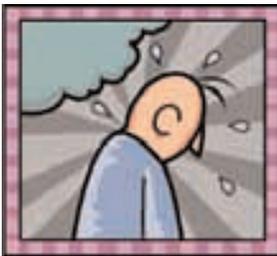


El estudio experimental de la ansiedad y la depresión



La ansiedad y la depresión, fenómenos muchas veces relacionados, son trastornos del estado de ánimo que afectan a buena parte de la población mundial. Aquí se revisan definiciones, analogías y diferencias entre ambas.

**Carlos M. Contreras, Juan Francisco Rodríguez-Landa,
Ana G. Gutiérrez-García, Blandina Bernal Morales
y Margarita Saavedra**

INTRODUCCIÓN: LOS ANIMALES EN LA ERA DE LA PSICOFARMACOLOGÍA

La bellísima parte romántica de la ciencia nos relata cómo, una y otra vez, algunos audaces investigadores y sus alumnos experimentaron en sí mismos sus hipótesis. De muchos nunca sabremos el resultado. Pero otros dejaron huella para siempre. Tómese por caso el descubrimiento de la anestesia general. Lamentablemente, unos más abusaron de la ciencia al experimentar con seres humanos. Hacia mediados del siglo pasado, quedó normado y aceptado que la experimentación en humanos debe seguir rigurosos cuidados y estrictas normas éticas, y reservarse a aquellos casos seleccionados cuyos resultados constituyen un benefi-

cio potencial para el paciente. Cuando la investigación en el humano resulta carente de ética, de un modo no menos cuidadoso, sensato y ético, es válido el uso de animales de laboratorio para determinar aquello que queremos saber.

Varios e importantes conceptos sobre la conducta cambiaron sustancialmente hacia la mitad del siglo XX. En 1952 se introdujo al mercado un medicamento para tratar la psicosis: la clorpromazina. Unos años después aparecieron dos agentes contra la ansiedad, o ansiolíticos: el meprobamato y luego el clordiazepoxido. Y en 1958 salieron al mercado la imipramina y la isoniazida, dos antidepresivos. Sólo seis años bastaron para reafirmar la validez de toda una corriente en las ciencias de la conducta. La era de la psicofarmacología había comenzado al demostrar que es posible modificar la conducta humana al intervenir en la neuroquímica cerebral. Con la llegada de estas sustancias, un grupo considerable de enfermos pudo volver a sus labores, se acortó el tiempo de hospitalización y numerosas familias pudieron reintegrarse. Las posibilidades no han sido

agotadas, y pasará todavía mucho tiempo para que lleguemos a comprender a plenitud cuáles son las reglas naturales que gobiernan nuestras emociones, nuestros afectos y nuestra voluntad. Resulta un anhelo saber qué ocurre en nuestro cerebro mientras experimentamos ira o agresividad, o defendemos nuestro territorio, nuestra familia y nuestra especie. Y para el mayor de los asombros, qué sucede cuando experimentamos situaciones especiales como la ansiedad y la depresión.

Todavía hacia mediados del siglo pasado, había quien se resistía a aceptar la validez de los modelos animales para estudiar y comprender la conducta humana, fuera de la actividad locomotriz. En efecto, la capacidad del ser humano para comunicarse mediante un lenguaje sintáctico y simbólico establece una de las grandes diferencias con los demás pobladores de este sufrido planeta. La palabra es el medio con el que damos cuenta de nuestras pulsiones, motivaciones y anhelos. Y éste es uno de los principales obstáculos que se enfrentan para abordar el estudio de la conducta en especies diferentes al ser humano.

¿SE PUEDEN ESTUDIAR LAS ALTERACIONES MENTALES EN ANIMALES?

Tal vez el lector nos juzgue fuera de juicio. ¿Cómo será posible estudiar la motivación, las emociones o el estado de ánimo en animales que no hablan? ¿Tiene sentido juzgar las emociones en ausencia del relato verbal? Charles Darwin respondió a esta pregunta hacia el final del siglo XIX, cuando escribió sobre las emociones en los animales. Desde siempre, a nadie han sorprendido las expresiones genuinas de alegría de nuestras mascotas cuando nos reciben, ni su aspecto taciturno cuando nos retiramos. Las anécdotas de animales que siguen a sus amos en la muerte son abundantes, y simplemente en los rastros es sencillo observar el cambio de expresión

de los animales cuando van al matadero, tan distintas de las que tienen cuando corren libres por los potreros. En efecto, los animales, distintos al ser humano, experimentan emociones de modo cotidiano; la diferencia queda establecida por el grado y la forma en que se expresan, todo ello de manera directamente proporcional al grado de desarrollo del telencéfalo y sus conexiones con el sistema límbico. Así, la posesión de extensas áreas de asociación de la corteza cerebral es lo que determinaría la forma en que se expresan las emociones, teniendo como culminación la expresión verbal de las mismas. Lo anterior no descarta que la manifestación de las emociones pueda ser evidenciada por otras pautas conductuales que es preciso identificar para establecer sus analogías con la expresión humana, y así abordar el estudio de las emociones en especies distintas al ser humano y con ello lograr algunas humildes extrapolaciones.

