

acciones entre los factores y siempre que se cumpliera la condición de la igualdad de varianzas entre los grupos experimentales.

3.3. Resultados.

Dos animales del grupo imipramina+picrotoxina del experimento 1A convulsionaron durante el test natatorio de 5 minutos y fueron excluidos del experimento. Otro tanto ocurrió con dos ratas del experimento 1B, una perteneciente al grupo imipramina 30+picrotoxina 1 y otra del grupo imipramina 30+picrotoxina 0.5, que fueron a su vez eliminadas del análisis final.

Puede observarse en la Figura 3.1 que la dosis de 15 mg/kg de imipramina no fue efectiva en reducir el tiempo de inmovilidad en relación al mostrado por los animales de control (IMI0+PICO). Entretanto, cuando se administró concomitantemente picrotoxina (grupo IMI15+PIC1.2), los valores de inmovilidad disminuyeron hasta hacerse diferentes de los del control ($P < 0.05$, t de Student entre ambos grupos; $F_{(1, 21)} = 5.51$, $P = 0.025$ para el factor 'Imipramina'). Ello viene significado asimismo por la interacción ($F_{(1, 21)} = 4.89$; $P = 0.034$) hallada entre los dos factores del estudio (ver Figura 3.2). El experimento se repitió utilizando dosis más bajas de picrotoxina y varias de imipramina, obteniéndose los resultados que se representan en la Figura 3.3. Es

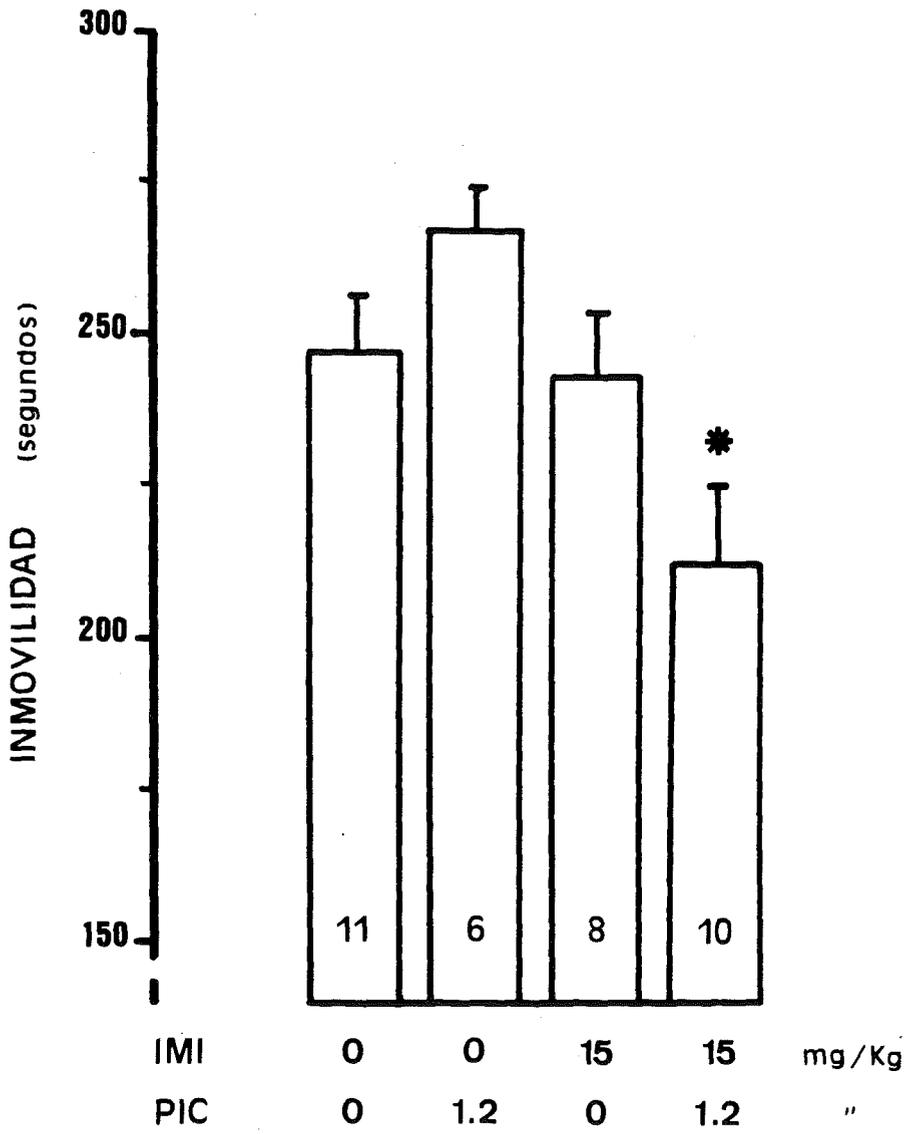


Figura 3.1.- Efecto combinado de la picrotoxina (PIC) y de la imipramina (IMI) sobre el tiempo de inmovilidad de las ratas en el test de "natación forzada". Las columnas incluyen el número de animales por grupo y representan la media \pm error estándar. * $P < 0.05$ respecto al grupo control (prueba t de Student para datos independientes).

