

La enfermedad depresiva y sus modelos animales

Paola Cassano y Pablo Argibay

Clásicamente se ha definido la depresión como un trastorno del ánimo. La palabra ánimo proviene del griego *άνεμος* (*ánemos* = viento) y hace referencia al estado energético de una persona. Así muchas veces decimos “tengo ánimo” para tal cosa o me falta para tal otra, cuando tenemos “buen ánimo” emanamos energía positiva.

Una persona sin ánimo siente que carece de iniciativas, se siente en ruinas, sin energía, sin emprendimientos, todo es un pesar y todo cuesta mucho más. Estas características son las que presenta una persona con depresión.

Lamentablemente cada vez es más común, aparece a edades más tempranas y está afectando a un gran número de individuos. Puede destruir, a la persona que la padece, no solo la relación con sus seres queridos sino también el poder sentirse bien con uno mismo.

Actualmente, las estadísticas sobre depresión son alarmantes: hay alrededor de 121 millones de personas que padecen desórdenes depresivos graves en el mundo.

Durante el año 2008, la Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA) reveló que la Depresión mayor es una de las epidemias modernas que más compromete la calidad de vida. Asimismo, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) señaló también que se están registrando niveles en aumento en América Latina y en el Caribe y precisó que hacia el año 2020 esta enfermedad será la segunda causa de incapacidad mundial.

Con el objetivo de estudiar y comprender las bases neurobiológicas de la depresión, se han desarrollado numerosos modelos animales. Si bien estos modelos han sido de gran utilidad, hay que tener en cuenta que su principal desventaja es la imposibilidad de reproducir exactamente la sintomatología que presentan clínicamente las personas deprimidas. Estas características subjetivas, en muchos casos, no pueden ni podrán ser evaluadas en animales de experimentación, lo cual mantendrá siempre una gran distancia entre la información que nos brindan los modelos y la realidad subjetiva propia de la enfermedad. Sin embargo, desde el punto de vista del entendimiento de las bases fisiopatológicas de la enfermedad depresiva, la utilización de modelos sigue siendo de la mayor utilidad, sobre todo por la imposibilidad de emplear técnicas invasivas sobre el sistema nervioso central de los seres humanos. Por ejemplo, ciertos procesos, como los neurodegenerativos, su contrapartida regenerativa y las bases moleculares, so-

lo podrán ser estudiados por el momento a través de modelos animales.¹

También, los modelos animales resultan de utilidad a la hora de estudiar cierto tipo de síntomas de la depresión, que pueden ser medidos objetivamente, como las alteraciones psicomotoras estudiadas desde el comportamiento, la anhedonia (disminución del apetito sexual o consumo de sacarosa), las alteraciones del sueño o la ingesta, ciertos marcadores biológicos como disminución de latencia de la fase REM del sueño o aumento en los niveles de cortisol.² Existen varios modelos de depresión: farmacológicos, etológicos o basados en estrés social o ambiental, quirúrgicos y genéticos.

MODELOS FARMACOLÓGICOS

Se obtienen mediante la aplicación, crónica o aguda, de distintas drogas, que producen en el animal algunas alteraciones fisiológicas y/o conductuales que imitan la patología en el hombre. Por ejemplo, la reserpina (o drogas tipo reserpina, como tetrabenazina), cuya acción principal a nivel central es la de “agotar” los niveles de los neurotransmisores de serotonina y, en menor grado, los de noradrenalina. Esto provoca, entre otros trastornos, sedación e hipotermia en los animales. En ratas, la reversión de este síndrome es significativa luego del tratamiento con ciertos tipos de antidepresivos.³