Por ello, es posible que en el estudio experimental de la ansiedad y la depresión tenga validez el uso de animales de laboratorio. Veamos algunas definiciones, analogías y semejanzas. La ansiedad y la depresión son trastornos del estado de ánimo que afectan a una gran parte de la población mundial. Puede verse el capítulo de Heinze, en este número de *Ciencia*, donde se citan algunos datos epidemiológicos. Sin embargo, para quienes laboramos en estos aspectos de la conducta, uno de los grandes problemas a vencer es la variabilidad entre individuos. Sabemos que las diferencias individuales disminuyen cuando se aplican las manipulaciones experimentales. Aun así, nos vemos precisados, en un afán por obtener mayor confiabilidad estadística, a repetir los experimentos, lo cual aumenta el número de animales empleados y, por tanto, los costos. Ello indica de cierta manera que en animalillos de laboratorio con un telencéfalo y sus conexiones relativamente pobres se presenta un cierto grado de individualidad.

ESTUDIOS SOBRE ANSIEDAD Y DEPRESIÓN EN MODELOS ANIMALES

La ansiedad es una reacción ante una amenaza o algún peligro, que involucra alteraciones neuroquímicas que alteran el funcionamiento de diversas estructuras cerebrales. En los humanos, la ansiedad se caracteriza por cambios motores, irritabilidad, actitudes agresivas o de desaprobación, sensación de vulnerabilidad, vigilancia exacerbada y reacciones emocionales exageradas ante el peligro. Cabe mencionar que el *estrés* es un factor causal importante en los desórdenes afectivos como la ansiedad; por

ello se ha propuesto una estrecha relación entre este trastorno y el estrés. Por otra parte, la ansiedad en los animales se acompaña de alteraciones de conducta que tienden a ir hacia los extremos. En ciertos casos se detecta aumento de la actividad locomotriz, y en casos extremos es frecuente observar una inmovilidad que se acerca al “congelamiento conductual”. Es frecuente que ocurra la supresión de la conducta operante, de la actividad sexual y de la interacción social. Las respuestas endocrinas y autonómicas van desde el aumento de la frecuencia cardiaca y de la temperatura corporal, hasta el desarrollo de úlceras gástricas. Todo ello se acompaña de la elevación de las concentraciones de sustancias como la adrenalina, la noradrenalina y el cortisol en la sangre, entre otros cambios metabólicos. Estas analogías son empleadas para estudiar los mecanismos neurofisiológicos asociados y las acciones anti-estrés o ansiolíticas de algunos compuestos.

No existe un modelo único capaz de abarcar toda la gama que comprenden los desórdenes por ansiedad, por lo que la investigación psicofarmacológica requiere desarrollar y refinar los modelos animales a la luz de nueva información proveniente de la investigación clínica. Un aspecto interesante surge al considerar que tanto la ansiedad como la depresión son en su mayor parte determinados por contingencias provenientes del medio ambiente.

Es decir, su origen es externo. Los modelos más aceptados son aquellos en los que las situaciones a las que son sometidos los animales se asemejan en algo a lo que podría ocurrirle cotidianamente a un individuo de esa especie.

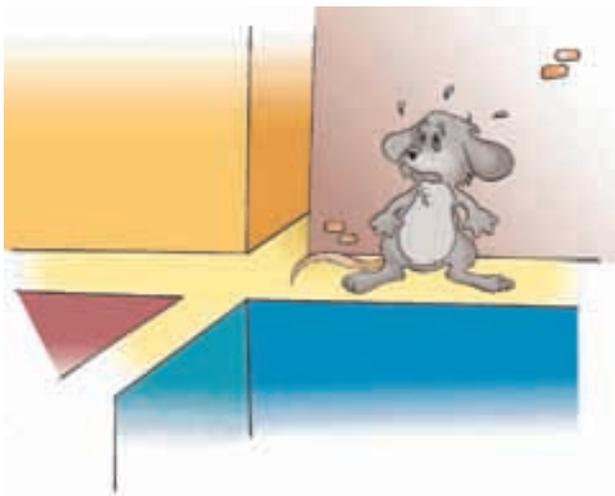
Por ejemplo, de entre otras pruebas para el estudio de la ansiedad y los ansiolíticos, se tiene *la prueba de enterramiento defensivo*. En este modelo, las ratas cubren con aserrín un electrodo que representa una fuente de estimulación aversiva, ya que cuando lo tocan reciben un choque eléctrico de baja intensidad. De ahí que sea posible evaluar cuánto tardan las ratas en presentar esta conducta (la latencia) y el tiempo que emplean para cubrir la fuente aversiva. La diversa ocurrencia y tiempo empleados en cada uno de los aspectos de esta conducta ilustran la variabilidad individual. Se acepta que el enterramiento es un indicador de ansiedad reactiva, la cual es revertida por fármacos ansiolíticos, algunos antidepressivos tricíclicos y también por algunas hormonas esteroides como la progesterona y



Enterramiento defensivo. En esta prueba, las ratas cubren con aserrín un electrodo que representa una fuente de estimulación aversiva, ya que cuando lo tocan reciben un choque eléctrico de baja intensidad.

algunos de sus derivados, ya que reducen el tiempo de enterramiento y aumentan su latencia. Estos compuestos no sólo tienen efecto por sí mismos, sino que interactúan entre ellos para producir sus efectos.

