



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

**EFFECTO DEL EJERCICIO FÍSICO Y DE LA
IMIPRAMINA EN LA CONDUCTA DEL RATÓN
SUMISO EN UN MODELO DE ESTRÉS SOCIAL**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE :
LICENCIADO EN PSICOLOGÍA
P R E S E N T A :
ALEJANDRO AUGUSTO ENCISO SANDOVAL



DIRECTOR DE TESIS:
DR. JOSE ALFREDO SALDIVAR GONZALEZ

REVISOR DE TESIS:
Mtro. ALFONSO SALGADO BENITEZ

MÉXICO, D. F.

2005



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos

Principalmente quiero agradecer al Dr. José Alfredo Saldívar por todo el apoyo recibido por él y por todo el equipo de trabajo del laboratorio de Neurofarmacología de la Facultad de Medicina.

También quiero agradecer a los miembros del sínodo por la paciencia otorgada a la revisión de la tesis.

Un agradecimiento especial a mi amigo Emmanuel Esparza por la ayuda para la realización de todos los experimentos y el apoyo.

Otro agradecimiento para mi novia Lissete Garcés Flores por la revisión ortográfica a todo el trabajo, en serio muchas gracias.

Dedicatorias

A mi madre, por todo lo que nunca se ha dado cuenta que ha regalado y que le agradezco y le agradeceré toda la vida.

A mi padre, quién desgraciadamente no pudo ver el final de éste trabajo y no me pudo ver licenciado.

A mis hermanos, Marcos y Sergio. A mis hermanas Mónica, mi cómplice de toda la vida, y Teresa, la mujer mas graciosa que he conocido.

A mis sobrinas, Malinali y Ximena, porque espero que me rebasen y hagan mejor las cosas de lo que yo las he hecho.

A aquellas personas que queriendo o no, han sido una influencia en mi vida. No pongo nombres por no causar problemas a varios, pero sepan que en éstas letras se encuentran todos.

A Lissete, quién me ha dado pocos minutos de su vida para cambiar toda la mía.

“Estos son malos tiempos, los hijos ya no obedecen a sus padres y ya cualquiera escribe un libro”

Cicerón.

“Si alguien escribe mal, que más dá, hay que dejarlo escribir. Transformarse en buey, aún no es suicidarse”.

Lichtenberg.

“...Y has de saber, que yo mismo soy la locura, que te acompaña para sostener tu razón. Quieras o no quieras, en la locura encontrarás tu curación, pues tu razón es bien frágil y apenas puede sostenerse, se tambalea como un niño delicado y por eso necesita la compañía de la locura, que le ayuda y sabe cuál es el verdadero camino hacia la patria; es decir, hacia el manicomio, donde ambos nos encontramos...”

E.T.A Hoffman.

“El estudio es como el sol glorioso en el cielo, que no quiere ser examinado con miradas descaradas; poca cosa han ganado los estudiantes aplicados salvo una vil autoridad de los libros de otros.”

Shakespeare .

“A nada debes llamar vacío, sin saber de qué está vacía la cosa en cuestión... estos hombres presumen demasiado de su mente, se figuran que su ingenio basta para encontrar este arte.”

Thomas Norton.

“En los exámenes, los tontos hacen preguntas que los sabios no pueden contestar.”

Oscar Wilde.

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| <i>Resumen</i> | 1 |
| <i>Introducción</i> | 2 |
| -- Acerca de la Depresión..... | 3 |
| -- Fármacos Antidepresivos..... | 4 |
| -- Acerca de la Ansiedad..... | 7 |
| -- Fármacos Ansiolíticos..... | 7 |
| -- Sistemas de Neuroconducción involucrados en la Depresión..... | 8 |
| -- Modelos animales farmacológicos..... | 10 |
| -- Críticas desde la Etología hacia los Modelos Farmacológicos..... | 12 |
| -- Ejercicio y Depresión..... | 15 |
| -- Hipótesis explicativas..... | 18 |
| -- Hormonas involucradas..... | 22 |
| -- Objetivo..... | 26 |
| <i>Método</i> | 28 |
| -- Pregunta de investigación..... | 28 |
| -- Hipótesis..... | 28 |
| -- Variables independientes..... | 29 |
| -- Variables dependientes..... | 29 |
| -- Sujetos..... | 29 |
| -- Materiales..... | 30 |
| -- Herramientas..... | 30 |
| -- Procedimiento..... | 31 |
| -- Modelos animales..... | 34 |
| -- Análisis estadístico..... | 35 |
| <i>Resultados</i> | 36 |
| -- Prueba de Campo Abierto..... | 36 |
| -- Prueba de Conducta de Enterramiento..... | 40 |
| -- Prueba de Nado Forzado..... | 44 |
| <i>Discusión</i> | 49 |
| -- Conclusión..... | 61 |
| <i>Limitaciones y sugerencias</i> | 64 |
| <i>Lista de Abreviaturas</i> | 65 |
| <i>Bibliografía</i> | 66 |
| <i>Anexos</i> | 67 |

RESUMEN

La depresión es uno de los trastornos psiquiátricos donde la investigación básica farmacológica ha centrado principalmente sus objetivos para la creación de nuevos tratamientos. A pesar de ello, existen remedios no farmacológicos que han resultado muy benéficos en el tratamiento de este trastorno. Uno de estos tratamientos es el ejercicio. Muchos trabajos experimentales han logrado demostrar que no solo ayuda a desvanecer algunos de los síntomas característicos de la depresión, sino que los efectos pueden ser mas perdurables que un tratamiento farmacológico. Sin embargo, el mecanismo fisiológico por el que se logra éste efecto, aún permanece sin conocerse en su totalidad. Existen teorías que intentan esclarecerlo, pero predomina casi totalmente la que se refiere a un incremento de la cantidad de monoaminas en el sistema nervioso central, la cual, también es el sustento de los mecanismos de acción de los agentes antidepresores mas comunes. Estos mismos medicamentos son catalogados según los efectos que producen en la conducta de animales en modelos que tratan de reproducir trastornos psiquiátricos, durante la fase preclínica de prueba de un nuevo medicamento. Aunque las críticas desde la etología demuestran que estas reproducciones, tal vez no sean tan acertadas, si pueden ser muy útiles para el fin que buscan. Este trabajo se realizó con el fin de elucidar el mecanismo de acción del efecto benéfico del ejercicio sobre la depresión. Se utilizó un modelo de confinamiento en ratones para reproducir la depresión, sirviendo las conductas del ratón subordinado para igualar las conductas descritas clinicamente en los humanos deprimidos. Comparándose varios tratamientos de ejercicio en los individuos subordinados contra la administración repetida del referente farmacológico para todos los agentes antidepresores (imipramina) en distintos modelos animales de evaluación farmacológica. Dado que si se hubiera encontrado los mismos efectos, se inferiría el mecanismo de acción del ejercicio. Los resultados muestran que la imipramina tiene un efecto distinto al de los tratamientos de ejercicio repetido, pero guarda cierto parecido con un tratamiento especial de ejercicio constante durante un día. La discusión se realizó con base en los resultados dispares encontrados en las distintas pruebas farmacológicas que se utilizaron; aunque pareciera que en las pruebas donde se evalúa los fármacos ansiolíticos y antidepresores se obtienen datos muy parecidos. Por lo que se infiere que el mecanismo de acción por el que se discrimina los agentes antidepresores, es por sus características ansiogénicas. Por otro lado, el efecto benéfico del ejercicio parece ser debido a las necesidades del organismo por restablecer los nutrientes necesarios después del movimiento exhaustivo, lo cuál inicia una cadena de eventos neuro-hormonales que se discuten con base en la evidencia presentada en la literatura y los despliegues sociales presentados por los animales en su ambiente de comunidad confinada experimental, los cuales son discutidos con apoyo del conocimiento en materia etológica.

INTRODUCCIÓN

En el campo de la biología y en su aplicación médica, el concepto de enfermedad se define como un desequilibrio en la homeostasis de un sistema biológico, o un estado de anormalidad funcional o estructural en un ser vivo (RACEFN, 2001). Para una de las explicaciones médicas del origen de una enfermedad (origen infeccioso), ésta puede variar en su etiología, siendo la causa la interacción entre dos estructuras vivas (bacterias, parásitos, los virus se podrían contar entre lo vivo y lo no vivo, etc.) o una viva con una inerte (alguna sustancia química). Principio que al parecer no es totalmente cierto para el campo de la psiquiatría, puesto que las enfermedades que caen dentro de su rango de acción, parecen ser producto de algo ajeno a una causalidad biológica.

Sin embargo, es evidente que las funciones mentales superiores pueden verse alteradas por cambios en la estructura o en la química del cerebro (Carlson, 1999). De esta manera, los procesos psicológicos resultan del funcionamiento de sistemas complejos basados en el trabajo concertado de un grupo de zonas cerebrales, cada una de las cuales aporta su propia contribución a la construcción del proceso psicológico complejo (Luria, 1974). Por consiguiente, del reconocimiento de esta verdad de las ciencias naturales, parte la posibilidad de comprender los estados afectivos e intelectuales como procesos puramente bioquímicos producidos en los subsistemas que configuran al sistema nervioso humano, así como la intervención del médico en la manipulación de estos estados para la modificación del comportamiento social. Es aquí donde se inscribe la terapéutica psiquiátrica, que en sus inicios se orientaba –por las limitaciones de sus terapias físicas-, como la psicología, en la acción de la palabra sobre el enfermo, pero que con el tiempo y en el desarrollo de las neurociencias ahora se inclina a la administración de sustancias que actúan en la variación o modificación de los niveles de neurotransmisores y neuromoduladores, así como las repercusiones de estos sobre la conducta y la experiencia subjetiva del paciente.

Por ello, con este fin, la farmacología ha desarrollado una terapéutica basada en el descubrimiento de sustancias que funcionan como liberadoras o bloqueadoras de otras sustancias dentro del cuerpo, actuando sobre el sistema nervioso, por medio de los sistemas de neurotransmisión. Para aclarar este punto, es necesario explicar dos conceptos fundamentales en el campo de la Farmacología: Farmacodinámica y Farmacocinética. La primera se entiende como el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los medicamentos, su mecanismo de acción y la correlación entre las acciones y efectos de los medicamentos y la estructura química de estos. La Farmacocinética se entiende como el estudio cuantitativo de los fenómenos de liberación, absorción, distribución, metabolismo o biotransformación y eliminación de los fármacos, tomando en cuenta la velocidad de comienzo de acción y la duración de ésta (Velasco, Román, Serrano, Martínez y Cadavid, 2003).

Acerca de la Depresión

Estos mismos conceptos, arriba mencionados, se revisan para esclarecer los mecanismos de acción de cualquier categoría de fármaco, incluso las propuestas para aliviar o atenuar los síntomas o signos de las enfermedades psiquiátricas. Un caso común de atención psiquiátrica, es la depresión, con un porcentaje de morbilidad en aumento que alcanza cifras de hasta un 6% en la población adulta de los E.U.A, y que por lo visto en México tiene la misma tendencia (APA, 2003). La depresión tiene una definición que va de lo simple hacia lo complejo, pues algunos autores la definen como un estado donde predomina la tristeza, entendiéndose como un estado donde hay exceso de “depresión” (por circular que suene) que debe observarse por al menos más de dos semanas, pérdida del interés o placer en las actividades. Además hay que sumar cuatro síntomas en los que se encuentran: pérdida de apetito o peso, falta de energía, sentimientos de infravaloración o culpa, dificultad para pensar, concentrarse o tomar decisiones. Por otro lado, hay que diferenciarlo de cualquier sintomatología bipolar o de uso de drogas, así como de cualquier condición médica (como un tratamiento invasivo) o ambiental (alguna pérdida familiar o duelo natural) (APA, 1996). Otros autores

como Ey (1975), la definen como un estado melancólico, caracterizado por un descenso del humor (timia) que termina siendo triste. Además, de una cierta fatiga mental y dolor moral. Para este autor, la depresión corresponde tanto a una inhibición, como a una sobreexcitación, debido a que el sistema simpático se encuentra excitado, mientras que el parasimpático está inhibido (Ey, 1975). Por otro lado, se presenta con astenia física y retardo psico-motriz, que se asocian con malestares somáticos variados en relación con unas perturbaciones neurovegetativas siempre observables (Ey, 1975). Esto puede ser experimentado por cualquier sujeto que haya sufrido alguna “pérdida”; para Ey lo patológico es el hecho de que se alargue por un tiempo prolongado.

Para diagnosticar la depresión, se desarrolla todo un cuadro clínico, donde los rasgos principales deben ser encontrados para determinar el diagnóstico apropiado, siendo que se debe ubicar al paciente dentro de los cuadros correctos; puesto que podría caer en distimia o en cuadro de duelo normal. Al determinarse estos rasgos, dependiendo de los autores que se prefiera, se pasa a su atención terapéutica, la cual, debido al objeto principal de la psiquiatría, puede ser acompañada con fármacos que solucionen los principales síntomas que distinguen a la depresión.

Fármacos Antidepresivos

Estos fármacos se encuentran en uso desde el descubrimiento de la imipramina a finales de los años cincuenta y que hasta el momento se ha utilizado como regla comparativa y referente farmacológico para encontrar nuevos agentes antidepresivos. Estos primeros agentes, que aunque no fueron los primeros en descubrirse, se les coloca antes que los bloqueadores de la MAO por su importancia como referentes antidepresores. A estos se les conoce como agentes tricíclicos por su centro molecular con tres anillos de carbono cíclico y que producen reacciones terapéuticas en la mayor parte de los pacientes con depresión mayor. Se descubrieron en la tarea de búsqueda de nuevos antihistamínicos, sedantes y analgésicos sin efectos parkinsonianos (Goodman y

Gilman, 1996). Aunque sus mecanismos de acción se desconocen en su totalidad, se ha pensado que incrementan la concentración sináptica de la norepinefrina y/o serotonina en el Sistema Nervioso Central (SNC) (USP, 2000). Las relaciones tóxicas y efectos adversos son relativamente frecuentes en estos fármacos. La mayor parte de estos problemas son las reacciones antimuscarínicas y toxicosis cerebral, así también la cardiotoxicosis y la hipotensión ortostática (Baldessarini en Goodman-Gilman, 1996). No muy recientemente, se encontró un nuevo fármaco antidepresor tricíclico del tipo de las dibenzotiazepinas que por su característica de poder incrementar la captación presináptica de la serotonina, sin afectar los sistemas post sinápticos, logra un efecto sumamente selectivo, que aunque se ha registrado actividad modificada electroencefalográfica en el locus coeruleus después de la ingestión, aún así, la acción se ve focalizada en los sistemas serotoninérgicos (Loo y Deniker, 1988). Este fármaco es la tianeptina y una de sus características es que promueve la proliferación celular y el aumento de volumen en el hipocampo (Czéh, Michaelis, Watanabe, Frahm, Biurun, van Kampen, Bartalomucci y Fuchs, 2001).

La siguiente clase de agentes antidepresivos se les llamó inhibidores de la enzima monoaminooxidasa (MAO), y aunque tampoco es muy claro su mecanismo de acción, se dice que inhibe la actividad de esta enzima, la cual está involucrada en la degradación de la serotonina y de las catecolaminas; al verse reducida la actividad de esta enzima, se incrementa la concentración de estos neurotransmisores en los sitios de almacenamiento en todo el SNC (USP, 2000). Los inhibidores de la MAO se clasifican de acuerdo con su estructura química como derivados hidrazínicos o no hidrazínicos. También por su farmacodinámica pueden dividirse en cuatro grupos: 1) fármacos no selectivos que inhiben por igual y de manera irreversible las formas A y B de la MAO. 2) fármacos inhibidores selectivos irreversibles de la MAO-A. 3) fármacos inhibidores selectivos reversibles de la MAO-A (RIMA). 4) fármacos inhibidores selectivos irreversibles de la MAO-B. El que se divide en MAO-A o -B corresponde al hecho de que se han caracterizado estos dos tipos farmacológicamente al descubrir que la primera

desamina particularmente la noradrenalina y serotonina, mientras que la MAO-B desamina la beta-feniletilamina. El problema con estos medicamentos es que no son selectivos e inhiben otras enzimas, por lo que interfieren en el metabolismo de otros órganos como el hígado. Una de sus características es que la inhibición máxima suele obtenerse en unos cuantos días, aunque el efecto terapéutico de estos fármacos suele retrasarse hasta dos o tres semanas. Después de acabado el tratamiento con estos fármacos se puede realizar otro tratamiento con tranilzipromina, lo cual lleva a producción de mas enzima o descompone el complejo inhibidor. Se necesita de dosis muy grandes de estos fármacos para lograr el efecto antidepresor máximo (Baldessarini en Goodman-Gillman, 1996). Además entrañan riesgos de favorecer hipotensión postural, sedación o excitación en la conducta (Baldessarini en Goodman-Gillman, 1996).

La tercera clase corresponde a los inhibidores de recaptación de la serotonina, su acción se ve focalizada sobre un solo punto específico, esto es, en los botones pre sinápticos serotoninérgicos, lo cual hace aumentar los niveles de serotonina libre para interactuar con sus receptores en la célula post sináptica (USP, 2000). A causa de que la recaptación inactiva la serotonina al quitarla del boton sinaptico, la inhibición por cualquiera de estos farmacos aumenta la función serotoninérgica. Como consecuencia los receptores 5-HT₁ son desensibilizados o regulados hacia abajo tras una administración a largo plazo. Estos fármacos son de origen sintético y su estructura difiere notablemente de unas sustancias a otras, por ejemplo la paroxetina, la fluoxetina y la sertralina son clorhidratos, mientras que la fluvoxamina es un maleato y el citalopram es un bromhidrato. Todas son hidrosolubles y liposolubles, cristalinos e inestables con la luz. Estas drogas pueden provocar como efectos adversos cefalea, náuseas y ansiedad en un treinta por ciento de la población que lo consume (Velasco, Román, Serrano, Martínez y Cadavid, 2003).

Acerca de la Ansiedad

Para fines que interesan a esta investigación, se tiene que hablar de la ansiedad, pues existe, desde el punto de vista de la presente investigación, un correlato entre estos dos fenómenos que se estudian desde la perspectiva de los modelos animales. La ansiedad es definida como expectación aprensiva que se observa durante más de seis meses y la cual tiene que presentar el hecho de que no haya control por parte del sujeto en las situaciones que le crean preocupación. Regularmente se tiende a diagnosticar este trastorno al encontrar los siguientes síntomas: inquietud, fatiga precoz, dificultad para concentrarse, irritabilidad, tensión muscular y trastornos del sueño (APA, 1996), aunque para otros teóricos la situación se da a la inversa, por ejemplo para Baldessarini, R. en Goodman-Gillman (1996), es una acompañante de trastornos “psiconeuróticos”, incluso asevera que no se puede explicar este fenómeno a través de términos biológicos. El hecho importante es que para éste autor de textos de farmacología, la ansiedad no es un concepto de una entidad nosológica per se, sino un síntoma acompañante de otros trastornos.

Fármacos Ansiolíticos

El mecanismo más aceptado como hipotético para la aparición de la ansiedad es la de una sobreactivación de los sistemas adrenérgicos (Hoehn-Saric, 1982), por lo que al diagnosticarla, regularmente se medica al paciente con benzodiazepinas, que son los agentes ansiolíticos más utilizados.

Estas sustancias se encuentran en el grupo de los tranquilizantes y se sintetizaron en el año de 1957 por un químico polaco llamado Sternbach; introduciéndose en el mercado en el año de 1963, el más famoso de todas esas sustancias: el diazepam. Al igual que todas las benzodiazepinas, el diazepam cuenta con un anillo heptagonal, con dos nitrógenos, que según la posición en las que se encuentren estas moléculas, se les asignará la nomenclatura de 1,4., 1,5 o 3,4 -benzodiazepinas (Velasco, Román, Serrano, Martínez y Cadavid, 2003). Se infiere que son GABA-miméticos, por lo que incrementan alostéricamente la

afinidad con el GABA por su receptor específico ($GABA_A$) provocando la apertura de los canales del anión cloruro (Velasco, Román, Serrano, Martínez y Cadavid, 2003).

Sistemas Neuroquímicos involucrados en la Depresión

Los sistemas en donde estos medicamentos tienen su acción, son, aparentemente en parte, los responsables de la aparición de estos mismos trastornos, cuando se encuentran en franco desbalance. Por lo que toca a la depresión, hay que notar el hecho de que la serotonina, no solo actúa como transmisor en las estructuras relacionadas con la depresión, pues la mayor parte de este transmisor se encuentra en el tubo digestivo (90%), la mayor parte en las células enterocromafines y el resto en neuronas entéricas del plexo mientérico (Velasco, Román, Serrano, Martínez y Cadavid, 2003). Este transmisor se caracteriza por estar distribuido en los reinos animal y vegetal, lo que lo hace uno de los más antiguos en la evolución, dado que su origen es previo a la separación de vertebrados e invertebrados. Está constituida por un grupo hidroxilo en la posición 5 del grupo indólico con un nitrógeno amínico primario, el cual sirve como aceptor a protones a pH fisiológico (Velasco, Román, Serrano, Martínez y Cadavid, 2003). Sus características, por lo tanto, son especiales. Por su fórmula es una sustancia hidrófila, no soluble en grasa y que, por tanto, no puede atravesar la barrera hematoencefálica. Por ello se dedujo, que la serotonina que se encuentra en el encéfalo, no procede de la que se encuentra en el tubo digestivo, sino que se produce localmente.