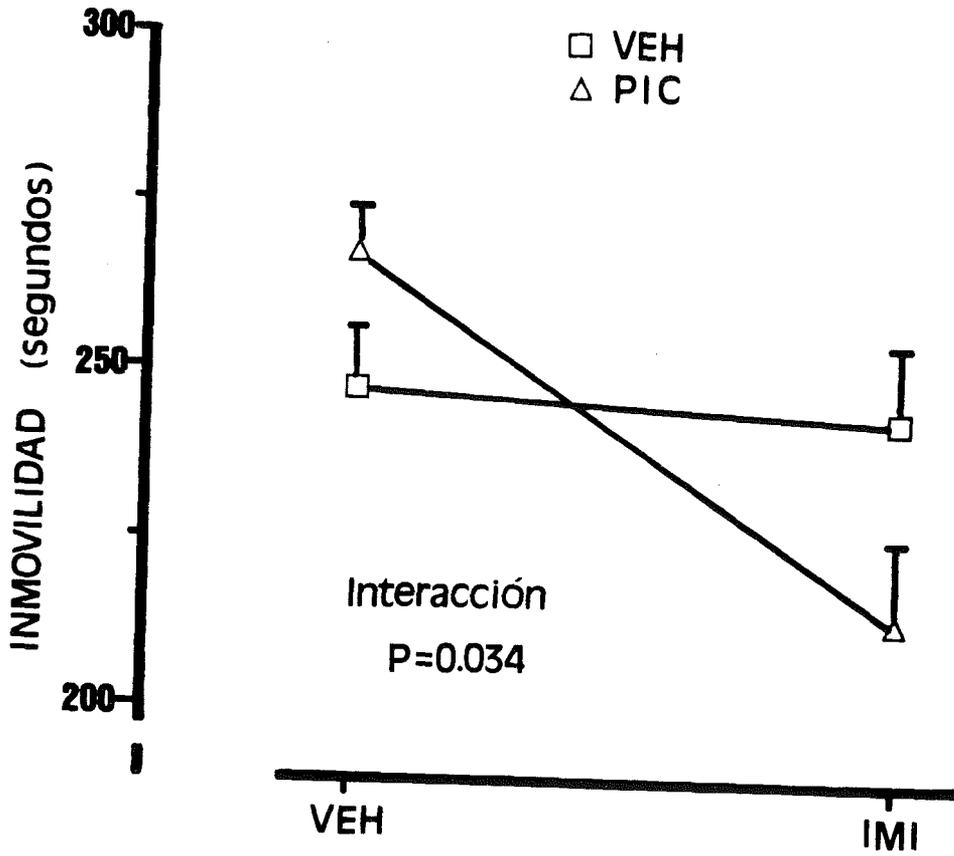


Figura 3.2.- Representación gráfica de la interacción entre imipramina (IMI) y picrotoxina (PIC) en el test de "natación forzada".

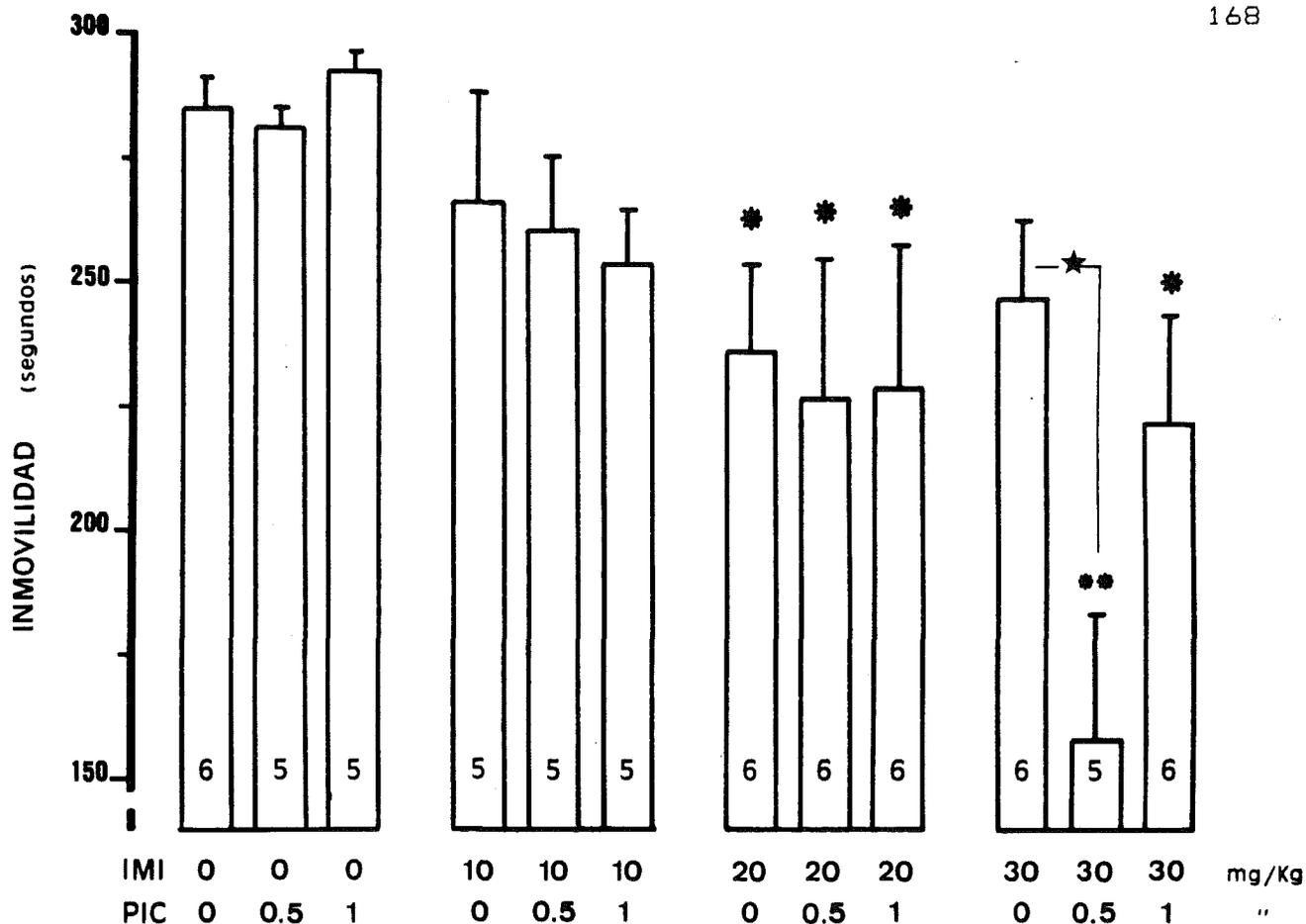


Figura 3.3.- Efecto combinado de varias dosis de picrotoxina (PIC) y de imipramina (IMI) sobre el tiempo de inmovilidad en el test de "natación forzada". Las columnas representan la media \pm error estándar y contienen el número de animales por grupo. * $P < 0.05$ respecto al grupo control sin fármacos. ** $P < 0.005$ respecto al grupo control sin fármacos. ★ $P < 0.05$ respecto al grupo IMI 30 mg/kg (sin PIC). Comparaciones efectuadas con la prueba U de Mann Whitney.