En otro modelo se parte de la preferencia de las ratas para permanecer dentro de los dos brazos de un laberinto que posee paredes a los lados, ofreciendo así un espacio cerrado y oscuro, en vez de transitar por los otros dos brazos del laberinto, que carecen de paredes y que, siendo más luminosos, permiten ver el espacio que les separa del piso. Nuevamente, la administración de fármacos ansiolíticos y de algunos antidepresivos incrementa el tiempo



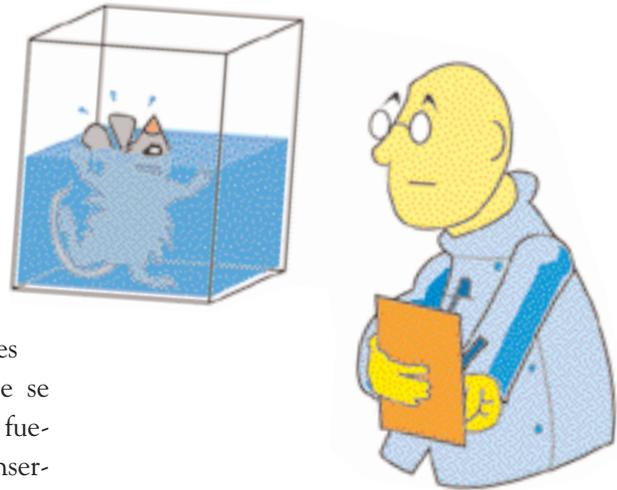
Laberinto elevado en forma de cruz. En este modelo se parte de la preferencia de las ratas por permanecer dentro de los dos brazos de un laberinto que posee paredes a los lados, ofreciendo así un espacio cerrado y oscuro, en vez de transitar por los otros dos brazos del laberinto que carecen de paredes y que, siendo más luminosos, permiten ver el espacio que les separa del piso.

que las ratas permanecen en los brazos abiertos y el número de ellas que lo hacen. Algunos fármacos ansiolíticos con eficacia clínica carecen de efectos en esta prueba; sin embargo, sí reducen la ansiedad experimental en otras pruebas como la de enterramiento defensivo. Lo anterior se podría explicar considerando que este modelo remeda un tipo específico de ansiedad, quizá la agorafobia o la acrofobia. Por último, conviene discutir un aspecto. Estas ratas —como especie— son sometidas a pruebas que les son familiares, ya que las ratas (y quizá algunos humanos) suelen enterrar de muchas maneras aquello que les es aversivo y aun escalar muros y paredes ante ciertas contingencias. Sin embargo, es necesario aceptar que como individuos, las ratas empleadas en estas pruebas tienen condiciones de vivienda y de crianza que guardan distancias astronómicas con sus congéneres silvestres. Y sin embargo, enterran objetos, saltan, trepan, escalan e incluso nadan con asombrosa facilidad desde el primer ensayo, cuando hasta ese momento su hábitat sólo había sido una lujosa jaula de acrílico, limpia, con aserrín seco todo el tiempo, y con dieta y agua aseguradas de por vida, todo ello sin esfuerzo alguno.

La depresión, por su parte, es conocida desde hace siglos y se identifica con diversos apelativos, desde el concepto de melancolía hasta clasificaciones diversas en los manuales de trastornos psiquiátricos. Con fines de esta revisión hemos de acudir, por su claridad conceptual, a los casi abandonados términos de *depresión reactiva* y *depresión endógena*. Mientras que en la primera la depresión ocurre como respuesta a situaciones ambientales para las que el individuo carece de alternativas de solución, en la segunda tal estímulo externo está ausente. En ambas formas de depresión ocurre una falta de respuesta a la estimulación proveniente del medio externo, de manera que la percepción misma se ha modificado y ocurren cambios en prácticamente todas las funciones del organismo. En todo este esquema es de destacar la presencia de anhedonia, es decir, la disminución de la capacidad del individuo para experimentar placer. En este sentido hemos demostrado que diversos antidepresivos eficaces clínicamente aumentan la tasa de disparo de las neuronas de ciertas áreas del cerebro de la rata (los núcleos septales laterales), que son considerados como “áreas del placer”. Lo relevante del hallazgo radica en la posibilidad de que los antidepresivos ejerzan sus acciones al restaurar la excitabilidad de neuronas que están relacionadas con la capacidad para experimentar placer.

Para el estudio de la depresión, los modelos disponibles se basan en la inducción de desesperanza, entendida como aquella pauta conductual en la que los animales abandonan sus intentos de lucha y escape para resolver una situación de conflicto. Se tiene así una analogía con la depresión reactiva del humano, en la cual una serie de situaciones cotidianas para las que carece de soluciones lo lleva a una situación de abandono de sí mismo.

Una de las pruebas inductoras de desesperanza más utilizadas es la de nado forzado. En esta prueba, una rata o ratón es colocado en un estanque cerrado de agua, de donde no tiene posibilidad de escapar. Al inicio de la prueba, las ratas despliegan una serie de pautas conductuales sugerentes de búsqueda de una salida, ya que se desplazan vigorosamente de un lado al otro del estanque, hacen inmersiones, saltos y tratan infructuosamente de escalar las paredes. Al cabo de unos minutos adoptan por lo menos dos tipos de actitudes. En una de ellas —que por cierto es frecuente de observar en ratas gestantes—, simplemente se mantienen a flote, con por lo menos un tercio del lomo por fuera de la superficie del agua en una actitud sugerente de conservación de energía. En la segunda, hacen los mínimos movimientos para mantener la nariz por fuera de la superficie del agua e incluso estiran las extremidades posteriores o el rabo, manteniendo el cuerpo en un ángulo entre 30 y 45 grados. En este segundo caso se asume que el animal ha encontrado una forma de resolver el conflicto, mediante la adopción de la inmovilidad, pero que ha abandonado la motivación por escapar de la situación de apremio. Los antidepresivos farmacológicos clínicamente efectivos (como los compuestos tricíclicos, los inhibidores de la enzima monoamino oxidasa, los llamados atípicos y los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina), los antidepresivos no farmacológicos (como la privación de sueño y el electrochoque) y algunas hormonas esteroides (como el estradiol, la progesterona y la alopregnanolona) aumentan todos el tiempo que los animales emplean en la aparente búsqueda de una salida. Es decir, disminuyen la inmovilidad sin modificar la actividad locomotriz, lo cual es interpretado como un aumento de la motivación del animal para escapar de la situación de apremio que representa el nado forzado. Y al parecer, dicho efecto se debe en parte a la modificación de la funcionalidad de algunos sistemas de neurotransmisión como los relacionados con neurotransmisores como la serotonina, la noradrenalina, la dopamina y el ácido gamma-aminobutírico, entre otros. Esto se manifiesta también en el nivel neurofisiológico, ya que, como



