

Alberto FERNANDEZ TERUEL

NEUROTRANSMISION GABA Y DEPRESION: ANALISIS EN  
UN MODELO ANIMAL DE 'DESESPERANZA CONDUCTUAL'.

Tesis Doctoral dirigida por el  
Dr. Adolf Tobeña i Pallarès.  
Unidad de Psicología Médica,  
Dept. de Farmacología y Psiquiatría,  
Facultad de Medicina,  
Universidad Autónoma de Barcelona.



A handwritten signature in black ink, appearing to be "A. Tobeña".

Ponente: Dr. Ignacio Morgado Bernal.

Dept. de Psicología de la Salud,  
Facultad de Letras,  
Universidad Autónoma de Barcelona.  
Marzo 1989

A Paco Gallur,  
porque él me enseñó a preguntarme  
por qué, y se fue antes de finalizar  
sus lecciones.

A mi madre, a Frank y a Pili,  
por su cariño; con el mío.

A mis amigos de aquel pueblo blanco,  
Joaquín, Pedro Manuel, Juan Miguel,  
Bernardo Miguel, Manuel y Manolo,  
José Antonio, Cristóbal, Josefina...,  
y Juan Pedro, Elisa y la pequeña Silvia;  
porque parte de este "ahora", se lo debo  
al "ellos de entonces".

## AGRADECIMIENTOS

De algún alegórico modo, hemos "...cruzado tierras desiertas de años yermos...(R. Tagore)", siempre con la esperanza de que "...el momento tenía que cumplirse...(R. Tagore)". Pero tuvimos maestros-compañeros-amigos, que nos permitieron beber -o mejor, compartir- su experiencia, sus conocimientos, su templanza, su flexibilidad, y su paciencia. No hemos caminado solos. Solos, aún andaríamos por aquellas tierras.

De algunos maestros, Carlos Muntaner, Tomás Blasco, Lluís Capdevila, Ramón Bayés, Adolf Tobeña y Rosa María Escorihuela, aprendimos sobre la humildad -fundamentada en la crítica y auto-crítica- en las posiciones intelectuales y científicas, sobre la flexibilidad y transigencia intelectual, y sobre el placer de la admirabilidad e impresionabilidad por los fenómenos naturales.

Algunos de ellos, Nuri Lladó, Pilar Yáñez, Tomás Blasco, Carlos Muntaner, Montse Gomá, Adolf Tobeña, Lluís Capdevila, Teresa Guix, contribuyeron en múltiples ocasiones a serenar las aguas con su inconmensurable capacidad de escuchar.

"...Un viaje de cien millas empieza por un solo paso..." (Lao Tse), y nosotros pudimos aprender a caminar gracias al apoyo de compañeros-maestros entrañables como , Pedro Jiménez, Josep Segarra, Pilar Yáñez, Manel Barbanoj y Paco Gallur, con quiénes

concurrimos en esta andadura, aunque paulatinamente se perfilaran diferentes sendas a seguir.

Ya en nuestro sendero, hallamos otros caminantes-peregrinos de la ciencia, Teresa Guix, Ferrán Boix y Rosa María Escorihuela, con quiénes compartimos camino y café. Ellos fueron y son mucho más que nuestros otros brazos y voluntad.

María Giuseppa Corda y Osvaldo Giorgi, nos orientaron e infundieron ánimo cuando vagábamos perdidos por rutas y geografías desconocidas para nosotros. Siempre fueron grandes maestros y siempre grandes amigos. En su tarea ardua de "meternos en vereda" fueron asistidos por Bianca Longoni, Mariangela Serra, y todos los entrañables amigos del "Dipartimento di Biología Sperimentale 'Bernardo Loddo'". Nuestro agradecimiento y afecto permanentes a todos ellos y al Prof. Giovanni Biggio por confiar en un caminante desconocido.

Es inolvidable la sensación de haber compartido tantos "cappuccini", por el camino, con Nenni, Giusi, Aldo, Rita, Gabriela, Renzo y Salvatore. Y tanta pasta, "gelatti" y buenos momentos, con Pasqua Fenu, la pequeña Sara y toda su familia. Motivos suficientes para hacer verdad aquello de que "la despedida es el principio del reencuentro".

Mercè Adan, con su conocimiento profundo de los más intrincados senderos, nos guió a menudo por atajos y nos sacó de aparentes callejones sin salida; y en los momentos de inspiración del café con leche y la pasta, intercambiamos multitud de ideas inútiles e intrascendentes, y por tanto, extremadamente útiles.

Todos los maestros-compañeros de la Unitat de Psicologia Mèdica, Carlos Muntaner, Charo Sánchez, Rafael Torrubia, César Avila, Montse Gomà, Teresa Guix, Jorge Pérez, Jordi Cebrià, Lluís Garcia, Juan Pereira y Jordi Casas, nos han proporcionado la comfortable sensación de seguridad de sabernos apoyados, anímica y científicamente.

Por último, y especialmente, la dirección y apoyo ("codo a codo") de Adolf Tobeña, Ferrán Boix y Rosa María Escorihuela, ha sido y es, algo que no puede sino animarnos a continuar adelante.

Es un agradecimiento, hacia todos ellos, que las palabras no consiguen expresar mejor que el silencio.

El presente trabajo ha recibido soporte financiero de la CAICYT (ayuda 1839/82), y una "Ayuda para cortas estancias en el extranjero" de la CIRIT (DOG nº 727, 13-8-1986).

" Yo (chaval!), normalmente juego al billar para disfrutar, y no para ganar. Prefiero 'comerme el coco' y hacer una jugada difícil, aunque sólo me entre una de cada veinte, que meter veinte bolas fáciles y sin pensar."

Frank

"Es bueno que el viaje tenga un fin, pero al fin es el viaje lo que importa".

Ursula K. Le Guin

## INDICE

|  |    |
|--|----|
| 0.0. <u>PRESENTACION.</u> .....  | 1  |
| I. <u>PARTE TEORICA.</u> .....   | 3  |
| 1. LA DEPRESION HUMANA: NIVEL DE ANALISIS DESCRIPTIVO. ...   | 4  |
| 2. LAS ASPECTOS BIOQUIMICOS DE LA DEPRESION. ....  | 7  |
| 2.1. <u>Las terapias antidepresivas.</u> .....   | 8  |
| 2.1.1. <u>Terapias farmacológicas: Los antidepresivos.</u> 8   |    |
| 2.1.2. <u>Terapias no farmacológicas.</u> .....  | 12 |
| 2.2. <u>Teorias bioquímicas de la depresión y del modo de</u><br><u>acción de los antidepresivos.</u> .....  | 13 |
| 2.2.1. <u>Interacción de los antidepresivos con los</u><br><u>sistemas de neurotransmisión y sus recepto-</u><br><u>res: Efectos inmediatos.</u> ..... | 13 |
| 2.2.1.1. Interacción con receptores histamínicos. ....   | 14 |
| 2.2.1.2. Interacción con receptores muscarínicos. ....   | 15 |
| 2.2.1.3. Interacción con receptores adrenérgicos alfa. ....  | 16 |
| 2.2.1.4. Interacción con receptores específicos para los antidepresivos. ...   | 16 |
| 2.2.2. <u>Efectos a largo plazo de las terapias anti-</u><br><u>depresivas.</u> .....  | 19 |
| 2.2.2.1. Cambios en la sensibilidad de los<br>receptores $\beta$ -adrenérgicos en SNC..  | 19 |

|          |  |    |
|----------|--|----|
| 2.2.2.2. | Cambios en la sensibilidad de los receptores $\alpha_2$ -adrenérgicos en SNC..   | 22 |
| 2.2.2.3. | Cambios en la sensibilidad de los receptores $\alpha_1$ -adrenérgicos en SNC..   | 24 |
| 2.2.2.4. | Cambios en la transmisión serotoninérgica central. ....  | 27 |
| 2.2.2.5. | Cambios en la sensibilidad de los receptores GABA <sub>A</sub> y del complejo GABA <sub>A</sub> /Bz/ionóforo cloro. .... | 30 |
| 2.3.     | <u>Una síntesis de las principales hipótesis bioquímicas de la depresión.</u> ....                                       | 38 |
| 2.3.1.   | <u>Hipótesis catecolaminérgica e indolaminérgica de la depresión.</u> ....   | 38 |
| 2.3.2.   | <u>Hipótesis GABAérgica de la depresión.</u> ....  | 48 |
| 2.3.3.   | <u>Modelos farmacológicos de depresión.</u> ....   | 53 |
| 2.3.3.1. | Modelos farmacológicos: síntesis..   | 57 |
| 3.       | <b>ESTUDIO DE LA DEPRESION EN LABORATORIO: LOS MODELOS ANIMALES.</b> ....  | 58 |
| 3.1.     | <u>Concepto, tipos generales y evaluación de los modelos.</u> ....   | 58 |
| 3.2.     | <u>Análogos animales de depresión.</u> ....  | 63 |
| 3.2.1.   | <u>El 'learned helplessness'.</u> ....   | 63 |
| 3.2.2.   | <u>El 'behavioral despair'.</u> ....   | 69 |
| 3.2.3.   | <u>El modelo de 'estrés crónico imprevisible'.</u>   | 78 |
| 3.2.4.   | <u>Modelos de separación.</u> ....   | 80 |
| 3.2.5.   | <u>Otros modelos.</u> ....   | 82 |

|     |   |     |
|-----|---|-----|
| II. | <u>PARTE EXPERIMENTAL.</u> . . . . .                          | 84  |
| 0.  | PERSPECTIVA TEMPORAL DEL PLANTEAMIENTO EXPERIMENTAL:          |     |
|     | OBJETIVOS. . . . .  | 85  |
|     | 0.1. <u>Hipótesis generales.</u> . . . . .                    | 87  |
|     | 0.2. <u>Perspectiva general de la evolución del presente</u>  |     |
|     | <u>trabajo.</u> . . . . .                                     | 88  |
| 1.  | SERIE EXPERIMENTAL I: "Efectos de diversos fármacos pro-      |     |
|     | GABAérgicos en un modelo animal de depresión". . . . .        | 92  |
|     | 1.1. <u>Introducción.</u> . . . . .                           | 93  |
|     | 1.2. <u>Material y método.</u> . . . . .                      | 97  |
|     | 1.2.1. <u>Animales y estabulación.</u> . . . . .              | 97  |
|     | 1.2.2. <u>Procedimiento.</u> . . . . .                        | 98  |
|     | 1.2.2.1. Test de "natación forzada". . . . .                  | 98  |
|     | 1.2.2.2. Test de "campo abierto". . . . .                     | 100 |
|     | 1.2.2.3. Tratamiento farmacológico y dife-                    |     |
|     | rentes diseños experimentales. . . . .                        | 102 |
|     | 1.2.3. <u>Análisis estadístico de los datos.</u> . . . . .    | 108 |
|     | 1.3. <u>Resultados.</u> . . . . .                             | 109 |
|     | 1.4. <u>Discusión.</u> . . . . .                              | 120 |
|     | 1.5. <u>Conclusiones.</u> . . . . .                           | 124 |
| 2.  | SERIE EXPERIMENTAL II: "Influencia del tratamiento cró-       |     |
|     | nico con antidepresivos sobre el funcionalismo del com-       |     |
|     | plejo receptor GABA <sub>A</sub> /Bz/ionóforo cloro". . . . . | 125 |
|     | 2.1. <u>Introducción.</u> . . . . .                           | 126 |
|     | 2.2. <u>Material y método.</u> . . . . .                      | 133 |
|     | 2.2.1. <u>Animales y estabulación.</u> . . . . .              | 133 |
|     | 2.2.2. <u>Procedimiento.</u> . . . . .                        | 133 |

|  |     |
|--|-----|
| 2.2.2.1. Tratamiento farmacológico. ....   | 133 |
| 2.2.2.2. Medida del flujo de $^{36}\text{Cl}^-$ en sinaptoneurosomas de cerebro de rata. ....  | 134 |
| 2.2.2.3. Fijación de [ $^3\text{H}$ ]GABA. ....  | 136 |
| 2.2.2.3.1. Preparación de las membranas. ....  | 136 |
| 2.2.2.3.2. Ensayo de fijación de [ $^3\text{H}$ ]GABA. ....  | 137 |
| 2.2.2.4. Fijación de [ $^3\text{H}$ ]Flunitrazepam ( [ $^3\text{H}$ ]FNT ). ....   | 138 |
| 2.2.2.4.1. Preparación de las membranas. ....  | 138 |
| 2.2.2.4.2. Ensayo de fijación de [ $^3\text{H}$ ]FNT. ....   | 138 |
| 2.2.2.4.3. Análisis y representación de Scatchard. ....  | 139 |
| 2.2.3. <u>Análisis estadístico de datos.</u> ....  | 140 |
| 2.3. <u>Resultados.</u> ....   | 142 |
| 2.4. <u>Discusión.</u> ....  | 151 |
| 2.5. <u>Conclusiones.</u> ....   | 155 |
| 3. SERIE EXPERIMENTAL III: "Influencia de un antagonista de la transmisión gabérgica sobre la actividad de la imipramina y la desipramina en el test de 'natación forzada'"..... | 157 |
| 3.1. <u>Introducción.</u> ....   | 158 |
| 3.2. <u>Material y método.</u> ....  | 161 |

|          |  |     |
|----------|--|-----|
| 3.2.1.   | <u>Animales y estabulación.</u>  | 161 |
| 3.2.2.   | <u>Procedimiento.</u>  | 161 |
| 3.2.2.1. | Test de "natación forzada".  | 161 |
| 3.2.2.2. | Tratamiento farmacológico y diferentes experimentos.   | 162 |
| 3.2.3.   | <u>Análisis estadístico de los datos.</u>  | 164 |
| 3.3.     | <u>Resultados</u>  | 165 |
| 3.4.     | <u>Discusión.</u>  | 174 |
| 3.5.     | <u>Conclusiones.</u>   | 176 |
| 4.       | DISCUSION GENERAL.   | 177 |
| 4.1.     | <u>Introducción.</u>   | 178 |
| 4.2.     | <u>Acerca de las variables psicológicas intervinientes en el modelo de "natación forzada": Implicaciones respecto a su validez como análogo animal de la depresión humana. Algunos datos experimentales.</u> | 179 |
| 4.2.1.   | <u>Conclusiones.</u>   | 200 |
| 4.3.     | <u>Discusión crítica de los resultados obtenidos.</u>  | 202 |
| III.     | <u>RESUMEN Y CONCLUSIONES.</u>   | 215 |
| IV.      | <u>BIBLIOGRAFIA.</u>   | 221 |
| V.       | <u>APENDICE.</u>   | 263 |

