

"inescapable" carecen). Este, por ejemplo, no es el caso cuando se trabaja con las mismas variables independientes en el modelo de "indefensión aprendida", en el cual no existen diferencias en el tiempo de descanso de que disponen los animales de ambas condiciones experimentales (Weiss, 1971; Weiss y col., 1979; Weiss y col., 1981). Queda además por abordar experimentalmente la influencia de las variables "previsibilidad" e "imprevisibilidad", manipuladas en la administración del pretest de 15 minutos, sobre la conducta en el test de natación forzada.

Como puede deducirse de los párrafos anteriores, en la analogía con el modelo de "learned helplessness" se halla implícita la asunción de que en el test natatorio deberían intervenir elementos de aprendizaje. En este sentido, se ha observado en diversas ocasiones que la presencia o ausencia de la sesión pretest determina que se presente mayor o menor tiempo (respectivamente) de inmovilidad durante la sesión natatoria de 5 minutos (Porsolt y col., 1978; O'Neill y Valentino, 1982; Borsini y col., 1986c; Borsini y col., 1988b). El tiempo de inmovilidad se ve incrementado a su vez si el pretest de 15 minutos se administra repetidamente (Gorka y Wojtasik, 1980, citado en Willner, 1984b). Borsini y col. (1986c) constataron asimismo que, para que el fenómeno anterior ocurriera, se había de realizar la segunda sesión natatoria en 15 ó 30 cm de agua, pero no se presentaba si aquella se llevaba a cabo en una altura de agua de 4 cm (independientemente de la altura en que se hubiera realizado el pretest).

Ello les llevó a hipotetizar que una sensación de "miedo" o de "situación peligrosa para la supervivencia" unida a la "experiencia previa en el entorno, o familiaridad con la situación experimental" serían los principales factores determinantes de la inducción de inmovilidad (Borsini y col., 1986c). No obstante, a nuestro juicio los datos de este experimento permiten la reinterpretación del fenómeno en los términos en que lo hacía Porsolt (Porsolt y col., 1977) al hipotetizar que a partir de la primera experiencia natatoria (pretest) los animales aprenden que la situación es inescapable (de modo similar a lo que sucede en el "learned helplessness") y por tal motivo permanecen más tiempo inmóviles durante la segunda sesión natatoria (test). Es decir, únicamente a partir del dato de que cuando el test natatorio se efectúa en 4 cm de agua el haber realizado o no el pretest no afecta al tiempo de inmovilidad no es posible descartar que tal conducta refleje "despair" (desesperanza o indefensión), máxime porque sí que se observa un incremento en la inmovilidad administrando el test en 15 ó 30 cm de agua; y esto es relevante en relación al modelo de "learned helplessness", en el que la dificultad de la situación "test" influye en que se hallen o no diferencias entre grupos experimentales (Weiss y Glazer, 1975).

Parece pues lo más plausible pensar que pueden intervenir componentes relevantes de aprendizaje y memoria en el test de natación forzada. Tienden también a corroborar indirectamente lo dicho diversos estudios que, empleando manipulaciones experimen-

tales (sistemas opiáceos y glucocorticoides) que afectan los procesos de retención en diversas situaciones de laboratorio, obtuvieron variaciones sistemáticas en el tiempo de inmovilidad de los animales que son interpretables en términos de dificultad en la consolidación de la memoria (Jefferys y col., 1983, 1984, 1985; Veldhuis y col., 1985). Hasta el punto de que estos autores han hipotetizado que los tratamientos antidepresivos poseerían actividad amnésica más que efectos sobre el estado afectivo de las ratas (Jefferys y col., 1984). Atribuir el fenómeno amnésico a la inyección de antidepresivo administrada tras el estrés natatorio parece algo dudoso en tanto que la reducción del tiempo de inmovilidad se obtiene también eliminando esa inyección (Porsolt y col., 1978), o tras un tratamiento crónico iniciado varios días después de la primera sesión natatoria o pretest (ver experimento 3C, en la SERIE EXPERIMENTAL I).

El miedo, la ansiedad, o el estrés que los animales experimentan durante la sesión de natación forzada de 15 minutos ha constituido la base del argumento de que la inmovilidad en el test de 5 minutos refleja un proceso de adaptación a la situación estresante (Hawkins y col., 1978). Tal razonamiento converge de hecho con un modelo explicativo más amplio, denominado "searching-waiting strategy" ("estrategia de búsqueda-espera"), propuesto por Thierry y col. (1984) y según el cuál la conducta observable en el modelo de "desesperanza conductual", y en otros modelos animales de depresión, puede ser interpretada en términos