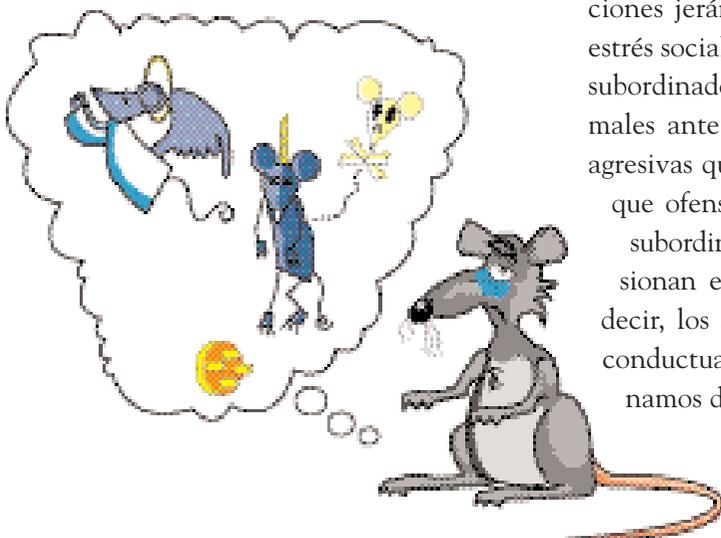
Nado forzado. En este modelo, las ratas hacen los mínimos movimientos para mantener la nariz por fuera de la superficie del agua e incluso estiran las extremidades posteriores o el rabo.

antes se mencionó, todos estos agentes farmacológicos y no farmacológicos aumentan la actividad de las neuronas del *septum* lateral, mientras que en animales sometidos a desesperanza, la actividad de estas neuronas disminuye.

En las tres pruebas antes mencionadas, las ratas son sometidas a situaciones que les podrían ser familiares como especie, mas no como individuos. Aun así, se trata de pruebas económicas y con un aceptable índice de reproducibilidad. Sin embargo, se antoja el uso de pruebas que, aun tratándose de animales de laboratorio, enfrentasen situaciones más cercanas a lo cotidiano como individuos. Veamos algunas de ellas.

MODELOS ANIMALES QUE UTILIZAN ESTÍMULOS NATURALES

En el humano, los eventos aversivos cotidianos pueden provocar o exacerbar la ansiedad y la depresión. En consistencia, la exposición al estrés repetitivo e incontrolable en animales de laboratorio puede provocar alteraciones conductuales y fisiológicas sugerentes de desesperanza. De manera general, la gran mayoría de los modelos animales para el estudio experimental de la depresión, y los más utilizados en la actualidad para evaluar la potencia de diversos fármacos antidepressivos, remedan la depresión reactiva en la medida en que los factores ambientales son los que desencadenan los cambios conductuales y fisiopatológicos sugerentes de desesperanza. Incluso, los propo-



El estrés psicosocial constituye uno de los factores que predispone al individuo a desarrollar trastornos del estado de ánimo

centes de la teoría del aprendizaje de la depresión han enunciado que este síndrome se presenta principalmente como consecuencia de situaciones adversas carentes de solución, colocando al estrés inevitable o al insoluble como uno de los factores más importantes que originan el cuadro depresivo.

En una aproximación más naturalista de los efectos del estrés, se han diseñado modelos que semejan las condiciones sociales en las que viven los sujetos vulnerables, ya que emplean estímulos que, siendo desencadenantes de desesperanza, ocurren de manera más natural y cotidiana en la vida de los individuos vulnerables. Estos modelos se usan para estudiar las estrategias conductuales que se presentan en una interacción social de conflicto. Los hallazgos de la investigación básica han permitido proponer que el estrés psicosocial constituye uno de los factores que predisponen al individuo a desarrollar trastornos del estado de ánimo. Por ejemplo, se ha podido determinar que cuando los animales viven en grupo, sufren una serie de cambios fisiológicos y conductuales que son consecuencia de las contingencias a que se enfrentan, tales como el hacinamiento, el aislamiento social o los cambios en las relaciones jerárquicas. De manera particular, en los modelos de estrés social por derrota, basados en las relaciones dominante-subordinado, se han podido estudiar las respuestas de los animales ante relaciones agonísticas, es decir, confrontaciones agresivas que se establecen entre un macho dominante (ataque ofensivo) y un comportamiento defensivo del animal subordinado. Las confrontaciones sociales cotidianas ocasionan en los animales menos afortunados del grupo, es decir, los subordinados, una serie de cambios fisiológicos y conductuales muy semejantes a lo que en humanos denominamos desesperanza. Asimismo, las confrontaciones socia-