interesante que el efecto obtenido en el experimento 1A se replica en este segundo estudio, siendo aparentemente más claro con la dosis menor de picrotoxina. El análisis global de la varianza (Kruskal Wallis) ofrece un resultado claramente significativo, puesto que $X^2=26.26$ ($P=0.0059$), que por otra parte se refleja en diferencias significativas ($P<0.05$, U de Mann Whitney) de los grupos IMI20+PICO, IMI20+PICO.5, IMI20+PIC1 e IMI30+PIC1 respecto del grupo control (IMI0+PICO). El efecto aparentemente más claro del tratamiento con IMI30+PICO.5 se traduce en una mayor diferencia en relación al grupo control ($P<0.005$, U de Mann Whitney) y una diferencia significativa a su vez versus los animales IMI30+ PICO (sólo tratados con 30 mg/kg de imipramina y vehículo; $P<0.05$, U de Mann Whitney).

El experimento 2A (Figura 3.4) viene a dar solidez a los resultados hasta ahora comentados. Efectivamente, la capacidad de la desipramina para reducir el tiempo de inmovilidad aumentó cuando se administró conjuntamente con picrotoxina ($X^2=17.36$, $P=0.027$, análisis de la varianza Kruskal Wallis). Se observa claramente este fenómeno en los grupos tratados con 15 mg/kg de desipramina + 0.5 ó 1.0 mg/kg de picrotoxina (DMI15+PICO.5 y DMI15+PIC1; $P<0.05$ y $P<0.02$ respectivamente, U de Mann Whitney unilateral) en relación al control (DMIO+PICO). Por otra parte, y corroborando el resultado del experimento 1B, parece que la combinación del antidepresivo con la dosis menor de picrotoxina tiende a ser más eficaz, puesto que existe una diferencia sig-

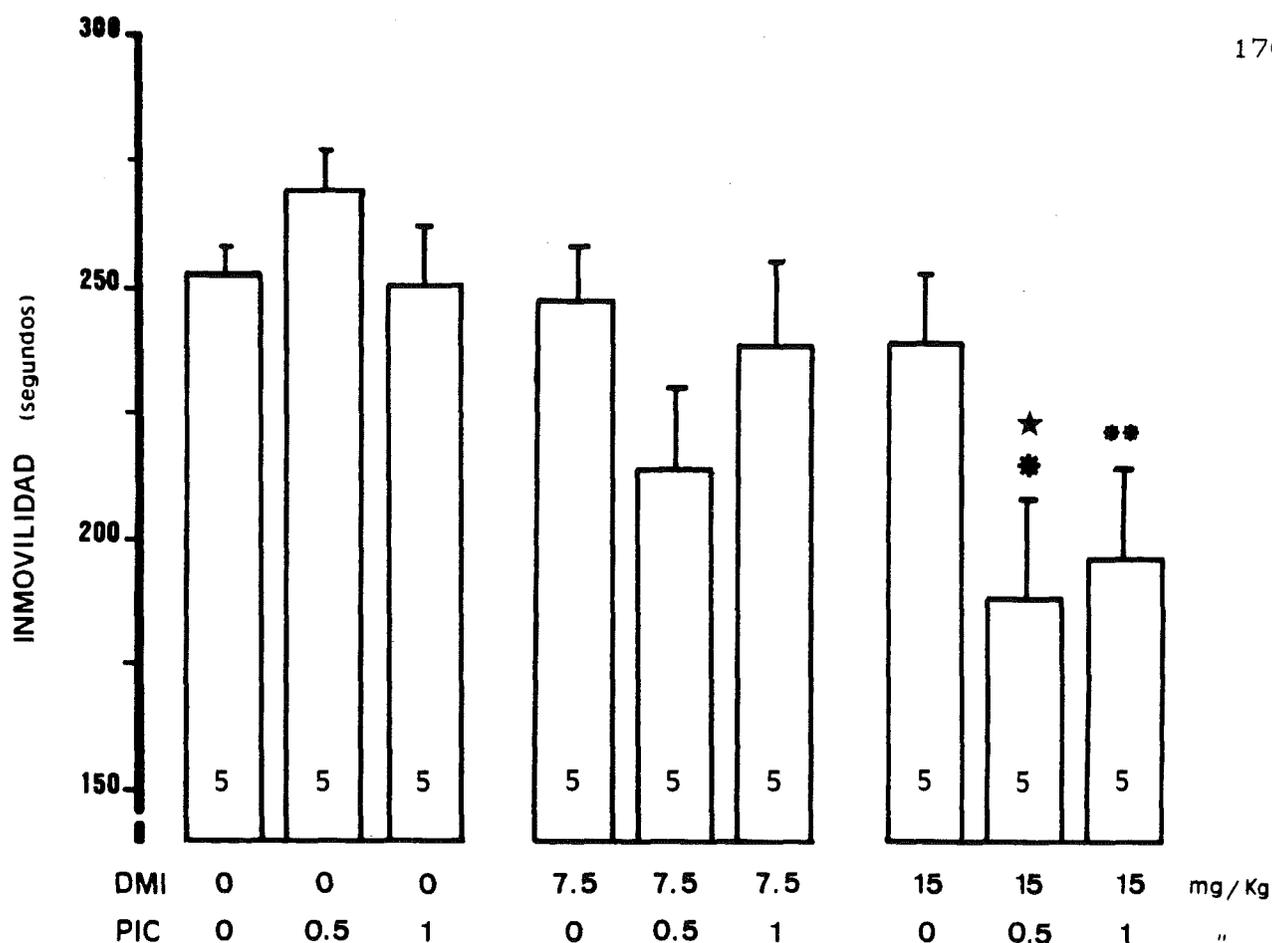


Figura 3.4.- Efecto combinado de varias dosis de picrotoxina (PIC) y de desipramina (DMI) sobre el tiempo de inmovilidad en el test de "natación forzada". Se expresa la media \pm error estándar. El número de animales por grupo se halla en el interior de las columnas. * $P < 0.05$ respecto grupo control sin fármacos (unilateral). ** $P < 0.02$ respecto grupo control sin fármacos. * $P < 0.05$ respecto al grupo DMI 15 mg/kg (sin PIC). Comparaciones realizadas con la prueba U de Mann Whitney.