## ABREVIATURAS

|                                       |  |
|---------------------------------------|--|
| ACTH                                  | Hormona adrenocorticotrófica.  |
| AMPC                                  | Monofosfato de adenosina cíclico.  |
| ANOVA                                 | Análisis de la varianza de varios factores.                                    |
| AOAA                                  | Acido aminooxacético.  |
| AVAL                                  | Acido $\delta$ -aminovalérico.   |
| BC                                    | Baclofén.  |
| BIC                                   | Bicuculina.  |
| Bz                                    | Receptor benzodiazepínico.   |
| Bmax                                  | Densidad máxima de receptores.   |
| CEC                                   | Choque electroconvulsivo (electrochoque).                                      |
| .. /Cl <sup>-</sup>                   | Ionóforo cloro (canal del cloro).  |
| <sup>36</sup> Cl <sup>-</sup>         | Ión cloro marcado radioactivamente.  |
| CMC                                   | Carboximetilcelulosa.  |
| COMT                                  | Catecol-o-metiltransferasa.  |
| CONT                                  | Control (tratado con vehículo).  |
| DA                                    | Dopamina.  |
| DMCM                                  | Metil-6,7-dimetoxi-4-etil- $\beta$ -carbolina-3-carboxi-<br>late.              |
| DMI                                   | Desmetilimipramina, desipramina.   |
| FG 7142                               | N-Metil- $\beta$ -carbolina-3-carboxamida.                                     |
| GABA                                  | Acido gamma-aminobutírico.   |
| GABA <sub>A</sub>                     | Receptor tipo A para el GABA (agonista: muscimol;<br>antagonista, bicuculina). |
| GABA <sub>A</sub> /Bz/Cl <sup>-</sup> | Complejo receptor GABA <sub>A</sub> /receptor Bz/canal del<br>cloro.           |

GABA<sub>B</sub> Receptor tipo B para el GABA (agonista: baclofén; antagonista: "phaclofen").

[<sup>3</sup>H]FNT (<sup>3</sup>H-Flunitrazepam); flunitrazepam tritiado.

[<sup>3</sup>H]GABA GABA tritiado.

5-HIAA Acido 5-hidroxiindolacético.

HVA Acido homovalínico.

5-HT 5-hidroxitriptamina, serotonina.

IMAO Inhibidor de la monoaminoxidasa.

IMI Imipramina.

i.p. Intraperitoneal.

Kd Constante de afinidad.

LCR Líquido cefalorraquídeo.

MAO Monoaminoxidasa.

MHPG 5-hidroxi,3-metoxi-fenil-glicol.

MU Muscimol.

NA (NE) Noradrenalina.

ONEWAY Análisis de la varianza de un factor.

PIC Picrotoxina.

PRO Progabida.

REM Fase del sueño de "movimientos oculares rápidos" ("Rapid Eye Movement").

SNC Sistema nervioso central.

[<sup>32</sup>S]TBPS [<sup>32</sup>S]t-butilbiciclofosforotionato.

THIP 4,5,6,7-tetrahidrooxazol-(4,5-c)-piridin-3-ol.

VEH Tratamiento con vehículo.

VPA Valproato sódico.

## O.O. PRESENTACION.

"El factor realmente valioso es la intuición".

Albert Einstein

Hoy, no nos atreveríamos a suscribir incondicionalmente tal intuición de Einstein sobre la intuición, en relación a la investigación y al descubrimiento científicos. No obstante, y salvando todas las distancias, tampoco nos es posible explicar de otro modo el 'proceso' que dió origen a la idea primigenia del trabajo que presentamos.

Existía un sustrato de información general que nos enseñaba sobre la ubicuidad del sistema de neurotransmisión gabérgica y sobre las múltiples pero poco definidas relaciones entre fenómenos depresivos y de ansiedad -relacionada ésta con el sistema GABA según la bibliografía experimental-, tanto a nivel humano como de investigación animal. Un razonamiento tan divergente como científicamente ingenuo - y carente de parsimonia - nos llevó a formularnos únicamente una pregunta , ¿por qué no, por qué no podía existir una relación entre el GABA y los fenómenos depresivos?. La primera confirmación de la posible viabilidad de esta especie de 'serendipity' llegó en nuestro encuentro con el trabajo de Petty y Sherman (1981), quiénes aportaban los primeros datos experimentales indicativos de una relación entre trans-

misión gubérgica y depresión conductual en animales. Su guía, y especialmente la guía y modelaje flexibles de nuestros más directos maestros, Adolf Tobeña y Ramón Trullás, nos permitió operacionalizar en objetivos e hipótesis de trabajo lo que inicialmente era una idea ambigua.

Desde este momento ganarían relevancia aspectos quizás más ortodoxos del proceso investigador, como son por ejemplo el estudio de la bibliografía y la persistencia en la experimentación.

## I. PARTE TEORICA

## 1. LA DEPRESION HUMANA: NIVEL DE ANALISIS DESCRIPTIVO.

Desde una perspectiva fenomenológico-clínico-descriptiva, y de acuerdo con la versión revisada del DSM-III (DSM-III-R; American Psychiatric Association, 1987), los trastornos del humor o trastornos afectivos (entre los que se halla el síndrome depresivo) comparten como rasgo esencial la existencia de una alteración del humor no debida a ningún otro problema físico o psicológico. En el caso concreto de la depresión o "episodio depresivo mayor" las características principales son la tristeza persistente (humor deprimido), o la pérdida de interés o placer en la mayoría de actividades. Otros síntomas asociados incluyen la anorexia, pérdida de peso, insomnio o hipersomnia, retardo o agitación psicomotriz, pérdida de energía o fatiga, indecisión o disminución de la capacidad para concentrarse, pensamientos recurrentes de muerte y autoestima negativa. Al menos cuatro de estos síntomas asociados, junto al de tristeza persistente o pérdida de interés por las actividades cotidianas, se deben dar durante un período no inferior a dos semanas para que se diagnostique "episodio depresivo mayor".

Por otra parte, el DSM-III-R describe la "distimia" (neurosis depresiva, o depresión neurótica) como un trastorno crónico del humor en el que se halla tristeza (o irritabilidad), y algunos síntomas asociados como problemas de la ingesta (por exceso o por defecto), del sueño, fatiga, baja autoestima, concentración

pobre e incapacidad de tomar decisiones, así como sentimientos de desesperanza.

A consecuencia de la gran cantidad de combinaciones sintomatológicas posibles que pueden ser diagnosticadas como depresión, se da una enorme variabilidad cualitativa y cuantitativa del fenómeno depresivo. Ello dificulta su enmarcamiento, su definición precisa, y significa problemas adicionales por ejemplo cuando se trata de intentar modelar la patología depresiva humana con animales de laboratorio. No obstante, y esto parece venir apoyado por estudios multifactoriales y multicéntricos con pacientes depresivos (para una revisión ver Polaino-Lorente, 1985), prevalece la clasificación dicotómica de la depresión (si dejamos de lado el problema de la depresión bipolar), si bien en lugar de establecerse la diferencia en la etiología (endógena o psicógena) parece ser que los únicos factores que distinguen la distimia del episodio depresivo mayor son la duración y la gravedad del trastorno. El diagnóstico diferencial entre ambos desórdenes es particularmente difícil, y se enfatiza en que usualmente la "depresión mayor" consistirá en uno o varios "episodios depresivos mayores" que son distinguibles del funcionamiento normal del individuo, mientras que la "distimia" se caracteriza por ser un síndrome depresivo "moderado" ("mild depressive syndrome") que está presente durante varios años y cuyo trastorno de humor llega a ser indiferenciable del funcionamiento

usual de la persona (DSM-III-R, American Psychiatric Association, 1987).

El enfoque clínico-descriptivo, tan solo apuntado aquí, es el de más larga tradición pero no es la única vía de sistematización y estudio de los problemas depresivos. Otros niveles de análisis con pretensiones explicativas, y no tan meramente descriptivas, son, el nivel bioquímico, el nivel neurofisiológico, y el nivel comportamental o conductual. En torno a ellos se desarrollarán principalmente los próximos capítulos y el mismo proceso experimental de este trabajo.

## 2. LOS ASPECTOS BIOQUIMICOS DE LA DEPRESION.

Desde el punto de vista del paradigma llamado del "Puente farmacológico" se asume que los fármacos psicoactivos pueden influir sobre determinados estados emocionales y comportamientos. Se asume también que, averiguando los mecanismos por los que se producen tales efectos, se podrá obtener una explicación de como se desarrollan y se regulan los citados estados y conductas (ver Trullás, 1986; y Rusell, 1987). Una última asunción está implícita en el trabajo mismo con presuntos análogos animales de los fenómenos cuya explicación se pretende extrapolar a los humanos. Aunque, como tendremos ocasión de ver más adelante, tales análogos son necesarios y pueden llegar a poseer una razonable validez en función de diversos criterios (ver Russell, 1987).

Teniendo todo ello presente, es lógico el intenso esfuerzo que se viene realizando en la investigación del mecanismo de acción de los antidepresivos y en la proposición de hipótesis bioquímicas de la depresión a partir de los conocimientos sobre los efectos de aquellos tratamientos.

## 2.1. Las terapias antidepresivas.

### 2.1.1. Terapias farmacológicas: Los antidepresivos.

El iminodibenzilo se sintetizó y describió químicamente a mediados del siglo XIX, y hasta la década de 1940 no se investigaron todas sus características farmacológicas y se dispuso de un gran número de derivados para posibles usos como antihistamínicos, sedantes, analgésicos y antiparkinsonianos. Uno de estos productos fue la imipramina, que, tras las experiencias con animales, fue seleccionada por sus propiedades sedantes para realizar pruebas terapéuticas en humanos. Fue pues casualmente como se comprobó, en la década de 1950, que este compuesto derivado de las fenotiacinas no calmaba, a diferencia de aquéllas, la agitación de los pacientes psicóticos, mientras que parecía conferir importantes beneficios a los pacientes deprimidos. Poco más tarde se confirmó este hallazgo administrando imipramina a unos 50 pacientes que sufrían diversos tipos de depresión, llegándose a la conclusión de que esta sustancia era muy útil en la depresión endógena. En los años sucesivos, hasta hoy, se han acumulado gran cantidad de pruebas que confirman la efectividad de dicho fármaco y la exactitud de aquellas primeras apreciaciones.

Producto de otra casualidad empírica se descubría, en los años 1950, que la iproniazida (derivado de la isoniazida) producía estados de euforia y elevaba el ánimo de los pacientes a los

que se administraba el fármaco como terapia contra la tuberculosis. Se comprobó que esta sustancia era capaz de inhibir la enzima monoaminooxidasa (MAO) y que realmente presentaba propiedades antidepressivas (ver Goodman y col., 1982).

En la actualidad se ha incrementado considerablemente el volumen de compuestos antidepressivos, tanto tricíclicos (del tipo de la imipramina), como inhibidores de la MAO (IMAOs). Asimismo, se han sintetizado otras sustancias con capacidad antidepressiva contrastada que no se incluyen en tales categorías, como son los antidepressivos atípicos o heterogéneos.

Una clasificación actual de los fármacos antidepressivos sería :

**A) Antidepressivos tricíclicos.**

Fármacos de estructura tricíclica (tres anillos; Figura A) caracterizados por inhibir la recaptación de las monoaminas en las terminales nerviosas presinápticas. Algunos de los más empleados son, la imipramina, y sus derivados (clorimipramina y desipramina), la amitriptilina y su derivado nor-triptilina, y la maprotilina.

**B) Antidepressivos IMAO.**

Inhiben la acción de degradación del neurotransmisor que realiza el enzima monoaminooxidasa (MAO). Algunos ejemplos

son, la iproniazida, la tranilcipromina, la fenelzina la pargilina y la clorgilina (Figura A).

**C) Antidepresivos atípicos.**

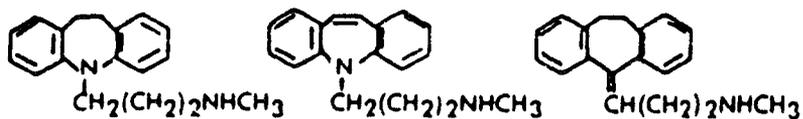
Se incluyen aquí los fármacos de estructura no tricíclica (ej: viloxacina y nomifensina), y aquellos cuya acción no afecta a la degradación ni a la recaptación de las monoaminas (ej: iprindol, mianserina).