de una alternancia entre comportamientos activos de búsqueda (de una salida a la situación) y pasivos de espera, que dependerán en cada momento de cuál es la "estimación" que el sujeto hace de las características de la situación. Thierry y col. (1984) y Steru y col. (1985) proponen como un primer paso en la validación empírica de este modelo teórico el "tail suspension test" (ver también Steru y col., 1987). Volviendo al trabajo de Hawkins y col. (1978) estos autores sustentan su afirmación aludiendo al decremento observado en el número de defecaciones (medida usada como índice de emocionalidad-ansiedad en diferentes situaciones experimentales) entre la primera y la segunda sesión natatoria, así como a la práctica desaparición de "alteraciones conductuales" (como las sacudidas o las inmersiones) en la sesión de 5 minutos. Nuestros datos experimentales dan cierto soporte al menos a la hipótesis de que el estrés o el miedo experimentado por los animales puede ser relevante en esta situación experimental. Así, como se presenta en la Figura 4.2, hemos observado que, realizando el test de natación forzada 24 horas después de administrar una sesión de choque eléctrico imprevisible, las ratas así tratadas defecan más que los animales control y que aquéllos que recibieron choque previsible. Este resultado se repitió en las dos sesiones natatorias (Figura 4.2). Asimismo, la administración de diazepam (benzodiazepina utilizada para reducir la ansiedad en situaciones experimentales diversas) previa al estrés natatorio indujo una disminución significativa del número de defecaciones durante el mismo (sesión de 15 minutos; Figura

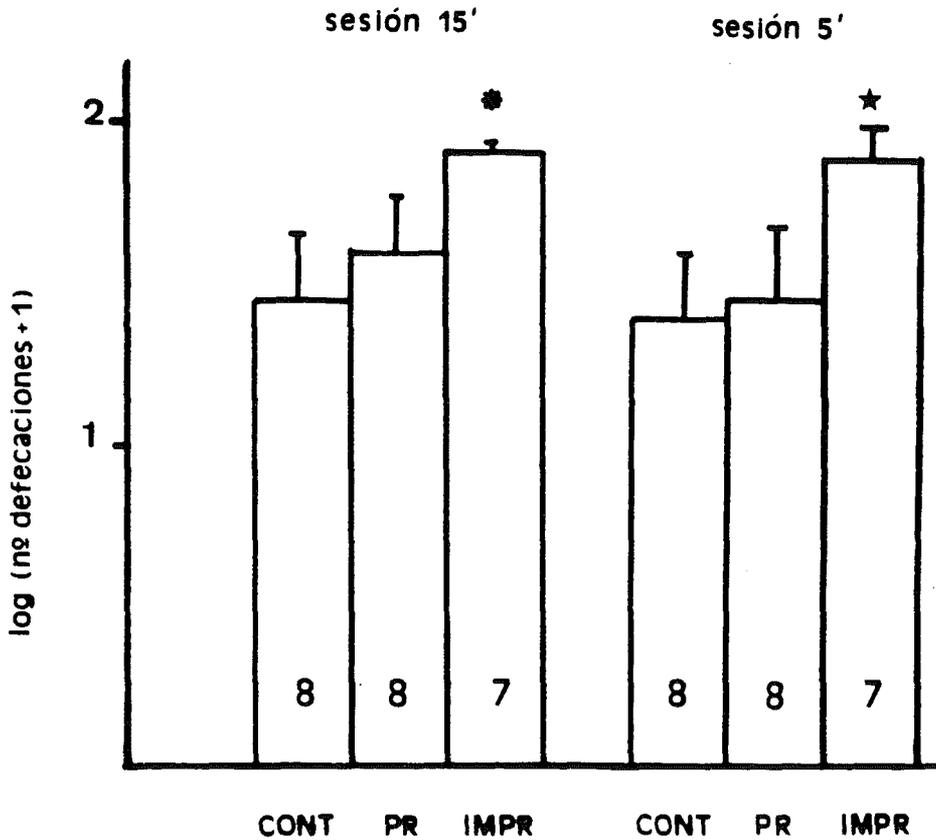


Figura 4.2.- Efecto del choque eléctrico previsible (PR) o imprevisible (IMPR) sobre el número de defecaciones (variable transformada logarítmicamente) observado en el pretest natatorio de 15 minutos y en el test natatorio de 5 minutos del modelo de "natación forzada". La sesión pretest se administró 24 horas después de que los animales recibieran la serie de choques eléctricos (ver Apéndice). Se representan la media \pm error estándar. El número de animales por grupo se halla en las columnas. * $P < 0.04$ respecto al grupo control (CONT). ★ $P < 0.03$ respecto al grupo CONT. Comparaciones efectuadas con la prueba t de Student (unilateral).

4.3), así como un incremento del número de inmersiones registradas en el test de 5 minutos (paralelo a una cierta reducción, no significativa, del tiempo de inmovilidad) (Figura 4.4). Aún siendo preliminar, este resultado es sugerente puesto que las dosis de diazepam empleadas han demostrado su capacidad antiansiosa en otras situaciones experimentales (Boix y col., 1988; Fernández Teruel y col., sometido). Por último, en coherencia con estos datos, cabe mencionar de nuevo la correlación positiva existente entre el número de defecaciones durante la sesión pretest (que puede representar la intensidad aversiva de la experiencia) y el tiempo de inmovilidad registrado en el test (Tabla 4.1), lo que es consistente con el análisis factorial (realizado a partir de los resultados de una serie de grupos de control de diversos experimentos) que muestra una razonable saturación (del mismo signo) de ambas variables en un mismo factor (Tabla 4.2).

