R (1994) Reversal of stress-induced anhedonia by the dopamine receptor agonist, pramipexole. *Psychopharmacology* 115: 454-462.
- Willner P., Muscat R., Papp M. (1992) Chronic mild stress-induced anhedonia: a realistic animal model of depression. *Neurosci Biobehav Rev* 16: 525–534.

Willner P., Towell A., Sampson D., Sophokleous S., Muscat R. (1987) Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by a tricyclic antidepressant. *Psychopharmacology (Berl)*;93(3):358-64.

Yehuda, R., (2002). Post-traumatic stress disorder. *N. Engl. J. Med.* 346, 108–114.

Zacharko RM., Bowers WJ., Anisman H. (1984) Responding for brain stimulation: stress and desmethylimipramine. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 8: 601–606.

Zacharko RM., Bowers WJ., Kokkinidis L., Anisman H. (1983) Region specific reductions of intracranial self-stimulation after uncontrollable stress: possible effects on reward processes. *Behav Brain Res* 9: 129–141.

Zuñiga J., Tur M., Milocco S., Piñeiro R. (2001) *Ciencia y tecnología en protección y experimentación animal.* México: McGraw-Hill Interamericana; 682.

## GLOSARIO

**Adrenalina:** Hormona segregada por las cápsulas suprarrenales; produce una respuesta del organismo al estrés, aumentando la presión sanguínea, el ritmo cardiaco o la cantidad de glucosa en la sangre.

**Alóstatís:** Capacidad del organismo para producir hormonas y otros mediadores que le ayuden a adaptarse a una situación novedosa o a un desafío.

**Anhedonia:** Es la incapacidad para experimentar placer, la pérdida de interés o satisfacción en casi todas las actividades.

**Ansiedad:** Es un estado de malestar caracterizado por intranquilidad, expectación aprehensiva y aumento de la vigilancia en ausencia de un estímulo desencadenante.

**Ansiolíticos:** Es un fármaco con acción depresora del sistema nervioso central, destinado a disminuir o eliminar los síntomas de la ansiedad.

**Antidepresivo:** Son medicamentos para el tratamiento de las depresiones mayores. Se dividen en tres clases: los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), los tricíclicos y los antidepresivos de segunda generación, que actúan sobre la recaptación de los tres principales neurotransmisores que intervienen en la depresión, es decir, la serotonina, la dopamina o la noradrenalina, o de dos de ellas.

**Benzodiacepinas:** Son medicamentos psicotrópicos que actúan sobre el sistema nervioso central, con efectos sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, anticonvulsivos, amnésicos y miorelajantes (relajantes musculares).

**Carga Alostática o Sobrecarga:** Se refiere a los efectos dañinos que presenta el organismo como consecuencia del proceso de la alóstatas.

**Catecolaminas:** también llamadas aminohormonas son neurotransmisores que se vierten al torrente sanguíneo (además de a las hendiduras sinápticas, como corresponde a los neurotransmisores).

**Comorbilidad:** Acuñado por AR Feinstein en 1970, y que se refiere a dos conceptos: la presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario. El efecto de estos trastornos o enfermedades adicionales.

**Cortisol:** Es una hormona esteroidea, o glucocorticoide, producida por la glándula suprarrenal. Se libera como respuesta al estrés y a un nivel bajo de glucocorticoides en la sangre.

**Depresión:** Es un trastorno del estado de ánimo caracterizado por tristeza, sentimientos de inutilidad e ideas suicidas, que persisten durante un largo periodo de tiempo, junto con otros síntomas.

**Diátesis:** Predisposición o susceptibilidad, determinada por factores genéticos o adquiridos, que tiene un organismo para desarrollar una enfermedad determinada.

**Dopamina:** Es una hormona y neurotransmisor producida en una amplia variedad de animales, incluidos tanto vertebrados como invertebrados.

**Eje Hipotalámico-Hipófisis-Adrenal (HHA):** Es un conjunto complejo de influencias directas e interacciones retroalimentadas entre el hipotálamo, hipófisis y glándulas adrenales.

**Enfermedad de Cushing:** Es una enfermedad provocada por el aumento de la hormona cortisol.

**Estrés:** Conjunto de reacciones fisiológicas desencadenadas por cualquier exigencia ejercida sobre el organismo, por la incidencia de cualquier agente nocivo llamado estresor.

**Fenotipos:** Es cualquier característica o rasgo observable de un organismo, como su morfología, desarrollo, propiedades bioquímicas, fisiología y comportamiento.

**Glándulas Adrenales:** Las glándulas suprarrenales son dos estructuras que están situadas encima de los riñones. Su función es la de regular las respuestas al estrés, a través de la síntesis de corticosteroides (principalmente cortisol) y catecolaminas (sobre todo adrenalina).



**Glucocorticoides:** Son hormonas de la familia de los corticosteroides que participan en la regulación del metabolismo de carbohidratos.

**Homeóstasis:** Es la tendencia de los organismos vivos y otros sistemas a adaptarse a las nuevas condiciones y a mantener el equilibrio a pesar de los cambios.

**Hormona Adrenocorticotrópica:** La hormona adrenocorticotropa, corticotropina o corticotrofina (ACTH) es una hormona polipeptídica, producida por la hipófisis y que estimula a las glándulas suprarrenales.

**Hormona Liberadora de Corticotropina:** Es una hormona peptídica y un neurotransmisor involucrado en la respuesta al estrés, es la encargada de activar la secreción hipofisiaria de ACTH (hormona adrenocorticotropa).

**Neurogénesis:** Es la producción de las células del sistema nervioso central (SNC), es decir, de neuronas y células gliales.

**Neurotoxicidad:** Término que hace referencia a aquellas alteraciones funcionales, estructurales y bioquímicas producidas en el SN y que conllevan a la manifestación de diferentes clases de efectos adversos.

**Noradrenalina:** Es una catecolamina que funciona como hormona y neurotransmisor que liberada por las neuronas simpáticas afecta el corazón.

**Núcleo Paraventricular (NPV):** Es un grupo de neuronas en el hipotálamo, las cuales son activadas por una variedad de cambios fisiológicos y de estrés.

**Sistema Límbico:** Es un sistema formado por varias estructuras cerebrales que gestionan respuestas fisiológicas ante estímulos emocionales. Está relacionado con la memoria, atención, instintos sexuales, emociones (por ejemplo placer, miedo, agresividad), personalidad y la conducta. Está formado por partes del tálamo, hipotálamo, hipocampo, amígdala cerebral, cuerpo calloso, septum y mesencéfalo.