**D) Antidepresivos de la nueva generación.**

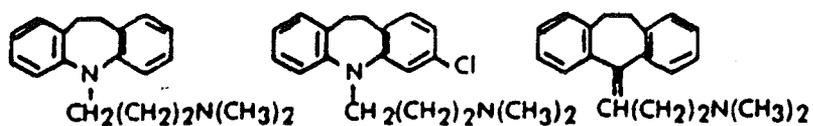
También llamados de la tercera generación. Mientras que la primera y segunda generación de antidepresivos fueron inicialmente producto de la casualidad empírica, los de la tercera (precursores, inhibidores selectivos de la recaptación de neurotransmisor) fueron desarrollados a partir de la investigación biológica de la depresión (ver Van Praag, 1983). Se incluirían en esta categoría los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina como la zimelidina y la fluvoxamina (Hall y col., 1982; Ottenvanger, 1987).

**E) Antidepresivos de acción primaria sobre sistemas de neurotransmisión no aminérgicos.**

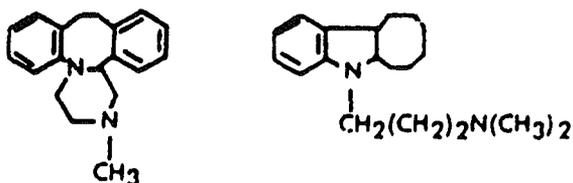
Queremos incluir en esta clasificación algunos fármacos de aparición más reciente, o bien que se han empezado a utilizar en el tratamiento de la depresión más tardíamente, y que no se caracterizan por afectar la recaptación ni la

ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS (Aminas secundarias)

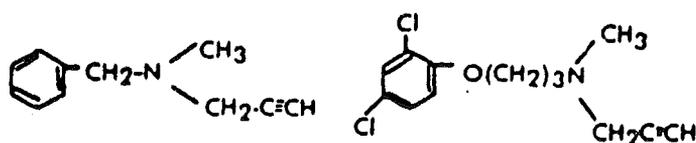
Desipramina      Protriptilina      Nortriptilina

ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS (Aminas terciarias)

Imipramina      Clomipramina      Amitriptilina

ANTIDEPRESIVOS ATIPICOS

Mianserina      Iprindol

INHIBIDORES DE LA MAO

Pargilina      Clorgilina

Figura A.- Estructura química de los antidepresivos más importantes.  
(Adaptada de A. Adell, 1986).

degradación de las aminas. Destacan los agonistas del receptor GABA progabida y fengabina (Lloyd y col., 1983; Lloyd y col., 1987; Scatton y col., 1987), así como el valproato sódico (Emrich y col., 1983; Emrich, 1986; Emrich y col., 1988) y la carbamazepina (Post y col., 1986).

### 2.1.2. Terapias no farmacológicas.

Aunque sólo hagamos una breve referencia a ellas, hay que destacar su importancia dado que la investigación de tales terapias en modelos animales y en clínica es relevante para el mejor conocimiento de la depresión y del mecanismo de acción de los tratamientos antidepresivos. Quizá la más clásica de estas técnicas terapéuticas sea el choque electroconvulsivo (CEC), que induce efectos bioquímicos similares a los antidepresivos tradicionales (tricíclicos, IMADs, atípicos) (Sulser, 1982; Lloyd y col., 1986), al tiempo que es efectivo en modelos animales de depresión (Porsolt y col., 1978; Katz, 1981). Por otra parte, cabe señalar la terapia por privación de sueño REM, también efectiva en análogos animales (Porsolt y col., 1978a), y que presenta efectos bioquímicos similares a los antidepresivos. Por último, se utilizan asimismo diversas psicoterapias entre las que destaca la terapia cognitiva por gozar de efectividad terapéutica contrastada (Blackburn y Bishop, 1983; Maldonado, 1984).

## 2.2. Teorías bioquímicas de la depresión y del modo de acción de los antidepresivos.

No existe aún, desde el punto de vista biológico, una teoría satisfactoria que sea capaz de explicar los diversos aspectos de la patología depresiva. No obstante, en las últimas décadas se ha acumulado una gran variedad de datos que sugieren la implicación de los sistemas monoaminérgicos cerebrales en dicha patología. Gran parte de aquéllos proviene del estudio de la acción de los fármacos antidepresivos.

En la actualidad parece registrarse un receso en la popularidad de las hipótesis monoaminérgicas, en favor de otras de aparición más reciente entre las que destaca la hipótesis GABAérgica de la depresión y del mecanismo de acción de los antidepresivos (ver más adelante).

### 2.2.1. Interacción de los antidepresivos con los sistemas de neurotransmisión y sus receptores: Efectos inmediatos.

La evolución de las hipótesis y teorías bioquímicas de la depresión va indisolublemente unida al estudio de la farmacología neuroquímica de los fármacos antidepresivos. La tarea de elaborar una teoría satisfactoria sobre las bases bioquímicas de aquel trastorno y de los efectos de los antidepresivos es compleja y

ardua, máxime cuando los lugares de acción de estas sustancias en las sinapsis del sistema nervioso central (SNC) son heterogéneos, y las consecuencias terapéuticas aparecen tras dos o tres semanas de su administración continuada. Todo ello deviene aún más complejo al considerar que acciones bastante comunes a los antidepresivos, como son las de inhibir la recaptación de NA o 5-HT, o la inhibición del metabolismo de las monoaminas, ocurren inmediatamente después de la instauración del tratamiento (administración aguda) y, por tanto, no parecen estar muy relacionadas con la actividad terapéutica del mismo.

Por todo lo anterior consideraremos dos tipos de efectos neuroquímicos de los antidepresivos, aquéllos que son inmediatos y aquéllos que aparecen a largo plazo (tras la administración crónica de las sustancias).

#### 2.2.1.1. Interacción con receptores histamínicos.

Una gran parte de antidepresivos se fijan a los receptores de la histamina  $H_1$  (Richelson y Nelson, 1984; ver también Costa y col., 1986). Con menor afinidad se ligan también a los receptores  $H_2$  (Maayani y col., 1982; Costa y col., 1986). Se da además la particularidad de que la potencia con que los antidepresivos se ligan al receptor  $H_1$  es en general del orden de mil veces mayor que su capacidad para inhibir la recaptación

monoaminérgica (efecto bastante común en los tricíclicos). A pesar de esta gran afinidad por los receptores  $H_1$ , el bloqueo de los mismos no parece tener relevancia en los efectos de la terapia farmacológica de la depresión con antidepresivos tricíclicos. De hecho, las sustancias antihistamínicas no alivian los síntomas depresivos. Todo parece indicar que los receptores  $H_1$  y  $H_2$  no median las acciones terapéuticas de los antidepresivos (ver Costa y col., 1986).

#### 2.2.1.2. Interacción con receptores muscarínicos.

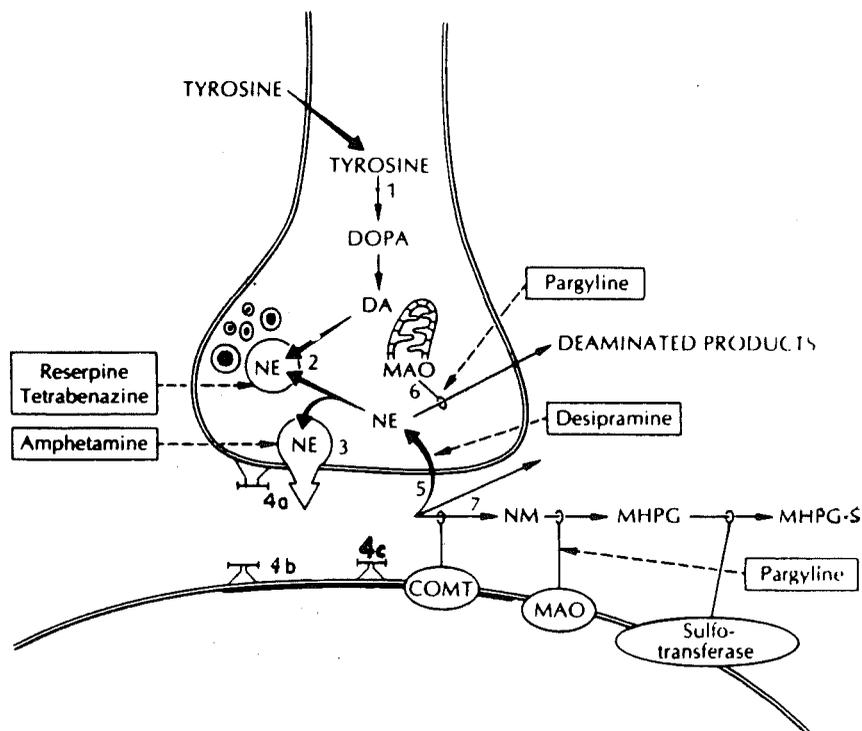
A dosis clínicas, algunos antidepresivos tricíclicos inhiben los receptores muscarínicos con tanta potencia como las drogas anticolinérgicas clásicas, pero no hay relación entre sus características antimuscarínicas y su potencia antidepresiva. Parece que algunos estudios indican un posible papel de los mecanismos colinérgicos en la génesis de los trastornos afectivos, pero lo cierto es que el efecto antimuscarínico de los antidepresivos no se corresponde con la evolución de los efectos terapéuticos. Tradicionalmente se ha relacionado la acción anticolinérgica con algunos de los efectos indeseables del tratamiento con estos fármacos (ver Costa y col., 1986; Badía y Sallés, 1988).

### 2.2.1.3. Interacción con receptores adrenérgicos alfa.

Diversos fármacos antidepresivos presentan acción antagonista de los receptores alfa<sub>1</sub> ( $\alpha_1$ ; ver Figura B) centrales (ej: la mianserina, que también inhibe los receptores  $\alpha_2$ ) (ver Badía y Sallés, 1988). Compuestos como la imipramina, la clorimipramina y la amitriptilina (llamadas también aminas terciarias), poseen mayor afinidad por los adrenoceptores  $\alpha_1$  y por el sistema de recaptación de la 5-HT que las aminas secundarias (como la desipramina, nortriptilina y maprotilina) (Tassin, 1986). No obstante, ninguna de estas acciones inmediatas se ha podido relacionar sistemáticamente con el efecto terapéutico de tales fármacos, dada la demora con que éste aparece (ver Costa y col., 1986).

### 2.2.1.4. Interacción con receptores específicos para los antidepresivos.

Mediante ensayos de fijación de los radioligandos [<sup>3</sup>H]desipramina, [<sup>3</sup>H]imipramina, [<sup>3</sup>H]nomifensina y [<sup>3</sup>H]mianserina se han identificado receptores (lugares de fijación específicos) para los antidepresivos homónimos (Raisman y col., 1979; Lee y Snyder, 1981; ver Badía y Sallés, 1988). Estos receptores se hallan asociados a los mecanismos de recaptación de la noradrenalina, la serotonina y la dopamina respectivamente en los tres primeros



- 1.- La noradrenalina y la dopamina (NE y DA en la figura) se sintetizan a partir del aminoácido tirosina (derivado principalmente de la dieta). El primer paso, catalizado por el enzima tirosina hidroxilasa, es la síntesis de 3,4-dihidroxifenilalanina (DOPA) a partir de la tirosina. Después, la DOPA se descarboxila (por la descarboxilasa de los aminoácidos aromáticos) dando lugar a la dopamina (DA). Entonces, en las neuronas noradrenérgicas, ocurre otra reacción catalizada por la dopamina  $\beta$ -hidroxilasa (DHB) que da lugar a la NE. Esta reacción se da ya dentro de las vesículas sinápticas; en las que la NE se almacena, y es liberada por exocitosis al espacio sináptico. La inactivación del neurotransmisor liberado se lleva a cabo por recaptación, siendo metabolizado intraneuronalmente por la MAO, o directamente en el espacio sináptico por la COMPT (catecol-o-metiltransferasa) y la MAO, dando lugar a MHPG (3-metoxi-4-hidroxifenilglicol) (ver pasos 6 y 7 de la figura).
- 2.- La reserpina y la tetrabenazina interfieren con el mecanismo de captación y almacenamiento de la NE produciendo una disminución en los niveles de ésta.
- 3.- La anfetamina causa un incremento en la liberación de NE.
- 4.- Receptores: a) Receptores  $\alpha_2$  presinápticos. b) Receptores  $\alpha_1$  postsinápticos. c) Receptores  $\beta$  postsinápticos.

casos; mientras que los lugares de acción de la mianserina probablemente se encuentran en las proximidades del receptor 5-HT<sub>2</sub> postsináptico, sobre el que ejercen un efecto modulador. Esto último viene sugerido por el hecho de que la destrucción de las fibras serotoninérgicas provoca un aumento en la densidad de receptores para la [<sup>3</sup>H]mianserina (ver Costa y col., 1986; Tassin, 1986). Asimismo, el tratamiento crónico con mianserina induce una desensibilización de los receptores 5-HT<sub>2</sub> (Barbaccia y col., 1983a).

Las aminas terciarias inhiben la fijación de [<sup>3</sup>H]imipramina de forma competitiva actuando sobre ese lugar de fijación, mientras que las aminas secundarias poseen menor afinidad por el receptor imipramínico e interaccionan preferentemente con el receptor para la [<sup>3</sup>H]desipramina (ver Costa y col., 1986).

En cualquier caso, el significado funcional, y eventualmente terapéutico, de estos lugares de acción de los antidepresivos no se ha establecido aún con claridad, si bien ya se ha progresado en la caracterización de algunas sustancias endógenas que podrían ligarse al receptor imipramínico y a través de él regular el proceso de recaptación de la serotonina (Barbaccia y col., 1983b; Rehavi y col., 1985; Langer y col., 1986).