Se ha desarrollado, también en ratas, otro modelo farmacológico interesante, el tratamiento neonatal con clomipramina.⁴⁻⁶ La clomipramina es un antidepresivo que favorece el incremento de los niveles de serotonina y en menor medida de noradrenalina. Al tratar a los animales durante las primeras semanas de vida con esta droga, a medida que alcanzan la edad adulta, presentan en forma cada vez más acentuada, varios síntomas semejantes a los de la depresión en el ser humano. Estos síntomas, como cambios en los ciclos de sueño, agitación locomotora, disminución de la actividad sexual y anhedonia, perduran en el tiempo y son revertidos por el tratamiento crónico con antidepresivos. Este paradójico efecto, la administración de un antidepresivo que induce depresión, se basa en que al aplicarlo durante la vida temprana, momento en que los circuitos cerebrales se están formando (primeros días de vida en ratas) afecta justamente la formación de dichos circuitos. Esta malformación determina que no funcionen como de-

berían durante la adultez. Se han estudiado los niveles de serotonina y dopamina en este modelo y se encontraron niveles menores de estos neurotransmisores en las regiones límbicas.⁶ Otros autores hallaron una disminución de serotonina en el hipotálamo, alteraciones en la actividad de la colinesterasa⁷ y una disminución de la expresión del transportador de serotonina.⁵

MODELOS DE ESTRÉS

Los síntomas depresivos se inducen por estrés crónico o agudo en el animal. En el caso de estrés agudo, el más conocido y utilizado es la “indefensión aprendida”, que se genera por la aplicación de shocks eléctricos de intensidad media, de los que el animal no puede escapar.⁸ Por la aplicación repetida, el animal finalmente aprende que ninguna acción que ejecute sobre su entorno termina con el estrés. Como consecuencia de este procedimiento, se observan un déficit de aprendizaje en otras pruebas conductuales, hipolocomoción y anhedonia, así como cambios en el contenido de los neurotransmisores serotonina, noradrenalina y dopamina en ciertas áreas cerebrales.

De manera similar, en el modelo de “natación forzada”, o prueba de Porsolt, el estrés agudo, que resulta incontrolable, se genera al obligar al animal a nadar sin poder salir, hasta que adopta una estrategia de inmovilidad.⁹ La respuesta de inmovilidad que se genera en esta prueba fue comparada con la disminución de la respuesta de escape en la prueba descrita anteriormente de indefensión aprendida. En ambos casos, debido a que los estímulos (tanto el eléctrico como la natación forzada) son inevitables se produce en el animal una pérdida de motivación.

Se ha propuesto que la inmovilidad en la prueba de natación forzada sería una adaptación del animal a la situación de estrés y no una incapacidad para hacer frente a la situación,¹⁰ con lo cual este comportamiento sería de alguna manera un síntoma positivo de adaptación a situaciones adversas.

Ambos modelos han sido muy criticados,² pero en la actualidad siguen siendo los más utilizados para el estudio de fármacos antidepressivos, cuya administración crónica induce una disminución del tiempo de inmovilidad que presentan los animales tratados.

Existen diversas formas de inducir estrés en ratas y, dependiendo de la magnitud y duración, puede clasificarse principalmente como agudo o crónico. El estrés agudo puede ser inducido por diversos procedimientos como por ejemplo someter a los animales a natación en agua fría, electroshock, aislamiento social, privación de comida o agua, jaulas con la viruta mojada, jaulas inclinadas, cambio de ciclos circadianos de luz/oscuridad, etc. Una combinación de estos factores por un período de tiempo es considerado estrés crónico. En el presente trabajo se compararán los efectos de estos distintos tipos de estrés sobre

el comportamiento animal. La aplicación por períodos largos de eventos estresantes de baja intensidad es un modelo importante. Los estímulos estresantes se aplican durante varias semanas y pueden ser de diferentes características, puede aplicarse un único estímulo o varios de ellos combinados.^{11,12} El estrés crónico produce en el animal consecuencias incapacitantes que pueden durar un lapso prolongado y reflejan una pérdida de adaptación al estrés, que se manifiesta en síntomas como hipoactividad, anorexia, incremento de los niveles de corticosterona, y anhedonia, entre otros. El conjunto de estas características parecería reflejar más la realidad de los pacientes que los modelos anteriores, y a la hora de evaluar los distintos modelos no debemos olvidar la intrínseca relación que existe entre el estrés y la depresión.