les prolongadas constituyen un factor causante de estrés (estresor) psicosocial, capaz de provocar cambios persistentes en el sistema inmunitario, a juzgar por el decremento en el número de

leucocitos y linfocitos en los ratones sometidos a derrotas prolongadas, así como un incremento en el número de úlceras gástricas. Esto causa que la vida de una rata subordinada dure menos en promedio que la de la dominante. Por ello, es posible que los animales subordinados asuman un comportamiento sumiso/defensivo como una estrategia ante situaciones en las que ya no tienen otra posibilidad, y desarrollan durante su vida en grupo un estado de desesperanza que, a largo plazo, conduce al abandono de todo intento de supervivencia, a tal grado que estos animales permanecen inmóviles en una

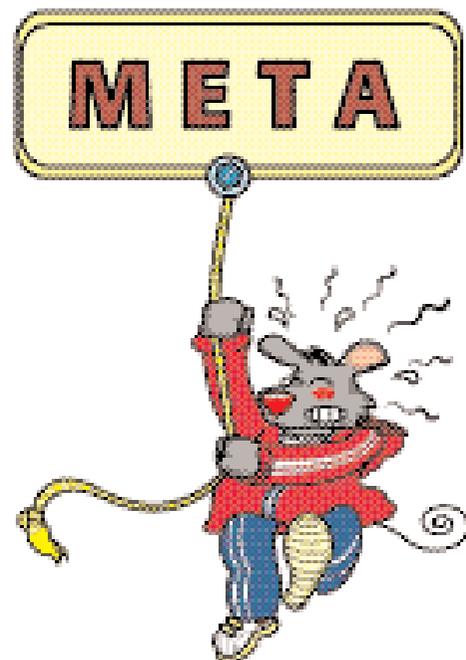
de las esquinas de la caja de prueba, con la nariz enterrada en el aserrín y totalmente indiferentes a cualquier tipo de estimulación. Todas estas alteraciones conductuales y fisiológicas son revertidas cuando a los animales se les administran tratamientos antidepresivos clínicamente eficaces. De esto podemos concluir que el modelo de estrés social por derrota provoca cambios neurofisiológicos importantes en los animales experimentales, lo que ha permitido encaminar estos hallazgos a lograr un mejor entendimiento de las bases fisiológicas del trastorno depresivo originado por relaciones sociales conflictivas. Se abre así otra opción para estudiar a la ansiedad y a la depresión en forma experimental.

Mucho se discute si la depresión y la ansiedad son entidades separadas. El hecho es que en la clínica suele observarse tanto combinadas como de manera aislada, y aun en secuencia. En este punto, las observaciones provenientes de la psicofarmacología resuelven algunas dudas. Cuando a un individuo deprimido —que no tiene síntomas de ansiedad— se le administran medicamentos ansiolíticos, se asume que empeora su depresión; sin embargo, conviene comentar acerca de varios aspectos. En primer lugar, esta observación ya tiene tiempo de haberse realizado, y ocurrió en el tiempo en que los fármacos del tipo de las benzodiazepinas y sus derivados en uso tenían una vida media muy prolongada, que podría causar una acumulación del fármaco circulante, con la consecuente exacerbación de sus efectos sedantes. Por otro lado, algunos antidepresivos tricíclicos tienen acción ansiolítica, y algunos ansiolíticos de reciente fabricación tienen acciones antidepresivas. Vistas las cosas de esta manera, parece haber más analogías que diferencias en la fisiopatología de la ansiedad y de la depresión.

¿SE PRESENTAN LA ANSIEDAD Y LA DEPRESIÓN DE MANERA SIMILAR EN INDIVIDUOS DE AMBOS SEXOS?

Es notable que ambos padecimientos son sexualmente dimórficos, y se exacerban en algunas etapas del desarrollo de los individuos. Los escasamente diagnosticados episodios de depresión y ansiedad durante la infancia aumentan de dos a tres veces el riesgo de que los individuos padezcan trastornos afectivos en la edad adulta. Algunos individuos desarrollan su primer episodio de ansiedad o depresión durante la adolescencia, con un notorio predominio en el género femenino. Por otra parte, cerca del 14 por ciento de los individuos que alcanzan la etapa adulta (25-30 años) desarrollan trastornos del estado de ánimo, pudiendo llegar incluso al suicidio. En el caso de las

Parece haber más analogías que diferencias en la fisiopatología de la ansiedad y de la depresión



personas de la tercera edad, la depresión que desarrollan es larvada: se van dejando morir lentamente, en lo que se denomina “suicidio silencioso”.