-----  
5.- El antidepresivo tricíclico desipramina inhibe el mecanismo de recaptación.

6.- Monoaminooxidasa (MAO): Este enzima degrada la NE libre en la terminal. La pargilina es un antidepresivo que inhibe la MAO (IMAO).

(Adaptada de Cooper y col., 1986).

## 2.2.2. Efectos a largo plazo de las terapias antidepresivas.

### 2.2.2.1. Cambios en la sensibilidad de los receptores $\beta$ -adrenérgicos en SNC.

El uso de las técnicas de fijación de ligandos marcados radioactivamente ha permitido también determinar que la administración prolongada (2-3 semanas) de la mayoría de antidepresivos o de electrochoque produce una disminución de la densidad de receptores  $\beta$ -adrenérgicos corticales (Vetulani y Sulser, 1975; Deakin y col., 1981; Sulser, 1982; Stockmeier y Kellar, 1988; Dooley y col., 1986), así como un decremento en la respuesta del sistema adenilciclasa (enzima responsable de la formación del AMP cíclico) a la activación por noradrenalina (Sulser, 1982; ver Figura B).

Se ha llegado a proponer que la subsensibilidad del sistema generador de AMP cíclico, parcialmente explicable por la disminución en el número de receptores  $\beta$ -adrenérgicos, es el más probable mecanismo de acción de los antidepresivos (Sulser y col., 1978; Charney y col., 1981). Tal hipótesis viene avalada por el hecho de que la mayor parte de sustancias antidepresivas (incluidos los IMAOs) producen subsensibilidad adrenérgica y porque existe una correlación temporal entre la aparición de la misma y el inicio de la actividad terapéutica (Vetulani y Sulser, 1975; Charney y col., 1981).

La forma más parsimoniosa de explicar el fenómeno de la desensibilización de los adrenorreceptores  $\beta$ , tras el tratamiento crónico con antidepresivos, sería postular que como consecuencia inmediata de la administración de estos fármacos se produce un incremento de la noradrenalina disponible en el espacio intersináptico, y por tanto el receptor adrenérgico  $\beta$  es persistentemente ocupado por el neurotransmisor. Como resultado de ello, dicho receptor se desensibiliza, en este caso disminuyendo su densidad ( $B_{max}$ ) y la eficacia del sistema de producción de AMP cíclico, pero sin que se den variaciones en la afinidad ( $K_d$ ) del receptor (Sulser, 1982). Sin embargo, este mecanismo, no puede hacerse extensivo al iprindol y a la mianserina, dos antidepresivos que no inhiben la recaptación de NA pero desensibilizan igualmente el sistema de activación de la adenilciclase. Los trabajos con la zimelidina, un antidepresivo atípico, presentan resultados contradictorios que indican tanto disminución como ausencia de cambios en la densidad de adrenorreceptores  $\beta$  (Ross y col., 1981; Sulser, 1982) tras su administración repetida. Asimismo, existen bloqueadores de la recaptación de noradrenalina, como la nisoxetina, la cocaína o la clorpromazina, que tras un tratamiento prolongado, carecen de efectos sobre la eficacia del sistema  $\beta$ -adrenérgico en la producción de AMP cíclico (caso de la clorpromazina), o bien no alteran el número de receptores  $\beta$  (nisoxetina, cocaína) (Sulser, 1982; Badía y Sallés, 1988). Por otra parte, el tratamiento crónico con maprotilina, antidepresivo tricíclico inhibidor de la recaptación de NA, no

afecta la  $B_{max}$  (densidad) de los adrenoreceptores  $\beta$  ni tampoco desensibiliza el sistema de producción de AMP cíclico (Barbaccia y col., 1986).

El hecho de que, en animales con lesión de las vías serotoninérgicas, no se produzcan los mencionados cambios en el número de receptores  $\beta$  después de administrar antidepresivos repetidamente, indica que la serotonina es importante para el desarrollo de los fenómenos de subsensibilidad descritos (Janowsky y col., 1982; Barbaccia y col., 1983a; Costa y col., 1983; Nimgaonkar y col., 1985; Tassin, 1986). El porqué es esencial la integridad de los axones serotoninérgicos para que se produzca la subsensibilidad  $\beta$ -adrenérgica no ha sido aún convincentemente explicado, pero ha llevado a la propuesta de que existe una interrelación heteróloga (Tassin, 1986) entre las fibras serotoninérgicas y los receptores  $\beta$ . Ello explicaría, por ejemplo, que la imipramina (y otros antidepresivos) actúe directamente en las sinapsis 5-HT y modifique a su vez la sensibilidad del sistema  $\beta$ -adrenérgico trans-sinápticamente (interrelación heteróloga; Costa y col., 1986; Tassin, 1986). No obstante, compuestos como la mianserina y el iprindol, que ejercen su acción ligándose a receptores post-sinápticos específicos en sinapsis serotoninérgicas, no precisan de terminales 5-HT intactas para inducir subsensibilidad  $\beta$  (ver Costa y col., 1986). A este respecto, la maprotilina, que además de bloquear la recaptación de NA actúa a través del mismo receptor que la mianserina y el iprindol, no desensibiliza la ac-

tivación de la adenilciclase por la NA ni reduce el número de receptores  $\beta$  (Barbaccia y col., 1986; Costa y col., 1986). Pese a que la eficacia clínica de la maprotilina es incuestionable (para referencias ver Costa y col., 1986), como hemos dicho, no disminuye la función  $\beta$ -adrenérgica después de ser crónicamente administrada en ratas. De modo similar se comporta la fluoxetina, antidepresivo inhibidor selectivo de la recaptación de 5-HT, que tampoco subsensibiliza el citado sistema (Maggi y col., 1980; Sulser, 1982).

Por tanto, el efecto terapéutico antidepresivo puede no depender exclusivamente de los cambios en la sensibilidad del sistema NA-adenilciclase.

#### 2.2.2.2. Cambios en la sensibilidad de los receptores $\alpha_2$ -adrenérgicos en SNC.

Los adrenoceptores alfa<sub>2</sub> presinápticos parecen estar implicados en la regulación de la liberación de noradrenalina (Sulser, 1984). La estimulación de estos receptores desencadena un mecanismo de retroalimentación negativa que determina una reducción en la liberación de nuevo neurotransmisor. Por tanto, los adrenoceptores  $\alpha_2$  son un importante mecanismo en la autorregulación de la cantidad de NA en el espacio sináptico (Figura B).



La administración prolongada de antidepresivos provoca subsensibilidad funcional de los receptores  $\alpha_2$  presinápticos, tanto a nivel periférico (Crews y Smith, 1978) como a nivel de sistema nervioso central (Gorka y Zacny, 1981; Smith y col., 1981). No obstante, este efecto no se produce tras la administración aguda de los fármacos. Asimismo, en humanos se ha observado una disminución de las respuestas fisiológicas a la clonidina (que se liga y actúa a través de los adrenoceptores  $\alpha_2$ ) después del tratamiento crónico con antidepresivos (Charney y col., 1983). La validez de esta interacción con los receptores alfa $_2$  en relación al problema de la depresión y de la acción antidepresiva deviene reforzada por la observación de que la  $B_{max}$  de la fijación específica de [ $^3H$ ]clonidina en plaquetas se encuentra disminuida en pacientes deprimidos. Además, la administración repetida de choque electroconvulsivo, que carece de los problemas farmacocinéticos relacionados con la administración de fármacos, desensibiliza también los adrenoceptores  $\alpha_2$ , tanto en pacientes deprimidos (ver Costa y col., 1986) como en animales (Vetulani, 1982; Vetulani, 1984).

En otros estudios, no se ha podido comprobar que antidepresivos como la nisoxetina, el iprindol o la mianserina (administrados crónicamente) reduzcan los efectos de la clonidina sobre los niveles cerebrales de MOPEG-SO $_4$  (3-metoxi-4-hidroxi-fenilglicol sulfato; metabolito de la NA) (Sugrue, 1980; Sugrue, 1981). Ello indica que no se dió subsensibilidad  $\alpha_2$  tras tales

tratamientos, y en consecuencia, el dato constituye una anomalía para la hipótesis de que tal fenómeno sea el mecanismo de acción común de los antidepresivos.

Por otra parte, estudios más recientes han puesto de manifiesto que la reducción de la densidad de adrenoceptores  $\beta$  cerebrales tras el tratamiento antidepresivo podría ser secundaria a los cambios en la sensibilidad de los adrenoceptores  $\alpha_2$ . Así lo indica la aceleración registrada en el proceso de desensibilización de los receptores  $\beta$  cuando se administran yohimbina o dihidroergotamina (antagonistas de los receptores  $\alpha_2$ ) junto a un antidepresivo tricíclico (ver Badía y Sallés, 1988). Esto demuestra una conexión entre los cambios en ambos tipos de adrenoceptores, pero aún no son concluyentes los datos sobre la validez de la hipótesis que relaciona los alfa $_2$  con la depresión y con los efectos de la terapia antidepresiva.

#### 2.2.2.3. Cambios en la sensibilidad de los receptores $\alpha_1$ -adrenérgicos centrales.

Diversos trabajos bioquímicos, electrofisiológicos y conductuales indican un incremento en la función de los receptores  $\alpha_1$  como consecuencia de la administración crónica de fármacos antidepresivos. Así, se ha demostrado un aumento de las respuestas electrofisiológicas del núcleo geniculado lateral mediadas por

tales adrenoceptores (Menkes y Aghajanian, 1981). De igual modo, existen datos comportamentales, dando mayor soporte a los mencionados, que informan de un incremento en la función del receptor  $\alpha_1$  tras el tratamiento prolongado con desipramina (Plaznik y col., 1984). Después de un tratamiento similar con diversos tipos de antidepresivos o con choque electroconvulsivo se ha podido comprobar el mismo efecto estimulador de la función alfa<sub>1</sub> (Maj y col., 1984; Vetulani y col., 1984a; Maj y col., 1985). Vetulani y col. (1984b) incluso han formulado una hipótesis sobre el mecanismo de acción de los antidepresivos que pretende integrar la información existente sobre los efectos del tratamiento prolongado con tales fármacos a nivel de los adrenoceptores  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  y  $\beta$  (hipótesis de la "alpha up-beta down adrenergic regulation"; Vetulani y col., 1984b). La hipótesis postula que el efecto final y global de las terapias antidepresivas es la facilitación de la neurotransmisión (Tabla A). No obstante, aún permanece sin explicarse de forma definitiva el motivo de todos esos cambios en los diversos receptores adrenérgicos, ni cuál es su función en relación al efecto clínico de las terapias antidepresivas. La posibilidad de que no sean más que un epifenómeno no ha podido ser todavía descartada (Vetulani y col., 1984b). Cabe señalar también la discrepancia que representan los efectos de antidepresivos que inhiben selectivamente la recaptación de 5-HT, como el citalopram, la fluoxetina y la fluvoxamina. Estos compuestos no incrementan la función de los adrenoceptores  $\alpha_1$  (Maj, 1984).

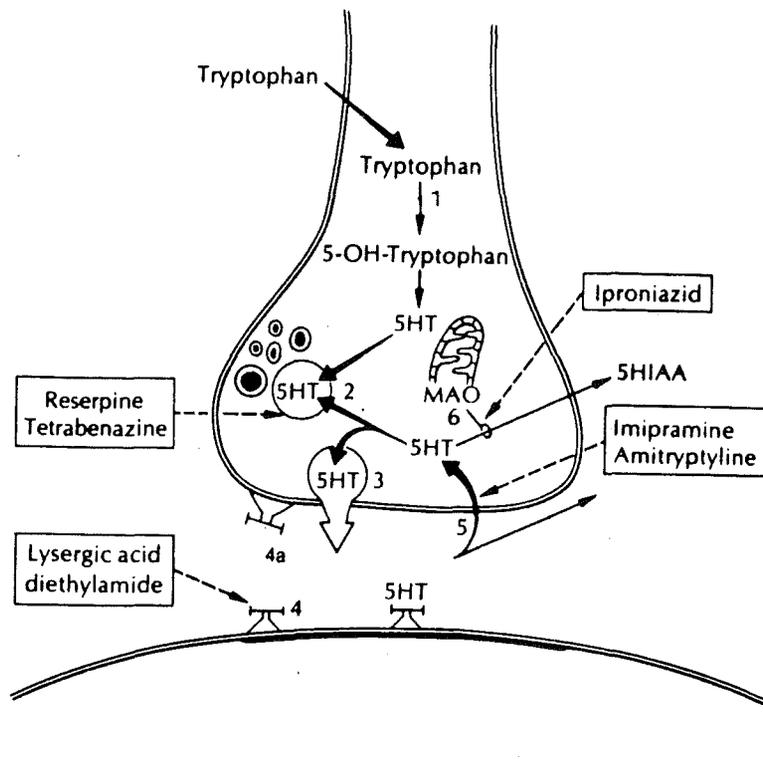
| Receptor   | Función                                  | Cambio | Modificación de la función adrenérgica |
|------------|--|--------|--|
| $\alpha_1$ | -Excitación postsináptica.               | ↑      | -Facilitación de la excitación.        |
|            | -Inhibición de actividad de neuronas NA. |        | -Incremento de la actividad neuronal.  |
| $\alpha_2$ | -Inhibición de la liberación de NA.      | ↓      | -Incremento de liberación de NA.       |
|            | -Inhibición post-sináptica.              |        | -Depresión de la inhibición.           |
| $\beta$    | -Sin funciones de regulación.            | ↓ *    | -Negligible (homeostasis mantenida).   |

**Tabla A.** - Cambios en adrenoceptores inducidos por los antidepresivos, y sus consecuencias sobre el funcionalismo adrenérgico.