nificativa entre los grupos DMI15+PICO.5 y DMI15+PICO ($P < 0.05$, U de Mann Whitney, unilateral). Análogamente, una tendencia similar (no significativa) se observa entre los grupos DMI7.5+PICO.5 y DMI7.5+PICO. Esto es así porque en el primero de ellos hubo tres animales que presentaron un tiempo de inmovilidad ≤ 191 segundos, mientras que todos los del grupo DMI7.5+PICO sobrepasaron los 213 segundos de inmovilidad. Dada la flexibilidad que permite la interpretación de las condiciones de aplicación del análisis de la varianza (Domènech Massons, 1980) nos hemos permitido explorar la posible interacción entre los factores de este estudio (a pesar de conocer la desigualdad de varianzas entre algunos de los grupos). Como pone de manifiesto la Figura 3.5., la interacción entre los factores 'desipramina' y 'picrotoxina', no lo es estrictamente, pero se aproxima razonablemente a la significación estadística, lo cual no es sino una forma más de poner de relieve lo que hasta aquí hemos comentado en función de la estadística no paramétrica aplicada.

Por último, el experimento 2B fue en realidad un estudio de control que tuvo como finalidad el probar dosis de desipramina superiores a las del estudio 2A, ya que en éste se comprobó la ineffectividad de las dosis de 7.5 y 15 mg/kg en reducir significativamente el tiempo de inmovilidad. Así, en la Figura 3.6 se halla representado el efecto que se obtuvo tras administrar tres inyecciones de 20 ó 25 mg/kg de desipramina a los animales. Claramente, el fármaco fue efectivo en reducir el tiempo de in-

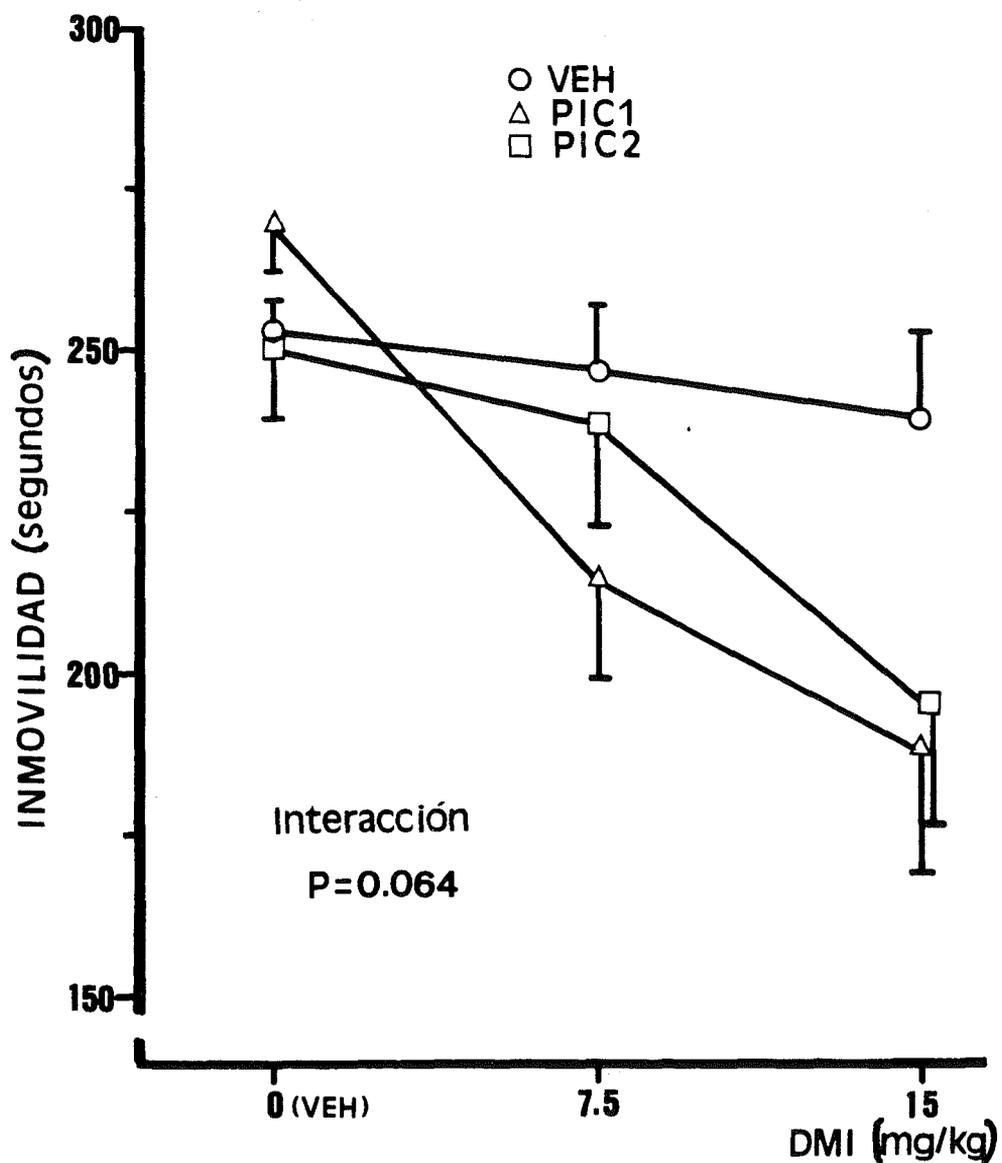


Figura 3.5.- Representación gráfica de la interacción (próxima a la significación estadística) entre desipramina (DMI) y picrotoxina (PIC1: PIC 0.5 mg/kg; PIC2: PIC 1 mg/kg) en el test de "natación forzada".