Por otro lado, los trastornos afectivos se observan con mayor frecuencia en la mujer. Tal es el caso del periodo perimenstrual (antes, durante y después de la menstruación), el postparto y el climaterio (menopausia). Dichas etapas se caracterizan por bruscos descensos de los niveles circulantes de hormonas gonadales (las que provienen de las gónadas: testosterona y progesterona en machos y hembras,

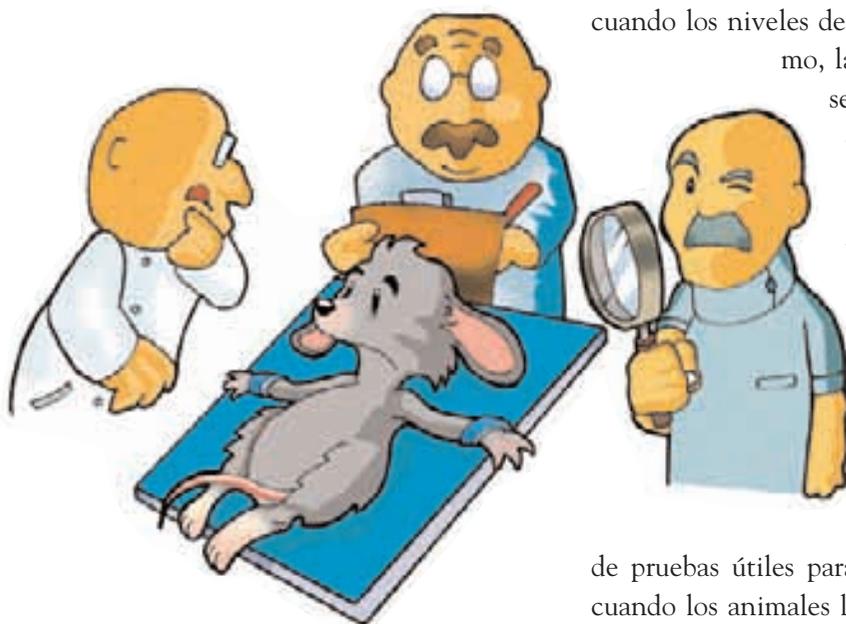
respectivamente). En contraparte, durante la ovulación y la gestación existen altas concentraciones de hormonas gonadales, y coinciden con una actitud optimista y propositiva. Por lo antes señalado, se ha propuesto que las hormonas gonadales podrían comportarse como neuromoduladoras del estado de ánimo.

En forma similar, la rata posee un ciclo estral, equivalente al ciclo menstrual femenino que se caracteriza por oscilaciones hormonales, y se ha determinado que ciertas pautas conductuales equivalentes a la ansiedad y la depresión se incrementan cuando los niveles de hormonas gonadales son bajos. Asimismo,

la extirpación de los ovarios produce desesperanza y ansiedad en cerca del 30 por ciento de las ratas adultas; dicho efecto es revertido con la administración de progesterona, la hormona producida por los ovarios. De manera similar, la respuesta a fármacos ansiolíticos y anti-depresivos depende de la fase del ciclo estral, y ocurre un reforzamiento mutuo entre los efectos de al menos los antidepresivos tricíclicos y el estradiol y la progesterona.

El dimorfismo sexual en la ejecución de pruebas útiles para evaluar ansiedad y depresión aparece cuando los animales llegan a la pubertad, etapa de transición gradual en la que los animales pasan de un estado de asexualidad a uno de sexualidad y en la que adquieren su independencia. Este periodo se acompaña de cambios cerebrales que determinan la capacidad de los individuos para responder a estímulos internos y externos, como el estrés y el peligro. Así, las carencias conductuales asociadas con ansiedad y desesperanza se incrementan gradualmente desde la pubertad hasta alcanzar su máxima expresión en los animales adultos, cuando la funcionalidad de las estructuras cerebrales involucradas en la regulación de las emociones está bien establecida.

Por otra parte, el 35 por ciento de las mujeres manifiesta síntomas depresivos y ansiosos en el primer tercio de la gestación, lo cual se correlaciona con niveles anormalmente bajos de las hormonas estradiol y progesterona. Sin embargo, conforme transcurre la gestación y se incrementan los niveles hormonales, mejora el estado de ánimo. Se observan datos similares en ratas gestantes: las concentraciones de progesterona en la sangre se incrementan gradualmente durante la gestación, y se relacionan con un descenso de la ansiedad y desesperanza (y



La extirpación de los ovarios produce desesperanza y ansiedad en cerca del 30 por ciento de las ratas adultas

con un aumento de la actividad de las neuronas del *septum* lateral), por lo que se ha propuesto que, en animales de experimentación, la progesterona se comporta como un ansiolítico y antidepressivo interno. En consecuencia, el estudio de la ansiedad y la desesperanza en la rata gestante es un buen modelo para establecer el papel de la progesterona en los trastornos del estado de ánimo propios de la mujer gestante, así como en la depresión postparto. (Con relación a esto último véase el artículo de Annabel Ferreira, en este número de *Ciencia*).

Como contraparte, la extirpación de los testículos antes de la pubertad disminuye la desesperanza conductual en ratas macho, efecto que es revertido con la administración de testosterona. De esta manera, se observa que el aumento de los niveles de estradiol y de progesterona en la sangre se reflejan en una disminución de la ansiedad y la depresión. Tal efecto ha sido observado en animales de laboratorio sometidos a pruebas de nado forzado, enterramiento defensivo y laberinto de brazos elevados. Algo similar se observa en la hembra humana después del segundo trimestre de la gestación y en el periodo posterior a la ovulación. El caso opuesto, es decir, un aumento de la ansiedad y de la depresión se observa con frecuencia en el postparto, cuando los niveles de hormonas gonadales han sido anormalmente elevados durante la gestación, y en el síndrome premenstrual. Esta acción protectora de las hormonas gonadales en la hembra podría relacionarse con el hecho de que las mujeres deprimidas responden mejor que los hombres cuando se les administra un tratamiento antidepressivo farmacológico. Sin embargo, las oscilaciones de los niveles que caracterizan al ciclo menstrual bien podrían relacionarse con la mayor susceptibilidad a la ansiedad y la depresión en mujeres. Por cuanto toca al sexo masculino, la baja oscilación de los niveles sanguíneos de hormonas sexuales podría estar relacionada con la relativamente baja presencia de ansiedad y depresión de forma cíclica, pero estos niveles bajos quizá tengan que ver con su pobre respuesta a los tratamientos farmacológicos, que conducen a una mayor tendencia a intentar verdaderamente y lograr el suicidio.