\* Ajuste al excedente de noradrenalina (NA).  
(Adaptada de Vetulani y col., 1984c).

#### 2.2.2.4. Cambios en la transmisión serotoninérgica central.

Los estudios realizados sobre la influencia de los diversos tratamientos con antidepresivos a nivel de los receptores serotoninérgicos centrales no ofrecen una visión homogénea del efecto de tales terapias en la función de este sistema neurotransmisor. Diferentes antidepresivos reducen, tras su administración prolongada, la densidad de receptores 5-HT<sub>2</sub> (Figura C) en cerebro de rata, como refleja el decremento que inducen en la fijación de [<sup>3</sup>H]espiroperidol (ligando específico para aquellos receptores) (Peroutka y Snyder, 1980; Vetulani, 1982; Kellar y col., 1985). No obstante, la maprotilina no presenta tal acción (Costa y col., 1986). Lo mismo cabe decir del CEC, que no sólo no reduce, sino que aumenta la densidad de receptores 5-HT<sub>2</sub> (Vetulani, 1982; Kellar y col., 1985). Una acción similar presenta también la levomepromazina, un antidepresivo-neuroléptico, que tras administración crónica incrementa la densidad y afinidad de los receptores 5-HT<sub>2</sub>, así como la respuesta de "sacudidas de cabeza" ("head-twitch" response) mediada por aquéllos en la rata (Vetulani, 1982). En general, cuando se realizan medidas conductuales para determinar la sensibilidad de los receptores 5-HT cerebrales, los resultados sobre los efectos de los antidepresivos son dispares.



1.- La serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-HT) se sintetiza a partir del aminoácido triptófano. La primera reacción, catalizada por el enzima triptófano hidroxilasa, da lugar a 5-hidroxitriptófano (5-OH-tryptophan; 5-HTP). Del 5-HTP se pasa a la 5-HT en reacción catalizada por la descarboxilasa de los ácidos aromáticos (más el fosfato piridoxal como cofactor). Una parte de la 5-HT es almacenada en vesículas (fracción de reserva), liberándose prioritariamente la 5-HT sintetizada y que aún se halla en el citoplasma. La mayor parte de 5-HT es recaptada y degradada a ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) mediante la enzima monoaminoxidasa (MAO).

2.- La reserpina y la tetrabenazina interfieren en la captación y almacenamiento de la 5-HT, causando marcadas disminuciones de los niveles del neurotransmisor.

4a.- Autoreceptores: Posiblemente un subtipo de los receptores 5-HT<sub>1</sub>.

4.- Receptor postsináptico, 5-HT<sub>2</sub>. El ácido lisérgico es también agonista de los receptores 5-HT<sub>1</sub>.

5.- El mecanismo de recaptación es inhibido por tricíclicos como la imipramina o la amitriptilina.

6.- La degradación de la 5-HT por la MAO puede ser inhibida por la iproniazida o la clorgilina (IMADs).

(Adaptada de Cooper y col. 1986).

Otro aspecto a considerar es la acción que tales tratamientos ejercen sobre el mecanismo de recaptación de la 5-HT. Como anteriormente mencionamos, dicho mecanismo es interferido, de manera inmediata, por bastantes antidepresivos, pero no así por los atípicos. La administración diaria de antidepresivos tricíclicos durante dos o tres semanas tiene como consecuencia un fenómeno bifásico en la recaptación de 5-HT. En ensayos "in vitro" o tras una sola inyección, tales fármacos inhiben la recaptación del neurotransmisor; pero tras inyecciones diarias durante más de una semana reducen la Bmax (densidad) de los lugares de fijación de la [<sup>3</sup>H]imipramina e incrementan la recaptación de 5-HT (Barbaccia y col., 1983b). Todo parece sugerir que la inhibición de la recaptación de 5-HT es un efecto inmediato de la imipramina y determinados antidepresivos, pero que el estudio de las acciones a largo plazo de estas sustancias puede ser más relevante para elucidar los aspectos bioquímicos de los trastornos afectivos, concretamente de la depresión. En este sentido, la posible existencia y descubrimiento de alguna o varias sustancias endógenas que actúen a través del receptor imipramínico (o de los otros receptores para los antidepresivos; ver apartado 2.2.1.4.) podría ser de gran importancia en la investigación sobre el trastorno depresivo. Varios laboratorios han descrito la existencia, en cerebro (Barbaccia y col., 1983b) y en plasma (ver Langer y col., 1986), de un ligando endógeno que desplaza la [<sup>3</sup>H]imipramina de su receptor e inhibe la recaptación de 5-HT (Langer y col., 1984, citado en Langer y col., 1986). Así, a modo de hipó-

tesis de trabajo, se ha propuesto que el estado depresivo podría ser consecuencia de un exceso del presunto ligando endógeno, y por tanto un exceso de inhibición en el mecanismo de recaptación de la 5-HT. Los antidepresivos típicos (tricíclicos preferentemente) serían beneficiosos por su efecto de disminuir la densidad de receptores imipramínicos (Costa y col., 1986).

#### 2.2.2.5. Cambios en la sensibilidad de los receptores GABA<sub>A</sub> y del complejo receptor GABA<sub>A</sub>/Bz/ionóforo cloro.

El GABA (ácido gamma-aminobutírico) es un aminoácido con función de neurotransmisor inhibitor y una de las sustancias transmisoras más abundantes en el cerebro. Está presente en un 25-40 % de las sinapsis cerebrales. Las neuronas GABAérgicas se encuentran en todas las áreas del SNC y poseen una importante función reguladora de otros sistemas neurotransmisores. Dada esta característica de sustancia moduladora de otros sistemas neuronales, el estudio de la función GABAérgica en relación a las terapias antidepresivas y a la depresión misma (ver más adelante) puede ser especialmente interesante, habida cuenta de que los efectos de los tratamientos antidepresivos en los sistemas de neurotransmisión hasta aquí revisados no parecen ser suficientemente homogéneos ni consistentes.

Los primeros trabajos que tomaron en consideración el efecto de las terapias antidepresivas sobre la neurotransmisión GABAérgica (a nivel de los diversos receptores que de ella forman parte) datan de fechas recientes. Entre los datos positivos más preliminares figuran los de Deakin y col. en 1981, quienes hallaron que el choque electroconvulsivo (CEC) administrado repetidamente producía una disminución significativa en el número de receptores benzodiazepínicos en corteza cerebral de rata. Sin embargo, no pudo observarse, pese a mantenerse la tendencia de los datos, diferencia significativa alguna en un segundo grupo de animales con el que se repitió el experimento (Deakin y col., 1981). Con anterioridad a este estudio, Green y col. (1978, citado en Green, 1986) habían constatado una disminución en el recambio de GABA paralela a un aumento de niveles del mismo en cerebro, después de la aplicación repetida de electrochoque. Sin embargo, Olpe y Schellenberg (1980) no encontraron que la administración prolongada de antidepresivos alterara la sensibilidad de los receptores GABA corticales. La aparición de los primeros resultados homogéneos se haría esperar hasta 1984, cuando un grupo de investigadores (Lloyd y Pilc, 1984) obtuvo un consistente aumento en la densidad de receptores GABA<sub>A</sub> tras la administración crónica (6-18 días) de una amplia gama de antidepresivos (incluidos los agonistas GABAérgicos progabida y fengabina) o de CEC en la rata (Lloyd y col., 1985; Lloyd y col., 1986; Lloyd y Pichat, 1986; Pilc y Lloyd, 1984). Destaca de este resultado el hecho de que el efecto neuroquímico citado

correlaciona con el curso de la actividad terapéutica de los tratamientos antidepresivos. Asimismo, las dosis usadas dan lugar a concentraciones cerebrales de los fármacos que son similares a las terapéuticas, además de que el aumento del número de receptores  $GABA_{ER}$  parece ser una consecuencia común a todos los antidepresivos, sean inhibidores de la recaptación de noradrenalina (desipramina, maprotilina) o de la 5-HT (zimelidina, fluoxetina), inhibidores de la recaptación de dopamina (nomifensina), inhibidores de la MAO (pargilina), o atípicos como el iprindol, la mianserina y la trazodona (Lloyd y col., 1985; ver Lloyd y Pichat, 1986).

Como ya hemos señalado, el incremento de los receptores  $GABA_{ER}$  es una consecuencia del tratamiento crónico con antidepresivos, que no se produce tras la administración aguda de los mismos (Lloyd y col., 1985). Por otra parte, las características químicas y los tan dispares mecanismos (inmediatos) de acción, de los fármacos utilizados por estos autores hacen muy poco probable la hipótesis de que el aumento en la densidad de aquellos receptores sea un efecto secundario a una acción primaria en los sistemas aminérgicos cerebrales (Lloyd y col., 1985). Una indicación de que la noradrenalina o la 5-HT presinápticas no son esenciales para la obtención de los efectos comentados proviene de la imposibilidad de prevenir el incremento en la densidad de receptores  $GABA_{ER}$  (tras tratamiento antidepresivo crónico) aún habiendo sido destruidas las vías noradrenérgicas con

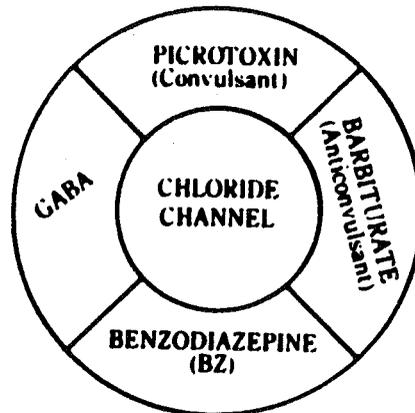
DSP-4 o las serotoninérgicas con 5,7-dihidroxitriptamina (ver Lloyd y col., 1985). Parece por tanto poco plausible pensar que los receptores GABA<sub>B</sub> que se hallan situados en las terminales nerviosas noradrenérgicas (Karbon y col., 1983) estén involucrados en el fenómeno comentado. Partiendo de los datos comentados hasta aquí, Bartholini y col. (1985a; Lloyd y Pichat, 1986) han formulado una nueva hipótesis bioquímica sobre el mecanismo de acción de los antidepresivos basada en la implicación de los receptores GABA<sub>B</sub> (como mecanismo común) y en la altamente probable interacción de tales receptores con los  $\beta$ -adrenérgicos (Karbon y col., 1983; Karbon y col., 1984; ver Lloyd y Pichat, 1986).

En los dos últimos años, diversos resultados obtenidos a partir de medidas funcionales de la actividad GABA<sub>B</sub> se han sumado al cuerpo de investigación que da soporte a la hipótesis de Bartholini y col. (1985a). Cabe destacar dos trabajos de Gray y colaboradores (1987; Gray y Green, 1988) que muestran un aumento en la hipotermia provocada por baclofén (agonista selectivo de los receptores GABA<sub>B</sub>) y en la inhibición de la 5-HT producida por el mismo, tras la administración crónica (pero no de la aguda) de antidepresivos o CEC. Asimismo, Suzdak y Gianutsos (1986) replicaron los trabajos de Lloyd y col. (1985) al obtener también un aumento del número de receptores GABA<sub>B</sub> en corteza cerebral de ratones crónicamente tratados con imipramina.

No obstante, existen también algunos datos recientes que representan discrepancias para la hipótesis que nos ocupa. Por ejemplo, Borsini y col. (1986b; 1988a) no encontraron que el tratamiento repetido (18 días) con desipramina modificase los efectos hipotérmicos y antinociceptivos del baclofén. Tales datos sugieren que la administración crónica del antidepresivo no dió lugar a variaciones en la sensibilidad de los receptores GABA<sub>A</sub>, contrariamente a lo que señalaban Gray y col. (1987; Gray y Green, 1988). En línea con los mencionados trabajos de Borsini y colaboradores se hallan los resultados de que informan Cross y Horton (1987; 1988). Estos autores no obtuvieron incremento alguno en los receptores GABA<sub>A</sub> corticales (ya fuera en corteza cerebral íntegra o en corteza frontal) de ratas a las que se administró desipramina o zimelidina de forma prolongada. La divergencia de estos resultados respecto a los de Lloyd y colaboradores no parece debida a diferencias de procedimiento entre ambos trabajos, puesto que éstas fueron adecuadamente controladas en el estudio de Cross y Horton (1988). Así pues, Cross y Horton (1987; 1988) concluyen que sus datos, al igual que los de Borsini y col. (1986b; 1988a), sugieren que la influencia de los tratamientos antidepresivos a nivel de este subtipo de receptores GABA puede no ser tan consistente y homogénea como se pensó a partir de los primeros trabajos (Lloyd y Pilc, 1984; Lloyd y col., 1985).