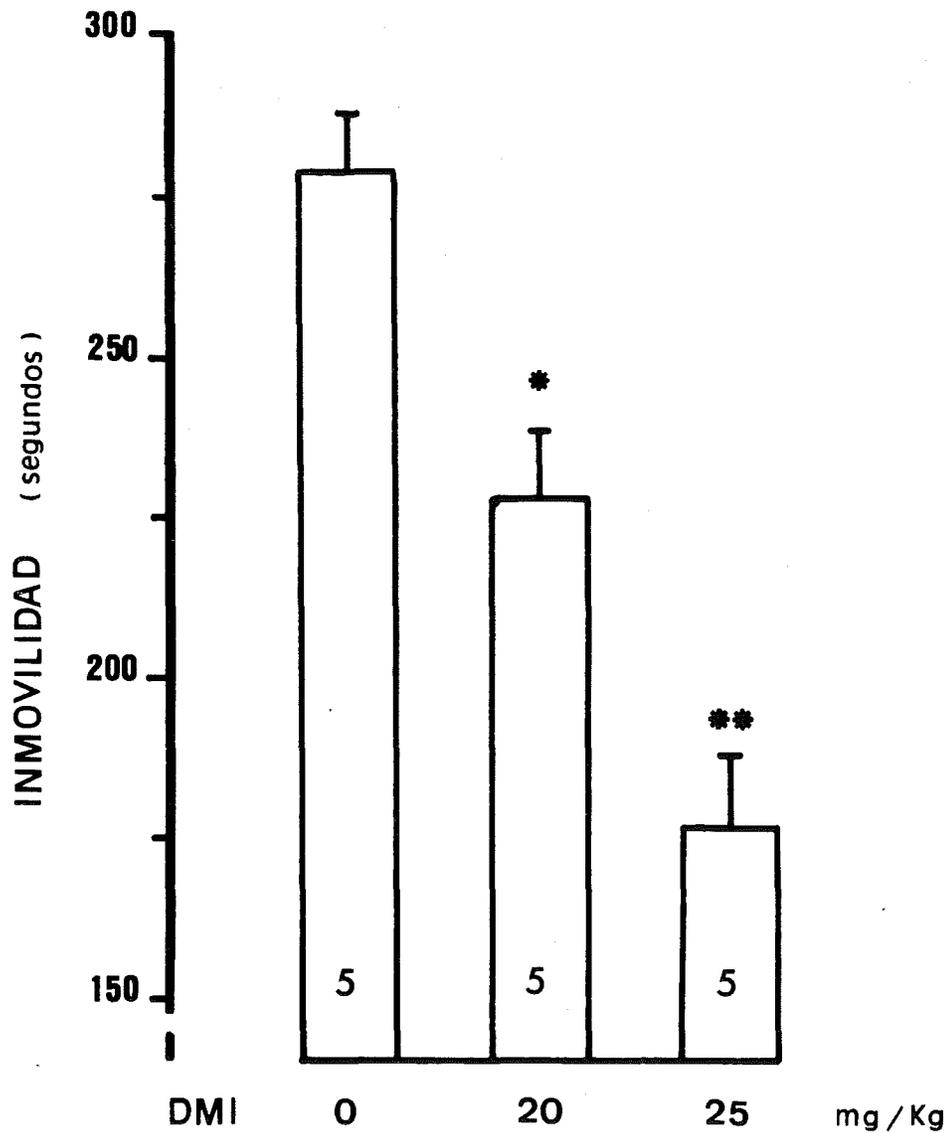


Figura 3.6.- Efecto de tres inyecciones, y dos dosis diferentes, de desipramina (DMI) sobre el tiempo de inmovilidad en el test de "natación forzada". Se representan la media \pm error estándar, y el número de animales de cada grupo se encuentra en las columnas. * $P < 0.02$ respecto al grupo control. ** $P < 0.005$ respecto al grupo control. Comparaciones efectuadas con la prueba U de Mann Whitney.

movilidad ($X^2=11.52$, $P=0.0032$, análisis de la varianza Kruskal Wallis), y esta acción aparece relacionada con la dosis utilizada ($P<0.02$ y $P<0.005$, dosis 20 y 25 mg/kg respectivamente en relación al grupo control; U de Mann Whitney).

3.4. Discusión.

Los experimentos expuestos en esta Serie Experimental III se hallan en la línea de la pregunta que nos planteábamos en la última conclusión de la anterior serie experimental. Podemos considerar, a la luz de los resultados, que la hipótesis formulada ha obtenido el soporte de los mismos, dada la observación de que la picrotoxina (a dosis subconvulsivantes) potencia o facilita la aparición del típico efecto de los antidepresivos en el test de natación forzada. Según los primeros datos de que disponemos, el efecto observado no es atribuible a incrementos inespecíficos de la actividad de los animales, puesto que en el test de campo abierto obtuvimos los siguientes datos (media \pm error estándar, valores de deambulación): grupo CONTROL, 85.7 (33.4); grupo IMI30+PICO.5, 71.2(40.5); grupo IMI30+PIC1, 56.5 (37.7); grupo DMI15+PICO.5, 33.4(8.4); grupo DMI15+PIC1, 38.4 (12.5). Ello no indica, sin embargo, que este fenómeno permita implicar de forma concluyente al complejo $GABA_A/Bz/Cl^-$ en la acción de los antidepresivos, puesto que la actividad de estos fármacos podría ser potenciada también por sustancias no gabér-

gicas. En consecuencia, si bien nuestros resultados no discrepan de la hipótesis planteada, el confirmar la misma por completo requiere de mayor número y diversidad de pruebas experimentales. Además los datos presentados parecen estar en franco contraste con otros resultados indicativos de un antagonismo de la acción de algunos antidepresivos tras la administración de dosis únicas de picrotoxina (Borsini y col., 1986d), y esta es una discrepancia que queda pendiente de clarificación experimental. Asimismo, no puede excluirse que los efectos observados sean quizás específicos para el test de "natación forzada" y no generalizables a otros análogos de depresión. En este sentido, contrastan con la capacidad de la bicuculina de antagonizar la acción antidepresiva de la imipramina (ambas administradas repetidamente) en el modelo de "indefensión aprendida" (Bartholini y col., 1986; Lloyd y col., 1987).

Por otra parte, y aunque de forma provisional, entendemos que son datos que pueden proporcionar un cierto sentido funcional a la variedad de efectos que sobre parámetros relacionados con la función del complejo $GABA_A/Bz/Cl^-$ se han atribuido a los antidepresivos (ver I. PARTE TEORICA, apartado 2.2.2.5.).