Su precursor es el L-triptófano, que al ser un aminoácido, atraviesa la barrera hematoencefálica por transportación a cargo de la leucina y la metionina. Ya ahí, es hidroxilado en el carbono 5, por mediación de la triptófano-hidroxilasa, dando lugar al L-5-hidroxitriptófano, el cual, tras la descarboxilación de su cadena lateral por una descarboxilasa de aminoácidos L-aromáticos, se convierte en 5-HT (Velasco, Román, Serrano, Martínez y Cadavid, 2003). La mayor concentración de neuronas serotoninérgicas se encuentran en los núcleos del rafe del tronco

encefálico, situados en todo lo largo del mesencéfalo, la protuberancia y el bulbo. Aunque existen receptores de 5-HT en todo el encéfalo, hay un grupo de ellos que interesan a esta investigación. Los receptores 5-HT_{1A} somatodendríticos están situados en los cuerpos celulares y en las dendritas de las neuronas serotoninérgicas de los núcleos del rafe dorsal y medial. Mientras que los receptores 5-HT_{1A} postsinápticos están situados en áreas límbicas relacionadas con la ansiedad y el estado de ánimo, como el hipocampo (Nieuwenhuys, Voogd y van Huijzen, 1988).

Otros dos neurotransmisores importantes en este tópico, son la noradrenalina y la dopamina. Procedentes del mismo precursor, la tirosina sanguínea, que al llegar a la neurona se transforma en fenilalanina. Este proceso se da por hidroxilación al interactuar la tirosina con la tirosina-hidroxilasa. Ya agregado el hidroxilo, resulta la dihidroxi-fenil-alanina, también conocida por DOPA; esta es descarboxilada por la acción de la DOPA-descarboxilasa y resulta la dopamina, que al ser almacenada en las vesículas sinápticas, es hidroxilada por la dopamina-β-oxidasa que se encuentra en éstas y la transforma en noradrenalina (Velasco, Román, Serrano, Martínez y Cadavid, 2003). Para esta investigación, interesan sólo algunos lugares en donde interactúan sobre el sistema nervioso central, ya que son varios, además de que su lugar de acción particular es sobre el sistema nervioso autónomo. Nos interesan en particular la vía noradrenérgica ventral, que parte de la protuberancia y el bulbo (locus coeruleus), con una porción corta bulbo-espinal y otra ascendente que se dirige al hipotálamo, los cuerpos mamilares, el sistema límbico y el cerebelo. Las vías dopaminérgicas que nos interesan son tres: el sistema mesolímbico que incluye al núcleo accumbens y la amígdala; el sistema tuberoinfundibular relacionado con la regulación hipotalámica-hipofisiaria y la vía incerto-hipotalámica, que conecta al hipotálamo con los núcleos septales laterales (Nieuwenhuys, Voogd y van Huijzen, 1988).

Existen dos receptores estudiados de la noradrenalina, a los cuales se les denomina alfa y beta. Se cree que este transmisor se acopla principalmente los

alfa, aunque en un grado muy pequeño también a los beta. En un caso importante, el hígado es estimulado por el sistema simpático, lo cual produce liberación de glucosa; este mismo sistema, excita la secreción corticosuprarrenal, el cual a su vez, libera noradrenalina y adrenalina. Lo cual hace suponer que si se encuentra inhibido, como lo expone Ey (1975), produce ciertos cambios no solo viscerales, sino conductuales. En este caso, en el estado depresivo.

Modelos animales farmacológicos

Por otro lado, por cuestiones éticas y jurídicas, la investigación en farmacología para encontrar sustancias o encontrarles nuevos usos a esas mismas sustancias, se lleva a cabo en la fase preclínica mediante el uso de modelos animales. Con lo que se trata de reproducir las conductas de un enfermo, en un animal al que se le somete a situaciones explícitas para poder simular éstas. Estas simulaciones del comportamiento, tienen por lo regular tres niveles categóricos de evaluación: predictivas, formales y de constructo.

Para Willner (1984), estos modelos de prueba, son herramientas, que en sí mismas, no tienen valor intrínseco alguno. De ésta manera, los modelos basan su utilidad en las características de juicio que le confiere el investigador que los usa, puesto que en sí, no son una medición (Willner, 1984). Pero, aún así, se utilizan. La validez predictiva supone que evalúa si un modelo discrimina correctamente los agentes clínicos efectivos de aquellos que no lo son. Por lo que este nivel responde a la necesidad de saber si las drogas que se prueban son útiles o no a la cura del desorden que se simula. La validez formal trata de hacer parecer el desorden en su forma, es decir, se trasplanta la fenomenología del trastorno en un modelo ficcional que “se parece” al desorden mismo. La validez de constructo se refiere a la teoría que subyace al trastorno, es decir, la explicación de los procesos farmacológicos de por qué están sucediendo cambios en los despliegues etológicos del animal, dado que el animal sólo nos dará éstos y no se puede obtener verbalizaciones que nos confirmen su estado subjetivo. Esto es muy importante, por el hecho de que las enfermedades psiquiátricas son

diagnosticadas principalmente por un informe detallado del estado del paciente por medio de una entrevista.

Dentro de los modelos animales, existen tres que se utilizan muy frecuentemente dentro de la Farmacología, para juzgar la efectividad de los tratamientos en cuestión. Enumerándolos, el primero sería la prueba de Campo Abierto (CA). Esta se basa, teóricamente, en los despliegues presentados por el animal ante un ambiente nuevo y cercado, la luz, un espacio abierto y sin olores. Esta prueba se realiza con un tablero cuadrulado demarcado por una barrera que no puede saltar, ni escalar el animal, sin olores de otro animal y con luz blanca. Se coloca al animal en el centro del tablero y se registran los cuadros que cruza durante cinco minutos, observando la forma en la que se traslada, si es diagonal, si sólo va por las orillas o se queda en el centro. La ansiedad generada por estos estímulos se evalúa con la presentación de los siguientes comportamientos: defecación, aseo, micción y refugio. Esta prueba ha sido utilizada frecuentemente en varias investigaciones para medir efectos de ansiolíticos (Simon y Soubrie, 1979., Hughs, 1972., Thiebot et al, 1973) y para evaluar los efectos de las anfetaminas y anticolinérgicos (Anisman et al, 1976).

La segunda prueba evalúa también ansiedad y se llama Enterramiento Defensivo Condicionado, abreviadamente conocida como Conducta de Enterramiento (CE). Presentada por Treit en 1981, se realiza al identificar una conducta de reacción defensiva típica de la especie roedora ante un estímulo nocivo, el cual puede ser cualquier cosa que se introduzca a sus madrigueras (Fanselow, Sigmundi y Williams, 1987). Regularmente, en esta prueba se introduce al animal en una caja individual con un agujero en un costado, por el cual se introduce un electrodo con una carga de tres miliamperios. El suelo de la caja es cubierto de aserrín a cierto nivel, el cual, regularmente, es utilizado por el animal para enterrar el electrodo al sentir las descargas eléctricas. Se cuentan los choques recibidos, el tiempo de latencia entre el primer choque y el primer instante en que empieza a enterrar, el tiempo que utiliza para enterrar y, al terminar los cinco minutos que dura la prueba,

el nivel en centímetros del montículo que ha producido el ratón en su conducta de enterramiento.

La tercera prueba es conocida como Nado Forzado (NF) y fue articulada por Porsolt en 1979, para evaluar los efectos clínicos necesarios para el desarrollo de fármacos antidepresivos. Su accionar es bastante simple, se introduce al animal durante cinco minutos, dependiendo del número de sesiones, en un recipiente lleno a cierto nivel de agua a 30° C y se mide el tiempo que transcurre, en el que se ocupa el animal de escapar. Después de este momento, el animal despliega una conducta de “inmovilidad” y, a veces, una inmersión. Esta inmovilidad fue interpretada por Porsolt como una conducta de desesperanza, que ha sido vista como que el animal “ha abandonado la esperanza” de salir. Este modelo ha recibido algunas críticas en cuanto a sus niveles de validez, por ejemplo, en la validez predictiva, se ha encontrado que ciertos agentes antidepresivos no reducen la inmovilidad (Porsolt, 1981), mientras que algunos específicos de recaptura de serotonina no parecen ser sensibles a la prueba (Sato, 1984).

Criticas desde la Etología hacia los modelos farmacológicos

Estos modelos tienen su legitimidad teórica en los fundamentos de la etología, que considera la estructura del comportamiento social humano junto a las formas de comportamiento social innato de otros animales, moralmente análogas solo en el aspecto funcional (Lorenz, 1976). Aún así, estos modelos animales reproductores de trastornos humanos, deben ser tomados con cautela. Dado que la Etología ha manifestado un desacuerdo en imputar una subjetividad propia de los humanos en los animales (Von Üexkull, citado por Tinbergen, 1979). Para lo cual, es menester tener un conocimiento preciso de los conceptos etológicos para dar validez legítima a la simulación con tal de no extrapolar o igualar la conducta animal a la humana; es necesario ser precavido en las conclusiones que se pueden extraer de un experimento con animales en relación a lo que éste significa para el comportamiento humano, siendo así que las conclusiones por analogía no son tan sólidas cuando se aplican a los animales, tanto menos cuanto más descendemos

en la escala filogenética y resultan más disímiles las estructuras y funciones de los órganos de las especies estudiadas con relación a los del cuerpo humano.

Por esta razón, una cosa que debe ser tomada en cuenta es la misma relación existente en la sociedad que establecen estos animales al estar interactuando. Von Üexkull (citado por Tinbergen, 1979) estructuró dos funciones que se reflejan en las operaciones que realizan los animales dada su estructura orgánica e instintual, llamándolas en alemán Umwelt e Innenwelt (mundo exterior y mundo interior) por lo que hay un reflejo del mundo en su estructura orgánica que le permite percibir sólo este reflejo. Cualquier animal (entre ellos nosotros los humanos) percibe el medio externo solamente a través de lo que sus sentidos pueden averiguar de él. Vive en un mundo propio, que es más o menos diferente del de otros animales y del hombre, aunque compartamos la misma materialidad. Tales diferencias están parcialmente basadas en las variaciones de la construcción de los órganos sensoriales, pero están primariamente provocadas por diferentes modos de vida dados evolutivamente. Es decir, hay una interacción entre la estructura orgánica que permite solo una respuesta a ciertos estímulos y a otros no.

En este sentido, es preciso destacar que las mediciones de los comportamientos instintivos de cualquier especie puede basarse en el análisis de un componente de los despliegues totales que realiza el animal ante una situación, dando importancia predominante a este elemento de respuesta como primordial para la función que cumple en la situación a la que se refiere, o por otro lado, y dado que en un sistema orgánico todos los órganos que lo componen están interrelacionados, todas las conductas se encuentran íntimamente vinculadas entre sí como encadenamientos de respuesta que han sido perfeccionados a lo largo de la filogénesis para enfrentar las condiciones del entorno, por lo cual el análisis se puede establecer en un "frente amplio", por el que se dé una imagen de conjunto de las características particulares de distintas conductas y la función de cada una con respecto a las otras (Lorenz, 1976)

Incluso, se debe tomar en cuenta el aprendizaje que se da individualmente para poder discernir o identificar algunas respuestas que solo pueden darse en una especie, sobre todo en lo que toca a su interacción social. Por lo que es importante la forma en como se estructura la jerarquía, para reconocer, por parte del animal, quien no es parte de esa “sociedad” y reconocer quien es la parte dominante y quien la parte subordinada (Lorenz, 1976). Aún más importante es la ruptura de las reglas sociales que se crea al imponerles condiciones ajenas a las naturales que se crearon al pasar por efecto de la adaptación. Lorenz (1976) enumera una lista de riesgos que se corre al crear estados de cautividad en animales, porque resulta muy difícil impedir que sufra determinados daños físicos, los cuales se traducen en carencias y trastornos de las normas de acción y reacción adaptados filogenéticamente y que se mencionan a continuación: a) movimientos coordinados por las estructuras heredadas, que surgen de manera espontánea, pierden intensidad muy fácilmente, a la vez que aumenta el umbral de los estímulos desencadenantes de tales movimientos, b) los mecanismos desencadenantes innatos pierden a menudo su selectividad normal, c) las inhibiciones sociales pierden fuerza e incluso desaparecen. Esto quiere decir que los animales en estado de cautiverio pierden ciertas pautas que son necesarias para su sobrevivencia en su estado natural y que va en detrimento su estructura física por no llevarlas a cabo.

En todo caso, es preciso realizar un inventario completo de las pautas de conducta de una especie en la situación que se pretende investigar, tratando de observar y conformar las pautas que determinan el comportamiento, esto es, establecer globalmente la disposición y sucesión de los componentes, aparentemente aislados, discernibles presentados por una especie ante una singular condición de estímulos (Tinbergen, 1979).

Esta es la causa por la que el estudio con ratones debe tenerse muy en cuenta la sociedad jerárquica en la que están conformados desde su nacimiento. De lazos

muy fuertes forjados a través de una violencia para establecer el dominio de un animal hacia otro y así, tal vez, el dominante puede transmitir su herencia con mayor probabilidad, al tener acceso a las hembras que se encuentren en su territorio (Correa-Reyes, 1991). Por ello, se ha venido utilizando un modelo de confinamiento de ratones para emular depresión y ansiedad (Saldívar-González y Mondragón-Ceballos, 1998). Donde se introducen tres ratones en un espacio reducido y al responder instintivamente en su búsqueda de liderazgo, emerge un animal dominante que, de ahora en adelante, marcará el territorio como suyo y que cuando se encuentra en él, continuamente atacará a los vencidos, incluso puede llegar a matarlos en un tiempo relativamente corto, desplegando conductas agresivas de mordiscos y rasguños (Cuevas-Martinez, 1991). Son los individuos subordinados los que interesan, al imitar ciertos despliegues parecidos a dichos estados críticos del humano. Al estar continuamente refugiado, sin movimiento y huyendo del dominante, además de presentar una posición bípeda, mostrando la zona peritoneal hacia su atacante, despliegue interpretado como un acto de subordinación.

Ejercicio y Depresión.

Estos despliegues arriba citados son interpretados como ansiedad y depresión en el ratón. La ansiedad es atribuida a las conductas de refugio, alerta y escape rápido del agresor ante cualquier intento de ataque. La depresión se identifica con el estado quieto, macilento y el aspecto enfermo que presenta el animal después de soportar ese trato por un tiempo (Saldívar-González et al, 1997). Por lo que este modelo de hacinamiento puede utilizarse para encontrar efectos de fármacos estimulantes y antidepresivos al ser administrados a los animales subordinados.

El hecho de que la depresión sea identificada como un estado con retardo psicomotriz y anhedonia, es un rasgo común en todas las pruebas farmacológicas, e incluso en los síntomas necesarios para diagnosticarla desde los tiempos antiguos (Ey, 1972). Es por eso que ha habido un interés por curar la depresión a través de lo que le falta al sujeto: movimiento. En otras palabras, por el ejercicio

físico. Algunos intentos datan ya de principios del siglo XX (Franz y Hamilton, 1905), pero estos diseños se pueden clasificar como estudios cuasi experimentales, por lo que se busca una relación consistente entre ejercicio y depresión de una forma experimental. McNeil, et al (1991) le aplicaron a un grupo de 30 hombres y mujeres ligeramente deprimidos, tres distintos tratamientos: un grupo con tratamiento de ejercicio, otro grupo con apoyo social y al último lo reportan como un grupo de lista de espera. El ejercicio consistía en caminar de veinte a cuarenta minutos, tres veces por semana, durante tres semanas. Los autores señalan que el grupo de ejercicio presentaba una mejoría en los síntomas somáticos de la depresión, clasificados por el inventario de Beck. Algo parecido hizo Di Lorenzo (1999) al ejercitar a un grupo de adultos y comprobar que los efectos de mejor auto concepto, permanecían durante un seguimiento de 12 meses después del entrenamiento.

Doyne, et al (1983) puso una primera demarcación sobre la utilidad del ejercicio, en ejercicio aeróbico y anaeróbico. Se define al primero como el ejercicio en donde la oxidación se produce en el momento de la respiración actual, por debajo del nivel que produce acidosis metabólica¹ y al segundo donde la oxidación se produce con deuda de oxígeno, partiendo de las reservas grasas o de carbohidratos, con la particularidad de que se produce mayor ácido láctico, por lo tanto con acidosis metabólica, durante el trabajo muscular (Guyton, 1998). En el citado experimento de Doyne (1983) se puso a un grupo de mujeres a correr en una caminadora de ciclos por cuatro veces a la semana, durante treinta minutos por sesión, a lo largo de seis semanas. Mientras que en el grupo control, los sujetos escuchaban ruido blanco, señalándoles que era un entrenamiento de asertividad subliminal. Los resultados mostraron que el entrenamiento con ejercicio aeróbico estaba asociado con una clara reducción en la depresión

¹ Estado en el que aumentan los ácidos de los fluidos corporales o se pierde bicarbonato. El bicarbonato plasmático es utilizado para neutralizar las cetonas procedentes del catabolismo de las grasas, que compensa la falta de glucosa. También se produce cuando no hay oxígeno suficiente como en insuficiencia cardíaca o en choque.

comparado con el grupo control, manteniéndose tales mejorías durante un seguimiento que se les hizo a los sujetos por tres meses.

Ya uno de los experimentos que trataron de encontrar las diferencias entre el ejercicio aeróbico y el anaeróbico, fue el llevado a cabo por el mismo Doyne (1987) en donde a cuarenta mujeres deprimidas, se les asignó al azar a dos diferentes tipos de ejercicio. Un grupo tenía que correr, mientras que el otro debía levantar pesas, estos dos tratamientos con la misma frecuencia, es decir, cuatro sesiones de entrenamiento cada semana durante ocho semanas. Además de llevar un grupo control donde se les mantenía en espera de tratamiento. No encontraron diferencias significativas que mostraran que alguno de los tratamientos fuera mejor para aliviar los síntomas, ya que los dos reducían significativamente los síntomas. Martinsen (1989) hizo algo muy parecido, separando los tratamientos en aeróbico y anaeróbico, solo aumentando la frecuencia de las sesiones por semana, durante más tiempo. Los mismos resultados se encontraron, siendo los dos tratamientos efectivos para aliviar los síntomas, pero no habiendo diferencias entre ellos por su efectividad.

Se han realizado comparaciones entre sesiones de trote y su efectividad, contra el funcionamiento de la terapia cognoscitiva conductual (Greist, 1979), y también se han efectuado estudios que han evaluado la eficacia entre sesiones de tratamiento de ejercicio (correr), sesiones de ejercicio junto con terapia (Cognoscitiva conductual) y grupos de solo terapia (Fremont, 1987). Encontrándose que no hay diferencias significativas entre estos grupos en su efectividad. En otra investigación parecida a la anterior en el diseño, Blumenthal y colaboradores (1999) investigaron la diferencia en la eficacia entre el ejercicio y tratamiento farmacológico. Su muestra era de 156 hombres y mujeres ligeramente deprimidos a los que al azar se les asignó a un grupo de tratamiento con ejercicio (en una caminadora por treinta minutos, tres veces por semana durante dieciséis semanas), solo tratamiento farmacológico (sertralina durante dos, seis, diez, catorce o dieciséis semanas) o un grupo especial de medicación junto con

ejercicio (acorde a los tratamientos ya mencionados). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos, solo en la rapidez del alivio de los síntomas en el grupo de solo medicación, aunque el grupo de dieciséis semanas de ejercicio mostró los mismos efectos terapéuticos que los de medicación en la revisión psiquiátrica. Es muy interesante el hecho de que en el seguimiento de los pacientes, después de diez meses, los miembros del grupo de solo ejercicio, mantuvieron rangos de depresión más bajos (35%) que los de medicación (52%) o el grupo mixto (46%).

Hipótesis explicativas

Aún a pesar de estos estudios, el mecanismo por el que el ejercicio ayuda a aliviar los síntomas de la depresión, permanece parcialmente desconocido. Algunos autores han querido resolver esta encrucijada al postular sus hipótesis. A primera vista se podría decir que son las endorfinas las causantes de la mejoría de los síntomas depresivos después de hacer ejercicio, pero algunos investigadores refutan esto al declarar que los niveles periféricos de endorfinas no son los mismos que los niveles en el cerebro, al mismo tiempo que el decremento de las endorfinas no es el causante de la depresión (Johnsgard, 1989). Por otro lado, McMurray (1988) encontró que el estado de bienestar después de correr no es bloqueado al inyectar naloxona, un antagonista opióide. Hay otra hipótesis que pretende explicar este fenómeno, la cual se basa en que el aumento de la temperatura corporal, sobre todo en regiones cerebrales específicas, como el tallo cerebral, y que ayudan a restablecer el estado de bienestar (De Vries, 1981). Esto estaría por revisarse, pues el mismo autor no analiza sino los estados de ansiedad después del ejercicio.