El modelo de depresión por estrés crónico ha sido validado al comprobar que la administración de antidepressivos es capaz de revertir los síntomas previamente descriptos.² Una manera alternativa de generar estrés en un animal que ha sido ampliamente utilizada es la separación y el aislamiento social, que no deja de ser en realidad una forma particular de estrés. En el caso de las ratas, el aislamiento social por períodos prolongados y, en el caso de los primates,¹³ la separación temprana de la madre, provocan una serie de síntomas característicos de la depresión en el ser humano, como anhedonia, retardo y déficit de aprendizaje y pérdida de comportamientos habituales. En estos modelos el efecto principal de los antidepressivos es revertir los trastornos de conducta generados por la aplicación de los distintos tipos de estrés.

MODELOS QUIRÚRGICOS

Se obtienen a través de lesiones cerebrales; es el modelo de bulbectomía olfatoria el más utilizado.^{14,15} La destrucción bilateral de los bulbos olfatorios de las ratas tiene como consecuencia un déficit en las pruebas de aprendizaje, anhedonia, hiperactividad e irritabilidad. A estas alteraciones de la conducta se suman alteraciones en el metabolismo serotoninérgico en ciertas áreas cerebrales como el hipocampo y la corteza frontal. Dichas alteraciones se revierten durante el tratamiento crónico con antidepressivos. Este es un modelo sensible para la detección de nuevos antidepressivos, aunque tiene la desventaja de ser experimentalmente largo y complejo.

MODELOS GENÉTICOS

Los modelos genéticos de depresión desarrollados en ratas son seleccionados según un criterio farmacológico, es decir, una respuesta y cambios conductuales luego del tratamiento con ciertas drogas antidepressivas. De este modo, la línea genética llamada FSL (del inglés *Flinder Sensitive Line*) posee, como característica preponderante, una hipersensibilidad colinérgica que subyace en varios síntomas

observados en la patología depresiva. Por ejemplo, se ha descrito que estos animales presentan hipolocomoción, pérdida de peso, aumento en el porcentaje de sueño REM, deficiencia en el aprendizaje, avance de fase en el ritmo de temperatura corporal y aumento en la inmovilidad en las pruebas de natación forzada.¹⁶

Las ratas Fawn Hooded es otra cepa que ha sido descrita como modelo de depresión por presentar alteraciones en sus sistemas serotoninérgico y noradrenérgico y desórdenes neuropsiquiátricos similares a los de la depresión.¹⁷

La línea más utilizada es la cepa de ratas Wistar Kyoto (WKY), que exhibe comportamientos de tipo depresivo en numerosos tests conductuales y anomalías a nivel de las hormonas, similares a los encontrados en seres humanos asociados con depresión.¹⁸

Las ratas WKY son animales muy utilizados como modelo de depresión ya que presentan una alta predisposición a sufrir muchas de las consecuencias que aparecen frente a situaciones de estrés. Surgieron inicialmente a partir de las Wistar como controles frente a ratas hipertensas¹⁹ y fueron propuestas como modelo de depresión debido a su comportamiento y respuesta fisiológica frente al estrés. Demostraron ser sensibles a indefensión aprendida,^{20,21} presentar mayor inmovilidad en la prueba de natación forzada (FST, por sus siglas en inglés *Forced Swim Test*), tendencia al *freezing* cuando son expuestas a situaciones estresantes, menor comportamiento exploratorio en campo abierto (*open field*) y miedo a alimentarse en un ambiente novedoso. Un comportamiento similar a la ansiedad, con mayor secreción de hormona adrenocorticotrófica en respuesta a situaciones de estrés, también se ha observado en estos animales.