La paradoja estriba pues, de momento, en que en diferentes situaciones experimentales, el antagonismo del complejo $GABA_A/Bz/Cl^-$ mediante la bicuculina o la picrotoxina da lugar, en función del modelo o del tipo de administración usados, a incremen-

tos o decrementos en los efectos de algunos fármacos antidepresivos.

3.5. Conclusiones.

1. La administración simultánea de imipramina y picrotoxina a dosis subefectivas y subconvulsivas (respectivamente) incrementa la potencia del antidepresivo para reducir el tiempo de inmovilidad en el test de "natación forzada".
2. Otro tanto puede decirse de la interacción entre dosis bajas de desipramina y picrotoxina, sin que en ninguno de los dos casos el efecto pueda atribuirse a un incremento inespecífico de la actividad de los animales.
3. Tanto la desipramina como la imipramina presentan el típico efecto de reducción del tiempo de inmovilidad en animales relativamente grandes (aproximadamente 300-400 gr de peso). No obstante, las dosis necesarias para ponerlo de manifiesto son mayores (20 y 25 mg/kg) que las que ofrecen resultados significativos cuando se trabaja con animales de menor peso y edad.

4. DISCUSSION GENERAL.

4.1. Introducción.

En primer lugar hemos incluido un apartado de discusión sobre el modelo de "natación forzada" que es, de hecho, complementario a la sección 3.2.2. de la "Parte Teórica", en la que ya se introdujeron y discutieron aspectos de dicho modelo. La decisión de situarlo en el contexto de la Discusión General se debe, principalmente, a su matiz de análisis crítico - más que de revisión - de una serie de datos experimentales relacionados con aspectos de validez de este análogo animal. Por otra parte, algunas cuestiones del debate intentamos ilustrarlas con resultados experimentales propios, todos ellos bastante preliminares. Y este fue un segundo motivo por el que preferimos situar aquí la discusión sobre el modelo natatorio, tras la exposición de las diferentes series experimentales, y como preámbulo al comentario final de los resultados obtenidos en este trabajo. Dicho comentario se expone en el segundo apartado de la presente Discusión General.

4.2. 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.

El presente apartado tiene por objeto plantear, que no resolver, la discusión sobre la validez aparente y teórica del test de natación forzada, fundamentalmente en función de las posibles variables psicológicas que en él pueden intervenir. Dado el carácter poco concluyente que a nuestro entender tiene la bibliografía existente sobre el tema, la revisión tendrá un matiz crítico y especulativo, e intentaremos completar algunos aspectos y justificar determinadas sugerencias a partir de datos experimentales propios (*).

Parece existir un cierto acuerdo en que el test de natación forzada es una prueba con una razonable validez predictiva para la selección (detección o "screening") de fármacos antidepresivos (ver Borsini y Meli, 1988), particularmente si se acompaña de alguna prueba que permita controlar el efecto que tienen los tratamientos sobre la actividad motora (como el test de Campo Abierto; Porsolt y col., 1978a). Así lo corrobora también la cor-

(*) Estos resultados no se han incluido en la "PARTE EXPERIMENTAL" por ser datos aún preliminares de otras líneas de trabajo actualmente en curso en nuestro laboratorio, si bien hemos considerado que pueden tener relevancia en la discusión sobre aspectos psicológicos del test de natación forzada.

relación positiva hallada entre la potencia clínica de los antidepresivos y su potencia en este modelo ($r_{\text{ms}}=0.58$, $P<0.05$; ver Willner, 1984). Consiguientemente, la polémica principal se centra ahora en la validez aparente y teórica de este test.

Algunos autores opinan que el modelo posee una cierta validez aparente, por cuanto la administración crónica de antidepresivos muestra efectos más claros que la administración aguda o subaguda (Kitada y col., 1981). Borsini y Meli (1988), por su parte, arguyen que difícilmente se le puede atribuir tal validez puesto que no se ha comprobado que en esta situación experimental se presenten déficits cognitivos (humor deprimido, desesperanza, culpa..) o/y somáticos (retardo psicomotor, anorexia, pérdida de peso, insomnio..) que sean análogos a los síntomas de la depresión humana. Dejando momentáneamente de lado los síntomas cognitivos, en lo que se refiere a la sintomatología somática no se han llevado a cabo estudios apropiados dirigidos a evaluarla. El único estudio que mostró una reducción en la actividad motora inmediatamente después de la primera sesión nautatoria (Porsolt y col., 1978a) no indica en qué medida el efecto se podía deber a la fatiga física o a otras causas (ver Borsini y Meli, 1988). Ciertos datos preliminares obtenidos en nuestro laboratorio nos inducen a pensar que no se puede descartar completamente el que la sesión de natación forzada de 15 minutos dé lugar a déficits, probablemente ligeros, en el comportamiento exploratorio y motor de los animales, e incluso pueda afectar la

evolución normal de su peso corporal, sin que todo ello sea exclusivamente atribuible a la fatiga física. Como muestra la Figura 4.1, el decremento en la actividad deambulatoria y exploratoria (incorporaciones sobre las patas traseras) que en ratas produce la primera sesión natatoria, fue menor (en ambas medidas) cuando los animales habían sido previamente tratados con inyecciones repetidas (13 días) de una dosis baja (10 mg/kg, casi inefectiva en el tiempo de inmovilidad) de clorimipramina. Ello queda reflejado en las interacciones significativas que para ambas variables se obtuvieron entre los dos factores del estudio (Factor "fármaco": 'salino' o 'clorimipramina'. Factor "pretest natatorio": 'sí' o 'no'. Figura 4.1. ; Fernández y col., 1987). Es interesante asimismo que el incremento de peso (LDIFPES) durante las 24 horas posteriores la sesión pretest correlacione negativa y significativamente con el tiempo de inmovilidad (INMOVIL) que las ratas muestran en el test natatorio (ver Tabla 4.1.), lo que indica que se da una concurrencia entre "menor ganancia de peso" y "mayor tiempo de inmovilidad". Y en el mismo sentido puede interpretarse la saturación importante y de signo negativo (-0.55) que presenta la LDIFPES en el mismo factor en que saturan positivamente la inmovilidad durante el test de 5 minutos (0.60) y las defecaciones (LDEF15; 0.73) realizadas por los animales durante la primera sesión natatoria (Tabla 4.2; LDEF5 y SACUD son las defecaciones y sacudidas de cabeza en el test natatorio de 5 minutos). De ahí que a este factor lo hayamos denominado tentativamente factor "emotividad-inmovilidad". En