Aunque existe un trabajo de Asmussen y Mazin (1978), en donde entrenaron a varios humanos en una prueba física (levantamiento de pesas) y después de cierto tiempo, a unos de ellos los ponían a realizar tareas “divergentes”, ya sea de tipo físico o mental; a otros los ponían a descansar. Después de estos “descansos”, los volvían a comprometer en la misma tarea del principio. Los

resultados mostraron que la cantidad de trabajo desempeñada tras una pausa con una actividad divergente fue siempre más grande que la cantidad de trabajo desempeñada tras una pausa pasiva. Con base en estos resultados, ellos concluyen que los reflejos miotáticos más enérgicos significan una excitación aumentada del nervio central de la extremidad y el efecto recuperador de la “actividad divergente” se explica consecuentemente, debido a una facilitación incrementada del sistema neuromotor, el cual en fatiga, es inhibido centralmente a través de aferentes desde los receptores en los músculos fatigados. Esto lo respaldan con la teoría de la inhibición central de Sechenov. Donde siempre que un mecanismo es iniciado por excitación, a su vez hay una oposición de otro sistema que se encuentra en franca confrontación inhibitoria del mismo, y que de ello resulta un surgimiento de un nuevo proceso, emergente en conjunto de los dos primeros (Voronin, 1979).

Otra hipótesis que se ve reforzada por los experimentos realizados hasta ahora, es la del aumento de monoaminas, puesto que hay decrementos de estos neurotransmisores durante un estado depresivo. Esta hipótesis establece que el ejercicio lleva a un incremento en la disponibilidad de estos neurotransmisores. Aunque por otro lado, la teoría de las monoaminas no explica que los compuestos inhibidores de recaptación de dopamina, como las anfetaminas, que aunque aumentan la disponibilidad funcional de monoaminas, no tienen efecto sobre el estado de ánimo de los pacientes depresivos². Así mismo, también se sabe que los fármacos que producen una depleción de monoaminas, como reserpina y la metildopa, son depresivos. Y los antidepresivos atípicos, como el iprindol, producen su efecto sin actuar sobre los sistemas monoaminérgicos. De igual forma, es extraño que el efecto terapéutico tarde por lo menos dos semanas, en surtir efecto.

² Aunque en realidad lo que sucede es que hay una mejoría de estado de ánimo durante un corto tiempo después de la ingestión. El problema surge cuando, si es tomada de manera crónica una anfetamina, provoca una depleción de las vesículas pre sinápticas al no poder proveer de suficiente neurotransmisor al requerimiento que le es exigido y provoca un déficit con la síntesis de la sustancia.

Aún así, estos neurotransmisores y/o sus metabolitos, se incrementan en el plasma sanguíneo y en la orina, después de hacer ejercicio, pero permanece sin saberse si esto ocurre en el cerebro (Ebert, 1972; Tang, 1981). Kiive, Maaros, Shlik, Toru y Haro en 2004, hicieron una relación de los niveles de hormona de crecimiento, prolactina y cortisol en plasma sanguíneo durante sesiones de ejercicio entre sujetos normales y pacientes deprimidos. Tanto en los pacientes como los sujetos control se elevaron los niveles de hormona del crecimiento y cortisol, durante los siguientes noventa minutos después de hacer ejercicio, regresando a su nivel normal subsecuentemente. En cuanto a los niveles de prolactina, solo se notaron incrementos en los pacientes deprimidos y no hubo cambios en los sujetos control.

Hay que tener en cuenta el hecho de que los diseños en humanos ha llevado a relacionar los beneficios del ejercicio en el mismo instante del tratamiento, mientras que los diseños en animales se avocan a la tarea de encontrar el mecanismo fisiológico que subyace a esta mejoría. Por ejemplo, se ha encontrado que en regiones cerebrales se encuentran concentraciones de norepinefrina altas después de hacer ejercicio (Dunn, 1996). Otro trabajo por el estilo es el de Kawashima, et al (2004), que tomó muestras del núcleo paraventricular hipotalámico en ratas y trataron de encontrar niveles de hormona liberadora de corticotropina, inmediatamente después de hacer ejercicio y después de haber descansado. Con diferentes tratamientos basados en tiempos distintos de entrenamiento. Se encontró que los niveles de corticotropina se incrementaron después del ejercicio y aún más después del tratamiento de dos semanas de entrenamiento.

En otra investigación llevada a cabo por Stemmelin et al (2005) con ratas, en donde estudiaron un antagonista al receptor V1b de la vasopresina, selectivo y no peptídico, llamado SSR149415. Donde primero se hicieron pruebas inmunohistoquímicas para encontrar las regiones con alta densidad de receptores de V1b en el septum lateral, amígdala, estría terminal, formación hipocámpica y

algunas regiones corticales. A través de infusión intraseptal bilateral de la sustancia, se decrementó el tiempo de inmovilidad en la prueba de nado forzado, pero no hubo cambio en las pruebas de evaluación de ansiedad (prueba de bebida con castigo). Las conclusiones a las que llegaron los investigadores fueron que este receptor tiene efectos antidepresivos, pero no ansiolíticos, debido a que esta hormona tiene un involucramiento con los mecanismos intrínsecos a la depresión.

Esta sustancia fue reportada y sintetizada por los trabajos de Serradeil-Le, et al (2005) y que ha mostrado ser un agente tanto antidepresivo como ansiolítico en varias pruebas farmacológicas como el nado forzado, prueba de bebida castigada y laberinto elevado (Griebel, Stemmelin, Gal y Soubrie, 2005), por lo que este péptido puede dar la oportunidad de desarrollar un tratamiento farmacológico para desórdenes relacionados con el estrés. Además, éste fármaco en dosis de 10 y 30 mg/kg de peso de animal, ha logrado reducir las agresiones y persecuciones en un modelo de intruso-residente, en hamsters machos (Blanchard, Griebel, Farrokhi, Markham, Yang y Blanchard, 2005). Esto pone en relieve el papel preponderante de la vasopresina en los trastornos relacionados con el estrés y/o la depresión.

Por otro lado, han habido investigaciones relacionadas con la proliferación de células en ciertas regiones cerebrales, por ejemplo, el giro dentado hipocámpico del cerebro del ratón (Crews, Nixon y Wilkie, 2004) donde después de un tratamiento de ejercicio ad libitum en ruedas sin fin, otro tratamiento con ingestión de etanol y otro tratamiento mixto con ambas formas de intervención. Para localizar la proliferación celular, se realizó un tratamiento con bromodeuxiridina durante 12 días en una dosis de 300 mg/kg de peso del ratón, para localizar la inmunoreactividad. Se encontró inmunoreactividad a la bromodeuxiridina solo en el giro dentado, con el tratamiento de ejercicio, mientras que no se encontró con el tratamiento de etanol. El tratamiento mixto produjo casi los mismos resultados que el tratamiento con solo ejercicio, por lo que concluyeron los autores que “hay salud” (sic) con el ejercicio sobre el sistema nervioso central. Por otro lado, sería importante marcar que el giro dentado está involucrado con aprendizaje, memoria

y, sobre todo lo que nos importa, con procesos de elaboración emocionales. Por lo que esta región es importante para la explicación de lo que sucede en lo que se viene estudiando.

De hecho, en una búsqueda llevada a cabo por Dinan (1998), postula que existe una intervención directa del sistema endócrino, especialmente del eje hipotalámico-hipófisis-adrenal, controlado por hormonas como la hormona de crecimiento (HC) que es segregada por la pituitaria anterior, que a su vez es regulada por la hormona liberadora de hormona de crecimiento (HLHC) y la somatostatina, los cuales son péptidos hipotalámicos, a su vez controlados por neurotransmisores clásicos, como la noradrenalina, dopamina y acetilcolina, así como la retroalimentación negativa de la HC y del factor-1 insulínico de crecimiento. Este autor muestra una anomalía encontrada en los deprimidos relacionada con la liberación noradrenérgica mediada por la HC, lo cual probablemente ocurre a través de neuronas contenedoras de la HLHC. También se han encontrado anomalías referentes a que la acetilcolina produce un decremento de HC, a través del sistema de la somatostatina y el GABA.

Este mismo autor y un colaborador, (Scott y Dinan, 2002) investigaron la hiperactividad del eje hipotalámico-hipófisis-adrenal (HHA), dado que se conoce que este es un marcador biológico de la depresión mayor. Ahora enfocándose en otras hormonas como la hormona liberadora de corticotropina (HLC), la vasopresina y la adrenocorticotropina, las cuales son liberadas desde la pituitaria anterior y, el cortisol, el cuál es desde la glándula adrenal. En este estudio, encontraron una elevación en los niveles de HLC en el fluido cerebroespinal en pacientes deprimidos, por lo que deduce que hay una desregulación neuroendocrina en la depresión apoyada por la idea de que la vasopresina funciona como reguladora de este eje.

Hormonas Involucradas

Dado que este marco teórico crea una nueva hipótesis acerca del involucramiento, no solo del sistema nervioso en la depresión, sino del sistema endocrino, se tiene que describir el funcionamiento de las hormonas hasta ahora citadas. Para empezar, se mencionará la Hormona de Crecimiento (HC), la cual es una molécula proteínica que contiene 188 aminoácidos en una sola cadena, tiene dos enlaces disulfuro y provoca el crecimiento de todos los tejidos capaces de crecer, aunque no lo hace directamente, sino mas bien, estimula al hígado para que libere sustancias reguladoras del crecimiento llamadas somatomedinas, las cuales son la causa de que los músculos y huesos absorban sulfatos, y por lo tanto mayor crecimiento (Guyton, 1998). Esta hormona tiene varias funciones entre las que resaltan: aumento de la síntesis de proteínas en todas las células del organismo, disminución generalizada de la utilización de carbohidratos, mayor movilización y utilización de las grasas para obtener energía (Guyton, 1998). Se podría decir que la HC aumenta las proteínas del cuerpo, ahorra carbohidratos y gasta los depósitos de grasas. El aumento de las proteínas se debe a que estimula el transporte de aminoácidos a través de las membranas celulares, por lo que aumenta las concentraciones de proteínas intracelulares, así como también estimula la síntesis de proteínas por los ribosomas. También durante periodos más largos, estimula el proceso de transcripción en el núcleo de la célula y provoca, por lo tanto, formación de cantidades elevadas de ARN. Su efecto estimulador de utilización de grasas, se debe a que provoca la liberación de ácidos grasos por el tejido adiposo y, en consecuencia, aumenta la concentración de ácido graso en los líquidos corporales; además estimula en los tejidos la conversión de ácidos grasos en acetyl-CoA, con la subsiguiente utilización de ésta para lograr energía. El efecto sobre el metabolismo de los carbohidratos, se debe a que disminuye la utilización de glucosa para obtener energía, ésta al no emplearse por estarse utilizando ácidos grasos para la obtención de energía, se polimeriza entrando a la célula y transformándose en glucógeno, de tal manera que satura la célula hasta que ya no puede almacenar más. Regularmente se piensa que la liberación de Hormona de Crecimiento se debe a la nutrición

específica del organismo, al controlarse los niveles de proteínas, evitando su uso al propiciar el uso de ácidos grasos (Guyton, 1998); pero probablemente también puede estar implicado el tipo de entrenamiento físico al que sea sometido el organismo.

A la vasopresina u hormona antidiurética, regularmente se le adjudican funciones reguladoras del control de líquidos en el organismo, pero se sabe que la ansiedad provoca un aumento en la producción de esta hormona y por lo tanto, una retención de agua por el organismo (Guyton, 1998). Ello explica la frecuente acumulación de agua en muchos estados emocionales (Saldívar-González et al, 1996). La vasopresina es péptido de ocho aminoácidos, producida a partir de una prohormona, que produce tanto a la oxitocina, como a la vasopresina. Su sistema de acción se ve iniciado por los impulsos provenientes de los osmorreceptores de los núcleos supraópticos del hipotálamo, que al detectar cambios en la concentración sódica, envían estos impulsos a través del infundíbulo hasta la hipófisis posterior, promoviéndose la liberación de esta hormona. Al liberarse esta hormona, llega a los túbulos colectores y distales del riñón, fijándose en el epitelio de los túbulos y concentrándose ésta en dicho tejido, con ello aumenta la permeabilidad de los túbulos, favoreciendo la resorción, manteniéndose el agua dentro del organismo. Es importante señalar el papel fundamentalmente crítico de la vasopresina para la adaptación del eje HHA (hipotálamo-pituitaria-adrenal) durante el estrés, por su habilidad para potenciar el efecto estimulador del Factor Liberador de Corticotropina (FLC) desde la hipófisis.

El Cortisol es una hormona secretada por la corteza de las glándulas suprarrenales y que interviene en la movilización de los aminoácidos en los músculos y también promueve la movilización de los ácidos grasos del tejido adiposo, por lo que al haber mayor concentración de estos en el plasma sanguíneo, se utilizan preferentemente como uso para obtención de energía. Regularmente, esta hormona se libera cuando hay una secreción elevada de HACT, por lo que se cree que el Cortisol es controlado por la liberación de esta

hormona, además de que los estímulos de alarma, por lo tanto, serían los responsables directos de esta liberación (Guyton, 1998). Por ello se le denomina la “hormona del estrés”. Aunque es extraño el hecho de que el cortisol se encuentra en un aumento de producción en casi el 50 % de los pacientes depresivos examinados, lo cual indica una desinhibición central del eje hipofisis-pituitaria-adrenal durante los episodios depresivos (Nelson, 1996).

La hormona adrenocorticotropica es liberada por la hipófisis anterior, estimulando la producción de andrógenos suprarrenales por la corteza de las glándulas suprarrenales. Esta liberación depende de los factores liberadores secretados por el hipotálamo, en este caso en particular, se llama Factor de Liberación de Corticotropina (FLC). Y como ya se mencionó, los estados de alarma provocan en gran medida esta liberación (Guyton, 1998). Estos estímulos excitan cierta región del hipotálamo llamada zona perifornical, la cual estimula otras áreas de éste, principalmente la eminencia media, liberando FLC, que a su vez es transportado a la hipófisis, provocando así la liberación de Corticotropina. El efecto que tiene la Corticotropina sobre las células suprarrenales, estriba en activar la adenilciclase en las membranas celulares, lo cual provoca formación de AMPc (Guyton, 1998).

Para apoyar esta hipótesis neuroendocrina, mencionada anteriormente, Pitchot, Herrera y Ansseau (2001) evaluaron en veintidós pacientes deprimidos, la relación entre la sensibilidad de los receptores 5-HT_{1A} a través de la medición de la actividad del eje HHA, mediante la prueba de supresión por dexametasona³, así como también las respuestas hormonales (adrenocorticotropina, cortisol y prolactina) fueron medidas mediante la prueba de decremento de la temperatura corporal al flesinoxan⁴. Los resultados muestran que los no supresores de dexametasona exhibieron respuestas más bajas de adrenocorticotropina al

³ Esta prueba se realiza al dar 1 mg de dexametasona oralmente a las 11 p.m. y después se mide el cortisol en el plasma a las 8 a.m., 4 p.m. y a las 11 p.m. del día siguiente. El cortisol arriba de 5 µg/dL (conocido como no supresión) se considera como anormal. La supresión del cortisol indica que el eje hipotálamo-hipofisis-adrenal está funcionando apropiadamente.

⁴ El flesinoxan es un agonista selectivo altamente potente del receptor 5HT_{1A} y también parece ser una sonda potencial neuroendocrina al incrementar los niveles de HACT, Cortisol, Prolactina y HC. Además, tiende a decrementar la temperatura corporal dependiendo de la dosis.

flesinoxan, cuando se comparan con supresores de dexametasona. Por lo que se deduce que existe una disfunción en la actividad del receptor 5-HT_{1A} debida a una hipersecreción de cortisol.

Más aún, hay investigaciones referentes al involucramiento de otras regiones no correspondientes al sistema nervioso y que juegan un papel muy importante en este fenómeno. Aoi et al (2004), estudiaron la intervención del hígado en el efecto del ejercicio sobre la depresión, al hacer un experimento de análisis de microarreglo en 2845 genes para analizar cambios de transcripción en los hígados de ratas que fueron sometidos a un tratamiento de ejercicio durante cuatro semanas, comparándolos con hígados de ratas machos sedentarios. Los resultados fueron que se detectó un aumento en la transcripción de ciento cinco genes regulados hacia arriba, mientras que ochenta y seis fueron regulados hacia abajo, incluyendo genes que se desconoce su función. Por lo que se puede deducir que el ejercicio a largo plazo puede alterar el funcionamiento del hígado a través de cambios de expresión genética.

Por otro lado, se sabe que el hígado libera moléculas biológicamente activas como los factores de crecimiento. Zanconato, et al (1994) encontraron que la secreción de hormona de crecimiento en respuesta a su factor liberador hipotalámico, es especialmente aumentado cuando se tiene resistencia al ejercicio, al deducir que, durante un entrenamiento de ejercicio en ratas, se regulara la expresión del mRNA del factor de crecimiento insulínico (IGF)-1 en el hígado.

Objetivo

Por cuanto, con el fin de elucidar el mecanismo que subyace al efecto benéfico del ejercicio sobre la depresión, se utilizó los modelos animales de evaluación farmacológica, induciendo el fenómeno de la depresión en un modelo de estrés social animal en ratones. Se compararon los grupos de ejercicio físico en animales subordinados, contra la acción antidepresiva de la regla comparativa y referente farmacológico, es decir, la imipramina a 30 mg/kg durante 11 días. Se administró

los programas de ejercicio de manera repetida (ocho sesiones) y en una sola sesión, cruzando al mismo tiempo con un régimen de ejercicio forzado y a libre demanda. También, se compararon todos los grupos de ratones subordinados tratados contra el grupo jerárquico de los ratones dominantes, en su rendimiento en los modelos animales para poder encontrar diferencias entre los dos rangos jerárquicos.

MÉTODO

Pregunta de investigación

¿Existen diferencias significativas entre los grupos con distintos tratamientos que involucren ejercicio, tratamiento farmacológico y los controles en su desempeño en las diferentes pruebas farmacológicas?

Hipótesis

Hi - Se sabe que en humanos el ejercicio produce efectos benéficos en el estado de ánimo de pacientes deprimidos. Por lo que se espera que el ejercicio ayudará al animal subordinado a mejorar su rendimiento en los modelos animales, al igual que a los tratados con clorhidrato de imipramina.

Ho - El ejercicio no tendrá algún efecto sobre la conducta del ratón sumiso en los modelos animales, ni tendrá componente ansiolítico o antidepresor.

Hi - Habrá diferencias significativas entre los grupos controles de subordinados y los grupos de tratamiento con ejercicio en su desempeño en los modelos animales.

Ho – El ejercicio no tendrá efecto alguno sobre el desempeño de los grupos controles y experimentales en los modelos farmacológicos animales.

Hi - Habrá diferencias significativas en el desempeño en los modelos animales entre los grupos de ejercicio forzado y a libre demanda.

Ho – Las diferentes formas de administración del ejercicio, tanto forzado, como a libre demanda, no producirán diferencias en el desempeño de los modelos animales.

Hi - Habrá diferencias significativas en el desempeño en los modelos animales entre los grupos de dominantes y subordinados tanto controles, como con tratamiento (físico o farmacológico), en su desempeño en los modelos animales.

Ho – Los grupos de animales subordinados (controles y tratados) y dominantes no presentarán diferencias significativas en sus desempeños en los modelos animales.

Variables

Independientes

- Administración intraperitoneal de Clorhidrato de Imipramina a 30 mg/kg durante 11 días consecutivos.
- Ejercicio físico a libre demanda durante 15 minutos en una rueda sin fin, en un grupo de ocho sesiones y en otro grupo de una sola sesión.
- Condición en una rueda sin fin fijada (sin movimiento) durante 15 minutos, en un grupo de ocho sesiones y en otro grupo de una sola sesión.
- Ejercicio Forzado durante 5 minutos, en un grupo de ocho sesiones y en otro grupo de una sola sesión.
- Ejercicio Forzado durante 90 segundos, en un grupo de ocho sesiones y en otro grupo de una sola sesión.

Dependientes

- Tiempo en segundos de enterramiento durante la prueba de Conducta de Enterramiento (CE)
- Tiempo en segundos de inmovilidad durante la prueba de Nado Forzado (NF).
- Número de cuadros cruzados durante la prueba de Campo Abierto (CA).

SUJETOS

Se utilizaron ratones (*Mus musculus*) de la cepa Balb-C, de aproximadamente tres meses de edad, con un peso de 25 a 30 gramos. Sometidos a un ciclo invertido de luz a oscuridad para una adaptación a la actividad diurna humana 12-12 horas, con humedad y temperatura controladas, a libre demanda en alimento y agua. Ingenuos experimentalmente, provenientes del bioterio central de la Facultad de Medicina de la UNAM. Los experimentos fueron aprobados por el comité local de ética y se realizaron de acuerdo con la norma de investigación animal de la S.S.A. de México.

MATERIALES

Se utilizaron espacios de contención para los animales con las dimensiones siguientes: 25 cms (ancho) x 50 cms (longitud) x 30 cms (altura) de vidrio transparente.

Se utilizaron dos distintos aparatos para las tareas de ejercicio forzado y ad libitum. Para la primera, se utilizó un ROTA-ROD modelo 636 marca Ugo Basile, para la segunda se utilizaron cilindros de ejercicio para roedores de alambre de fierro de 15 cms de diámetro y 5 cms de ancho.