Esto nos da pie a pasar al análisis de los estudios que han enfatizado en la relación entre las terapias antidepresivas y el complejo receptor  $GABA_A$ /receptor benzodiazepínico/canal del cloro ( $GABA_A/Bz/Cl^-$ ; Figura D). En los dos trabajos anteriormente citados, Borsini y col. (1986b; 1988a) también ponen de relieve que la administración repetida de desipramina reduce el efecto antinociceptivo del THIP [4,5,6,7-tetrahidroisooxazol-(4,5-C)-piridín-3-ol; agonista del receptor  $GABA_A$ ] al igual que su acción hipotérmica en la rata. Estos resultados tienden a indicar una disminución en la sensibilidad de los receptores  $GABA_A$ , y tienen precedentes bioquímicos que los apoyan. Así, por ejemplo, se verificó que el incremento que del número de dichos receptores (en corteza y en hipocampo de ratón) produce la reserpina, se previene mediante la inyección crónica de imipramina (Suzdak y Gianutsos, 1985a). Por otra parte, en ratones normales (no tratados con reserpina) la inyección repetida (2 semanas) de imipramina o nomifensina reduce la densidad ( $B_{max}$ ) de receptores  $GABA_A$  de alta y de baja afinidad en corteza cerebral e hipocampo, sin afectar la constante de afinidad ( $K_d$ ) de tales lugares de fijación (Suzdak y Gianutsos, 1985b). En coherencia con estos datos, otro elemento del complejo  $GABA_A/Bz/Cl^-$ , el receptor Bz, es afectado por la administración crónica de antidepresivos, de tal modo que éstos (desipramina, bupropion, zimelidina) inducen un decremento en la  $B_{max}$  para el [ $^3H$ ]Flunitrazepam (ligando del receptor Bz) en cerebro de rata (Suranyi-Cadotte y col., 1985). Asimismo, un efecto similar ha sido obtenido con la maprotilina,

COMPLEJO GABA<sub>A</sub> / BZ / IONOFORO CLORO



| RECEPTOR GABA | RECEPTOR BZ             | RECEPTOR<br>PICROTOXINICO | RECEPTOR<br>BARBITURICO |
|---------------|-------------------------|---------------------------|-------------------------|
| GABA          | Agonistas Bz            | Picrotoxina               | Barbitúricos            |
| Muscimol      | Antagonistas Bz         | TBPS                      | (+) Etomidato           |
| Bicucullina   | $\beta$ -Carbolinas (?) | Ro5-3663                  |                         |
|               |                         |                           | Valproato (?)           |
|               |                         |                           | Etanol (?)              |

Figura D.-Posibles lugares de acción de algunos fármacos en el complejo GABA/Bz/ionóforo cloro. (Adaptada de Ticku y col. 1988).

aunque utilizando una metodología ligeramente distinta (Barbaccia y col., 1986) en el ensayo de fijación de [<sup>3</sup>H]Flunitrazepam. La inyección crónica de maprotilina disminuyó también la fijación de [<sup>3</sup>H]β-CEE (ligando del receptor β-carbolínico, también parte del complejo GABA<sub>A</sub>/Bz/Cl<sup>-</sup>) en hipocampo (Barbaccia y col., 1986).

## 2.3. Una síntesis sobre las principales hipótesis bioquímicas de la depresión.

### 2.3.1. Hipótesis catecolaminérgica e indolaminérgica de la depresión.

Se propusieron inicialmente dos hipótesis independientes que implicaban la noradrenalina (NA; Schildkraut, 1965, citado en Schildkraut, 1982) o la serotonina (5-HT; Van Praag, 1983) en la patogenia de la depresión, aunque paulatinamente se ha observado una tendencia a integrar ambas y a reconocer su probable complementariedad. En síntesis, las hipótesis noradrenérgica e indolaminérgica clásicas postulaban la existencia de una insuficiencia de disponibilidad de NA o 5-HT en el cerebro de los individuos deprimidos (probablemente como consecuencia de la hipersensibilidad de los receptores monoamínicos postsinápticos). Las principales estrategias de investigación de que se han nutrido estas hipótesis fueron (ver Van Praag, 1983):

1. La valoración de índices periféricos de metabolismo de las mencionadas monoaminas.
2. Estudios " post-mortem" en cerebros de suicidas y de pacientes depresivos fallecidos de modo natural.
3. Estudios de metabolitos de las monoaminas en el líquido cefalorraquídeo (LCR).
4. Análisis de los efectos farmacológicos sobre el metabolismo

y actividad central de las monoaminas en enfermos depresivos.

5. Investigaciones sobre el sistema endocrino, puesto que la liberación de hormonas en la hipófisis se halla parcialmente regulada por sistemas monoaminérgicos a través de los factores hipotalámicos liberadores e inhibidores de la secreción hipofisaria. Así, las alteraciones en la liberación de estas hormonas pueden ser indicativas de desórdenes monoaminérgicos.

A continuación hemos intentado resumir (de forma obviamente no exhaustiva) algunas de las principales conclusiones que se pueden extraer de las investigaciones sobre la hipótesis noradrenérgica (ver Schildkraut, 1982; Pazos, 1988; y, Siever, 1987):

- La mayoría de los estudios realizados durante la pasada década tienden a indicar una excreción urinaria de MHPG (3-metoxi-4-hidroxifenilglicol; metabolito de la NA) disminuida en pacientes depresivos, particularmente con trastorno bipolar. No obstante, en pacientes con depresión unipolar también se ha descrito un fenómeno similar, tendiendo a normalizarse los niveles cuando se alcanza la recuperación clínica (Schildkraut, 1982; Siever, 1987). Si bien no está del todo clara la validez y fiabilidad de las medidas de MHPG urinario, puesto que son sensibles a factores como el estrés y el ejercicio físico, parece, aún así, acumularse creciente evidencia de que en la manía y en ciertas formas

de depresión unipolar la actividad noradrenérgica presináptica puede estar incrementada (ver Siever, 1987).

- Las mediciones de MHPG plasmático sugieren una variabilidad mayor en los depresivos, con valores promedio más elevados en pacientes maniacos o depresivos unipolares, y valores inferiores en individuos con trastorno afectivo bipolar.
- Aunque la mayoría de estudios no han hallado diferencias en MHPG del LCR entre pacientes deprimidos y controles, en algunas poblaciones de enfermos depresivos se han encontrado niveles reducidos del metabolito (ver Siever, 1987; Davis y col., 1988). Otro tanto cabe decir de los estudios sobre niveles de HVA (principal metabolito de la dopamina) en el LCR de pacientes depresivos, disminuidos en algunos destacables trabajos (Davis y col., 1988), pero no así en otros (ver Schildkraut, 1982).
- Por otra parte, no se han descrito, en general, diferencias en niveles de MHPG cerebrales (estudios "post mortem") entre controles y pacientes depresivos o suicidas (Davis y col., 1981).
- Los intentos de delimitar bioquímicamente subgrupos de pacientes depresivos, en función del MHPG bajo y 5-HIAA normal (5-hidroxiindolacético; metabolito de la 5-HT) o de MHPG

normal y 5-HIAA bajo, no han sido fructíferos hasta el momento (Davis y col., 1988).

- El eje Hipotalámico-Pituitario-Adrenal (HPA) parece hallarse defectuosamente inhibido por el sistema noradrenérgico en individuos depresivos, de tal modo que se sugiere el predominio de influencias adrenérgicas excitatorias, más que inhibitorias, sobre la secreción de cortisol.
  
- En síntesis, la información disponible no indica incrementos o decrementos uniformes de (norepinefrina o) metabolitos catecolamínicos en fluidos biológicos. Parece, sin embargo, existir una cierta consistencia en cuanto a que algunas formas de depresión unipolar (ambiguas por el momento) y la manía se hallen asociadas a un aumento de liberación/metabolismo noradrenérgico (Schildkraut, 1978a; Siever, 1987).

Parece, a modo de sugerencia, que la heterogeneidad clínica de los trastornos depresivos podría estar relacionada con diferencias en el metabolismo de las catecolaminas (Schildkraut, 1982), mientras que por otra parte, el comportamiento "estado-dependiente" de las concentraciones de metabolitos aboga por la hipótesis de que la incrementada variabilidad que de los mismos se halla en la depresión pueda representar una inadecuación de los mecanismos amortiguadores del sistema NA, esto es, una disregulación noradrenérgica (Siever y Davis, 1985; Siever, 1987).

En lo que se refiere al estado de la investigación sobre la hipótesis indolaminica clásica:

- En un subgrupo, que constituye aproximadamente el 45% de pacientes depresivos, se ha observado que la acumulación de 5-HIAA inducida por probenecid (parámetro considerado como indicativo del metabolismo central de 5-HT) se presenta disminuida respecto a los controles (Van Praag, 1983). No obstante, la utilidad de esta técnica está actualmente en revisión, lo que invita a ser cautos con sus resultados (ver Meltzer y Lowy, 1987).
  
- Un resultado bastante contrastado es la correlación entre bajos niveles de 5-HIAA en LCR y conducta suicida (ver Murphy y col., 1982; y, Pazos, 1988).
  
- Los estudios sobre las concentraciones basales de 5-HIAA en LCR son menos concluyentes, en parte porque aún no se ha dilucidado con precisión el origen del 5-HIAA existente en el LCR lumbar. Si se obvia por un momento esta discusión, se obtiene que la mayor parte de trabajos han señalado concentraciones de 5-HIAA menores en el LCR de pacientes depresivos, con un promedio de disminución del 33% (Murphy y col., 1982).
  
- La información obtenida a partir de estudios endocrinos no permite ir más allá de la sugerencia de que los pacientes

teración del metabolismo cerebral de las monoaminas en los diferentes estudios. b) La evidencia de que existen sustancias que inhiben la recaptación de monoaminas en el SNC, y por tanto aumentan su disponibilidad (p. ej. la cocaína), y carecen de capacidad antidepressiva. c) La existencia de fármacos antidepressivos que no inhiben la recaptación aminérgica (p. ej. iprindol, mianserina, bupropion). d) Y, lo más relevante, el desfase entre la acción bioquímica de los antidepressivos incrementando la disponibilidad de aminas de forma inmediata, mientras que el efecto terapéutico no aparece hasta después de varias semanas de tratamiento.

En este contexto, se observó que diversos tipos de tratamiento antidepressivo originaban una disminución en la capacidad de activación de la adenilciclase de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos postsinápticos (Figura B), así como un descenso en el número de los mismos. Esto es, se desarrollaba hiposensibilidad del adrenoceptor  $\beta$ , y ocurría tras tratamientos antidepressivos crónicos, pero no si eran administrados de forma aguda. Por tanto, tal efecto coincidía con el inicio de la mejoría clínica generada por el tratamiento. A raíz de estos hechos, Sulser y col. (1978) propusieron la hipótesis de la subsensibilidad de los receptores, postulando que en la depresión existiría supersensibilidad en los receptores  $\beta$ -adrenérgicos, y que el efecto de los antidepressivos estribaría en inducir subsensibilidad en tales receptores, dado que dichos fármacos prolongarían la interacción de las moléculas

de neurotransmisor con sus lugares de acción (ver 2.2.2.1.). De forma paralela a estos hallazgos, se observó también una reducción del número de receptores 5-HT<sub>2</sub> centrales (Figura C) tras la administración crónica de antidepresivos (Peroutka y Snyder, 1980), mientras que la ausencia de hiposensibilidad  $\beta$ -adrenérgica cuando se destruían previamente las vías serotoninérgicas puso de relieve la interrelación entre ambos sistemas (Janowsky y col., 1982). En congruencia con lo anterior, se propuso que la hipersensibilidad  $\beta$ -adrenérgica y de receptores 5-HT<sub>2</sub> centrales podría ser una alteración primaria en la depresión (Charney y col., 1981). Corroborar esta hipótesis comporta demostrar la existencia de alteraciones de los receptores cerebrales en personas depresivas (aunque también pueden ser útiles los modelos animales), para lo que, probablemente, serán de gran utilidad las recientes técnicas de tomografía de emisión de positrones (PET-escáner), por su carácter no invasivo.

Pero, no únicamente se subsensibilizan los receptores  $\beta$  y los 5-HT, pues también los  $\alpha_2$ -adrenoceptores (Figura B), receptores presinápticos que ejercen un efecto de "feedback" negativo sobre la liberación de NA al espacio sináptico, se hiposensibilizan tras la administración prolongada de antidepresivos (García Sevilla y col., 1981; Smith y col., 1981). La hipótesis de una posible suspersensibilidad de estos receptores en pacientes depresivos se ha evaluado utilizando las plaquetas humanas como modelo indirecto de los cambios en SNC. Entre otras

características similares a las neuronas, las plaquetas poseen receptores  $\alpha$ -adrenérgicos que son fisiológicamente funcionales. Si bien no son homogéneos completamente, los resultados indican (ver García Sevilla y col., 1981; Charney y col., 1981; Pazos, 1988):

- a) Densidad de receptores  $\alpha_2$  plaquetares aumentada en pacientes depresivos.
- b) Normalización del número de estos receptores tras la administración de tratamiento antidepresivo efectivo.

Aunque la hipótesis de la subsensibilidad es consistente con una amplia gama de resultados, tanto clínicos como procedentes de investigación con animales, se halla también en contradicción con bastantes observaciones. El desacuerdo proviene esencialmente de la asunción de que los tratamientos antidepresivos crónicos (así como el estrés crónico) dan lugar a una reducción en la función post-sináptica noradrenérgica (no confundir ésta con la reducción del número de receptores  $\beta$  y de la respuesta del AMPc). Contrariamente, gran cantidad de datos indican que en los tratamientos que antagonizan la depresión, esta consecuencia se asocia a un incremento de la "función" noradrenérgica central, cosa que se ha puesto claramente de manifiesto en órganos periféricos (corazón, tejido adiposo, glándulas salivares) donde la reducción de la respuesta del AMPc (a la estimulación por NA) se acompaña de incrementos de la actividad fisiológica de los mismos (ver Stone, 1983). Entre otras objeciones a la hipótesis de la

subsensibilidad, también se halla la relevante demostración de que el propanolol (antagonista del  $\beta$ -adrenoceptor) carece de efectividad terapéutica en la depresión (ver Stone, 1983).