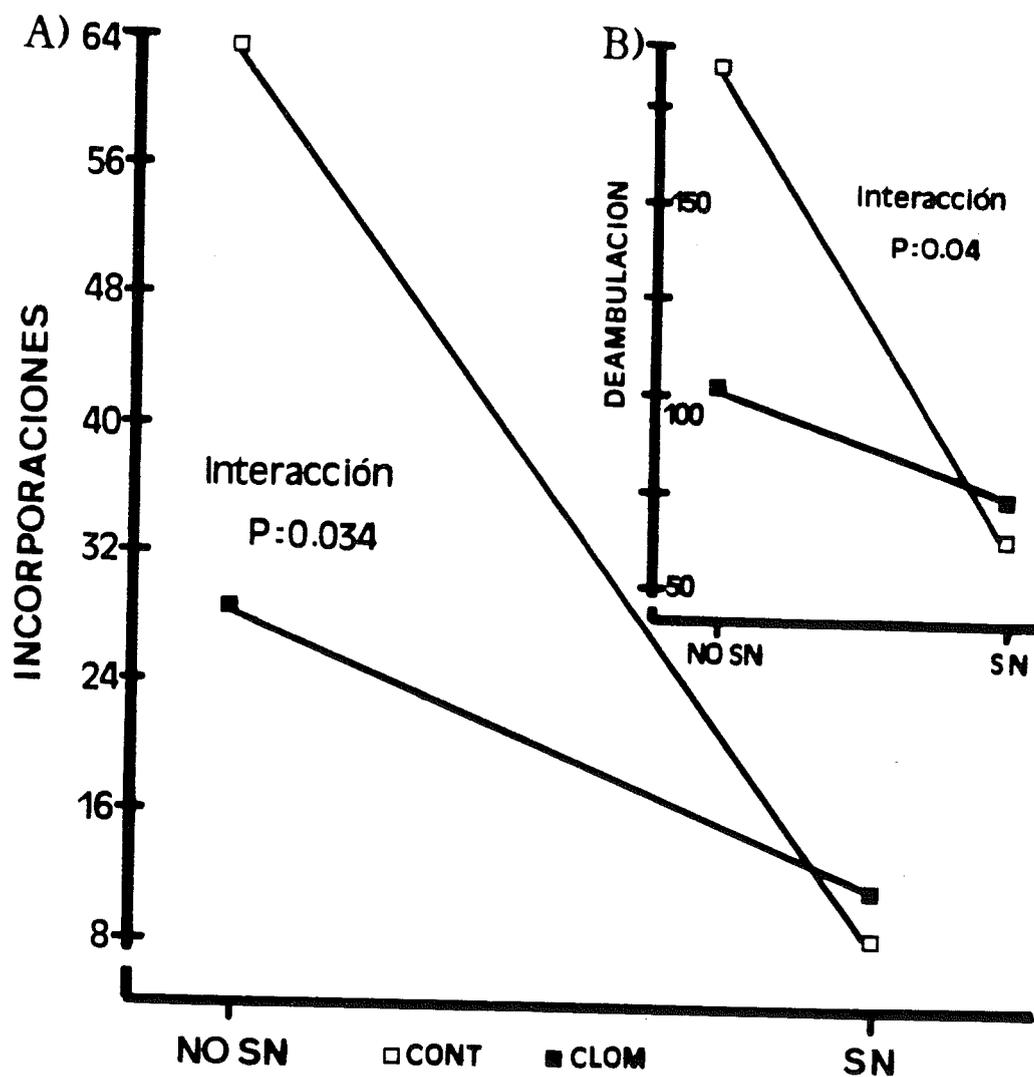


Figura 4.1.- Representación gráfica de las interacciones obtenidas entre el factor "estrés natatorio de 15 minutos" (niveles: SN o NO SN) y el factor "clorimipramina 10 mg/kg/13 días" (niveles: CLOM o CONT) sobre las incorporaciones (A) y deambulaciones (B) en el test de campo abierto. El pretest (estrés) del modelo de "natación forzada" se administró 30 minutos después de la 13ª inyección de CLOM. Pasados dos minutos del fin de la sesión de estrés, se administró una prueba de campo abierto (no aver-sivo) en que se midieron las conductas citadas durante 10 minutos. Los puntos de la gráfica representan la media de grupos con 7 animales cada uno.

n=51	PES1	LDEF15	INMOVIL	LDEF5	SACUD	LDIFPES
LDIFPES	-0.11	-0.23	-0.30**	0.03	-0.05	-----
SACUD	-0.03	-0.24	-0.03	-0.05	-----	
LDEF5	-0.30**	-0.05	-0.06	-----		
INMOVIL	0.25 +	0.28 *	-----			
LDEF15	0.14	-----				

Tabla 4.1.- Coeficientes de correlación de Pearson entre las diferentes variables medidas en el test de natación forzada. + P<0.04, * P<0.03, ** P<0.02.

n=51	FACTOR 1	FACTOR 2
	"Emotividad/inmovilidad"	
LDEF15	0.73214	-0.33604
INMOVIL	0.60389	0.18242
DIFPES	-0.55261	0.39058
LDEF5	-0.28574	-0.66757
PES1	0.47699	0.63275
SACUD	-0.37309	0.37759

Tabla 4.2.- Matriz factorial no rotada. Saturaciones de las diferentes variables en dos factores o componentes principales. LDEF15 y LDEF5, transformación logarítmica del número de defecaciones durante el pretest de 15 minutos o el test de 5 minutos. INMOVIL, tiempo de inmovilidad en el test de 5 minutos. DIFPES, incremento de peso entre las dos sesiones natatorias. PES1, peso inicial del animal. SACUD, número de sacudidas de cabeza efectuadas por el animal durante la sesión de 5 minutos.

definitiva, lo que queremos poner de relieve con todo lo anterior es que aún no se ha descartado experimentalmente que el estrés natatorio pueda presentar efectos somáticos análogos (en el sentido de que 'modelen') a los de la depresión humana.