Para las pruebas de Nado Forzado (NF), Conducta de Enterramiento (CE) y Campo Abierto (CA), se usaron los siguientes materiales: en la prueba de NF, recipiente cilíndrico de 25 cms de altura x 10 cms de diámetro de plástico transparente con capacidad de un litro con 750 ml de agua a 30° C en cada ensayo.

En la prueba de CE, se usó una caja de acrílico transparente de 20 cms (ancho) x 30 cms (longitud) x 15 cms (altura) con un orificio de cuatro centímetros de diámetro en uno de sus lados para la introducción de un electrodo proveniente de un estimulador eléctrico. Este estimulador es de corriente directa marca Otto de un miliamperio, modelo st-65.

En la prueba de CA, se usó un panel de 1 m² de madera, cuadriculado, con un total de 64 cuadrados (de 10 x 10 cms), un contador marca KW, un cuadrante de 1 m x 1 m con 25 cms de altura para demarcar el espacio de conducta ambulatoria permitida al ratón y evitar su escape del cuadrante.

HERRAMIENTAS

Para todas las pruebas se utilizaron cronómetros marca Citizen modelos LSW 9109, balanza analítica marca OHAUS modelo E11140, jeringas para insulina marca ULTRA-FINE de 1 ml, contador regresivo electrónico marca Bell modelo 645. Las pruebas se realizan cotidianamente en el campo de la farmacología experimental para la descripción y evaluación de sustancias y su posible utilización en el ámbito clínico.

PROCEDIMIENTO

Este trabajo constó de dos fases:

1.- Al recoger a los animales del bioterio de la Facultad de Medicina, se agruparon de diez en diez individuos en tres cajas grupales, en espera de que se adaptaran al ciclo invertido de luz-oscuridad, lo cual tarda regularmente siete días. Se reagruparon en las jaulas en grupos de tres individuos, un individuo de cada grupo de diez, con objeto de evitar lazos previos entre la población. Esto para que iniciaran un nuevo proceso de jerarquización. Para identificarlos dentro de la comunidad, se marcaron en diferentes regiones del cuerpo para reconocerlos en el momento en que realizaron sus despliegues conductuales.

Teniendo esto realizado, se procedió a diferenciar sus jerarquías establecidas a través de un estudio etológico observando las relaciones entre ellos. Esto se realizó con un formato de registro etológico con un repertorio de conductas a observar (ver anexo) (Saldívar-González, Hernández-León y Mondragón-Ceballos, 1998). Se identificó al dominante una vez que se promedió las veces que un individuo desplegó una agresión hacia otro y éste realizó una posición de subordinación hacia el primero. Regularmente, uno de los dos ratones que no son dominantes, es el que se vuelve el blanco frecuente de las agresiones del dominante. En el caso de que no hubiere agresiones, ni subordinaciones, la jerarquía se determinó por el porcentaje individual de cada uno de los siguientes despliegues: exploraciones, descansos, aseo personal (Saldívar-González, Hernández-León y Mondragón-Ceballos, 1998).

A continuación se especifican las definiciones operacionales de las conductas observadas en el registro etológico:

| | |
|-------------------------|---|
| Refugio Y | Cuando uno de los animales se encuentra en alguna esquina de la jaula sin movimiento, alerta y aparente temor, además de tener los ojos abiertos. |
| Olfateo Rostral | Acción de olfatear la región del hocico de otro individuo. |
| Olfateo Perineal | Acción de oler la región perineal de otro individuo. |
| Comer | Acción de alimentarse. |
| Beber | Acción de absorber líquido del bebedero y tragarlo |
| Descansar | Cuando permanece sin movimiento alguno en un sitio cualquiera tranquila y calmadamente |

| | |
|--------------------------|--|
| Aseo social | Acción de lamer, acicalar y mordisquear de un individuo a otro en cualquier parte de su cuerpo |
| Aseo Individual Y | Acción de lamer, acicalar y mordisquear de un individuo para sí mismo |
| Evitar | Acción de apartarse corriendo de un individuo cuando otro realiza una posición agresiva desde lejos, anterior a cualquier contacto |
| Evadir | Acción de apartarse corriendo de un individuo cuando otro realiza una agresión hacia el primero y hay contacto |
| Postura Sumisa Y | Postura de un animal al posicionarse bípedamente exponiendo la región peritoneal indefensamente (tórax, vientre, genitales) ante otro animal que lo ha agredido anteriormente. |
| Agredir Y | Acción de morder y rasguñar de un individuo hacia otro en cualquier parte de su cuerpo |
| Deambular | Acción de desplazarse con las cuatro patas caminando sin observar movimientos de olfateo |
| Explorar Y | Acción de acercar el hocico hacia algún objeto haciendo movimientos de olfateo con la cabeza, puede ser desplazándose o quieto |

Y: Éstas conductas se toman como las principales para reconocer la jerarquía en la comunidad.
(Ver imágenes en anexo)

2.- Una vez determinada la jerarquía en las jaulas, siguió la segunda fase de la investigación; la cual fue el estudio control y la administración de los tratamientos. En el grupo control, los individuos, tanto los subordinados (n = 8) como los dominantes (n = 8) fueron sometidos a las pruebas anteriormente citadas y se conservaron los resultados para su comparación. Debe citarse el hecho, de que la aplicación de las pruebas lleva un orden, esto debido a que las pruebas en sí, suponen un cierto desequilibrio para el organismo y este responde de diferente manera ante éstas. En ese orden, se llevó a cabo primero CA, luego CE y hasta el final NF.

- a) TRATAMIENTO AD LIBITUM (ad libitum). En el cual, se introdujo a los individuos subordinados, durante ocho días, quince minutos al día, a una rueda sin fin, en la que no hubo posibilidad de salir por los lados. En promedio los animales corren 70 rpm, lo cual dá un resultado de 30 mts \pm 5 mts por sesión (este tratamiento fue tomado del entrenamiento reportado por Zoher et al, 2001 y del tratado por Coleman, Wiess, Finkelbrand y Silbermann, 1988).

- b) TRATAMIENTO RUEDA SIN MOVIMIENTO (R s/m). En donde a los subordinados se les introdujo a una rueda sin fin, que se mantuvo sujeta para que no hubiere movimiento giratorio, con la misma frecuencia que el primer tratamiento. En estos dos tratamientos citados no hubo salida por los lados, los cuales estuvieron sellados por discos de plástico, que estuvieron adheridos con cinta. El ratón fue colocado en el aparato y la abertura por la cual fue introducido, se selló inmediatamente, dejándolo ahí en esas condiciones.
- c) TRATAMIENTO EJERCICIO FORZADO 5 MIN (5 min). Se puso a los individuos subordinados a la tarea de correr sobre el eje del Rota-Rod, el cual tuvo la velocidad de 20 rpm (dos metros por minuto), durante cinco minutos, una vez al día, por ocho días.
- d) TRATAMIENTO EJERCICIO FORZADO 90 SEG (90 s). Se puso a los individuos subordinados a la tarea de correr sobre el eje, a la misma velocidad que en el tratamiento anterior, durante un minuto y medio, una vez al día, por ocho días (Estos dos tratamientos, c y d, se toman de los entrenamientos reportados según el trabajo de Sen, Marin, Kretzchmar y Hanninen, 1992).
- e) TRATAMIENTO ESPECIAL 1 (90s/30min). Constó de cinco sesiones de ejercicio forzado de 90 segundos, con espacios entre ellos de treinta minutos, en un día. Después de media hora de descanso, se les aplicó la prueba en turno.
- f) TRATAMIENTO ESPECIAL 2 (sub opt). Constó de la administración de 10 mg/kg de imipramina durante ocho días y ejercicio a libre demanda durante 15 minutos durante la misma cantidad de días.

Para los tratamientos c, d y e se requirió del equipo Rota-Rod, el cual cuenta con un dispositivo en la base, a manera de trampolín imantado, que lo mantiene inclinado, con un contador de tiempo, que corre mientras el ratón se encuentre sobre el eje comprometido en la tarea. En el momento que cae un ratón sobre el trampolín, lo inclina hacia el otro lado y el contador se desactiva, deteniéndose en

el tiempo que lleva corriendo, por lo que, si no ha completado el tiempo, se le instala de nuevo sobre el eje hasta que cumple el necesario.

Para la ejecución de las pruebas farmacológicas (CA, CE y NF), con los grupos a, b, c, d y f las pruebas empezaron a aplicarse en la sexta sesión, antes del tratamiento y en el orden citado anteriormente. Para los grupos de ejercicio agudo, sólo se realizó una sesión de tratamiento de los grupos a, b, c y d, y media hora después se llevó a cabo la realización de la prueba. De la misma manera se realizó con el grupo e con tratamiento especial.

Se comparó los resultados de estos grupos experimentales con un grupo de subordinados tratados con imipramina a dosis de 30 mg/kg durante 11 días y a los que se les aplicó las mismas pruebas al finalizar el tratamiento.

Modelos animales

Campo Abierto: La prueba se realizó siempre con luz blanca, encendiéndola en el momento exacto de colocar al animal sobre el cuadrante, registrando el número de cuadros que cruzaba el ratón durante cinco minutos. Al terminar el tiempo, se saca al ratón y se limpia el cuadrante de heces y orina que el animal pudo haber dejado para el próximo sujeto.

Conducta de Enterramiento: Con un ambiente iluminado con luz roja, se introduce un ratón a la caja especial con el electrodo ya prendido y se cuentan los segundos que tarda el animal en empezar a enterrar después de la primera descarga (latencia)¹. Después se contabiliza el tiempo que el animal está comprometido en la conducta de enterrar el electrodo. Se cambia el aserrín cada vez que se introduce un nuevo animal a la caja. La prueba dura también cinco minutos.

Nado Forzado: Con un ambiente iluminado con luz roja, se introduce al sujeto dentro del recipiente con el agua a la cantidad y temperatura ya especificadas, registrando el tiempo de inmovilidad que realiza el animal. Se cambia el líquido

¹ Algunas veces el ratón comienza a ejecutar la conducta de enterramiento sin haberse observado claramente si recibió o no la descarga y/o cuantas recibió, por ello no se tomó en cuenta ésta variable.

con cada nuevo ratón que se introduce al recipiente. Esta prueba también dura cinco minutos.

Análisis estadístico

Como se desconoce si la población de la que se extrajo las muestras tiene una distribución muestral normal y se debe analizar por rangos, se realizó una ANOVA no paramétrica de una vía con siete niveles (Kruskal Wallis) para el análisis de las diferencias entre los distintos grupos, e insertarlos en un solo criterio de clasificación. Teniendo un puntaje positivo que asuma una distribución normal y negándose la hipótesis nula de incluir todos los grupos en solo criterio de respuesta a los modelos animales, se pasó a una prueba estadística para conocer las diferencias significativas entre los grupos pareadas entre rangos (U-Mann Witney). Se consideraron significativos los valores con un nivel de probabilidad $p \leq 0.05$ en el análisis y en la prueba pareada.

RESULTADOS

A continuación se presentan los resultados de este trabajo en el orden en que se aplicaron las pruebas, de acuerdo con lo escrito en la sección de método.

Prueba de Campo Abierto (CA).

En la figura 1, se muestran los promedios de los grupos jerárquicos, dominantes y subordinados, así como los valores de los grupos con tratamiento de imipramina a 30mg/kg de peso durante 11 días y los grupos con tratamientos de ejercicio físico de administración repetida durante 8 días. Así mismo, se presentan los errores estándar de cada grupo.

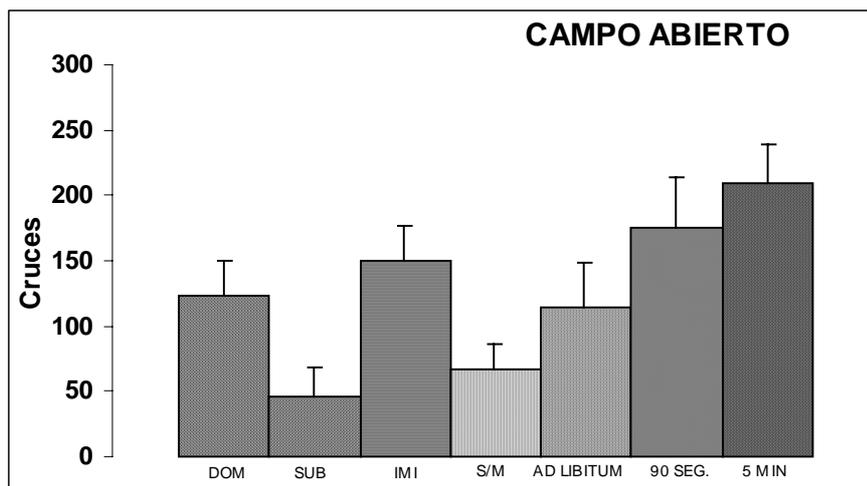


Fig. 1: Se muestra los promedios ($N= 8 \pm \text{ESM}$) de cruces en la prueba de CA de los grupos jerárquicos controles (DOM= dominante y SUB= subordinado) junto a los promedios de los grupos de subordinados (S/M= rueda sin movimiento; AD LIBITUM= rueda con movimiento libre; 90SEG= ejercicio forzado a 90 segundos; 5 MIN= ejercicio forzado a 5 minutos) tratados con los diferentes tipos de ejercicio y el tratamiento con imipramina (IMI).

Después de obtenidos los promedios, se les aplicó la prueba de Kruskal-Wallis. Obteniendo un resultado de $p < 0.05$, ($p=0.0034$; $H=19.5176$) se procedió a efectuarles una prueba estadística de grupos para ver la correlación entre pares de cada grupo, es decir la prueba U de Mann-Whitney. Se tomaba el mismo resultado como aprobatorio de relación entre ellos y se especifica estos resultados en las figuras siguientes.

En la figura 2, se presenta el desempeño en la prueba de CA, diferencial de acuerdo a la subcategoría conductual (Dominante vs. Subordinado), además se muestra el efecto de la administración repetida de clorhidrato de imipramina en dosis de 30mg/kg, durante 11 días en un grupo de ratones subordinados. De acuerdo con la gráfica, los sujetos dominantes realizan un mayor número de cruces durante la prueba ($x=122.625$, $DS=77.65$, $ESM=27.45$), comparados con los sujetos subordinados ($x=46.625$, $DS=60.57$, $ESM=21.41$). En la misma figura, se aprecia que la administración repetida de Imipramina produce un aumento de cruces en los sujetos subordinados ($x=150$, $DS=73.14$, $ESM=25.86$).

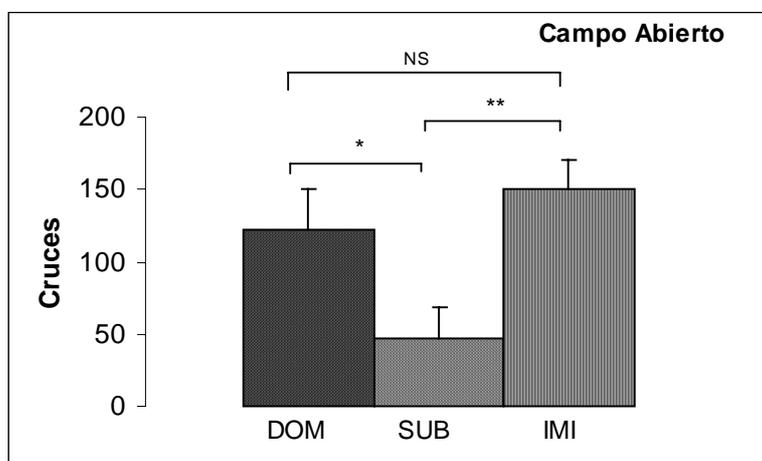


Fig 2. Efecto de la administración repetida de clorhidrato de imipramina a 30 mg/kg sobre el desempeño del ratón subordinado en la prueba de Campo Abierto. Así mismo se muestran los promedios ($N= 8 \pm ESM$) de los grupos jerárquicos controles (DOM= dominantes y SUB= subordinados). Véase el efecto corrector de la Imipramina que aumenta la conducta del ratón subordinado en la prueba de CA. $p<0.05$ *; $p\leq 0.01$ **

En la figura 3, se muestra el desempeño diferencial de la prueba de Campo Abierto de los diferentes grupos de animales subordinados con tratamiento de ejercicio físico (Rueda sin movimiento, Ad Libitum, Ejercicio Forzado 90 segundos y Ejercicio Forzado 5 minutos) además de los sujetos subordinados controles. En esta figura se presenta las diferencias crecientes en el desempeño de la prueba dado que el tratamiento de R s/m fue el de menor puntaje registrado, mientras que el tratamiento de 5 minutos fue el que incluso rebasó en promedio al dominante y al tratamiento a los subordinados con imipramina.

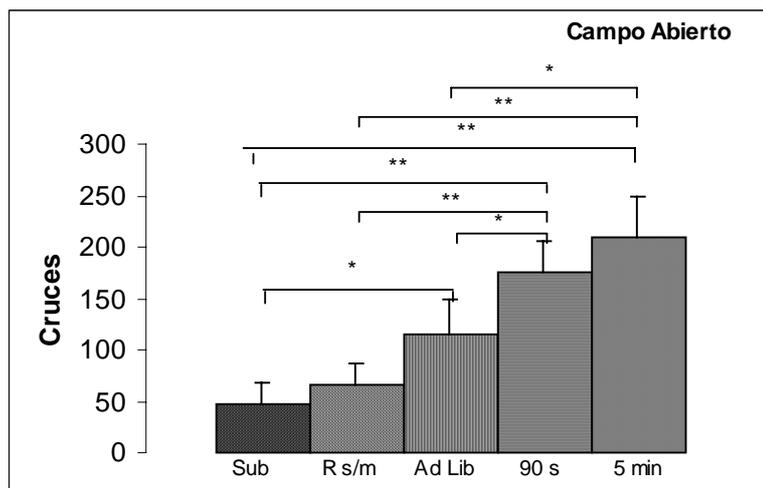


Fig. 3. Se muestra el desempeño en promedio en la prueba de CA de los grupos de subordinados tratados ($N= 8 \pm ESM$) con ejercicio físico repetido, comparados con el grupo de ratones subordinados controles (Sub). Obsérvese el efecto creciente de los tratamientos en el desempeño de la prueba de CA. $p<0.05^*$; $p\leq 0.01^{**}$

El grupo con tratamiento de rueda sin movimiento presenta el menor puntaje de desempeño en esta prueba ($x=66.5$, $DS=62.29$, $ESM=20.40$), siguiéndole ejercicio Ad Libitum ($x=114.65$, $DS=95.53$, $ESM=33.77$), ejercicio forzado a 90 segundos ($x=174.62$, $DS=69.23$, $ESM=30.96$) y el ejercicio forzado durante 5 minutos ($x=208.75$, $DS=113.01$, $ESM=39.95$) presenta datos superiores incluso a los presentados por el grupo de ratones dominantes (ver fig.1).

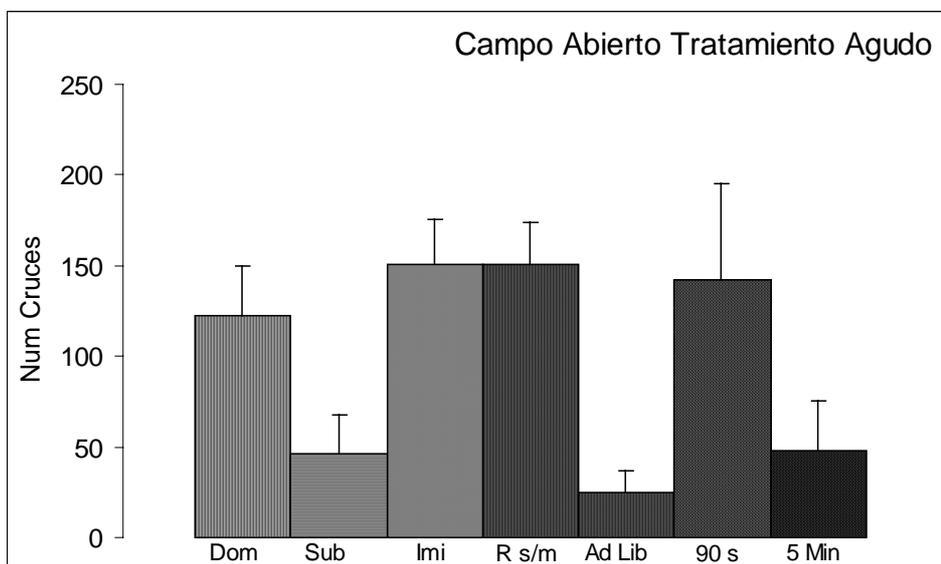


Fig.4. Se muestra los promedios ($N= 8 \pm ESM$) en la prueba de CA de los grupos jerárquicos controles (Sub= subordinados y Dom= dominantes) junto a los promedios de los grupos de subordinados tratados con ejercicio físico (R s/m= rueda sin movimiento; Ad Lib= rueda a libre movimiento; 90 s= ejercicio forzado a 90 segundos; 5 min= ejercicio forzado a 5 minutos) en una sola sesión y los subordinados tratados con imipramina 30mg/kg.