Si bien no consideramos que los resultados expuestos en estos últimos párrafos sean en absoluto concluyentes (por su preliminariedad son como mucho sugerentes), sí que nos permiten entrever, contemplándolos en conjunción con el resto de la bibliografía, que la intensidad emocional que los animales experimentan en la situación del estrés natatorio (pretest) es relevante y probablemente influye en las variables que hasta hoy se han considerado principales en el modelo. La reducción del número de defecaciones y el aumento del de inmersiones por el pretratamiento con diazepam recuerda en cierto modo a la preven-

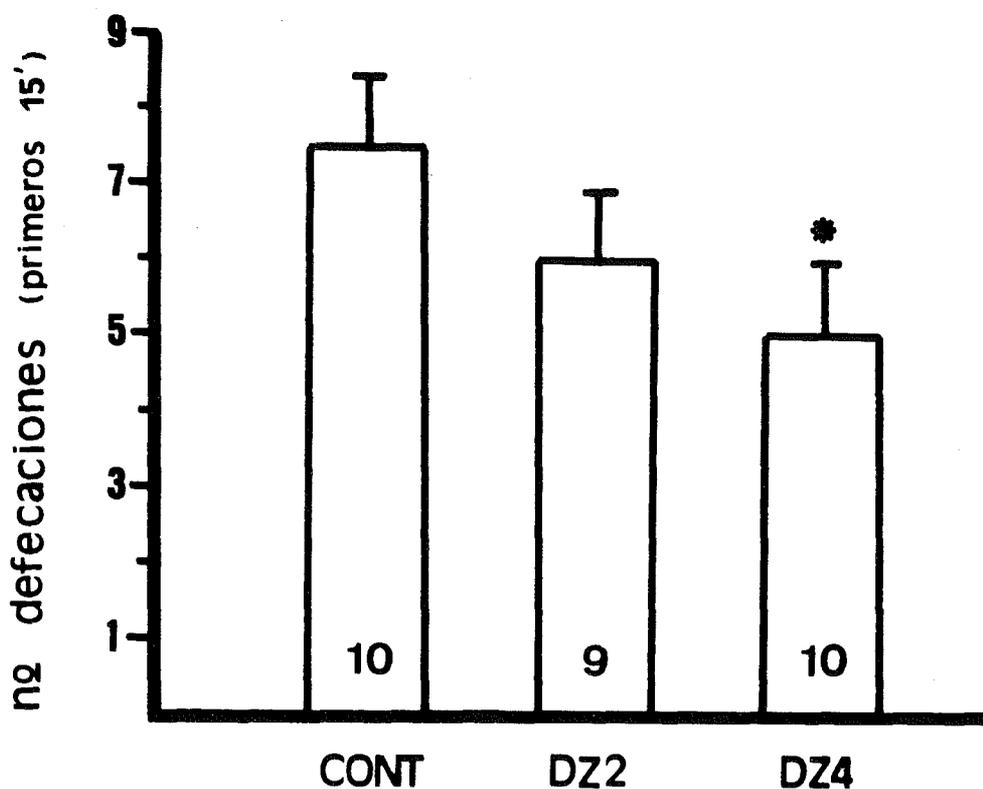


Figura 4.3.- Defecaciones (media \pm error estándar) en la sesión de 15 minutos del test de "natación forzada", 30 minutos después de una inyección de diazepam (DZ2 o DZ4; 2 ó 4 mg/kg)(ver Apéndice). Las columnas representan media \pm desviación estándar y en su interior se halla el número de animales de cada grupo. * $P < 0.05$ respecto al grupo control (CONT; t de Student, unilateral).