En base a estas anomalías, y sintetizando información clínica y de laboratorio, Stone (1983) ha reintegrado los datos en apoyo y en contra de las dos hipótesis revisadas, así como los de los efectos del estrés agudo y crónico, en una nueva formulación hipotética que podría poseer mayor capacidad heurística que sus predecesoras. La hipótesis del "output" asume que la depresión, y los efectos adversos del estrés, resultan cuando la eficiencia ("output") de las neuronas que contienen receptores  $\beta$ -adrenérgicos es demasiado baja para superar excesivas demandas de eventos disruptivos. De acuerdo con ello, los antidepresivos actúan por un mecanismo similar al de la adaptación del organismo al estrés crónico, en el que se presenta un incremento prolongado de activación de los adrenoceptores  $\beta$  post-sinápticos en el cerebro. Tal fenómeno, es necesario para lograr, a través del sistema  $\beta$ -adrenoceptor/AMPC, cambios tróficos o metabólicos a largo plazo que incrementan la eficiencia del sistema efector catecolamínico hasta un nivel que le permita enfrentar las demandas (Stone, 1983).

Nótese que esta nueva hipótesis se centra en el sistema catecolamínico, mientras que una alternativa similar no se ha formulado para la 5-HT. No obstante, cabe tener presentes las

interacciones conocidas entre ambos sistemas, que han mostrado no ser obvias en estudios (tanto clínicos como de laboratorio) sobre depresión y sobre el efecto de las terapias antidepresivas (Janowsky y col., 1982; Davis y col., 1988).

### 2.3.2. La hipótesis GABAérgica de la depresión.

Varias líneas de investigación recientes han tenido como consecuencia la propuesta de que la neurotransmisión GABA puede hallarse involucrada, y no únicamente de modo circunstancial, en la depresión (completar o ampliar este apartado con el 2.2.2.5., y con las Introducciones y Discusiones de cada una de las Series Experimentales de esta Tesis).

Los datos iniciales fueron parciales y dispersos, pero en cuanto se ha dispuesto de sustancias gabamiméticas con capacidad antidepresiva ha sido posible la formulación de una hipótesis con cierta coherencia y plausibilidad. Los agonistas gabérgicos que han estimulado este progreso incluyen la progabida ( (4 (-[4-clorofenil)(5-fluoro-2-hidroxifenil)metileno] amino) butanamida ) y la fengabina ( 2-[(butilimino)(2-clorofenil)metil]-4-clorofenil ) (Bartholini, 1986; Bartholini y col., 1986; Sanger y col., 1986; Musch, 1986; Weiss y col., 1986; Zivkovic y col., 1986; Lloyd y col., 1987; Scatton y col., 1987).

En modelos animales de depresión, como son el de "indefensión aprendida" y el de la "rata bulbectomizada" (ver próximos apartados), el déficit conductual es específicamente revertido y/o prevenido por sustancias antidepresivas y por tratamientos antidepresivos no farmacológicos (Willner, 1984b). Tanto el síndrome como la acción de los fármacos parecen involucrar la transmisión GABA, y así lo sugieren también determinados resultados obtenidos a partir de pacientes depresivos. Los principales datos en que se sustenta esta propuesta son (ver Bartholini y col., 1985a): 1) En hipocampo de ratas sometidas a choque inescapable (modelo de "indefensión aprendida") la liberación de GABA es menor que en animales control (Petty y Sherman, 1981). 2) El GABA, inyectado en la corteza frontal de rata, previene la aparición del déficit conductual que induce la mencionada situación experimental (Sherman y Petty, 1980). 3) La bicuculina, un antagonista del receptor GABA<sub>A</sub>, genera por sí sola dicho déficit comportamental (Petty y Sherman, 1981). 4) En el modelo de depresión citado, el efecto "terapéutico" de la infusión intracortical de imipramina (Sherman y Petty, 1980) o de la administración sistémica de algunos antidepresivos tricíclicos (Bartholini y col., 1986; Zivkovic y col., 1986; Lloyd y col., 1987) es antagonizado por la bicuculina. 5) El antidepresivo tricíclico desipramina incrementa la liberación de GABA en tálamo de rata (ver Bartholini y col., 1985a). 6) La captación de GABA "in vitro" resulta inhibida por elevadas concentraciones de desipramina o iprindol que, no obstante, se hallan en el rango de nive-

les que de estos agentes se alcanzan en cerebro de pacientes tratados con los mismos (ver Bartholini y col., 1985a). 7) Todos los antidepresivos, administrados repetidamente, causan un incremento en la densidad de receptores GABA<sub>B</sub>, y otro tanto ocurre con el electrochoque (ver 2.2.2.5.). 8) Tras administración aguda, la progabida y la fengabina exhiben una clara acción "antidepresiva" en los modelos animales de depresión señalados, siendo tal efecto sensible al antagonismo por bicuculina (lo que implica la transmisión GABA en el fenómeno; Sanger y col., 1986; Lloyd y col., 1987). 9) La progabida y la fengabina presentan asimismo demostrados efectos antidepresivos en diversos estudios clínicos "abiertos" o "doble ciego", que son cualitativa y cuantitativamente indiferenciables de la actividad terapéutica de los agentes antidepresivos tradicionales, excepto por el hecho de poseer una latencia de aparición menor (caso de la fengabina) que aquéllos y carecer prácticamente de efectos secundarios centrales (Morselli y col., 1986; Musch y Garreau, 1986; Musch, 1986; Weiss y col., 1986).

Finalmente, en trabajos también clínicos con pacientes depresivos mayores (unipolares), se han descrito niveles reducidos de GABA en plasma de los mismos, mientras que en pacientes bipolares la concentración de GABA se halla aumentada (Petty y Sherman, 1984; Coffman y Petty, 1986; Petty y Kramer, 1986). Estos hallazgos parecen tener consistencia, al tiempo que las investigaciones tienden a indicar que el origen del GABA plasmático es

más bien central que periférico (Petty y Kramer, 1986). Por otra parte, se ha sugerido que los niveles de GABA en el líquido cefalorraquídeo (LCR) pueden ser un reflejo válido de la cantidad de dicho neurotransmisor en el cerebro (ver Joffe y col., 1986a). Entre los trabajos realizados hasta el momento con objeto de evaluar la concentración de GABA en LCR de pacientes con trastornos afectivos, en algún caso no se han detectado diferencias entre pacientes depresivos e individuos normales (Joffe y col., 1986b), pero no es descartable que pudiera ser debido a aspectos metodológicos (ver Joffe y col., 1986a) puesto que en la mayoría de ocasiones se han descrito niveles inferiores de GABA en el LCR de dichos pacientes en relación a los observados en controles (Kasa y col., 1980, citado en Joffe y col., 1986a; Gold y col., 1980; Gerner y Hare, 1981; Berrettini y col., 1986a; Berrettini y col., 1986b). De cualquier modo, aún cuando en algún estudio no se hallaran diferencias relevantes en aquel parámetro, se obtuvieron sistemáticamente correlaciones positivas significativas (en general  $>0.50$ ) entre los niveles de GABA y diversas medidas de gravedad y cronicidad del trastorno (Joffe y col., 1986a). Algunos de los estudios mencionados sugieren, además, que los niveles de GABA en el LCR son sensibles a las variaciones de humor o de afecto de los pacientes, lo que les confiere características de fenómeno dependiente del estado (Berrettini y col., 1986b).

También recientemente, se ha atribuido al valproato sódico un efecto estabilizador del humor, y se ha reportado su utilidad en el tratamiento de pacientes maniaco-depresivos, en los que reduce significativamente el número de episodios de ambos tipos (Emrich, 1986; Emrich, 1988). Esencialmente porque se considera en general que el mecanismo de acción del valproato es gabérgico (Ticku y Davis, 1981; Chapman y col., 1982; Gent y col., 1986), estos resultados clínicos tienden a dar soporte a la hipótesis que discutimos.

En síntesis, los resultados de las investigaciones animales son coherentes con la existencia de un déficit en la transmisión gabérgica asociado a las alteraciones de comportamiento. Tales déficits son revertidos por agonistas gabérgicos y por antidepressivos tradicionales, del mismo modo que ambos tipos de sustancias inducen cambios en la densidad de receptores GABA<sub>B</sub> (postsinápticos; ver Bartholini y col., 1985a) tras administrarse repetidamente; no obstante, las implicaciones funcionales de tales cambios no han sido aún claramente establecidas. Por último, los datos clínicos, en particular los referidos a la potencia terapéutica de los agentes GABAmiméticos mencionados, dan mayor soporte y verosimilitud a la hipótesis gabérgica de la depresión, y refrendan los resultados obtenidos en la investigación animal.

### 2.3.3. Modelos farmacológicos de depresión.

Se trata de modelos empíricamente orientados y con una cierta validez predictiva. Los modelos farmacológicos se hallan entre los más utilizados para el estudio de actividad antidepresiva. Son procedimientos en los que se mide la capacidad de posibles tratamientos antidepresivos para prevenir, potenciar o revertir determinados síntomas comportamentales o/y fisiológicos resultantes de la administración de otras sustancias farmacológicas. Predominan entre éstas los agentes que interactúan con los sistemas catecolaminérgicos e indolaminérgicos. Probablemente esto es así debido a que gran parte de la investigación sobre la depresión y el mecanismo de acción de los antidepresivos ha sido dirigida en función de las hipótesis aminérgicas de aquel trastorno (como hemos visto en las secciones anteriores).

El modelo de depresión de aparición más temprana fué el basado en los efectos comportamentales y fisiológicos de la reserpina (ver Willner, 1984b). Esta sustancia es un antagonista indirecto de los sistemas aminérgicos que produce una deplección de los niveles de neurotransmisor almacenado en las neuronas presinápticas (Katz, 1981; ver Figura B y C), y provoca un síndrome que se caracteriza por la aparición de "ptosis" (ojos cerrados), hipotermia y catalepsia (sedación) en rata y ratón; síntomas que son, particularmente los fisiológicos, prevenidos en general por los antidepresivos tricíclicos y por los inhibidores

de la monoaminooxidasa (IMAOs). No obstante, un problema para la validez predictiva de este modelo lo constituye el que no detecte algunos antidepresivos de reciente síntesis (mianserina, iprindol), mientras que sí es sensible a otro tipo de sustancias que carecen de actividad antidepresiva, como ciertos estimulantes, bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos, anti-histamínicos, LSD, etc. (Willner, 1984b; Jesberger y Richardson, 1985).

Por otra parte, en lo que se refiere a la validez aparente del modelo, se ha visto escasamente sustentada dado que los efectos comportamentales que la reserpina produce en los animales (sedación, supresión de conducta instrumental) no son consistentemente afectados por los antidepresivos. Del mismo modo parece haberse confirmado que la reserpina no produce depresión en humanos normales (Willner, 1984b), sino que según demuestran algunos trabajos sus efectos son de tipo psicomotor pero no de afectación del humor (ver Katz, 1981), lo cual es a su vez una evidencia en contra de la validez aparente del test en consideración.

Un modelo similar al descrito es el basado en el síndrome producido por la administración de tetrabenazina (ver Figura B y C) en el ratón o en la rata. Es este un fármaco con características semejantes a la reserpina, que bloquea reversiblemente (al contrario de la irreversibilidad del bloqueo de la reserpina) el almacenamiento intraneuronal de monoaminas dando lugar así a una deplección del contenido de neurotransmisor y a un síndrome simi-

depresivos presentan anomalías en los procesos serotoninérgicos hipotalámicos, tal vez un decremento en la función de los mecanismos 5-HT-dependientes.

- La captación de 5-HT en plaquetas, que guarda muchas similitudes con la de las neuronas serotoninérgicas, se halla disminuida en pacientes depresivos unipolares, de modo similar a lo que se ha descrito respecto a la densidad de receptores imipramínicos plaquetares (Paul y col., 1981). No obstante, a pesar de que estos receptores regulen la captación de 5-HT, no se han verificado correlaciones entre ambos parámetros en plaquetas. Además, contrariamente a lo que ocurre con la captación de 5-HT, el receptor imipramínico retorna a su densidad normal cuando el paciente se recupera (ver Meltzer y col., 1987).

En resumen, la investigación del sistema serotoninérgico en pacientes deprimidos ha proporcionado, hasta el momento, indicios consistentes de ciertas anormalidades en la función 5-HT, que no permiten rechazar, por ahora, la hipótesis indolamínica de la depresión (ver además todo el apartado 2.2).

Las hipótesis aminérgicas clásicas, que hemos introducido brevemente en los párrafos anteriores, se han encontrado con elementos que suponen discrepancias importantes para la suposición básica de la insuficiencia monoaminérgica como causante de la depresión: a) La dificultad de hallar un patrón común de al-

lar al inducido por la reserpina (Jesberger y Richardson, 1985). Este modelo, sin embargo, adolece de los mismos problemas que el anterior.

La potenciación de los efectos de la L-DOPA (precursor de la dopamina y de la noradrenalina) por la administración de antidepressivos se ha usado también como un modelo empírico para la selección de tales sustancias. La justificación conceptual de este test se relaciona directamente con la hipótesis catecolaminérgica de la depresión, pero ofrece serios problemas por la falta de discriminación de agentes antidepressivos que no actúan a nivel catecolaminérgico, así como por presentar falsos positivos (Willner, 1984b; Jeberger y Richardson, 1985).