En la figura 4, se observa el desempeño de los grupos de ejercicio físico de una sola administración, los grupos jerárquicos (subordinado y dominante) y el grupo tratado con imipramina a 30mg/kg de peso del animal durante 11 días. Así mismo se muestran los errores estándar de cada grupo. En los resultados obtenidos, se aplicó el mismo análisis de varianza y después de haber obtenido un puntaje de $p \leq 0.05$ ($p = 0.0044$; $H = 18.8750$), se les aplicó una prueba pareada a cada grupo (U de Mann-Whitney) y se tomó como relación significativa un puntaje entre dos grupos de $p \leq 0.05$. Los puntajes significativos entre grupos se muestran en la gráfica 5.

En la figura 5, se muestra a los grupos de subordinados, y a los tratados con ejercicio físico con una sola sesión. En esta gráfica se muestra una irregularidad en los puntajes de los diferentes grupos teniendo en cuenta que el grupo con rueda sin movimiento ($x = 151$, $DS = 66.65$, $ESM = 23.56$) tiene un puntaje en esta prueba incluso mas alto que los grupos controles de subordinados. Los grupos de Ad Libitum ($x = 24.625$, $DS = 34.75$, $ESM = 12.28$) y Ejercicio forzado por 5 minutos ($x = 47.75$, $DS = 81.53$, $ESM = 28.82$), mantienen una tendencia a permanecer sin cambios estadísticos significativos comparados con los grupos controles de subordinados. Mientras que el grupo de Ejercicio forzado por 90 segundos ($x = 141.87$, $DS = 155.37$, $ESM = 54.93$) es mas parecido a los tratamientos de Imipramina y Rueda sin movimiento, sin diferencias estadísticas entre estos tres grupos.

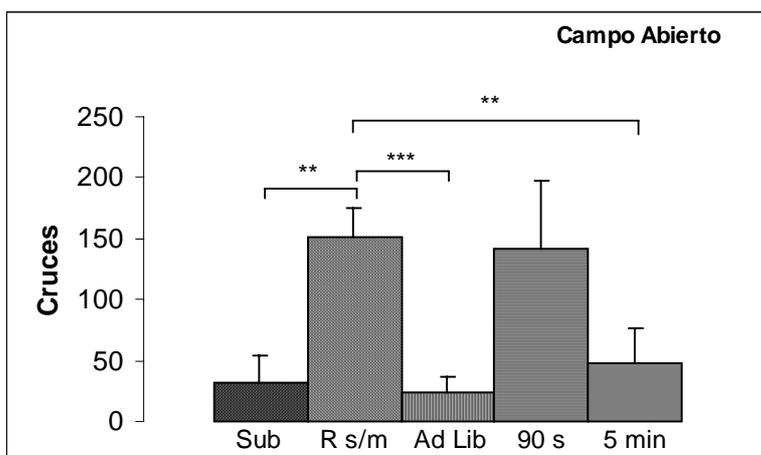


Fig. 5. Se muestran las diferencias entre los grupos de tratamiento de ejercicio físico con una sola aplicación ($N = 8 \pm ESM$) y el grupo de sujetos subordinados controles (Sub= subordinados; R s/m= rueda sin movimiento; Ad Lib= rueda a libre movimiento; 90 s= ejercicio forzado a 90 segundos; 5 min= ejercicio forzado a 5 minutos). Obsérvese el efecto disparado de los tratamientos de ejercicio R s/m y ejercicio forzado por 90 segundos. $p \leq 0.01$ **; $p \leq 0.001$ ***.

En cuanto a los tratamientos especiales (Kruskal-Wallis $p= 0.0001$; $H=24.7486$), se observa al grupo del tratamiento de ejercicio forzado durante 90 segundos, cinco veces, entre intervalos de treinta minutos ($x=294.83$, $DS=43.15$, $ESM=15.26$) que mejora y sobrepasa incluso, al grupo de sujetos dominantes y los tratados con imipramina. Mientras que el grupo con tratamiento Sub Óptimo ($x=63$, $DS=54.39$, $ESM=19.23$) no presenta estos datos de desempeño, sino más bien un retroceso con respecto a los grupos de dominantes y tratados con imipramina (ver figura 6).

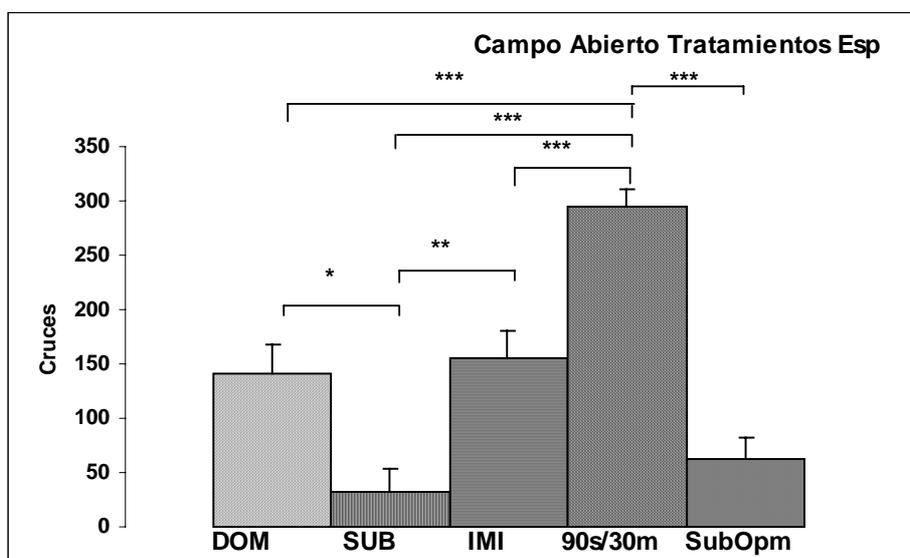


Fig. 6. Se observa el desempeño en promedio, de los grupos especiales (90s/30m= 90 segundos cada media hora; Sub Opm= sub óptimo) de tratamiento, con respecto a los grupos jerárquicos (DOM= dominante; SUB= subordinado) y el tratamiento con imipramina (IMI) ($N= 8 \pm ESM$) en la prueba de Campo Abierto; así mismo se observan sus relaciones significativas. Nótese el efecto del tratamiento de ejercicio forzado por 90 segundos cada media hora. $p \leq 0.05^*$; $p \leq 0.01^{**}$; $p \leq 0.001^{***}$

Prueba de Conducta de Enterramiento

Los mismos tratamientos estadísticos se llevaron a cabo sobre los resultados mostrados en esta prueba, y después de aplicarles la ANOVA Kruskal-Wallis ($p = 0.0005$; $H=24.2359$), se les aplicó la prueba de grupos pareados U de Mann-Whitney. El desempeño de cada uno de los grupos jerárquicos, así como los de los subordinados tratados con imipramina y los tratados con ejercicio físico repetido, en sus diferentes modalidades; y los errores estándar de cada uno de ellos, se muestran en la figura 7.

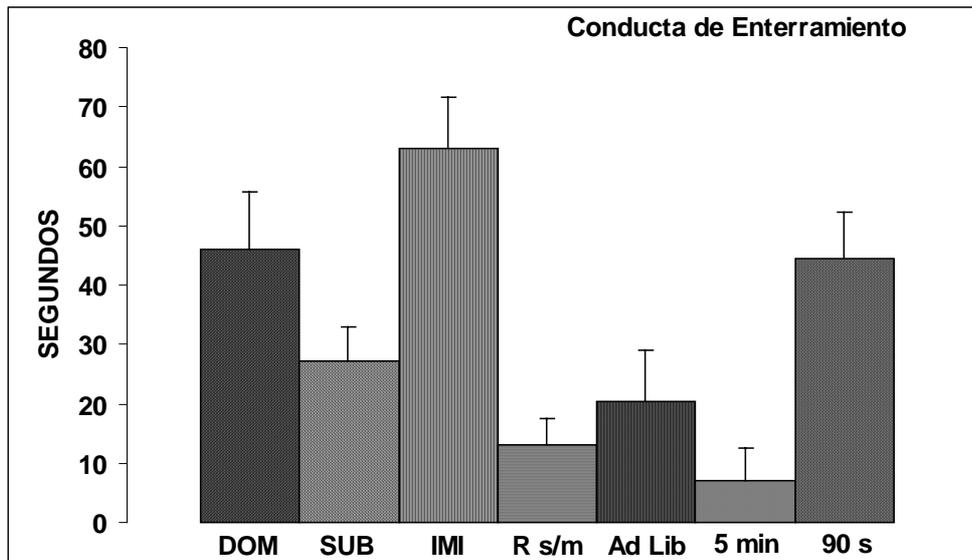


Fig. 7. Se observan los desempeños en promedio de los diferentes grupos en la prueba de CE (N= 8 ± ESM), tanto de los grupos jerárquicos controles (DOM= dominante; SUB= subordinados), como el grupo tratado con imipramina (IMI) y los grupos de Subordinados tratados con ejercicio físico repetido en sus diferentes modalidades (R s/m= rueda sin movimiento; Ad Lib= rueda a libre movimiento; 90 s= ejercicio forzado a 90 segundos; 5 min= ejercicio forzado a 5 minutos).

En la figura 8, se pueden ver las relaciones entre los grupos jerárquicos y el grupo con tratamiento de imipramina, pudiéndose observar un incremento en el número de segundos que ocupa, en promedio grupal, en enterrar este último grupo ($x = 63.125$, $DS=24.18$, $ESM =8.54$), mientras que el grupo de dominantes permanece por debajo de éste ($x=46$, $DS=27.33$, $ESM=9.66$), aunque por arriba del grupo de subordinados ($x=27.125$, $DS=16.37$, $ESM=5.78$)

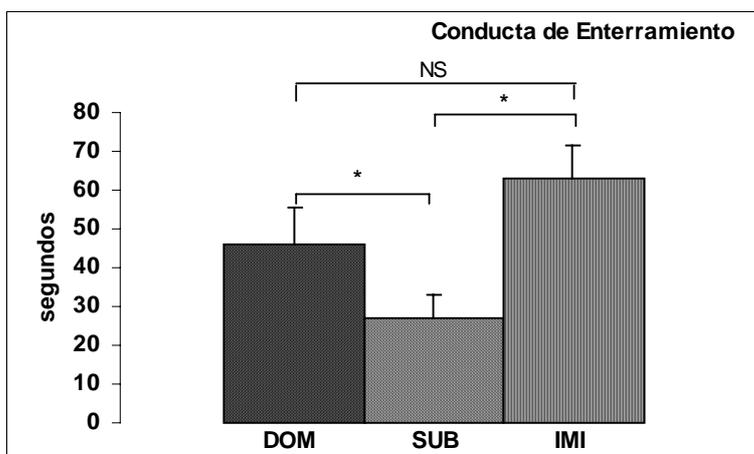


Fig. 8. Las relaciones significativas de los desempeños, en promedios, de los grupos jerárquicos controles (DOM= dominantes; SUB= subordinados) y el grupo de subordinados tratados con imipramina (IMI) en la prueba de CE (N= 8 ± ESM). Obsérvese el efecto de la imipramina en el ratón subordinado en la prueba de CE. $p \leq 0.05$ *.

El desempeño de los grupos de subordinados con tratamientos de ejercicio físico repetido, en la prueba de CE, se observan en la figura 9. El grupo de rueda sin movimiento obtuvo los siguientes datos: $x= 13$, $DS=11.66$, $ESM=4.40$; el grupo de ejercicio Ad Libitum: $x= 20.5$, $DS= 20.71$, $ESM=8.45$; el grupo de ejercicio forzado durante cinco minutos: $x=7.12$, $DS=15.30$, $ESM=5.40$; y en cuanto al grupo de ejercicio forzado durante 90 segundos, estos fueron los datos obtenidos: $x=44.5$, $DS =34.40$, $ESM=13$.

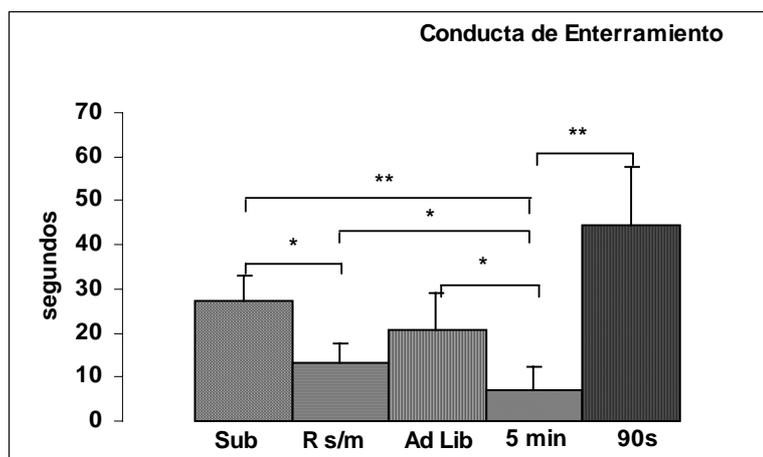


Fig. 9. Los diferentes desempeños, en promedios, de los grupos de subordinados ($N= 8 \pm ESM$) tratados con ejercicio físico repetido, y el grupo jerárquico de subordinados controles en la prueba de CE (Sub= subordinados; R s/m= rueda sin movimiento; Ad Lib= rueda a libre movimiento; 90 s= ejercicio forzado a 90 segundos; 5 min= ejercicio forzado a 5 minutos). Así como las relaciones significativas entre ellos. $p \leq 0.05^*$; $p \leq 0.01^{**}$

En la figura 10, se observa el desempeño, en la prueba de CE, de los grupos de ejercicio físico, de una sola administración, los grupos jerárquicos (subordinado y dominante) y el grupo tratado con imipramina a 30 mg/kg durante 11 días. Así mismo se muestran los errores estándar de cada grupo. En los resultados obtenidos, se aplicó el mismo análisis de varianza y después de haber obtenido un puntaje de $p \leq 0.05$ ($p = 0.001$; $H = 40.7622$), se les aplicó una prueba de grupos pareados (U de Mann-Whitney). En cuanto a los puntajes de los grupos con tratamiento físico de una sola sesión, se muestran gráficamente en la figura 10.

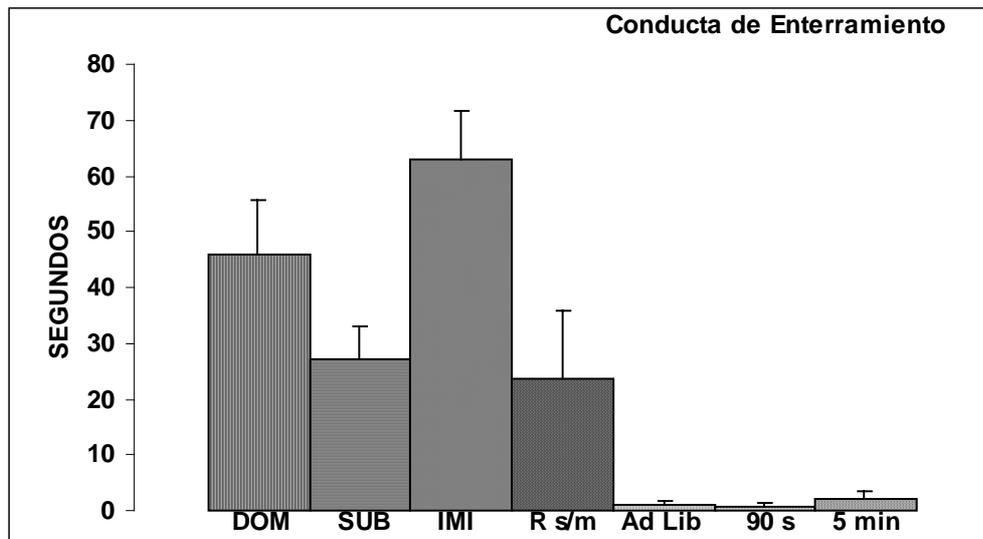


Fig. 10. Se observan las medias ($N= 8 \pm \text{ESM}$) de los grupos jerárquicos (DOM= dominantes; SUB= subordinados), el grupo con tratamiento de imipramina (IMI) y los grupos de subordinados con tratamiento físico único (R s/m= rueda sin movimiento; Ad Lib= rueda a libre movimiento; 90 s= ejercicio forzado a 90 segundos; 5 min= ejercicio forzado a 5 minutos), en la prueba de CE.

En la figura 11, se muestran los puntajes de los grupos de ejercicio físico, en una sola sesión, obtenidos en la prueba de CE. El grupo de rueda sin movimiento obtuvo el mayor puntaje de todos los tratamientos ($x=23.75$, $DS=34.59$, $\text{ESM} =12.23$), mientras que todos los demás grupos no mostraron diferencias significativas entre ellos. Ad Libitum ($x=1.12$, $DS=1.72$, $\text{ESM}=0.61$), ejercicio forzado durante 90 segundos ($x=0.75$, $DS=2.12$, $\text{ESM}=0.75$) y ejercicio forzado durante 5 minutos ($x=2.25$, $DS= 3.28$, $\text{ESM} =1.16$).

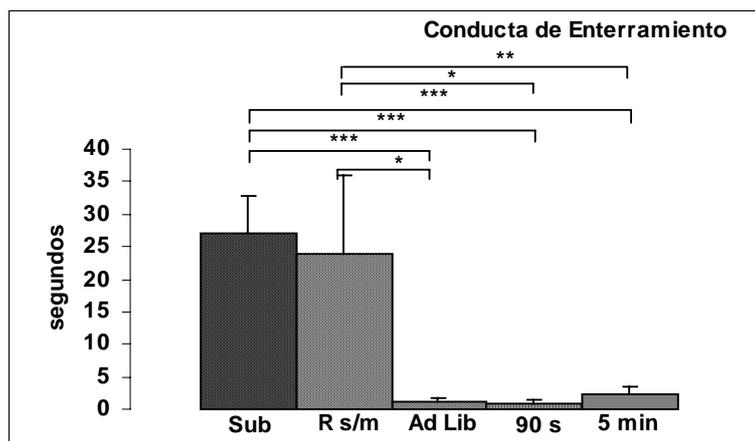


Fig. 11. Puntajes en promedio ($N= 8 \pm \text{ESM}$) de los grupos de Subordinados con tratamiento de ejercicio físico en una sola sesión (R s/m= rueda sin movimiento; Ad Lib= rueda a libre movimiento; 90 s= ejercicio forzado a 90 segundos; 5 min= ejercicio forzado a 5 minutos) y subordinados controles (Sub) en la prueba de CE y relaciones significativas. Nótese el efecto en los últimos tres tratamientos muy por debajo de los demás en la prueba de CE. $p \leq 0.05^*$; $p \leq 0.01^{**}$; $p \leq 0.001^{***}$

En cuanto a los grupos especiales de tratamiento (véase figura 12) , se les aplicó, de igual manera, la misma metodología estadística (Kruskal-Wallis = 0.0008; H =19.0330) obteniéndose los siguientes puntajes: ejercicio forzado durante 90 segundos, cinco veces, entre intervalos de treinta minutos (x =47.75, DS=19.18, ESM =6.68) y el tratamiento sub óptimo (x =10.25, DS =16.81, ESM =5.94).

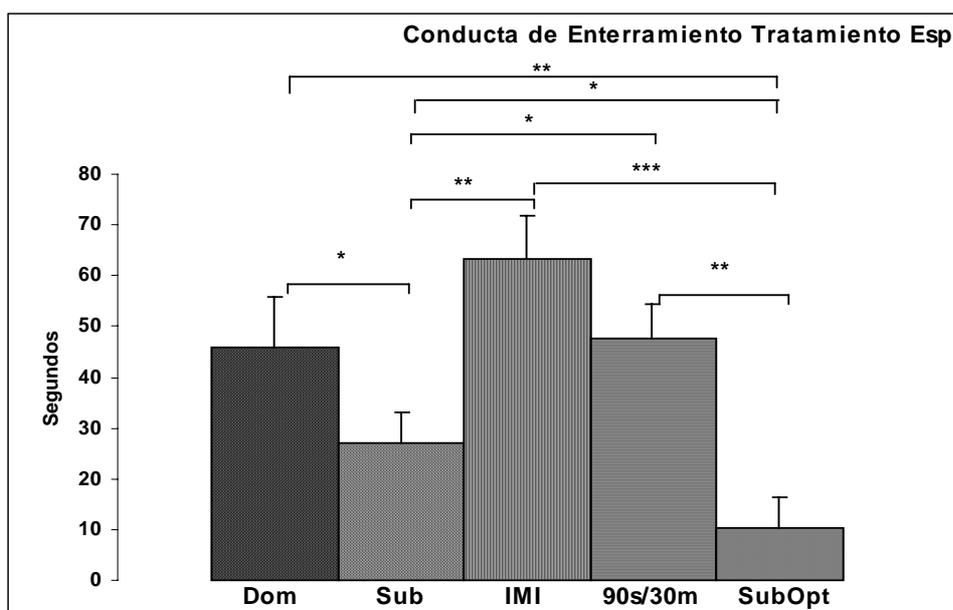


Fig. 12. Se observa el desempeño en promedio (N= 8 ± ESM), de los grupos especiales de tratamiento (90s/30m= 90 segundos cada media hora; Sub Opm= sub óptimo), con respecto a los grupos jerárquicos controles (Dom= dominante; Sub= subordinado) y el grupo con tratamiento de imipramina (IMI), en la prueba de CE; así mismo se observan sus relaciones significativas. p≤ 0.05*; p≤ 0.01**; p≤ 0.001***

Prueba de Nado Forzado

Los tratamientos estadísticos se llevaron a cabo sobre los resultados mostrados en esta prueba, y después de haberles aplicado el ANOVA de Kruskal-Wallis (p = 0.0001; H =45.9970), se les aplicó la prueba de grupos apareados U de Mann-Whitney. Los desempeños de cada uno de los grupos jerárquicos, así como los de los subordinados tratados con imipramina y los tratados con ejercicio físico repetido, en sus diferentes modalidades; así mismo los errores estándar de cada uno de ellos, se muestran en la figura 13.