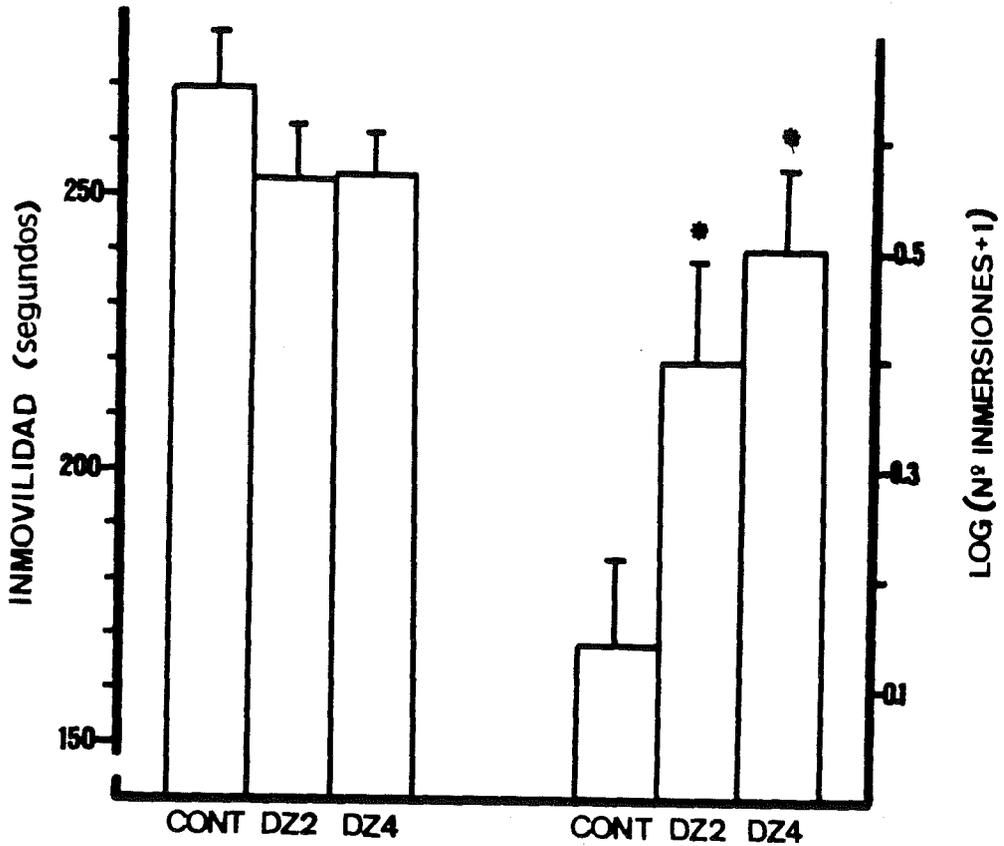


Figura 4.4.- Tiempo de inmovilidad e inmersiones bajo el agua (medida transformada logarítmicamente) registrados durante el test de 5 minutos del modelo de "natación forzada" en ratas tratadas 24 horas antes (y 30 minutos antes de la sesión pretest) como se especifica en la Figura 4.3 (ver también Apéndice). El número de animales por grupo fue el mismo que se señaló en la figura anterior. * $P < 0.05$ respecto al grupo control (CONT). Comparaciones con la prueba de Duncan.

ción del "learned helplessness" obtenida en el trabajo de Drugan y col. (1984) tras la administración de clordiazepóxido (otra benzodiazepina ansiolítica). Las inmersiones constituyen, aparentemente, una conducta dirigida a escapar que, por otra parte, disminuye si se somete previamente a las ratas a sesiones de choque eléctrico incontrolable (Weiss y col., 1981); es decir, una variable que parece sensible a la situación experimental de "learned helplessness". Aún así, por ser una medida no suficientemente validada, sería prematuro pretender solidez en aquella analogía con el estudio de Drugan y col. (1985), por lo que por el momento la consideraremos sólo una hipótesis de trabajo. Lo que esto pone de manifiesto de nuevo no es otra cosa que la necesidad de estudiar más exhaustivamente qué representan los diferentes comportamientos observables en el modelo de natación forzada, puesto que posiblemente concurren en él más variables (independientes y dependientes) importantes de las que se han tenido en cuenta hasta ahora (Hawkins y col., 1978; Nomura y col., 1982; Thornton y col., 1985).

Para finalizar con la discusión sobre los posibles componentes de emotividad/reactividad/ansiedad/miedo existentes en el modelo en cuestión, creemos digno de mención un trabajo reciente de Nishimura y col. (1988). En este estudio, los autores demuestran que el aumento en las conductas dirigidas a escapar de la situación (es decir, el menor tiempo de inmovilidad) predice el hundimiento posterior de las ratas en el tanque de agua. Dicho de

otro modo, la inmovilidad es beneficiosa para prevenir el hundimiento de los animales (que en este experimento permanecían hasta un máximo de 2 horas en el tanque de agua, midiéndose el tiempo de inmovilidad durante los primeros 15 minutos). De modo que estos autores concluyen, de acuerdo con Prince y Anisman (1984; Prince y col., 1986) y con Hawkins y col. (1978), que las conductas vigorosas en el test de natación forzada reflejan una reacción de ansiedad y son desadaptativas dada la inescapabilidad de la situación, al tiempo que facilitan el gasto de energía disminuyendo asimismo la posibilidad de supervivencia. Tal afirmación deviene aún más verosímil con la observación de un mayor número de defecaciones en aquellos animales que menos tiempo permanecen inmóviles, además de otros resultados indicativos de que manipulaciones ansiogénicas o estresantes, como la administración de yohimbina o de choques eléctricos breves, reducen el tiempo de inmovilidad en ratas y en ratones [Prince y Anisman, 1984; Fernández-Pardal y col., 1986; Prince y col., 1986; Nishimura y col., 1987 citado en Nishimura y col., 1988; nuestros propios resultados utilizando las β -carbolinas FG 7142 y DMCM (Fernández Teruel y col., sometido)].