COMENTARIOS FINALES

De este modesto repaso surgen algunos cuestionamientos. Tanto la ansiedad como la depresión son producto del funcionamiento del sistema nervioso. Luego entonces, es posible suponer que, bajo ciertas circunstancias, cumplan alguna función biológica. El aspecto de la ansiedad ha sido largamente debatido, ya que en situaciones cotidianas todos experimentamos

Un aumento de la ansiedad y de la depresión se observa con frecuencia en el postparto

cierto grado de ansiedad, que en el mejor de los casos nos torna más eficientes. Es común la experiencia en la etapa en que se preparan exámenes o presentaciones, una cita importante, una solicitud de empleo... en fin, el afrontar la mayor parte de las actividades que desarrollamos durante el día conlleva un cierto grado de ansiedad. En el aspecto hormonal, surgen dos polos opuestos, aunque complementarios. Tomemos por caso la bien conocida placidez del embarazo, que aumenta en la medida en que se incrementan los niveles de las hormonas gonadales en la sangre. En el otro extremo quedan ciertas pautas conductuales que permiten la preservación como especie y como individuos, por ejemplo la defensa del territorio. En ambos casos hay factores hormonales que subyacen a los procesos. Mientras que en el primero de ellos la ansiedad está disminuida, en el segundo, la respuesta ante el estímulo –por ejemplo, un intruso– reviste un cierto grado de ansiedad que lleva a la protección del territorio, del nido y, en fin, del individuo y su descendencia. En estos casos, la ansiedad y su opuesto, la placidez, tienen ciertas funciones que en ambos casos fomentan la supervivencia del individuo y de la especie. Sin duda alguna, cuando se rebasan estos límites estamos ante un estado patológico en el que el individuo es incapaz de reaccionar. Lo interesante es que, en estas situaciones en las que el repertorio de habilidades del individuo rebasa las exigencias de la supervivencia, es factible que ocurra un proceso de desesperanza que



Con base en modelos animales, se ha sugerido que la depresión es útil en los conflictos jerárquicos. Es decir, la depresión tendría la función de comunicar la necesidad del paciente de recibir ayuda, al mostrar su docilidad en un conflicto de jerarquías



lleva a un mayor abatimiento y a la pérdida de reacción ante situaciones cotidianas: lo que conocemos como depresión.

El aspecto funcional de la depresión es un poco más escurridizo. Pero en algunos padecimientos neurológicos de tipo degenerativo, como la enfermedad de Alzheimer o la esclerosis múltiple, es frecuente detectar cuadros de depresión mayor antes de que se presente la sintomatología más florida y característica. En otro caso, algunas mujeres gestantes sufren de depresión durante el primer tercio de su embarazo. Hemos encontrado que estas mujeres tienen niveles plasmáticos anormalmente bajos de estradiol y progesterona, los cuales se elevan de forma anormal durante el resto de la gestación. El hallazgo de la existencia de los neuroesteroides y de receptores cerebrales para estradiol y progesterona en áreas del cerebro que no tienen que ver directamente con la función reproductiva, incita a identificar

la función de estos receptores y estos esteroides.

Se hallan en zonas del sistema límbico, es decir, de alguna manera pueden estar relacionados con el procesamiento de la motivación y de las emociones. Existe entonces la posibilidad de que una de las funciones de estos receptores sea constituir un sistema de alarma.

En el caso de las enfermedades neurológicas antes mencionadas, la presencia de depresión bien podría indicar que algo

grave y anormal está ocurriendo con el funcionamiento cerebral. Tal vez, a su vez, la depresión durante la gestación indicaría la presencia de peligro para el producto. En ambos casos, este abatimiento psicomotor, la anhedonia y los cambios de hábitos, bien pueden ser el aviso de peligro para el individuo y para la especie.

Por último, con base en modelos animales, se ha sugerido que la depresión es útil en los conflictos jerárquicos. Es decir, la depresión tendría la función de comunicar la necesidad del paciente de recibir ayuda, al mostrar su docilidad en un conflicto de jerarquías, permitiendo con esto protegerse de situaciones potencialmente peligrosas, de pérdidas o de daños que pudieran surgir ante cualquier esfuerzo más allá de su capacidad. Por tanto, la función de una emoción o de un afecto sería el desarrollar un estado especial en el organismo que le permita enfrentarse a los retos adaptativos característicos de las situaciones que se presentan durante el curso de la vida.