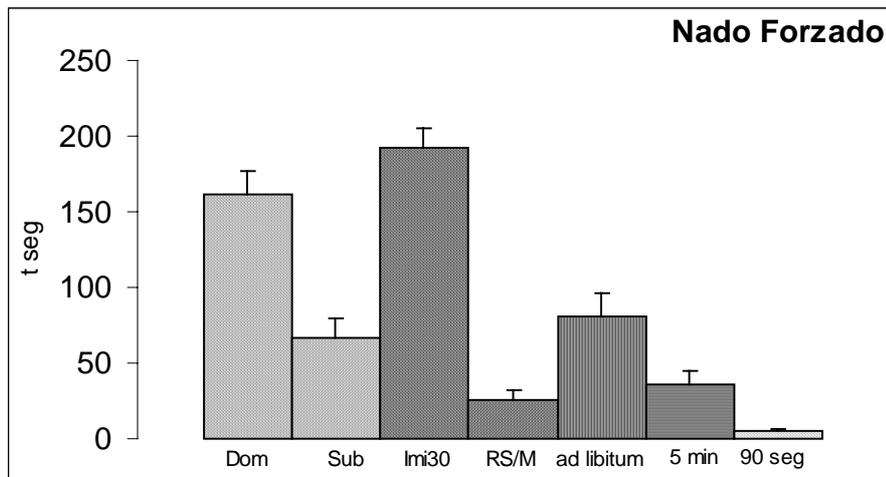


Fig.13. Se observan los desempeños en promedio de los diferentes grupos ($N= 8 \pm \text{ESM}$) en la prueba de NF, tanto de los grupos jerárquicos controles (Dom= dominantes; Sub= subordinados), como el grupo de subordinados tratados con imipramina (IMI) y los Subordinados tratados con ejercicio físico repetido en sus modalidades (R s/m= rueda sin movimiento; Ad Lib= rueda a libre movimiento; 90 s= ejercicio forzado a 90 segundos; 5 min= ejercicio forzado a 5 minutos).

En la figura 14, se observan los puntajes obtenidos por los grupos jerárquicos, dominante y subordinado, así como el grupo de subordinados tratados con dosis de clorhidrato de imipramina a 30 mg/kg durante 11 días. Se observa de acuerdo con la gráfica, que los sujetos dominantes realizan una mayor inmovilidad durante la prueba ($x=161.5$, $DS=44.01$, $ESM=15.56$), que los sujetos subordinados ($x=66.5$, $DS= 40.31$, $ESM=12.74$). En la misma figura, se aprecia que la administración repetida de imipramina produce un aumento de inmovilidad en los sujetos subordinados ($x=192.55$, $DS=38.23$, $ESM=12.74$).

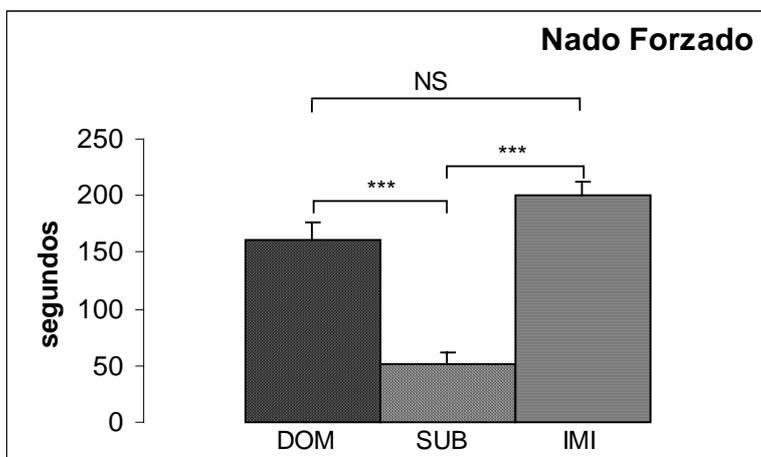


Fig. 14. Las relaciones significativas de los desempeños en promedios ($N= 8 \pm \text{ESM}$), de los grupos jerárquicos (DOM=dominantes; SUB= subordinados) controles y el grupo de Subordinados tratados con imipramina (IMI) en la prueba de NF. De nuevo se observa el efecto corrector de la imipramina aumentando la conducta del ratón subordinado igualándola con aquella del dominante. $p \leq 0.001^{***}$.

En la figura 15, se muestran los puntajes de los grupos de subordinados tratados con ejercicio físico en las cuatro modalidades de éste, y el grupo de subordinados controles. El grupo de ejercicio en rueda sin movimiento ($x=30.5$; $DS=37.56$; $ESM=13.28$) muestra un desempeño parecido al ejercicio forzado durante 5 minutos ($x=40.5$; $DS=25.95$; $ESM=9.17$); mientras que los grupos de ejercicio Ad Libitum ($x=80.55$; $DS=47.48$; $ESM=15.82$) y ejercicio forzado durante 90 segundos ($x=5.62$; $DS=5.42$; $ESM=1.91$) muestran ser los grupos que tuvieron el mayor y el menor puntaje de segundos de inmovilidad en la prueba, respectivamente. En la misma figura se muestran las relaciones significativas entre ellos.

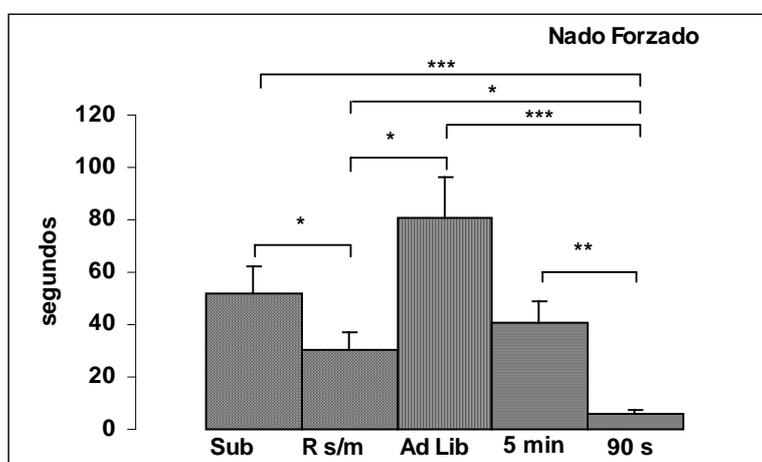


Fig. 15. Se muestran los puntajes en promedios, de los grupos de subordinados ($N= 8 \pm ESM$) con tratamiento de ejercicio físico repetido (R s/m= rueda sin movimiento; Ad Lib= rueda a libre movimiento; 90 s= ejercicio forzado a 90 segundos; 5 min= ejercicio forzado a 5 minutos) y el grupo jerárquico de subordinados (Sub) en la prueba de NF, así como las relaciones significativas entre ellos. $p \leq 0.05^*$; $p \leq 0.01^{**}$; $p \leq 0.001^{***}$

En cuanto a los grupos de ejercicio físico en una sola sesión, se muestran los puntajes, en promedios, obtenidos por éstos, (ver figura 16) y después de aplicarles el ANOVA de Kruskal-Wallis ($p= 0.0001$; $H=41.2658$), se les aplicó la prueba de grupos apareados U de Mann-Whitney; así también se presentan los errores estándar de cada uno de ellos, en la misma figura 16.

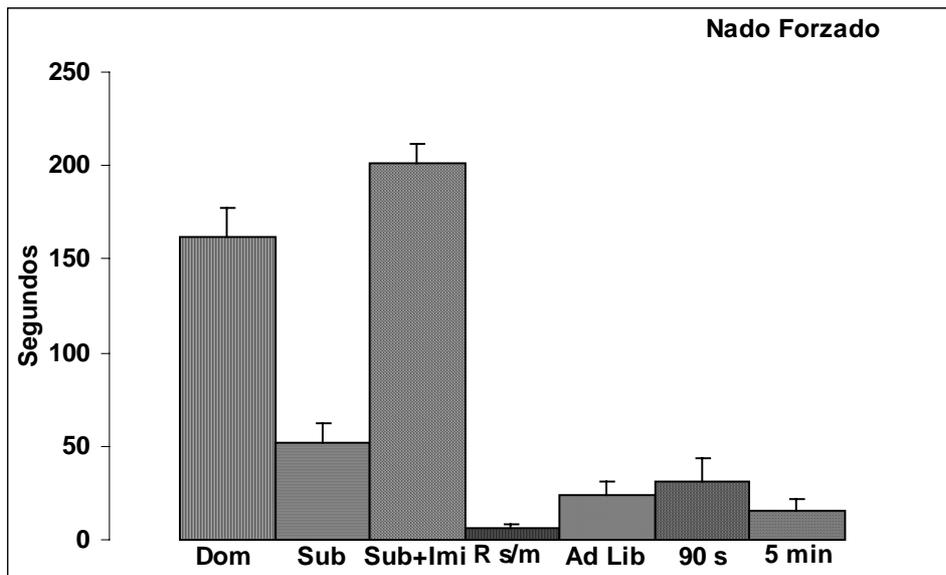


Fig. 16. Se observan las medias ($N= 8 \pm \text{ESM}$) de los grupos controles jerárquicos (Dom= dominantes; Sub= subordinados), el grupo de subordinados con tratamiento de imipramina (Sub+Imi), y los grupos de subordinados con tratamiento físico de una sola sesión (R s/m= rueda sin movimiento; Ad Lib= rueda a libre movimiento; 90 s= ejercicio forzado a 90 segundos; 5 min= ejercicio forzado a 5 minutos), en la prueba de NF.

En la figura 17, se muestran los puntajes de los grupos de ejercicio físico en una sola sesión obtenidos en la prueba de nado forzado (NF). El grupo de rueda sin movimiento obtuvo el menor puntaje de todos los tratamientos ($x=6.25$, $DS=6.40$, $\text{ESM} =2.26$), mientras que todos los demás grupos no mostraron diferencias significativas entre ellos. Los puntajes de los grupos Ad Libitum ($x=23.6$, $DS=20.46$, $\text{ESM}=7.23$), ejercicio forzado durante 90 segundos ($x=30.75$, $DS=35.23$, $\text{ESM} =12.45$) y ejercicio forzado durante 5 minutos ($x=15.62$, $DS=16.42$, $\text{ESM} =5.80$).

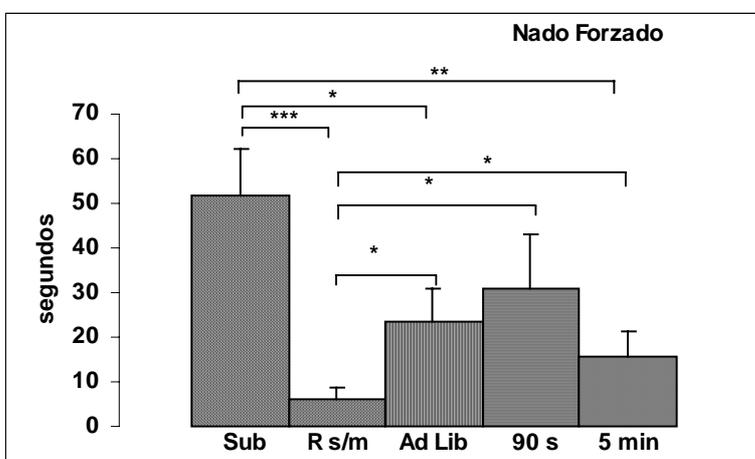


Fig. 17. Se muestran los puntajes en promedios ($N= 8 \pm \text{ESM}$), de los grupos de ejercicio físico repetido (R s/m= rueda sin movimiento; Ad Lib= rueda a libre movimiento; 90 s= ejercicio forzado a 90 segundos; 5 min= ejercicio forzado a 5 minutos) y el grupo jerárquico de subordinados (Sub) en la prueba de NF y las relaciones significativas entre ellos. $p \leq 0.05^*$; $p \leq 0.01^{**}$; $p \leq 0.001^{***}$

En cuanto a los grupos especiales de tratamiento (véase figura 18), se les aplicó, de igual manera, la misma metodología estadística (Kruskal-Wallis= 0.0001; H =28.7181). Se obtuvo los siguientes puntajes: ejercicio forzado durante 90 segundos, cinco veces, entre intervalos de treinta minutos ($x=77.5$, $DS=43.26$, $ESM =15.29$) y el tratamiento sub óptimo ($x =60.37$, $DS =36.65$, $ESM=12.96$).

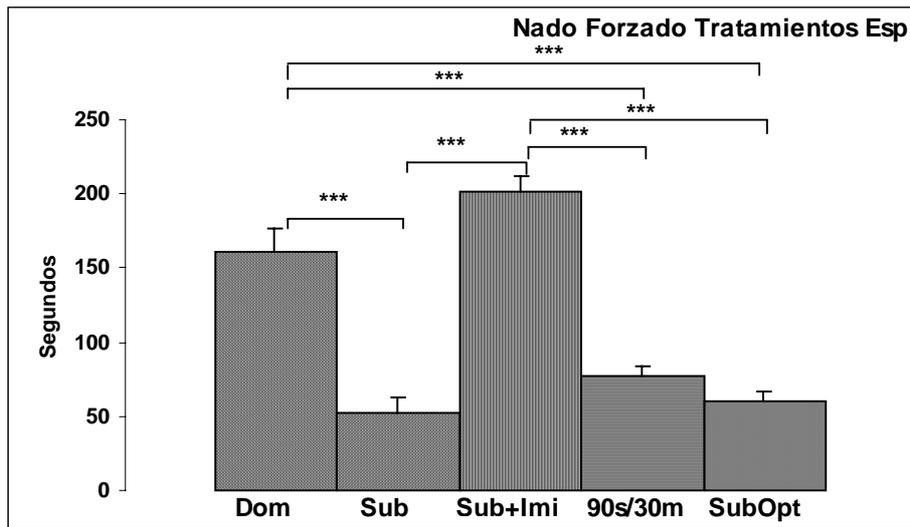


Fig. 18. Se observan las medias en la prueba de NF ($N= 8 \pm ESM$) de los grupos de subordinados con tratamiento especial (90s/30m= 90 segundos cada media hora; Sub Opt= sub óptimo), con respecto a los grupos jerárquicos controles (Dom= dominantes; Sub= subordinados) y el grupo de subordinados con tratamiento de imipramina (Sub+Imi) y sus relaciones significativas. $p \leq 0.001$ ***

Discusión

De acuerdo con los resultados, la prueba que mostró ser mas sensible al tratamiento con ejercicio, fue la prueba de Campo Abierto. Pues en los grupos con tratamiento repetido, se observa un orden creciente en el desempeño de la prueba dependiente del tratamiento (figura 3). Mientras que, por el contrario, la prueba de Nado Forzado, muestra una irregularidad en la sensibilidad para identificar una mejoría o empeoramiento del estado del ratón (figura 13). Por lo que se infiere que la validez, que en sí, tiene el instrumento, no es suficiente para reconocer el cambio de estado en el ratón subordinado. Es importante señalar que existe evidencia acerca de la ineficacia de la prueba de nado forzado (NF) para identificar sustancias potencialmente útiles en el tratamiento para la depresión (Satoh, 1984), por lo tanto, se ha propuesto que ésta prueba poseé una carencia de validez de constructo para reproducir los estados depresivos

Regresando a la prueba de Campo Abierto, los resultados en esta prueba parecen indicar que un tratamiento con ejercicio forzado repetido resulta muy eficiente para mejorar el desempeño de los animales, incluso para mostrar un puntaje superior a los grupos de individuos dominantes y los individuos subordinados tratados con clorhidrato de imipramina (figura 1). Esta prueba parece identificar ciertos aspectos instintivos de búsqueda, señalamiento de territorio, escrutación y husmeo del animal. Estos despliegues se ven inhibidos durante el estado de confinamiento del animal subordinado junto al animal dominante. Al ser colocado el animal subordinado, después del ejercicio en sus diferentes variantes, en las condiciones de la prueba de CA, estos despliegues se ven “reiniciados” durante la prueba, a pesar de que no cambian las jerarquías en el momento posterior de recolocarlos en las comunidades de confinamiento. En cuanto al ejercicio físico de una sola sesión en todas las variantes (figura 4), muestran una irregularidad referente a los resultados. Pues el tratamiento de Rueda sin movimiento se iguala a los resultados de los ratones tratados con clorhidrato de imipramina, así como los tratados con ejercicio forzado durante 90 segundos. Tal vez se cumplen las

hipótesis anteriores, las cuales indicarían que, tanto el tratamiento de Rueda sin movimiento, como el tratamiento de ejercicio forzado durante 90 segundos, tienen algún componente ansiolítico, pues no hay diferencias estadísticas significativas con respecto a los puntajes presentados por el grupo de ratones tratados con imipramina en esta prueba.

La prueba de Conducta de Enterramiento, la cual mide ansiedad, parece tener una confiabilidad segura al mantener una regularidad en los grupos de tratamiento físico y los grupos jerárquicos (figura 7). El grupo con tratamiento físico repetido de ejercicio forzado durante 90 segundos es el que tiene mayor número de segundos de enterramiento durante la prueba. Quizás es el hecho de que aunque no es una demanda muy fuerte de ejercicio, ya que no requiere un movimiento exhaustivo, tiene una característica ansiógena para el organismo en cuestión. Aunque los resultados obtenidos durante los tratamientos de una sola sesión de ejercicio físico (figura 10), excepto el tratamiento con la rueda sin movimiento, muestran un desempeño bajo en segundos de enterramiento en la prueba, demostrando una relajación muy fuerte por parte del animal. El efecto visto de los tratamientos en una sola sesión, parece ser debido a que el animal es removido de su ambiente ansiógeno y liberado del estado de alerta al que siempre está expuesto. Quedaría por discutir el caso del ejercicio Ad Libitum (figura 10) en una sola sesión, ya que debería presentar un desempeño parecido al tratamiento de rueda sin movimiento, pues el animal, solo realiza las vueltas que él "quiere". Pero aún a pesar de ello, el tratamiento de Rueda sin movimiento ni siquiera rebasa el desempeño de los ratones subordinados controles, tal vez por que en realidad no hace el ejercicio necesario. Lo cual sugiere que, así como en todas las pruebas, el ejercicio de una sola sesión presenta características ansiolíticas por el solo hecho de sacar al animal de su ambiente. Esto por un lado parecería una característica satisfactoria del tratamiento, pero existen discrepancias con respecto a los resultados presentes por el tratamiento con imipramina.

En la prueba de Nado Forzado, como ya se mencionó, se observan los datos más dispares (figura 13). En los tratamientos de ejercicio físico repetido, el grupo que mayor cantidad de segundos de inmovilidad presentó fue el tratado con rueda Ad Libitum, mientras que el tratamiento de ejercicio forzado durante 90 segundos mostró menor inmovilidad. Esto podría interpretarse como un apoyo a la hipótesis de Portsol (1978) en la que la inmovilidad mostraría un efecto de desesperanza aprendida por el animal después de ser puesto en el recipiente de agua por algunos minutos. A efectos de ésta matriz disciplinaria¹, el tratamiento de ejercicio forzado durante 90 segundos, no sólo tendría efectos ansiolíticos, sino también antidepresivos, teniendo una diferencia significativa con los grupos de subordinados controles. Lo mismo se observa en los tratamientos de una sola sesión en esta prueba (figura 16), los cuales muestran promedios bajos de inmovilidad en todos los tratamientos; lo cual se podría interpretar como un efecto antidepresivo. Por otro lado, la duda sería el efecto de la imipramina administrada crónicamente sobre la conducta de los ratones subordinados, sobre todo comparada con los resultados obtenidos de los animales dominantes.

En todas las pruebas, la administración de clorhidrato de imipramina hizo que la conducta de los ratones subordinados tratados se igualara con la conducta presentada por los ratones dominantes (figuras 2, 8 y 14), pues siempre los puntajes de los dominantes era superior al de los subordinados controles. La imipramina mostró ser un corrector de esta situación, lo cual se identificaría como un efecto adverso a lo que usualmente se presenta en estas pruebas. Dado que lo que se observa regularmente al aplicar estas pruebas es el cambio conductual del animal en el desempeño de la misma, una vez que se le ha administrado la sustancia a evaluar, se infiere que lo que se observa son cambios intra orgánicos en la segunda sesión. Por otro lado, en esta investigación también se está tomando en cuenta los resultados presentados dependiendo, no solo del individuo, si no también el efecto creado por su situación jerárquica. Esto ha sido

¹ Este término es tomado de la corrección que realizó Kuhn en el apéndice de su libro de “Estructura de las revoluciones científicas”, acerca del concepto acuñado por él, antes llamado paradigma.

ya reportado por Saldívar-González y colaboradores (1998) en donde se juzgó la importancia del desempeño del animal debido a su situación grupal. Lo cual es un marcador de lo importante que es para un organismo sus condiciones de vida, su estructura social en este caso en particular.