Observamos reiteradamente que el argumento esgrimido es que la inmovilidad es el comportamiento más adaptativo en una situación que de hecho es inescapable. Esto nos sitúa, trasladándonos hasta la conducta humana que presumiblemente se modela, ante la paradoja de que la conducta deprimida es la más adaptativa; y que

aquellas ratas que han recibido choque incontrolable e inescapable y que permanecen inmóviles más tiempo (Weiss y col., 1981) son las que realizan la conducta más adaptativa. Volviendo pues al modelo animal, el problema es, si el sujeto puede percibir o no tal ausencia de solución o inescapabilidad (Thierry y col., 1984). En realidad, y como en algunos aspectos ya hemos comentado anteriormente, no se han realizado aún experimentos adecuados que permitan una comprensión de qué papel juega la inescapabilidad (o de cómo es percibida) tanto en el pretest como en el test del modelo de natación forzada (Thorton y col., 1985). A diferencia del proceso de investigación psicológica y conceptual a que ha sido (y está siendo) sometido el modelo de "indefensión aprendida", en el test de "desesperanza conductual" la única investigación sistemática no trasciende del ámbito farmacológico. El resultado es un pobre conocimiento de qué representan las variables intervinientes en el modelo.

Permítasenos sugerir la realización de experimentos destinados a evaluar la importancia e intensidad de la estimulación aversiva que se supone es el pretest natatorio de 15 minutos, o en su caso, los primeros minutos de la única sesión en el test de natación forzada modificado por Poncelet y col. (1987). Por ejemplo, sería interesante, y tal vez trascendente, observar si estímulos inicialmente neutros pueden adquirir características de estímulos condicionados aversivos al ser asociados sistemáticamente con la situación del pretest. Si, una vez realizado este

emparejamiento, dichos estímulos fuesen capaces de demostrar efectos supresores sobre conducta motivacional (ingesta p. ej.), exploratoria u operante, ello podría ser un buen indicio de que en la situación del pretest natatorio se dan procesos de aprendizaje aversivo relevantes. Podía ser, asimismo, un punto de partida adecuado para un estudio más racional de la influencia de variables que en el "learned helplessness" tienen relevancia (tipo incontrollabilidad o imprevisibilidad), o, independientemente de ello, de los factores psicológicos intervinientes en el modelo.

4.2.1. Conclusiones.

Dado que el valor científico de nuestros datos es en cierta medida dependiente de la validez del modelo conductual que hemos utilizado, permítasenos exponer nuestras conclusiones al respecto, en función de la experiencia personal y del estado actual de la bibliografía sobre el tema:

- 1) El modelo de "desesperanza conductual" o "natación forzada" parece poseer una validez predictiva razonable, en cuanto a su capacidad para la detección (o "screening") de sustancias con potencial antidepresivo.

2) Respecto a su posible y postulada relación con el "learned helplessness", entendemos que hasta el momento no se ha puesto exhaustivamente a prueba tal hipótesis, ya que el único experimento en que se incluyeron condiciones de escapabilidad e inescapabilidad no nos parece un trabajo suficiente -en particular en el sentido metodológico- como para dar por cerrado el tema.

En general, no hay experimentos definitivos que clarifiquen los posibles componentes de aprendizaje presentes en el test de "natación forzada".

3) La ansiedad/emotividad, variable que se ha demostrado involucrada en la inducción de "helplessness", aún no se ha podido implicar decisivamente en el modelo natatorio, si bien hay indicios experimentales de que es una variable importante en esta situación.

4.3. Discusión crítica de los resultados obtenidos.

Puesto que las conclusiones específicas derivadas de los resultados de los diversos experimentos se han expuesto ya al final de cada serie experimental, intentaremos limitarnos aquí a un análisis crítico del conjunto del trabajo.

Desde una perspectiva general, diríamos que los resultados proporcionan un apoyo, cuando menos parcial, a las hipótesis planteadas, esto es, a la posible mediación gabérgica en los procesos depresivos y en la acción de los antidepresivos. Con la importante matización, no obstante, de que el interés y la trascendencia de buena parte de los datos obtenidos se hallan supeditados a la validez del propio modelo de "natación forzada" (ver apartado anterior y apartado 3.2.2. de la Parte Teórica). En consecuencia, siguiendo a Borsini y Meli (1988), la utilidad de tales resultados deberá considerarse en la medida en que aporten información 'complementaria' y congruente con trabajos en los que se hayan utilizado otros modelos animales de mayor validez aparente y de constructo. En principio, lo que se desprende de la 'Serie Experimental I', esencialmente el efecto reductor del tiempo de inmovilidad que presenta el valproato, es consistente con las diferentes investigaciones demostrativas de la acción positiva ("terapéutica") de agonistas gabérgicos (directos o indirectos) como el muscimol, AOAA, THIP, progabida y fengabina, en varios modelos animales de depresión. Estos incluyen el "lear-

ned helplessness" (Lloyd y col., 1983; Lloyd y col., 1986; Poncelet y col., 1987), el test de "desesperanza conductual" (Borsini y col., 1986a; Evangelista y col., 1987; Poncelet y col., 1987; Borsini y col., 1988) y el modelo de la "rata bulbec-tomizada" (Lloyd y col., 1983; Lloyd y col., 1986). Vienen a dar mayor solidez a esta conclusión dos trabajos recientes que describen interacciones (in vitro) del valproato con el funcionalismo de la transmisión GABA (Olpe y col., 1988; Wolf y col., 1988). Los resultados de Olpe y colaboradores indican, además, que el fenómeno se circunscribe a una acción sobre el receptor GABA_A.