El análisis del comportamiento animal y de la simulación de situaciones psicopatológicas requiere pruebas lo más rigurosas, objetivas y reproducibles posible. Podemos mencionar entre estas pruebas, aquella que evalúa el consumo de sacarosa,²² que se utiliza para detectar síntomas de anhedonia; el laberinto elevado,²³ que es una prueba que mide los niveles de ansiedad en ratas; el laberinto acuático, que se utiliza para estudiar la *performance* de memoria y aprendizaje, entre otros,^{24,25} La prueba conductual más utilizada para el estudio del comportamiento similar a la depresión en ratas ha sido la prueba de natación forzada o prueba de Porsolt.

El chequeo de drogas antidepresivas se ha hecho estableciendo cierta relación entre la eficacia clínica de la droga y la eficacia de reversión de algún síntoma en el modelo animal experimental. Porsolt²⁶ ha propuesto un test

de comportamiento basado en la observación de las ratas cuando son forzadas a nadar en un espacio del que no pueden escapar y se quedan inmóviles (solo realizan los movimientos mínimos para mantener su cabeza fuera del agua). Identificaron este comportamiento de inmovilidad como un reflejo del estado de desesperación.

Se ha sugerido que, frente a la imposibilidad de escape, el animal se rinde y se resigna a las condiciones experimentales. Porsolt⁹⁻²⁷ hipotetizó que la inmovilidad observada reflejaba un estado de ánimo decaído o desesperanza en la rata y predijo que la inmovilidad podría ser reducida con tratamientos utilizados para aliviar la depresión en los seres humanos. Demostró que la inmovilidad era reducida mediante el uso de una gran variedad de agentes terapéuticos eficaces en pacientes depresivos.

Si bien Porsolt ha sugerido que la exposición a una sesión de nado forzado de cinco minutos llamada "pretest" produciría el "estado depresivo", esta idea ha sido ampliamente cuestionada. En función de esto, Borsini²⁸ ha investigado si dicho pretest es necesario para revelar el efecto de un antidepresivo utilizando la prueba de Porsolt. Se ha propuesto otro tipo de estresores como reemplazo del pretest, por ejemplo frío, shock eléctrico en las patas, o restricción de la movilidad. Se propone que durante el pretest se producirían cambios bioquímicos que explicarían la sensibilidad a los antidepresivos y concluyen que el uso de animales estresados, tanto mediante un pretest en el cilindro de Porsolt, como otro tipo de estrés, brinda mejor información a la hora de estudiar los mecanismos involucrados en la acción de drogas antidepresivas.

En conclusión, en psiquiatría experimental como en otras disciplinas, la modelización es una manera de investigar no solo válida si no muchas veces inevitable. De alguna manera nuestra percepción del mundo es tan solo un modelo construido por los sentidos y en el cual se obvian numerosas variables tal vez de poco valor evolutivo. La medicina experimental se nutre de los modelos animales allí donde la manipulación de variables es casi imposible en seres humanos. De todas maneras, pese a su utilidad, es justo aclarar que en psiquiatría experimental dado lo *tan humano de los síntomas*, es difícil hallar buenos modelos animales. Se han descrito los más usados para simular algunos aspectos de la enfermedad depresiva. Estos aspectos son claramente parciales y es posible que para elucidar los diversos aspectos biológico, conductuales y farmacológicos de la enfermedad se deban combinar diferentes modelos.