Por otro lado, es importante señalar los trabajos de Eibl-Eibesfeldt (1989) con roedores, en donde describe los trámites por los que pasa una pareja de ratones, tanto macho, como hembra, para poder ganar un territorio. Dado que existe una delimitación de territorios entre parejas, no se reproducen, sino hasta que una de ellas logra matar a todas las demás parejas, con lo cual, la pareja victoriosa, gana un territorio considerable con lo que dejaron las otras. Luego esta pareja se reproduce, y entonces si, ya no existen las rivalidades entre grupos, ni siquiera para el intercambio entre parejas sexuales de las siguientes camadas. Es obvio que, tanto un macho dominante, como un subordinado (dando por sentado el hecho de que, en este modelo, el subordinado juega el papel de un animal que debería no estar en ese lugar y alejarse del territorio del dominante, tan pronto fuera atacado por primera vez), tienen un gradiente de tensión distinto, según el puesto jerárquico que ocupen. Ello implicaría que los dos sufren de lo mismo, en este caso ansiedad, sólo que los patrones de acción fija corresponderían a distintas jerarquías. Mientras que unos persiguen, otros son perseguidos.

Aún así, los mecanismos que influyen en los patrones fijos de los dominantes son un tanto paradójicos, pues de acuerdo a los postulados teóricos de los modelos farmacológicos, los dominantes se muestran más ansiosos y deprimidos que los subordinados en situaciones control. Lo que debería ser al revés, pues entierran más y nadan menos. Y más bien, lo que se observa en las pruebas de NF y CE, es que los dominantes muestran una mayor inmovilidad y enterramiento que los subordinados. Aún más, los subordinados incrementan el tiempo en estas conductas cuando son tratados con un antidepresivo tricíclico, en este caso, la imipramina. Regularmente, se creería que, al ver las interacciones sociales, el

deprimido sería el subordinado, pero se ve un efecto paradójico en estos modelos de confinamiento animal.

Entonces tendríamos al menos dos posibles explicaciones. Una se mantiene fiel a las matrices disciplinarias tradicionales. La otra se encontraría un tanto en discrepancia con ellas. La primera diría que la administración repetida de imipramina provoca un estado parecido a la ansiedad y depresión, según lo presentado por los resultados en las pruebas de CE y NF. Pero la segunda, afirmaría que la conducta presentada por el animal, después de un tratamiento farmacológico (imipramina) coloca al ratón subordinado en la misma situación de desempeño en las pruebas que un animal dominante, que aparentemente, no está enfermo. Por lo tanto, si un animal al que se le administra un antidepresivo, muestra una conducta idéntica a otro, supuestamente este último animal desde el principio estaría sano, es decir, no deprimido.

La pregunta sería, ¿porqué las conductas, tanto del “sano”, como del “curado” resultan al revés de lo esperado, en las pruebas que supuestamente disciernen los medicamentos antidepresivos y ansiolíticos? Hablando de las últimas dos pruebas (CE y NF) parece ser que los mecanismos que producen los patrones de acción fija, tanto de enterramiento, como de nado, se ven inhibidos cotidianamente en el ratón dominante a diferencia del ratón subordinado. Éste, se encuentra siempre bajo los efectos adversos de la hostilidad del dominante, lo cual provocaría una habituación en las estructuras correspondientes que intervienen en las pautas motoras de huida o subordinación. Lo cual le da cierto efecto protector a los estímulos agresivos (electricidad y confinamiento en agua), que es exactamente con lo que no cuenta el dominante. El dominante se ve siempre como un organismo que no recibe efectos adversos, pues si es cierto que se mantiene en estado de alerta por si un ratón extraño quisiera arrebatarse su territorio, este caso no se da por las condiciones experimentales. Lo cual le lleva a nunca desplegar un acto de ansiedad ante otro ratón, así nunca se ve protegido por el efecto habitual.

La condición anterior debe provocar una tolerancia por parte de los mecanismos desencadenadores de huida o subordinación, los cuales serían los que están involucrados en los despliegues “ansiosos” o “depresivos”. Así mismo, los ataques de los dominantes, al morder y rasguñar, hiriendo al subordinado, deben dejar como efecto colateral la liberación de endorfinas, las cuales, a su vez, deben elevar la habituación al dolor y obtener mayor resistencia a los estímulos adversos (Diaz y Asai, 1990). Causa ésta probable, de que el subordinado control responda con menos enterramiento en la prueba de CE y con menor inmovilidad en la prueba de NF.

Por otro lado, también se encontraría la situación del aprendizaje en los animales. Si bien los dominantes no se encontrarían habituados a los estímulos adversativos de manera cotidiana, los subordinados muestran en promedio, un peso menor que los ratones dominantes. Esto sería un marcador de que la nutrición no se encuentra en los mejores niveles en los ratones subordinados. Ante ello, las funciones principales de aprendizaje y memoria se encontrarían en decremento. Eso dejaría abierta la suposición de que el ratón dominante aprendería más rápido como reaccionar de manera más calculada ante los eventos angustiantes. La inmovilidad en la prueba de NF supone un ahorro de energía que se desperdiciaría en un movimiento exhaustivo de nado agitado. Además, las ratas (animales comúnmente usados en esta prueba y con los que se inició la etapa de pilotaje de la misma) en su nicho ecológico natural, se encuentran cercanas al agua; ello daría a lugar a que de alguna manera reconocen cuál es la mejor estrategia para sobrevivir en un medio acuático en desventaja.

Ello podría ser la causa de que los animales, en sus dos distintas jerarquías aquí estudiadas, reaccionan de esa manera ante los estímulos de las anteriores pruebas. Mientras que el animal subordinado muestra una conducta que lo lleva a reaccionar de la manera más propicia ante el estímulo adverso, debido a su experiencia de manera cotidiana por los seguidos ataques del dominante. Lo cual se invierte en el caso de ser tratado con imipramina, en donde los mismos

mecanismos que intervienen en la causación de estos patrones (huída o subordinación), se ven activados solo que de manera diferente. De acuerdo a las tesis etológicas de Tinbergen (1979), la activación de estos mecanismos, se desarrolla en orden jerárquico inverso para presentar conductas que están relacionadas a un mismo patrón, pero con diferente fin, lo cual se puede respaldar con el concepto de antitesis² propuesto por Darwin y el concepto de inhibición central de Sechenov.

Los tratamientos especiales fueron incluidos en esta investigación para observar los efectos de diseños intermedios en la conducta de los animales, justo como las investigaciones en humanos tratan de observar los efectos de tratamientos mixtos. En ellos, se ve la misma disonancia sólo que de manera más dramática. El tratamiento que podría llamarse mixto entre medicación y ejercicio leve, baja los promedios en el rendimiento de todas pruebas, incluido en la prueba de CA. Pues mientras que en CE y NF los animales muestran los efectos ansiolíticos y antidepresivos que se esperaría encontrar, en CA parecen incluso más reticentes a cumplir con los patrones de acción fija innatos que, se supondría, se reactivan al hacer ejercicio. También hay que notar que no llevaron el mismo tiempo de tratamiento que los sujetos que llevaron solo el tratamiento farmacológico (8 días) y tampoco tienen la misma dosis (10 mg/kg). Quizás en este tratamiento se necesita más tiempo para que los dos sistemas actúen al unísono, pero aún así, el tratamiento citado en humanos tampoco fue muy efectivo según las investigaciones de Blumenthal et al (1999). Lo cual se puede interpretar como una interferencia en el mismo sistema que interviene en el efecto benéfico del ejercicio sobre los signos análogos a la depresión.

El ejercicio forzado de 90 segundos, cinco veces entre intervalos de media hora en un solo día, mostró los mismos efectos, aunque incrementados en la prueba de CA que el tratamiento con imipramina dado que no hay diferencias significativas

² Las posturas de sumisión con las que se termina una lucha ocultan las señales que desencadenan la misma. Los animales muestran exactamente los gestos contrarios de la amenaza y tratan de aparentar ser más pequeños, pues a menudo un comportamiento infantil apacigua a otro animal atacante.

entre ellos en esta prueba. Aunque en los promedios se muestra una diferencia alta entre ellos, mostrando un desempeño más alto el tratamiento especial de ejercicio físico. La explicación más convincente acerca de estos resultados se refiere también a los datos encontrados por Asmussen y Mazin (1978). Por lo que habría de volver a estos conceptos centrales de la fisiología, es decir, los conceptos de antítesis e inhibición central. Siguiendo esta línea, habría que afirmar que el efecto de éste tratamiento tiene explicación debido al hecho de que un estímulo, aunque ligero, pero repetido, tiene un efecto casi tan grande como el de un estímulo potente. Efecto que tendría un parecido teórico, en espera de un mayor respaldo empírico, con los trabajos de Sherrington sobre la inervación recíproca y los de Göltz sobre el efecto sumatorio de estímulos ligeros.

En la prueba de CE, aunque se muestra un promedio por debajo del tratamiento con imipramina, no hay diferencia estadística entre ellos, lo cual se interpreta como un mismo rendimiento o un mismo efecto sobre el estado ansioso del animal. Cosa que empieza por diferir en la prueba de NF, dado que en ésta, el puntaje encontrado por éste tratamiento especial está muy debajo del tratamiento con imipramina. Aquí se encuentra el mismo dilema por responder, pues si con un tratamiento con imipramina se supone se está curando al enfermo, ¿porqué con este tratamiento se muestra un efecto inverso al esperado? Por otro lado, si nos atenemos a la matriz disciplinaria actual, se puede decir que produce un efecto antidepresivo por los resultados encontrados en la prueba de NF.

El hecho de que la imipramina corrija el desempeño de los animales subordinados, colocándolos a la par que los dominantes en todas las pruebas, demuestra un problema en sí de orden conceptual. Esto supone varias circunstancias a observar. Los sistemas noradrenérgico y serotoninérgico, que son en los que se cree interviene la imipramina, puede que no se encuentren ellos solos involucrados en los mecanismos que activa el ejercicio, lo cual puede ser indicador de que otros sistemas son los responsables del efecto benéfico que activa el ejercicio. Presumiblemente, este efecto es de origen neuroendocrino. Se infiere

por el hecho de que en la prueba de CA, las conductas que mide, en la especie *Mus*, son de carácter reproductor, (el hecho de cuidar y mantener un territorio no es más que un despliegue, que en el fondo, busca crear un espacio propicio para la procreación) en las cuales intervienen de manera importante las hormonas en conjunto con los sistemas de transmisión neuronales. Especialmente el dopaminérgico y adrenérgico. Así mismo, el hecho de mantener el dominante una conducta agresiva, debe ser provocada por la liberación y producción de hormona testosterona, la cual también debe incidir indirectamente en los despliegues de huida o subordinación. Ello debe inervar al sistema adrenérgico y su consecuente estado "ansioso" del animal dominante durante la prueba de CE, al igual que la conducta de excitación en NF.

Consecuentemente, debe revisarse más a fondo estos sistemas para desarrollar un campo teórico más consistente de la depresión, la cual parece englobar, no solo un sistema de neuro-transmisión, sino a varios de ellos. Así mismo, debe tomarse en cuenta las investigaciones que se vienen realizando con un control endocrino de la depresión, sobre todo de los sistemas involucrados con el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y su, cada vez mas probable sustancia control: la vasopresina. Así mismo, las investigaciones de Yamada, Sugimoto y Yamada (2004) demuestran un papel cada vez mas importante del sistema dopaminérgico en la depresión, al igual que los trabajos con la nueva sustancia SSR 149415 , la cual es un antagonista selectivo de la vasopresina, parecen sacar a flote, no una teoría distinta de la depresión, sino una integración de todas en una sola teoría unitaria que se podría catalogar de "sistémica", que definiría a la depresión desde un punto de vista fisiológico mas acertado. Esta tendría que ver con ciertos sistemas de neurotransmisión específicos y la intervención de procesos endocrinos. Como se ha revisado, posiblemente los sistemas serotoninérgico, adrenérgico, dopaminérgico y noradrenérgico estén involucrados; así mismo se infiere que lo están las hormonas vasopresina, cortisol, corticotropina y hormona del crecimiento.

Para reafirmar esta teoría, gracias a los trabajos de Dunn (1996), se puede reconocer el importante papel del sistema noradrenérgico en el ejercicio físico, pues tal vez el incremento de éste neurotransmisor se deba a la inervación de los núcleos A4 y A2. Estos núcleos que inervan ciertas regiones en el cerebelo y en la formación reticular, están íntimamente relacionados con la coordinación motriz y la integración sensorial. Dado que estos núcleos están también conectados con los núcleos adrenérgicos C1 y C2, lo cual a su vez, debe tener incidencias con el sistema dopaminérgico. Esto podría suponer una conexión entre estos dos distintos sistemas debido a la fibras noradrenérgicas ascendentes hacia el hipotálamo desde la protuberancia, donde se releva este sistema en el control dopaminérgico sobre el sistema tuberoinfundíbular en las relaciones hipotálamo-hipófisis.

Existen también los datos que han encontrado Zanconato et al (1994), los que parecen apuntar a que el comienzo de todo el proceso se debe a la necesidad del organismo para reabastecer los tejidos de glucosa, pero utilizando las reservas de grasa en resguardo. Proceso que realiza al estimular la transportación de estas moléculas al tejido del músculo, a través de la hormona de crecimiento; esto debe estar relacionado con el factor insulinérgico que se libera después de hacer ejercicio.

Esto mediado por los mecanismos encontrados por Aoi et al (2004) en los que muy probablemente los cambios en los genes producidos, manifiestos en la expresión de los mismos, tengan algo que ver con la liberación de los factores insulinérgicos, los cuales excitan al hipotálamo, y éste a su vez a la hipófisis para que libere HC y adrenocorticotropina, por lo que así se respaldan los descubrimientos de Kiive, Maaros, Shlik, Toru y Haro (2004) donde se encuentran altos niveles de prolactina, HC y HACT (en depresivos) durante el ejercicio. Lo cual nos llevaría a concluir con el efecto de la noradrenalina y dopamina como controladores o moduladores para la liberación de estas hormonas. Dado que la hipófisis recibe las señales de liberar hormonas desde el

hipotálamo, el cual es el centro de integración y recepción de información de bienestar y/o malestar del sistema nervioso, seguramente el sistema dopaminérgico tiene que ver en todo el proceso desde un comienzo, según los hallazgos hechos por Dinan en 1998.

Lo cual se acrecentaría con la liberación de vasopresina desde la hipófisis (esto hecho de manera colateral) que controla la liberación del factor de liberación de corticotropina, lo cual llevaría a la liberación de corticotropina y cortisol. Dado que ambos se liberan de manera alterna, primero la corticotropina y después el cortisol, después de un evento traumatizante, ya sea un golpe o un traumatismo en alguna región del cuerpo. En este caso el ejercicio funciona como sustituto del traumatismo para estimular la liberación de estas sustancias. Todo esto lleva a que las funciones para la síntesis de proteínas se incrementen, así el cortisol restablecería el suficiente aporte de proteínas del cuerpo en un momento de alarma, esto para mantener los procesos de mantenimiento de la vida. Claro, trabajando en conjunto con la HC.

Todos estos pasos que se dan durante el ejercicio, parecerían un poco diferentes de los que se inician durante la administración de la imipramina. Pues parece que el ejercicio incide de vía indirecta sobre el hígado y de ahí los factores liberadores insulinérgicos que llegan al hipotálamo, inician una cadena de eventos, que aunque más lentos en iniciarse, parecen más arraigados y más resistentes a desvanecerse. A diferencia de la imipramina que inicia sus efectos directamente con los sistemas noradrenérgico y serotoninérgico. Parecería que sus efectos terapéuticos se dan hasta dos semanas después, porque la arborización dendrítica y los cambios a nivel citológico (sinaptogénesis y neurogénesis) ocurren hasta ese momento cuando la afinidad de los receptores ha iniciado un aumento y no necesariamente al empezar el tratamiento farmacológico (Czéh et al, 2001). Quedaría por investigarse más al respecto, pero parece que las investigaciones de Tatarcynska (2004) apuntan en este sentido.

Debido a que una hormona tiene diferente función según el órgano diana, se debería realizar más investigaciones al respecto, resaltando el papel de la hormona según el estado que se intenta elucidar. Por otro lado, debemos discriminar las características especiales que se presentan en la depresión en humanos. Hasta ahora se ha tratado de organizar la evidencia con base en sus posibles relaciones inextricables y con alto grado de complejidad, pero hay que hacer notar el hecho de que posiblemente el uso de los modelos animales puede no estar siendo efectivamente conducido en su totalidad. Como fundamento de posibles investigaciones resultan muy útiles, pero como el mismo Willner (1991) explica, estos solo son una herramienta que depende de los conceptos a formalizar a partir de ellos y esto solo es dado por el investigador que los utiliza. Parecería que el fenómeno de la depresión no es completamente alcanzable desde los modelos animales, pues el animal no presenta los signos necesarios para que se le diagnosticara como un sujeto deprimido. Por el contrario, lo más que se logra es ubicarlo en un cuadro de ansiedad.

Según la misma conceptualización de Porsolt (1978) acerca de su modelo para discriminar fármacos antidepresivos, pone al animal en un estado de “desesperanza aprendida”, lo cual está más de lado de los trastornos de ansiedad que de los estados de ánimo, según la misma APA (1996). Pues en estos trastornos se encuentran los trastornos post traumáticos, las fobias y el trastorno de ansiedad generalizada. Lo cual relaciona al pánico que, según Porsolt, debe incidir en las “ganas” de vivir del animal echado al agua. Presumiblemente el fenómeno de la depresión, en los modelos animales, se estudia desde su componente ansiógeno, construyendo una relación especular donde lo que realmente se observa, es en buena parte, la ansiedad generada por las condiciones experimentales³. Mismas que se tratan de transpolar al humano, esto debido a que regularmente a un paciente con depresión también se le diagnostica algún trastorno de ansiedad.

³ Hemos de señalar que además se ha reportado un efecto de bloqueo a sustancias antidepresivas por la administración de benzodiacepinas y esto produce un aumento en la inmovilidad (Van Der Meerh-Mougeout et al, 1993)

De tal suerte, la depresión en sí misma, constituye un fenómeno psicológico, médico, biológico, filosófico y antropológico de alto nivel de complejidad, difícil de reproducir en toda su magnitud, mediante un instrumento de medición basado en la expresión de una o varias conductas animales. Toda vez que, en la actualidad la matriz disciplinaria médica-biológica ha despertado gran interés debido en parte a las implicaciones clínicas del manejo, identificación, diagnóstico, tratamiento y pronóstico del trastorno. Es indiscutible la participación del SNC en la mediación del fenómeno anterior. Sin embargo, es relevante considerar necesario de manera importante el papel nodal de los estímulos del entorno social como elemento esencial de la etiopatogénesis del fenómeno. Un modelo animal de confinamiento como el que se utilizó puede ofrecer datos importantes para discernir una parte del entendimiento del trastorno. Es decir, el humano se entristece, pero el estímulo desencadenante puede que no sea del todo biológico y más bien pertenece al orden de lo social. Pues hay que demarcar que no toda la gente se entristece de lo mismo, ni la gente se entristece de la misma forma, ni toda la gente tiene los mismos modos de afrontamiento. Otra cosa que hay que subrayar es el incremento del porcentaje de personas deprimidas en el mundo, tantas que se le empieza a llamar el mal del siglo. Por ello, no hay que descartar por completo el desarrollo industrial y los pormenores que acarrea vivir cada vez más hacinados y con peores hábitos alimenticios, así como una vida sedentaria. Lo cual debe promover que los sistemas que evolutivamente se desarrollaron para mantener la homeostasis en el organismo se vayan atrofiando o simplemente no cumplan satisfactoriamente sus funciones. La incidencia de éste problema debe redundar en una sensación de incumplimiento en el sujeto humano lo cual se podría traducir en el bajo estado de ánimo en el deprimido.

CONCLUSIONES

- Se observó que el tratamiento de ejercicio forzado repetido de 5 minutos, tuvo un efecto ansiolítico y antidepresivo en las pruebas de CE y NF (según la matriz disciplinaria actual), así mismo fue el tratamiento que mas puntaje

alcanzó en la prueba de CA; lo cual puede mostrar que un ejercicio poco exhaustivo y repetido es ideal para un tratamiento de depresión.

- En los tratamientos especiales las diferencias de resultados muestran que el tratamiento especial de ejercicio y fármaco, tiende a bajar los resultados de las pruebas NF y CE, lo cual parece un efecto ansiolítico y antidepresor; pero la diferencia se observa en la de CA, donde parece que inactiva el mecanismo de búsqueda y exploración del animal, posiblemente por el efecto de la imipramina, pues el ejercicio parece tener un efecto que incrementa este instinto al administrarse solo.
- El tratamiento especial de ejercicio de 90 segundos cinco veces en un solo día, muestra ser un buen ansiolítico y antidepresor según las pruebas de NF y CA, pues muestra un alto puntaje en CE. Parece ser que la respuesta del ejercicio con una sola sesión es debida a que los individuos son extraídos de su ambiente hostil y al no tener en su cercanía al animal agresor, los hace tener un cambio en su respuesta a los estímulos adversos.
- Las pruebas de evaluación farmacológica se ven con detrimento de su utilidad para alcanzar los valores reales de las enfermedades psiquiátricas, aún así, ofrecen datos que se pueden utilizar para discernir los efectos del ejercicio, aunque haría falta por ello recategorizarlas con conceptos etológicos.
- Por ello es difícil encontrar una posible solución a porque los dominantes muestran resultados diferentes a los esperados en las pruebas de evaluación farmacológicas, a no ser que, a consecuencia de ser individuos con cierto grado de ansiedad, presenten esos resultados por los cambios ocurridos en su sistema.
- Por lo que, si el subordinado presenta los mismos resultados después de ser tratado con imipramina, parece ser que los agentes antidepresores son discernidos a partir de su componente ansiógeno en las pruebas de evaluación farmacológicas en la fase preclínica con animales.