Por otra parte, Plaznik y col. (1988) han informado de la capacidad del valproato para antagonizar los déficits, de actividad (en el test de Campo Abierto) y la disminución de conductas dirigidas a escapar en el test de "natación forzada", que presentan ratas sometidas 24 horas antes a una sesión (60 minutos) de choque eléctrico (2 mA y 10 segundos de duración) inescapable e imprevisible (intervalo entre choques: 10-50 segundos; Plaznik y col., 1988). Interesante es notar que en este procedimiento experimental, que guarda cierta similitud con el usado por Weiss y col. (1981), los fenómenos conductuales mencionados son revertidos asimismo por el antidepresivo desipramina y prevenidos por el diazepam, a modo de lo que ocurre en el "learned helplessness" (Drugan y col., 1984; ver Petty, 1986). Parece confirmada, por tanto, la capacidad 'anti-estrés' del valproato (ver también Rasmussen y col., 1981; Myslobdosky y col., 1983; Miñano

y col., 1985). Entretanto, cabe recordar que en los escasos estudios clínicos realizados el valproato tiende a presentarse como un agente 'normotímico' (normalizador del afecto) terapéuticamente útil al menos en las depresiones bipolares (Emrich, 1986; Emrich, 1988).

Por lo que se refiere a la evidencia de que los antidepresivos tricíclicos imipramina y desipramina disminuyen el funcionalismo del ionóforo cloro (captación de $^{36}\text{Cl}^-$) tras ser crónicamente administrados, estos resultados posiblemente poseen diferente significado e interpretación en el momento presente que cuando se llevaron a cabo los experimentos. Lo más relevante al respecto ha sido la publicación de dos trabajos, uno de Squires y Saederup (1988) y otro de Malatynska y col. (1988a), en los que se evaluaron *in vitro* diferentes interacciones entre varios agentes antidepresivos y el complejo $\text{GABA}_A/\text{Bz}/\text{Cl}^-$. El [^{35}S]-TBPS es un ligando convulsivante que se une y actúa a través de dicho complejo (como antagonista), y cuyo enlace a nivel del mismo puede ser inhibido por la presencia simultánea de GABA (en concentraciones relevantes) en el medio de incubación (ver Squires y Saederup, 1988). En ensayos *in vitro*, Squires y Saederup (1988) hallaron que tal capacidad del GABA para inhibir la fijación de [^{35}S]-TBPS en membranas cerebrales de rata era revertida total o parcialmente por el 50% de los 52 antidepresivos (activos clínicamente) utilizados, así como por metabolitos de algunos de ellos. Entre los primeros se hallan la amoxapina, indalpina,

zimelidina, viloxacina, mianserina, doxepina, citalopram, tranilcipromina, etc. Entre los metabolitos, señalan estos autores, metabolitos de la imipramina, de la amitriptilina, de la nortriptilina, de la desipramina, etc. (Squires y Saeredup, 1988).

Casi simultáneo al anterior apareció el trabajo de Malatynska y col. (1988a), mostrando que la mianserina, la amitriptilina y la imipramina (añadidas *in vitro*) poseen efectos significativos como inhibidores de la conductancia de cloro inducida por GABA (captación de $^{36}\text{Cl}^-$ en vesículas sinápticas de rata), en un ensayo similar al utilizado por nosotros (ver Serie Experimental II). En este mismo estudio, la desipramina no mostró efectos significativos sobre la captación de cloro. El orden de potencia de las cuatro sustancias usadas (mianserina>amitriptilina>imipramina>desipramina) parece corresponderse con su capacidad para inducir convulsiones en pacientes, como sugiere la correlación $r=0.98$ obtenida entre ambos fenómenos. Sin embargo, la relación entre éstos y el efecto terapéutico de los antidepresivos no se presenta tan diáfana por el momento (ver Malatynska y col., 1988).

Las dos investigaciones citadas, aún difiriendo en sus conclusiones, presentan, por vez primera, pruebas en apariencia bastante congruentes entre sí, de una interacción directa de diferentes agentes antidepresivos con el complejo receptor GABA/Bz/ionóforo cloro. En el momento de realizar los experimentos de la Serie Experimental II de la presente Tesis, los dos trabajos

comentados no se hallaban publicados, y por tanto, la idea predominante era que los antidepresivos no poseían efectos directos sobre el citado complejo (Kimber y col., 1987). Únicamente se había publicado que, a concentraciones muy elevadas, el iprindol y la desipramina inhibían la captación de GABA in vitro (Harris y col., 1972; Snodgrass y col., 1973, ambos citados en Bartholini y col., 1985). Tal vez estos trabajos no tuvieron gran incidencia por producirse el efecto a concentraciones altas de los antidepresivos.