Las acciones de la anfetamina, tales como la hipertermia, estereotipia, pérdida de peso y el incremento en la conducta de evitación activa de un choque eléctrico, pueden ser potenciados por los antidepressivos, y esta característica se ha utilizado como modelo empírico de depresión. No obstante, la utilidad del mismo es limitada puesto que, al igual que los modelos ya citados, sustancias que carecen de actividad antidepressiva potencian la acción de la anfetamina, al tiempo que ciertos nuevos antidepressivos (mianserina o trazodona) no presentan los efectos esperables en el test (Silvestrini, 1982; Willner, 1984b; Jesberger y Richardson, 1985). Por otra parte el mecanismo de acción de los agentes antidepressivos en este modelo parece ser el blo-

queo del metabolismo de la anfetamina en el hígado, por lo que se incrementa la dosis de la sustancia en el cerebro (Willner, 1984b).

La potenciación de la letalidad de la yohimbina (agente antagonista de los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos) en ratones, o de sus efectos cardiovasculares (incremento en la presión sanguínea) y comportamentales en perros, constituye otra acción de los antidepresivos y un efecto que se ha usado como modelo animal de depresión. En esta situación muestran también respuesta positiva algunos IMAOs y antidepresivos atípicos (y de la nueva generación) como la mianserina, nomifensina, viloxazina y zimelidina. Sin embargo, no se ha observado un comportamiento similar para el electrochoque, y no existe una correlación entre la potencia de las sustancias en el test y su potencia clínica (Willner, 1984b), además de que un amplio espectro de fármacos no se ha ensayado aún en el modelo.

A partir de las teorías que han sugerido que una disfunción en la neurotransmisión serotoninérgica puede hallarse implicada en la etiología de la depresión se desarrolló un modelo en el que se considera la habilidad de los antidepresivos para antagonizar la depresión conductual inducida por los precursores de la serotonina (5-HT) triptófano y 5-hidroxitriptófano (5-HTP), en ratas sometidas a un programa de reforzamiento (leche) operante. Este modelo es de una validez predictiva extremadamente débil puesto

que algún antidepresivo, como la fluoxetina, potencia (en lugar de inhibir) la depresión comportamental provocada por los precursores de la 5-HT, mientras que la metisergida (bloqueante del receptor 5-HT y carente de actividad antidepresiva) muestra un potente efecto positivo en el test.

#### 2.3.3.1. Modelos farmacológicos: síntesis.

Parece claro pues, que la mayoría de las pruebas o modelos discutidos presentan realmente problemas de selectividad y de especificidad que afectan seriamente a su validez predictiva, además de su carencia casi absoluta de validez aparente y de constructo (Katz, 1981; Willner, 1984b). Dado que son modelos creados en función de agentes farmacológicos y de hipótesis existentes en momentos determinados, ello hace poco probable su utilidad para la identificación de antidepresivos con características bioquímicas diferentes (Jesberger y Richardson, 1985).

### 3. ESTUDIO DE LA DEPRESION EN LABORATORIO: LOS MODELOS ANIMALES.

#### 3.1. Concepto, tipos generales y evaluación de los modelos.

En esencia, el modelaje es "la producción, bajo condiciones controladas, de fenómenos análogos a aquéllos que se pretenden imitar y que aparecen de forma natural" (Abramson y Seligman, 1977; ver Bond, 1984). Reiterándonos, un modelo es, por tanto, "un análogo de aquello que más difícilmente puede ser estudiado en el hombre, pero en modo alguno es aquello; es decir, no existe isomorfismo entre el modelo y la conducta (en general, cualquier problema) 'imitada'" (García Sevilla, 1978), de aquí que los modelos animales reciban también el nombre de "análogos animales" en ocasiones. Ubicándonos, en el contexto de la psicopatología, más recientemente Henn y McKinney (1987) han conceptualizado los análogos animales como "preparaciones experimentales desarrolladas en determinadas especies con el propósito de estudiar fenómenos que ocurren en otras especies". Especifican, además, que para ser heurísticos (Kornetsky, 1977; Bond, 1984) o permitir el estudio y la obtención de información válida sobre el problema que modelan, no es preciso que reproduzcan con total precisión todos los aspectos del mismo, sino que será suficiente una razonable semejanza con algunos de tales aspectos (Bond, 1984; Henn y McKinney, 1987). En definitiva, entre el modelo y el problema imitado debe existir analogía pero no es imprescindible la homo-

logía (Abramson y Seligman, 1977; Hanin y Usdin, 1977; Kornetsky, 1977; García Sevilla, 1978; Bond, 1984).

Hemos creído oportuno hacer hincapié en tales consideraciones por su relevancia cuando de la evaluación de los modelos animales se trata, puesto que a menudo se tiende a utilizar criterios de homología en la misma. Concerniente al aspecto de la evaluación, tal vez los criterios más tradicionalmente utilizados sean los propuestos por McKinney y Bunney (1969; ver también McKinney, 1977): similitud en la etiología, en la neurobiología, en la sintomatología y en el tratamiento, entre el modelo animal y el desorden humano. No obstante, en su reciente revisión, Henn y McKinney (1987) clarifican y matizan los anteriores criterios, efectuando, finalmente, una propuesta más realística y congruente con las definiciones que vimos al inicio de este apartado. Así, observan que un importante límite para que el criterio de la similitud en la etiología pueda aplicarse, en la elaboración y particularmente en la evaluación de los modelos animales, viene dado por el predominante desconocimiento respecto a cuáles son las condiciones inductoras (etiológicas) de las diversas formas de psicopatología humana (Henn y McKinney, 1987). Asimismo, es perfecto, en teoría, el criterio de que los mismos mecanismos neurobiológicos subyazcan al modelo animal y al trastorno humano, pero es imposible de aplicar en la práctica por problemas similares a los que afectaban al criterio anterior (Henn y McKinney, 1987). Henn y McKinney ponen también de relieve

que no es posible extraer conclusiones definitivas sobre la validez de un modelo animal determinado únicamente en base a su respuesta a los tratamientos farmacológicos, puesto que pueden existir diferencias entre especies en el metabolismo y en los efectos neurobiológicos de los fármacos. En consecuencia, tales datos deben ser considerados en relación con otros métodos (o criterios) de evaluación de los modelos (Henn y McKinney, 1987). En este punto, cabe preguntarse, ¿cómo podemos, entonces, evaluar los análogos animales?. Según Henn y McKinney en la misma revisión, "debemos evaluarlos según su adecuación para el estudio de la cuestión en la cuál estamos interesados, o la función para la cuál fueron elaborados (la negrita es nuestra); y sólo de este modo puede ser valorada su utilidad" (Henn y McKinney, 1987). Así pues, no existen modelos universalmente válidos para cada trastorno concreto (o síndrome). Antes bien, existen "preparaciones animales" adecuadas para el estudio de aspectos específicos de determinados síndromes, así como criterios ideales de evaluación que deben aplicarse con la precaución necesaria, y siempre tomando como referencia aquella función para la cuál el modelo fue diseñado (Henn y McKinney, 1987). En la línea de esta categorización funcional de los modelos animales, estos autores distinguen cuatro tipos generales de los mismos:

1. Aquellos destinados a modelar signos o síntomas específicos del trastorno humano de que se trate (similitud conductual).

En éstos, la intención primera no es evaluar una teoría etiológica específica ni la respuesta a tratamientos, sino

la de producir signos concretos similares a los de desórdenes humanos. En este contexto, el modelo se evaluaría en función de su aproximación a la sintomatología humana. Un ejemplo puede ser el de la conducta estereotipada, que está presente en diversas psicopatologías y se obtiene en animales mediante diferentes mecanismos de inducción. Y este podría ser también el caso del "síndrome de aislamiento social" observado en primates, al menos considerado en sus primeros estadios de investigación (Suomi y Harlow, 1977).

2. Los destinados a la evaluación de teorías etiológicas concretas.

En general, este tipo de investigación puede iniciarse con una teoría determinada sobre la importancia de ciertas variables en alguna forma de psicopatología. El modelo de "learned helplessness" (indefensión aprendida; ver Miller y col., 1977), propuesto como análogo animal de la depresión humana, puede ejemplificar esta orientación.

3. Los destinados al estudio de los mecanismos subyacentes, sean éstos neurobiológicos o psicosociales.

Diversos modelos, entre los análogos animales de depresión y de estrés, podrían situarse en esta categoría, si bien tal vez sean de especial relevancia el modelo de "estrés crónico impredecible" (Katz y col., 1981; Katz, 1982), el de "adaptación al estrés" (ver Stone, 1983), el de "learned helplessness" (Weiss y col., 1981) y el de la "rata

bulbectomizada" (Cairncross y col., 1975; Garrigou y col., 1981; ver Jesberger y Richardson, 1985).

4. Los destinados a posibilitar la evaluación preclínica de tratamientos farmacológicos.

Si el interés prioritario es el de desarrollar un modelo animal en el cuál pueda comprobarse el efecto de determinados tratamientos, el modo de inducción del síndrome e incluso la cuestión de la similitud conductual con el problema humano pueden quedar en un plano secundario. En este caso, se evaluará el modelo en base a la medida en que la actividad de los tratamientos en el mismo predice el efecto clínico de aquéllos. El modelo de "natación forzada" o "desesperanza conductual" ("behavioral despair"; Porsolt y col., 1977) podría encuadrarse inicialmente en esta categoría, así como todos los modelos farmacológicos (Katz, 1981) que por razones de coherencia en la exposición incluimos en el apartado 2.3.3.

Nótese que, en realidad, la clasificación expuesta (Henn y McKinney, 1987) puede interpretarse como una reordenación de la taxonomía utilizada por Katz (1981) al categorizar los modelos animales de depresión en empíricos y teóricos.

### 3.2. Análogos animales de depresión.

Varios trabajos recientes han revisado y discutido la validez de los modelos animales de depresión disponibles (Katz, 1981; Porsolt, 1984; Willner, 1984b; Jesberger y Richardson, 1985; Henn y McKinney, 1987; Borsini y Meli, 1988). Por nuestra parte hemos optado por detenernos únicamente en cuatro que poseen un interés psicológico especial, que han generado un considerable cuerpo de trabajo, y que, en principio, pueden tener más puntos de contacto con el modelo que hemos utilizado en nuestro trabajo experimental.

#### 3.2.1. El 'Learned helplessness'.

El fenómeno conductual de 'learned helplessness', o 'indefensión aprendida', fue descrito inicialmente en perros por Overmier y Seligman en 1967 (citado en Miller y col., 1977; ver Maier y Jackson, 1977; Rosellini y Seligman, 1978; Maier, 1984; y el amplio intercambio entre Seligman y Weiss, 1980), consistiendo en la exposición de los animales a estímulos aversivos en circunstancias en las que no era posible controlar o prevenir ('prevenir') tal estimulación. Este tratamiento da lugar a déficits de eficiencia en tareas que implican el aprendizaje de respuestas de escape y/o evitación. Los déficits así inducidos perduran a medio y largo plazo, y no sólo afectan las funciones de aprendizaje asociativo, sino que se observan asimismo en aspectos de motiva-

ción, emoción, trastornos del sueño y variaciones hormonales y neuroquímicas. El empleo de un modelo triádico, en el que hay un animal control (no recibe choque eléctrico), un animal 'ejecutivo' que controla el choque, y un animal 'subordinado' ("yoked") que recibe la misma cantidad e intensidad de choque que el anterior pero sin posibilidad de controlarlo, ha puesto de manifiesto que la controlabilidad de la situación es una variable crucial (Weiss, 1971; Weiss y col., 1979; Weiss y col., 1981).

Overmier (1985, citado en Henn y McKinney, 1987) ha sugerido que también otros factores, como por ejemplo la previsibilidad de los eventos, pueden ser críticos en los efectos de la situación aversiva que comporta este modelo experimental. Esto es algo que ya Weiss (1971) en tempranos trabajos demostró y que posteriormente ha sido replicado por otros autores (Tsuda y col., 1984), así como en nuestro propio laboratorio utilizando variables dependientes conductuales (Guix y col., en preparación; véanse también los datos incluidos en el presente trabajo 4.2. de la Discusión General).

La explicación que Seligman y sus colaboradores (ver Miller y col., 1977) ofrecen para el fenómeno de indefensión aprendida, en congruencia con tal etiqueta, se basa en elementos de aprendizaje, y supone que la exposición de animales a estímulos estresantes, frente a los cuáles ninguna respuesta es efectiva para escapar de la situación, da lugar a que los organismos aprendan

que sus respuestas (conductas) y la terminación del evento aversivo (p.ej. choque eléctrico) son independientes (la probabilidad de que termine el choque dada cualquier respuesta, no difiere de la probabilidad en ausencia de tal respuesta). En consecuencia, aparece un comportamiento pasivo que se generaliza después a otras situaciones en que la conducta del animal sí que es relevante para producirle alivio (p.ej. en una situación en que es posible el aprendizaje de escapada/evitación, como en la caja de lanzadera).

El grupo de Weiss y col. (1981; ver Seligman y Weiss, 1980; Weiss y Simson, 1986) proponen que ciertos cambios neuroquímicos producidos por la exposición al choque incontrolable, concretamente a nivel del sistema noradrenérgico, serían los responsables de la afectación de la actividad motora del animal, de modo que éste no puede desarrollar un comportamiento vigoroso o sostenido cuando se enfrenta a situaciones que lo exigen. Tal relación del déficit conductual con cambios en el sistema noradrenérgico ha sido también puesta de manifiesto por Anisman y Zacharko (1982) a partir de resultados obtenidos en un modelo de "indefensión" con ratones. Sin embargo, estos autores sugieren además la intervención de la 5-HT y la acetilcolina en el fenómeno.

Una tercera aproximación explicativa al fenómeno "helplessness" la aportan Anisman y col. (1979; Anisman y col., 1980). Estos investigadores atribuyen la reponsabilidad de los déficits