- Debido a que la mayoría de los agentes antidepresores presentan como efecto colateral un porcentaje alto de ansiedad durante su ingestión, es una prueba de lo anterior.
- Por otro lado, el ejercicio muestra resultados por los que parece ser, tanto por la evidencia en la literatura, como por los resultados obtenidos en este trabajo, un buen programa de tratamiento para los trastornos del estado de ánimo, particularmente de la depresión.
- Esto parece ser debido a los procesos desencadenados por la necesidad de reabastecer los tejidos musculares de glucosa a partir del tejido adiposo en reserva; proceso mediado por los factores insulinérgicos liberados por el hígado y que desencadenan en liberación de hormonas por el eje HHA.
- Hormonas que se encuentran relacionadas con el control de estados afectivos y que dependiendo de el órgano al que se encuentren afectando pueden incidir en el estado de bienestar del sujeto deprimido.
- Así mismo, no hay que dejar de lado el factor social, por el cual el sujeto humano puede ser afectado de manera que la cualidad del estado de ánimo es alterada por la forma de vida llevada por las complicaciones del modo de subsistencia industrial moderno.

Limitaciones y Sugerencias.

Se concluyó que los animales no se encuentran en un modelo adecuado de confinamiento, por lo que se cree necesario introducir el único factor que se requiere para completarlo: hembras. El problema sería la reproducción que seguiría si se completa esto. Se solucionaría si se realizara una salpingoclasia a las hembras antes de ser introducidas a la colonia. Otra limitación que se observó, fue la muestra reducida. Ello fue por el tamaño de los bioterios, así que se recomienda tener un bioterio más grande para una muestra mayor en número de ratones. Así mismo se contaba con solo un panel cuadriculado para la realización de la prueba de Campo Abierto, por lo que se tenía que calcular el tiempo de ejecución de ejercicio para que fuera justo la media hora el tiempo de descanso. Eso implicaba que la sesión de ejercicio fuera individual, en vez de grupal, tomando mucho tiempo todo éste proceso. Se recomienda que se tengan dos tres paneles cuadriculados para evitar estas molestias.

Se recomienda tener una jaula con aditamentos de enriquecimiento ambiental para observar la interacción entre los animales, pues se observó en el tratamiento especial de 90 segundos cada media hora, cinco veces en un día, que los animales dominantes tendían a bajar sus agresiones, mientras que los intermedios pasaban gran parte de su tiempo olfateando a los otros dos animales. Posiblemente, existe un cambio intra orgánico en el animal subordinado después de hacer ejercicio que es detectado por el animal dominante, como por el intermedio a través de alguna sustancia liberada por el subordinado; esto conllevaría a investigaciones posteriores sobre el efecto de reconocimiento en el animal después del ejercicio, tanto que puede ser no reconocido por el intermedio y no ser atacado por el dominante. Se tendrían que analizar las concentraciones de sustancias en sus glándulas anales o muestras sanguíneas. Así también es necesaria la investigación con otras sustancias para observar si los efectos cambian o igualan con respecto a los de éstas sustancias y así elucidar los sistemas involucrados en el efecto del ejercicio sobre los estados de ánimo.

Lista de Abreviaturas

- Acetil-CoA:** Acetil Coenzima.
- CA:** Prueba de Campo Abierto.
- CE:** Prueba de Enterramiento Condicionado Defensivo.
- DOPA:** Dihidroxi-Fenil-Alanina.
- FLC:** Factor de Liberación de Corticotropina.
- GABA:** Ácido Gamma Amino Butírico, por sus siglas en inglés.
- HACT:** Hormona Adrenocorticotropina.
- HC:** Hormona de Crecimiento.
- HHA:** Eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal.
- HLHC:** Hormona Liberadora de Hormona de Crecimiento.
- NF:** Prueba de Nado Forzado.
- SNC:** Sistema Nervioso Central.

Bibliografía

Anisman, H., Kokinidis, L., Glazier, S. y Remington, G. (1976) Differentiation of response biases elicited by scopolamine and d-amphetamine: effects on habituation. *Behavioral Biology*.18 (3): 401-417.

Aoi, W., Ichiisi, E., Sakamoto, N., Tsujimoto, A., Tokuda, H. y Yoshikawa, T. (2004) Effect of exercise on hepatic gene expression in rats: a microarray analysis. *Life Science* 75(26): 3117-3128.

American Psychiatric Association. (1996) *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders: DSM-IV*. Ed. American Psychiatric Association. Washington D.C.

Asmussen, E. y Mazin, B. (1978) A central nervous component in local muscular fatigue. *European journal of applied physiology and occupational physiology*. 38(1): 9-15.

Baldessarini, R. (1996) Fármacos y tratamiento de los trastornos psiquiátricos: depresión y manía. En: *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Alfred Goodman-Gillman. Mc Graw-Hill Interamericana. México.

Blanchard, R., Griebel, J., Farrokhi, C., Markham, C., Yang, M. y Blanchard, D. (2005) AVP V (1b) selective antagonist SSR 149415 blocks aggressive behaviours in hamsters. *Pharmacology Biochemical Behavior*. 80 (1): 189-194.

Blumenthal, J., Babyak, M., Moore, K., Craighead, W., Herman, S., Khatri, P., Waugh, R., Napolitano, M., Forman, L., Appelbaum, M., Doraiswamy, P. y Krishnan, K. (1999) Effects of exercise training on older patients with major depression. *Archive of internal medicine*. 159 (19): 2349-2356.

Carlson, Neil. (1999) *Fisiología de la Conducta*. Ariel. España.

Coleman, R., Weiss, A., Finkelbrand, S. and Silbermann, M. (1988) Age and exercise-related changes in myocardial mitochondria in mice. *Acta Histochemical*. 83(1):81-90

Correa-Reyes, A. (1991) Efecto de la orina de ratón macho sobre la conducta social de conoespecíficos. Tesis de Maestría. UNAM.

Crews, F., Nixon, K. y Wilkie, M. (2004) Exercise reverses ethanol inhibition of neural stem cell proliferation. *Alcohol*. 33 (1): 63-71

Cuevas-Martinez, Ma. (1991) Manipulaciones experimentales que modifican la conducta de marcaje territorial en el ratón. Tesis de Maestría. UNAM

Czéh, B., Michaelis, T., Watanabe, T., Frahm, J., Biurrun, G., van Kampen., Bartolomucci, A. y Fuchs, E. (2001) Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proceedings of National Academy of Sciences*. [artículo en internet]

De Vries, H. (1981) Tranquilizer effects of exercise: a critical review. *Physiology sports medicine*. 6: 46-55.

Díaz, J. y Asai, M. (1990) Dominant mice show lower concentrations of methionine-enkephaline in brain tissue than subordinates: cause or effect? *Pharmacology behavioural brain research*. 39 (3): 275-280

Doyne, E., et al. (1983) Aerobic exercise as a treatment for depression in women. *Behav Ther*. [resúmen en internet].

Doyne, E. (1987) Running versus weight lifting in the treatment of depression. *Journal of consult of clinical Psychology*. 55(5): 784-754.

Di Lorenzo, T., Bargman, E., Stucky-Ropp, R., Brassington, G., Frensch, P. y La Fontaine, T. (1999) Long term effects of aerobic exercise on psychological outcomes. *Preview of medicine*. 28 (1): 75-85.

Dinan, T. (1998) Psychoendocrinology of depression. Growth Hormone. *Psychiatry Clinical of North America*. 21(2): 329-339.

Dunn, A., Reigle, T., Youngstedt, S., Armstrong, R. y Disham, R. (1996) Brain norepinephrine and metabolites after treadmill training and wheel running in rats. *Medicine Science Sports Exercise*. 28 (2): 204-209.

Ebert, M. (1972) Effect of physical activity on urinary MHPG excretion in depressed patients. [resumen en internet].

Eibl-Eibesfeldt, I. (1974) *Etología: introducción al estudio comparado del comportamiento*. Ed. Omega. España.

Ey, Henry. (1975) *Tratado de Psiquiatría*. Toray-masson. España.

Fanselow, M., Sigmundi, R. y Williams, J. (1987) Response selection and the hierarchal organization of species-specific defence reactions: the relationship between freezing, flight and defensive burying. *Psychological Review*. 37: 381-386.

Franz, S. y Hamilton, G. (1905) The effect of exercise upon retardation in conditions of depression. *American Journal of Psychiatry*. 62: 239-256

Fremont, J. (1987) Aerobic exercise and cognitive therapy in the treatment of dysphoric moods. *Cognitive Therapy Research*. 11: 241-251.

Greist, J., Klein, M., Eischens, R., Faris, J., Gurman, A. y Morgan, W. (1979) Running as treatment for depression. *Comprehensive Psychiatry*. 20 (1): 41-54.

Griebel, G., Stemmelin, J., Gal, C. y Soubrie, P. (2005) Non peptide vasopressin V (1b) receptor antagonist as potential drugs for the treatment of stress related disorders. *Current Pharmacology Description*. 11 (12): 1549-1559.

Guyton, A. (1998) *Tratado de fisiología médica*. Interamericana. México

Hoehn-Saric, R. (1982) Neurotransmitters in anxiety. *Archives of General Psychiatry*. 39 (6): 735-742.

Hughes, R. (1972) Chlordiazepoxide modified exploration in rats. *Psychopharmacologia*. 24 (4): 462-469.

Kawashima, H., et al. (2004) Endurance treadmill training in rats CRH activity in the hypothalamic paraventricular nucleus at rest and during acute running according to its period. *Life Sciences*. 76 (7): 763-774.

Kiive, E., Maaros, J., Shlik, J., Toru, I. y Harro, J. (2003) Growth hormone, cortisol and prolactin responses to physical exercise: higher response in depressed patients. *Progress in neuropsychopharmacology and biological psychiatry*. 28(6): 1007-1013.

Johnsgard, K. (1989) *The exercise prescription for anxiety and depression*. Plenum Press. NY.

Loo, H. Y Deniker, P. (1988) Position of tianeptine among antidepressive chemotherapies. *Clinical Neuropharmacology*. 11 (suppl. 2): S97-102.

Lorenz, K. (1976) *Consideraciones sobre la conducta animal y humana*. Ed. Plaza y Janés. España.

Luria, A. (1974) *El cerebro en Acción*. Orbis. España.

Lynette, L. (2004) The benefits of exercise for the clinically depressed. *Primary Care Companion Journal of clinical psychiatry*. 6 (3): 104-109.

Martinsen, E. (1985) Effects of aerobic exercise on depression: a controlled study. *British Medicine Journal*. Clin Response Ed.

Martinsen, E., Strand, J., Paulsson, G. y Kaggstad, J. (1989) Physical fitness levels in patients with anxiety and depressive disorders. *International Journal of Sports Medicine*. 10 (1): 58-61.

McMurray, R. (1988) Physiologic and psychologic responses to a low dose of naloxone administered during prolonged running. *Annals of Sports Medicine*. 4: 21-25.

McNeil, J. (1991) The effect of exercise on depressive symptoms in the moderately depressed elderly. *Psychol aging*. 6: 487-488.

Nelson, R. (1996) *Psicoendocrinología*. Ariel Psicología. España.

Nieuwenhuys, R., Voogd, J. y van Huijzen, Chr. (1988) *The human central nervous system*. Springer-Verlag. Alemania

Pitchot, W., Herrera, C. y Ansseau, M. (2001) HPA axis dysfunction in major depression relationship to 5-HT (1 A) receptor activity. *Neuropsychobiology*. 44 (2) :74-77

Porsolt, R. (1977) Depression: a new model animal sensitive antidepressant treatment. *Nature*. 266: 730-742.

RACEFN (2001) *Diccionario esencial de las ciencias*. Espasa. España.

Saldívar-González, J. Hernández-Leon, M. y Mondragón-Ceballos, R. (1996) Enforced water drinking induces changes in burying behavior and social interaction test in rats. *Physiology Behavior*. 60: 823-827.

Saldívar-González, J. Hernández-Leon, M. y Mondragón-Ceballos, R. (1998) Effect of imiprimine hydrochloride on several models in subordinated mice. *Proceedings of the Western Pharmacology Society*. (45): 167-180

Saldívar-González, J. et al. (1997) Transient emotional changes elicited by intraperitoneal saline injection effect of naloxone and flumazenil. *Pharmacological Biochemical Behavior*. 56 (2): 211-220.

Satoh, H. (1984) Effect of zimedaline, a new antidepressant, on the forced swimming test in rats. *Japanese Journal of Pharmacology*. 35: 471-483.

Scott, L y Dinan, T. (2002) Vasopressin as a target for antidepressant development: an assessment of available evidence. *Journal of Affective Disorders*. 72 (2): 113-124

Sen, C., Marin, E., Kretzchmar, M. y Hanninen, O. (1992) Skeletal muscle and liver glutathione homeostasis in response to training, exercise and immobilization. *Journal of applied physiology*. 73 (4): 1265-1272.

Serradeil-Le, G; J. Wagnon; B. Tonnerre; R. Roux; G. García; G. Griebel y A. Aulombard (2005) An overview of SSR149415, a selective nonpeptide vasopressin V(1b) receptor antagonist for the treatment of stress-related disorders. *CNS Drug Revision*. 11 (1): 53-68

Simon, P. y Soubrié, P. (1979) Behavioral studies to differentiate anxiolytic and sedative activity of the tranquilizing drugs. En: Boisser, J.R. Editors. *Modern problems of pharmacopsychiatry*, Vol 14. Differential Psycho pharmacology of anxiolytics and sedatives. S. Krager, Basel.

Stemmelin, J., Kukovic, L., Salome, N. y Griebel, G. (2005) Evidence that the lateral septum is involved in the antidepressant-like effects of the vasopressin V1b receptor antagonist SSR 149415. *Neuropsychopharmacology*. 30 (1): 35-42.

Tataczynska, E., Klodzinska, A., Stachowicz, K. y Chojnacka-Wojcik, E. (2004) Effects of a selective 5-HT1b receptor agonist and antagonist in animal models of anxiety and depression. *Behavioural Pharmacology*. 15(8):523-534.

Tang, S. (1981) Controlled exercise elevates plasma but not urinary MHPG and VMA. *Psychiatry Research*. 4:13-20.

Thiebot, M. (1973) Dissociation de deux composants du comportement chez le rat sous l'effet de psychotropes: application a l'étude de anxiolytiques. *Psychopharmacology*. 6: 77-90.

Tinbergen, N. (1979) *El estudio del instinto*. Ed. Siglo XXI. México.

Treit, D., et al. (1981) Conditioned defensive burying : a new paradigm for the study of the anxiolytic agents. *Pharmacological Biochemical Behavior*. 15 (4): 619-626.

United States Pharmacopeial convention. (2000) *Drug Information for the Health Care Professional*. Micromedex. USA

Van der Meersh-Mougeout, V., Da Rocha, M Jr., Monier, C., Diquet, B., Puech, A y Thiebot, M. (1993) Benzodiazepines reverse the anti-immobility effect of antidepressants in the forced swimming test in mice. *Neuropharmacology*. 32(5): 439-446.

Velasco, A., San Román, L., Serrano, J., Martínez, R y Cadavid, I. (2003) *Farmacología Fundamental*. Ed. McGraw-Hill. España.

Voronin, L.G. (1979) *Fiziología vyshei nerunoi deiatelnost*. Vishaia Shkola. Moscú.

Willner, P. (1991) *Behavioural models in psychopharmacology: theoretical, industrial and clinical perspectives*. Cambridge University Press. Reino Unido.

Zanconato, A et al. (1994) Effect of training and growth hormone supresion on insulin-like growth factor I mRNA in young rats. *Journal of Applied Physiology*. 76 (5): 2204- 2209

Zoher, F. et al. (2001) The role of endogen opioids in moderate exercise training induced enhancement of the secondary antibody response in mice. *Physical therapy*. 81 (11): 1801-1809.

ANEXOS



Fig.1. En esta imagen se observa la conducta de olfateo rostral de parte de un dominante hacia un subordinado.



Fig. 2. Esta foto muestra la conducta de olfateo perineal de parte de un ratón dominante hacia un subordinado.



Fig.3. Esta foto muestra la conducta de refugio de un ratón subordinado (fondo a la derecha) y el escape (extrema izquierda) de un intermedio, junto con una agresión de un dominante (centro) hacia éste último.



Fig. 4. En esta imagen se observa la conducta sumisa de un ratón subordinado hacia un ratón intermedio, mientras el dominante explora.



Fig. 5. Donde se observa una conducta de evasión por parte de un ratón subordinado por causa de un ataque de un ratón intermedio.



Fig. 6. Típica conducta sumisa de un ratón subordinado, aquí se presenta hacia los ratones dominante e intermedio



Fig. 7. Otro ejemplo de una conducta sumisa de un ratón subordinado hacia un ratón dominante a causa de su olfateo hacia éste.



Fig. 8. En esta foto se puede observar una escena de agresión del intermedio hacia el subordinado, éste evade y el dominante explora y marca territorio



Fig. 9. Esta imagen muestra a un dominante y a un intermedio comiendo.

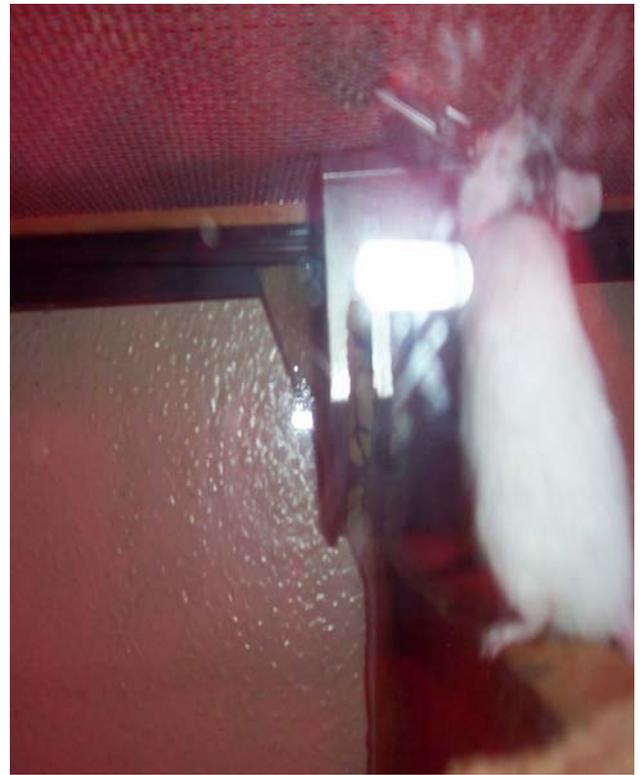


Fig. 10. En esta foto se observa a un dominante bebiendo



Fig. 11. Foto donde se observa a un dominante realizando aseo individual y a un intermedio descansando.



Fig. 12. En esta imagen se observa a un ratón intermedio realizando la conducta de aseo social hacia un ratón dominante.



Fig. 13. Imagen donde se puede ver el prelude de una agresión de parte de un ratón dominante (izq) y la disposición de un subordinado (der) hacia la conducta de subordinación



Fig. 14. En esta imagen se observa la conducta de exploración llevada a cabo por un dominante.

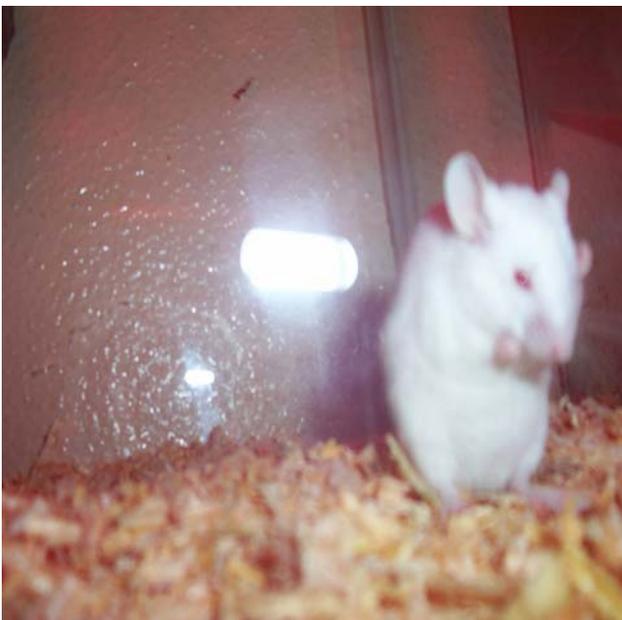


Fig. 15. Esta foto muestra la conducta de aseo individual en un dominante.