En definitiva, y a la luz de los datos aportados por Squires y Saeredup y Malatynska y colaboradores, la reflexión más honesta en relación a los resultados que presentamos en la Serie Experimental II pasa por reconocer que, en este momento, los experimentos que realizamos sólo permiten extraer interpretaciones parciales y especulativas. Una interpretación más concluyente precisaría de experimentos adicionales en los que se evaluaran idénticos parámetros tras la administración aguda de antidepresivos (o valproato) o/y probando éstos en ensayos in vitro. Esta argumentación es igualmente aplicable a los experimentos en que evaluamos los efectos de los fármacos (antidepresivos o valproato) sobre la fijación de [3 H]-FNT o [3 H]-GABA. Asimismo, sería recomendable llevar a cabo todos los experimentos de captación de cloro utilizando una curva completa de concentraciones de GABA, a fin de observar cuál es el efecto de las sustancias mencionadas sobre los diferentes niveles de estimulación del flujo de cloro.

En el seguimiento experimental de las hipótesis gabérgicas del mecanismo de acción de los antidepresivos, una estrategia corriente ha sido la de intentar antagonizar la actividad de dichos agentes, en los modelos animales de depresión, mediante la administración de sustancias antagonistas de la neurotransmisión gabérgica, como son la bicuculina y la picrotoxina (Bartholini y col., 1986; Borsini y col., 1986d; Zivkovic y col., 1986; Lloyd y col., 1987; Poncelet y col., 1987). Tras administrar inyecciones de bicuculina simultáneas (o algunos minutos antes) al tratamiento con imipramina, el efecto de ésta en el modelo de "indefensión aprendida" no aparece (Bartholini y col., 1986; Lloyd y col., 1987). No obstante, Poncelet y col. (1987) no han podido demostrar tal fenómeno utilizando picrotoxina y el mismo modelo animal, en ratas tratadas con imipramina o clorimipramina. Otro tanto ocurre en el caso de la fluoxetina (Zivkovic y col., 1986). En el test de "natación forzada", Borsini y col. (1986d), obtuvieron un antagonismo del efecto del tratamiento crónico con amineptina o nomifensina tras una sola inyección de picrotoxina 20 minutos antes del test. Sin embargo, no se pudo antagonizar la acción de la desipramina. Poncelet y col. (1987), utilizando una modificación del test natatorio, tampoco obtuvieron interacción alguna entre la picrotoxina y la imipramina, desipramina o clorimipramina. De los resultados anteriores, parece desprenderse que, al menos en este aspecto concreto, no pueden hacerse generalizaciones, ni entre antidepresivos, ni entre antagonistas gabérgicos, ni entre modelos animales de depresión. Cabe decir, no

obstante, que de los trabajos referidos, tan sólo los de Zivkovic y col. (1986), Bartholini y col. (1986) y Lloyd y col. (1987), siguieron metodologías comparables, siendo a su vez los que aportan los resultados de mayor consistencia interna.

Un planteamiento similar al que subyace a los estudios mencionados nos llevó a estudiar las interacciones entre la picrotoxina y la desipramina e imipramina en el test de "natación forzada", si bien en nuestro caso partimos de la hipótesis opuesta, esto es: "si la disminución del funcionalismo del complejo $GABA_A/Bz/Cl^-$ es importante para el desarrollo de la actividad 'terapéutica' de la imipramina y la desipramina, entonces, el acelerar la depresión funcional del ionóforo mediante un antagonista del mismo (la picrotoxina) podría incrementar el efecto de dichos antidepresivos". Consecuentemente, y en la línea de otros trabajos en que se estudia el antagonismo o el sinergismo entre dos sustancias (véase p.ej. Enna y col., 1986; Lloyd y col., 1987), administramos la picrotoxina y los antidepresivos a dosis subconvulsivantes y subefectivas respectivamente, realizando el tratamiento simultáneamente (inyectando picrotoxina y antidepresivo al mismo tiempo) a fin de maximizar los posibles efectos del antagonista gabérgico. Los resultados obtenidos, contrarios a los ya citados de Borsini y col. (1986d), y en cierto modo también discrepantes de los de Bartholini y col. (1986) y Lloyd y col. (1987; ver párrafos anteriores), abonan la hipótesis planteada y parecen consistentes con la idea de que el fun-

cionalismo disminuido del canal del cloro sea relevante para el desarrollo del efecto antidepresivo, al menos de los dos tricíclicos utilizados y en el test de "natación forzada". Si estos datos son únicamente relevantes en este modelo y para estos fármacos, o, por el contrario, pueden generalizarse a otras situaciones experimentales y a otras sustancias, es algo que deberá clarificarse en posteriores trabajos (algunos ya en curso).