Duncan y col. (1985) demostraron que la disminución en la densidad de receptores β -adrenérgicos cerebrales, habitualmente observada tras la administración crónica de antidepresivos, se presenta también después de que los animales hayan sido sometidos a la sesión de natación forzada de 15 minutos (estrés natatorio) y hayan recibido además dos inyecciones de antidepresivo (imipramina, pargilina, iprindol o nomifensina; la primera inyección tras la primera sesión natatoria y la segunda 1 hora antes del test natatorio de 5 minutos), siendo tal efecto neuroquímico paralelo a la aparición del típico fenómeno de reducción del tiempo de inmovilidad. El aspecto más relevante de estos resultados es el hecho de que dicho efecto sobre los receptores β y sobre la inmovilidad no se manifiesta en ausencia de uno cualquiera de los dos elementos, ya sea el estrés natatorio o las dos inyecciones de fármaco. En efecto, suprimiendo uno de ambos, o incluso inyectando antidepresivo sólo una vez (habiendo realizado la primera sesión natatoria) no se observa ni la reducción del tiempo de inmovilidad ni de la densidad de β -adrenoceptores cerebrales. Ello sugiere que la acción de los antidepresivos interactúa con las consecuencias del estrés natatorio facilitando (acelerando) la emergencia de mecanismos adaptativos similares a

aquéllos que se producen tras el tratamiento crónico con dichos fármacos (Duncan y col., 1985), o tras la administración de estrés crónico (Stone, 1983). Lo anterior es consecuente con la hipótesis de que los procesos de adaptación que se desarrollan como consecuencia del tratamiento antidepresivo pueden tener elementos comunes y aditivos con las consecuencias del estrés. De hecho, si, tal como diversos resultados bioquímicos y conductuales indican, la adaptación al estrés y la terapia farmacológica antidepresiva comparten mecanismos similares (Platt y Stone, 1982; Stone, 1983; Trullás, 1986), parece lógico que se den fenómenos aditivos entre ellas. En cualquier caso, en la medida en que la hipótesis β -adrenérgica de la acción de los antidepresivos tiene aún vigencia, el trabajo de Duncan y col. (1985) puede constituir un apoyo a la validez teórica del test de natación forzada y a su validez predictiva (si el ensayo de receptores β se incluyera también como prueba para el "screening"). Otro aspecto importante a resaltar de este trabajo se refiere a la demostración de que el estrés que comporta el pretest del modelo de natación forzada es lo suficientemente intenso como para reportar cambios que se manifiestan bioquímicamente y en el comportamiento, como ponen de relieve las interacciones con los fármacos.

Precisamente en relación a la validez teórica del modelo, habría que destacar que no ha sido sometido a investigación psicológica o comportamental extensiva, si bien se ha propuesto una

relación del mismo con el de "indefensión aprendida" o "learned helplessness" (Porsolt y col., 1977, 1978a; Porsolt, 1984). Tanto es así que la validez teórica del test de natación forzada se ha condicionado esencialmente a tal supuesta relación con la "indefensión", y, por consiguiente, los problemas de este último modelo (ver sección 3.2.1. de la PARTE TEORICA) se añaden a los propios del test que nos ocupa. Una cierta relación entre ambas situaciones experimentales vendría avalada por el incremento en el tiempo de inmovilidad observado tras la administración de choque eléctrico inescapable en ratas (Weiss y col., 1981; ver Willner, 1984b), fenómeno que no se produce cuando éstas han recibido choque escapable. Asimismo, experimentos en curso en nuestro laboratorio ponen de manifiesto que otra variable psicológica, la imprevisibilidad del choque eléctrico, aumenta el tiempo de inmovilidad, que no es afectado sin embargo por el choque previsible (Guix y col., en preparación). No obstante, no se ha podido observar el fenómeno opuesto, esto es, que la sesión natatoria inescapable de 15 minutos induzca déficits en tareas de escape como el mismo test natatorio de 5 minutos o el típico programa FR3 de escapada por presión de una palanca (O'Neill y Valentino, 1982), así como tampoco en un laberinto de agua, si bien en este último caso se obtuvo una latencia ligeramente mayor en los animales previamente sometidos a una sesión de natación forzada de 30 minutos ($F=3.2$, $P<0.07$; ver Porsolt, 1981). En definitiva, esto parece constituir una discrepancia importante (casi insuperable para muchos) respecto al "helplessness", que

consiguientemente se utiliza como argumento sobre la debilidad de la validez teórica del modelo de natación forzada. No obstante, a nuestro entender el experimento de O'Neill y Valentino adolece de algunos aspectos problemáticos que hacen que sus resultados sean cuestionables. En primer lugar, la condición "escapable" consistía en introducir cada 3 minutos (durante la sesión de 15 minutos) una barra que permitía al animal salir (escapar) del cilindro. Transcurrido un minuto se le volvía a introducir en el tanque con agua durante otros 3 minutos, repitiéndose esta operación cinco veces de tal forma que las ratas de este grupo experimental pasaban un total de 15 minutos en el interior del cilindro (en 5 bloques de 3 minutos). La principal cuestión que cabe plantearse es en qué medida puede realmente tal condición ser percibida como escapable si durante la mayor parte del tiempo era inescapable (ver Willner, 1984b). Asimismo, podemos preguntarnos si el resultado sería el mismo de haber hecho los períodos de permanencia en el interior del cilindro tan cortos como 30-60 segundos. Y, si fuera este el caso, se plantearía una segunda cuestión metodológica problemática que también se halla presente en el experimento de O'Neill y Valentino, relativa a que la diferencia entre las condiciones "escapable" e "inescapable" no sólo radica en que los animales pueden eludir determinado número de veces la situación estresante, sino que también se diferencian en cuanto al tiempo de descanso de que disponen en cada una de las situaciones (los animales en la situación "escapable" tienen períodos de descanso de los que los animales de la condición