REFERENCIAS

1. Richardson JS. Animal models of depression reflect changing views on the essence and etiology of depressive disorders in humans. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1991;15(2):199-204.
2. Willner P. Animal models as simulations of depression. *Trends Pharmacol Sci*. 1991;12(4):131-6.
3. Leith NJ, Barrett RJ. Effects of chronic amphetamine or reserpine on self-stimulation responding: animal model of depression? *Psychopharmacology (Berl)*. 1980;72(1):9-15.
4. Feenstra MG, van Galen H, Te Riele PJ, et al. Decreased hypothalamic serotonin levels in adult rats treated neonatally with clomipramine. *Pharmacol Biochem Behav*. 1996;55(4):647-52.
5. Hansen HH, Mikkelsen JD. Long-term effects on serotonin transporter mRNA expression of chronic neonatal exposure to a serotonin reuptake inhibitor. *Eur J Pharmacol*. 1998;352(2-3):307-15.
6. Andersen SL, Dumont NL, Teicher MH. Differences in behavior and monoamine laterality following neonatal clomipramine treatment. *Dev Psychobiol*. 2002;41(1):50-7.
7. Mavanji V, Datta S. Clomipramine treatment in neonatal rats alters the brain acetylcholinesterase activity in adulthood. *Neurosci Lett*. 2002;330(1):119-21.
8. Sherman AD, Allers GL, Petty F, et al. Neuropharmacologically-relevant animal model of depression. *Neuropharmacology*. 1979;18(11):891-3.
9. Porsolt RD. Animal model of depression. *Biomedicine*. 1979;30(3):139-40.
10. West AP. Neurobehavioral studies of forced swimming: the role of learning and memory in the forced swim test. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1990;14(6):863-77.
11. Katz RJ, Roth KA, Carroll BJ. Acute and chronic stress effects on open field activity in the rat: implications for a model of depression. *Neurosci Biobehav Rev*. 1981;5(2):247-51.
12. Kennett GA, Chaouloff F, Marcou M, et al. Female rats are more vulnerable than males in an animal model of depression: the possible role of serotonin. *Brain Res*. 1986;382(2):416-21.
13. Mineka S, Suomi SJ. Social separation in monkeys. *Psychol Bull*. 1978;85(6):1376-400.
14. Cairncross KD, Cox B, Forster C, Wren A. The ability of local injection of 6-OHDA, 5,6-DHT and 5,7-DHT into the olfactory bulbs to mimic the effects of bilateral bulbectomy in the rat [proceedings]. *Br J Pharmacol*. 1977;61(1):145P-146P.
15. Cairncross KD, Wren A, Cox B, et al. Effects of olfactory bulbectomy and domicile on stress-induced corticosterone release in the rat. *Physiol Behav*. 1977;19(4):485-7.
16. Overstreet DH, Friedman E, Mathé AA, Yadid G. The Flinders Sensitive Line rat: a selectively bred putative animal model of depression. *Neurosci Biobehav Rev*. 2005;29(4-5):739-59.
17. Kantor S, Anheuer ZE, Bagdy G. High social anxiety and low aggression in Fawn-Hooded rats. *Physiol Behav*. 2000;71(5):551-7.
18. Braw Y, Malkesman O, Merlender A, et al. Stress hormones and emotion-regulation in two genetic animal models of depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31(9):1105-16.
19. Okamoto K, Aoki K. Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. *Jpn Circ J*. 1963;27:282-93.
20. Paré WP. Open field, learned helplessness, conditioned defensive burying, and forced-swim tests in WKY rats. *Physiol Behav*. 1994;55(3):433-9.
21. Paré WP, Redei E. Sex differences and stress response of WKY rats. *Physiol Behav*. 1993;54(6):1179-85.
22. Brennan K, Roberts DC, Anisman H, et al. Individual differences in sucrose consumption in the rat: motivational and neurochemical correlates of hedonia. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001 Sep;157(3):269-76.
23. Pellow S, Chopin P, File SE, et al. Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J Neurosci Methods*. 1985;14(3):149-67.
24. Sun MK, Alkon DL. Induced depressive behavior impairs learning and memory in rats. *Neuroscience*. 2004;129(1):129-39.
25. McNamara RK, Skelton RW. The neuropharmacological and neurochemical basis of place learning in the Morris water maze. *Brain Res Brain Res Rev*. 1993;18(1):33-49.
26. Porsolt RD, Bertin A, Jalfre M. Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1977;229(2):327-36.
27. Porsolt RD, Bertin A, Jalfre M. "Behavioural despair" in rats and mice: strain differences and the effects of imipramine. *Eur J Pharmacol*. 1978;51(3):291-4.
28. Borsini F, Lecci A, Sessarego A, et al. Discovery of antidepressant activity by forced swimming test may depend on pre-exposure of rats to a stressful situation. *Psychopharmacology (Berl)*. 1989;97(2):183-8.