Por otra parte, el efecto de varios antidepresivos sobre parámetros del complejo $GABA_A/Bz/Cl^-$, mostrado por Squires y Saeredup (1988) y Malatynska y col. (1988a), es compatible con la interpretación de que la interacción entre tales fármacos y dicho complejo receptor se establezca a nivel del receptor $GABA_A$ (Squires y Saeredup, 1988). Presuponiendo esto, y si la hipótesis de la función del canal del cloro en la acción antidepresiva es correcta (ver párrafos anteriores), la interpretación de nuestros resultados en relación a los obtenidos en el modelo de "helplessness" utilizando la bicuculina (Bartholini y col., 1986; Lloyd y col., 1987), se podría estructurar de la forma siguiente: 1) Si la imipramina y desipramina interactúan esencialmente con el receptor $GABA_A$ (suposición aún no confirmada), y de tal interacción dependen en alguna medida sus efectos (también hipotético), es lógico que la administración concomitante de bicuculina pueda antagonizar su actividad en el "learned helplessness". 2) Si la disminución de la conductancia de cloro (a través de su supuesta acción antagonista en el receptor $GABA_A$) es parte del mecanismo

de acción de tales antidepresivos, puede esperarse que su actividad sea potenciada por la administración simultánea de picrotoxina (y antagonizada, como dijimos, por la bicuculina). 3) Así pues, el hecho de que Borsini y col. (1986d) observen que una inyección de picrotoxina antagoniza ciertos antidepresivos en el test de "natación forzada", puede ser debido a la administración única o a la dosis utilizada [2 mg/kg; véase como, en la Serie Experimental III, las dosis más altas de picrotoxina (1 mg/kg) parecen mostrar efectos menos claros en su interacción con los antidepresivos que las dosis inferiores (0.5 mg/kg): Figuras 3.3. y 3.4.1. 4) Es posible también, que el programa de administración de los fármacos [una inyección diaria de picrotoxina (por la mañana) por dos (mañana y tarde) de antidepresivo] sea responsable de la ausencia de interacción en el trabajo de Poncelet y col. (1987).

No conviene perder de vista que las interpretaciones anteriores descansan fundamentalmente sobre dos suposiciones o hipótesis: La primera es la de que los antidepresivos actúen en el receptor $GABA_A$, sin que esto sea sólo un efecto secundario sino que tenga relevancia para su acción terapéutica; y la segunda es, que esta interacción se traduzca o tenga el sentido de deprimir la funcionalidad del complejo GABA/canal del cloro. Será fundamental, por tanto, ampliar esta investigación a otros análogos de depresión y al tratamiento con otras sustancias, así como

esperar estudios bioquímicos más clarificadores de las interacciones entre fármacos antidepresivos y complejo GABA_A/Bz/Cl⁻.

Continuando con el tono especulativo de la discusión, se podría proponer un mecanismo más general para explicar la interacción de la picrotoxina con los tricíclicos en el test de "natación forzada", basado en el efecto estresante o inductor de ansiedad que manifiestan aquel y otros antagonistas de la función del complejo GABA_A/Bz/Cl⁻, según tienden a indicar algunos trabajos recientes (File y Pellow, 1985; Corda y col., 1986a; Manev y Pericic, 1987). La propuesta podría ser: "si el estrés repetido induce consecuencias bioquímicas y conductuales similares al tratamiento repetido con antidepresivos (Stone, 1983; Platt y Stone, 1982), y si las consecuencias de ambas manipulaciones son aditivas (Duncan y col., 1985), y si el supuesto estrés producido por la picrotoxina mantiene la propiedad de adición al efecto de los antidepresivos y al del 'pretest' ('estrés') natatorio, entonces, cabría esperar que tanto la picrotoxina como otros antagonistas gabérgicos (bicuculina, pentilenetetrazol, isoniazida, β-carbolinas ..) incrementasen la actividad de los fármacos antidepresivos y del estrés crónico, no sólo en el test de "desesperanza conductual" sino también en otras situaciones experimentales". El planteamiento anterior es, si cabe, más especulativo que el basado en la interacción entre antidepresivos y complejo GABA_A, no obstante, no son excluyentes entre sí. Antes bien, esta última propuesta hipotética puede englobar a la anterior (an-

tidepresivos/GABA) y, en principio, se diría que posee mayor potencial heurístico, puesto que la investigación en esta línea se encuadraría en una hipótesis más global referida a las relaciones entre, "estrés agudo y crónico, mecanismo de acción de los antidepresivos, posible mediación del complejo GABA_A/Bz/ionóforo cloro en ambos procesos, y la relación de todo ello con las reacciones y trastornos afectivos" (ver Anisman y Zacharko, 1982; Stone, 1983; Bartholini y col., 1985a; Trullás y col., 1988).

Digamos, por último, que recientemente se ha podido sintetizar una sustancia, análoga del baclofén, con propiedades de antagonista específico de los receptores GABA_B (Kerr y col., 1987). Este producto, denominado 'phaclofen' [β -(p-clorofenil)-3APPA], antagoniza los efectos del baclofén (agonista de los receptores GABA_B) de forma específica y sin presentar interacciones directas con el receptor GABA_A (a diferencia de lo que sucede con el ácido δ -aminovalérico) (Kerr y col., 1987; Karlsson y col., 1988; Soltesz y col., 1988). El 'phaclofen' puede convertirse en un instrumento muy útil en la determinación del significado fisiológico de los receptores GABA insensibles a la bicuculina (GABA_E), tanto centrales como periféricos, con los que interactúan el GABA y el baclofén. Pero, más específicamente, es plausible esperar que esta sustancia abra nuevas perspectivas en la investigación sobre la hipótesis gabérgica de la acción de los antidepresivos y de la depresión, puesto que inicialmente puede resolver el handicap que suponía la carencia de antagonistas