Bibliografía

- Anisman, H y R. M. Zacharco (1982), "Depression: the predisposing influence of stress", *Behav. Brain Sci.*, 5, 89-137.
- Blanchard, D. C., R. R. Sakai, B. S. McEwen y R. J. Blanchard (1993), "Subordination stress: behavioral and neuroendocrine correlates", *Behav. Brain Res.* 58,113-121.
- De Boer, S. F., J. Van der Gugten y J. L. Slangen (1991), "Behavioural and hormonal indices of anxiolytic and anxiogenic drugs actions in the shock producing defensive burying/avoidance paradigm", en V. Oliver, J. Mos y J. L. Slangen (comps.), *Animal models in psychopharmacology: advances in pharmacological sciences, Switzerland*, Birkhauser Verlag, 81-96.
- Fernández-Guasti, A., L. Martínez-Mota, E. Estrada-Camarena, C. M. Contreras y C. López-Rubalcava (1999), "Chronic treatment with desipramine induces an estrous cycle-dependent anxiolytic-like action in the burying behavior, but not in the elevated plus-maze test", *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 63, 13-20,
- Gutiérrez-García, A. G y C. M. Contreras (2000), "El comportamiento sumiso: una estrategia conductual defensiva en los animales y en el humano", *Psicología y Salud*, 10, 201-213.
- Kudryavtseva, N. N., I. V. Bakshantovskaya y L. A. Koryakina (1991), "Social model of depression in mice of C57BL/6J strain", *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 38, 315-320.
- Nesse, R. M (2000), "Is depression an adaptation?", *Arch. Gen. Psychiat.*, 57, 14-20.
- Porsolt, R. D., A. Lenégre y R. A. McArthur (1991), "Pharmacological models of depression", en B. Oliver, J. Mos, J. L. Slangen (eds.) *Animal models in Psychopharmacology, Advances in Pharmacological Sciences*, Basel, Alemania, Birkhäuser, 137-159.
- Rodríguez-Landa, J. F y C. M. Contreras (2000), "Los fármacos antidepresivos y la conducta de inmovilidad en la prueba de nado forzado: participación de los sistemas de neurotransmisión", *Arch. Neurocién. (Mex.)*, 5, 74-83.

Agradecimientos

Juan Francisco Rodríguez-Landa, Ana Gloria Gutiérrez-García y Blandina Bernal Morales reciben becas de posgrado del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Conacyt) Reg. 124885, 150023, 124657, respectivamente, así como un apoyo parcial de la Dirección General de Estudios de Posgrado (DGEP-UNAM).

Nota: Las ilustraciones de este artículo se elaboraron basándose en las facilitadas por Ana Gloria Gutiérrez García.

Carlos M. Contreras es médico cirujano y doctor en ciencias fisiológicas por la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Fue investigador asociado en el St. Barnabas Hospital de Nueva York, en el Laboratorio de Primates y en el Departamento de Psicología de la Universidad de Wisconsin. Actualmente es investigador titular en el Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM, adscrito al Instituto de Neuroetología de la Universidad Veracruzana, donde es director general de investigaciones y coordinador de la Maestría en Investigación Clínica. Pertenecer al Sis-

tema Nacional de Investigadores. Su línea de investigación se relaciona con la neurofarmacología de los trastornos afectivos. ccontreras@uv.mx

Juan Francisco Rodríguez-Landa es biólogo y maestro en neuroetología por la Universidad Veracruzana. Actualmente realiza estudios de doctorado en la Facultad de Psicología (UNAM), en el área de neurociencias de la conducta. Imparte cátedras a nivel licenciatura en la Universidad Veracruzana. Sus investigaciones se relacionan con el efecto de los antidepresivos y los neuroesteroides en modelos animales de depresión y sobre la actividad neuronal de estructuras cerebrales involucradas en la fisiopatología de los trastornos afectivos, cuyos resultados han sido presentados en foros especializados tanto en el país como en el extranjero. juarodriguez@uv.mx

Ana G. Gutiérrez-García es egresada de la Facultad de Psicología de la UNAM. Actualmente cursa estudios de doctorado en el campo de las neurociencias de la conducta en la misma universidad. Ha sido profesora de la Facultad de Psicología de la UNAM y actualmente de la Universidad Veracruzana en el área de psicobiología. Sus investigaciones están relacionadas con la neurofarmacología de los trastornos afectivos. Estos trabajos se han enfocado a determinar el papel de la amígdala y el núcleo septal en un modelo conductual de estrés psicosocial y la relación de estímulos odoríferos "naturales" como posibles inductores de desesperanza. angutierrez@uv.mx

Blandina Bernal Morales es egresada de la Facultad de Química Farmacéutica Biológica (QFB) de la Universidad Veracruzana. Obtuvo el título de QFB en 1997 y realizó la Maestría en Neuroetología en la Universidad Veracruzana, obteniendo el título en el año 2000. Actualmente cursa el Doctorado en Psicología con la especialidad en Neurociencias de la Conducta en la UNAM. Imparte cátedras en la licenciatura de QFB de la Universidad Veracruzana. Su área de interés es la neuroendocrinología de los trastornos afectivos. Realiza investigación básica relacionada con los efectos de la testosterona, la depresión y la ansiedad experimentales. bbernal@uv.mx

Margarita Saavedra es egresada de la Facultad de Química Farmacéutica Biológica de la Universidad Veracruzana. Cursó el Diplomado en Farmacología Clínica de la Facultad de Medicina de la UNAM y realizó estudios de Maestría en Neuroetología en la Universidad Veracruzana. Actualmente cursa sus estudios de Doctorado en Ciencias Fisiológicas de la Universidad Nacional Autónoma de México y pertenece al Sistema Nacional de Investigadores. Imparte cátedras a nivel licenciatura y posgrado en la Universidad Veracruzana, donde es investigadora de tiempo completo. Sus estudios se relacionan con la ontogenia de los trastornos afectivos, la neurofarmacología de las terapias antidepresivas y de las hormonas gonadales, así como con la neurotoxicidad de los disolventes industriales. msaavedra@uv.mx