

XIV Jornadas de Investigación y Tercer Encuentro de Investigadores en Psicología del Mercosur. Facultad de Psicología - Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, 2007.

# Un nuevo modelo animal de depresión.

Ruetti, Eliana, Pedrón, Valeria Teresa y Justel, Nadia.

Cita:

Ruetti, Eliana, Pedrón, Valeria Teresa y Justel, Nadia (2007). *Un nuevo modelo animal de depresión. XIV Jornadas de Investigación y Tercer Encuentro de Investigadores en Psicología del Mercosur. Facultad de Psicología - Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires.*

Dirección estable: <https://www.aacademica.org/000-073/378>

ARK: <https://n2t.net/ark:/13683/e8Ps/7MN>

*Acta Académica es un proyecto académico sin fines de lucro enmarcado en la iniciativa de acceso abierto. Acta Académica fue creado para facilitar a investigadores de todo el mundo el compartir su producción académica. Para crear un perfil gratuitamente o acceder a otros trabajos visite: <https://www.aacademica.org>.*

# UN NUEVO MODELO ANIMAL DE DEPRESIÓN

Ruetti, Eliana; Pedrón, Valeria Teresa; Justel, Nadia  
Instituto de Investigaciones Médicas-IDIM CONICET. Argentina

## RESUMEN

La administración neonatal de clomipramina produce anomalías fisiológicas, neuroendócrinas y comportamentales cuando las ratas son adultas, similares a las observadas en la depresión humana. Se encontró que la administración de antidepresivos normaliza estas alteraciones. Los animales experimentales reciben la administración subcutánea de clomipramina (15 mg/kg), 2 veces al día, desde el día postnatal 8 al 21. El objetivo de este trabajo es estudiar si el tratamiento neonatal con clomipramina altera las respuestas de ansiedad cuando los animales son adultos. Los animales son expuestos a una prueba de natación forzada, para corroborar que presenten un comportamiento depresivo. En una segunda fase, se realizan 2 pruebas tradicionales de ansiedad: el laberinto en cruz elevado y la prueba de emergencia. Se encontró que, en la prueba de natación forzada, los animales tratados con clomipramina, presentan mayor inmovilidad en comparación con los controles. En las dos pruebas de ansiedad no se encuentran diferencias entre el desempeño de los animales tratados con clomipramina y los controles. Estos resultados sugieren que en este modelo animal de depresión no se presentan modificadas las respuestas de ansiedad de los animales. Finalmente, se propone un diseño para estudiar el efecto del tratamiento neonatal con clomipramina sobre la frustración.

## Palabras clave

Clomipramina Depresión Ansiedad

## ABSTRACT

### A NEW DEPRESSION ANIMAL MODEL

The neonatal administration of clomipramine produces physiological, neuroendocrinal and behavioural abnormalities when the rats become adults, this are similar to the ones observed in human depression. It was found that the administration of antidepressants normalizes this alterations. The experimental animals received a subcutaneous administration of clomipramine (15 mg/kg), twice a day, from the 8 to 21 postnatal day. The aim of the present report is to study if the neonatal treatment with clomipramine changes the anxiety responses when the animals are adults. The animals were exposed to a forced swim test, to check that they presented depressive behaviour. In a second phase, two traditional anxiety tests were carried out: the elevated plus maze and the emergence test. It was found that, in the forced swim test, the clomipramine treated animals, present more immobility than the control group. No differences were found between the clomipramine treated and the control animals' performance in the anxiety tests. These results suggests that the anxiety responses of the animals are not modified in this depression animal model. Finally, we propose a design to study the neonatal treatment effect of the clomipramine on frustration.

## Key words

Clomipramine Depression Anxiety

La administración neonatal de clomipramina (CLI), un antidepresivo inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina, produce anomalías fisiológicas, neuroendócrinas y comportamentales cuando las ratas son adultas (Vogel, Neil, Hagler & Kors, 1990; Vogel, Neil, Hagler, Kors & Hartley, 1990). Estas anomalías se asemejan a los síntomas observados en otros modelos animales de depresión, por ejemplo: mayor actividad locomotriz en las pruebas de campo abierto, aumento en el porcentaje del sueño REM (Vogel et al, 1990), incremento en la inmovilidad en una prueba de natación forzada (Velázquez-Moctezuma & Ruiz, 1992), aumento en el consumo de alcohol, descenso en la búsqueda de placer (por ejemplo en la estimulación intracraneana, Vogel et al, 1990), y decremento del comportamiento sexual (presentan un número menor de intromisiones y de eyaculaciones por monta). Además, existen antecedentes que indican que la administración de tratamientos antidepresivos (con fármacos o actividad física prolongada) normalizan estos comportamientos alterados. En conjunto, estas evidencias sugieren que este modelo podría ser utilizado como modelo animal de la depresión humana. El objetivo de este trabajo es estudiar si el tratamiento neonatal con clomipramina altera las respuestas de ansiedad. Los animales serán sometidos a dos pruebas conductuales que en trabajos previos mostraron en forma robusta su capacidad de evaluar las respuestas de ansiedad en ratas: el laberinto en cruz elevado (Elevated Plus Maze) y la prueba de emergencia (Emergence Test). Previamente se expondrá a los animales a una prueba de natación forzada, para corroborar que presenten un comportamiento depresivo. Durante los primeros minutos de esta prueba, los animales suelen nadar vigorosamente intentando escapar, y luego la actividad va disminuyendo. Los animales se mantienen inmóviles, y permanecen flotando en el agua manteniendo el hocico fuera de la superficie. Esta respuesta de inmovilidad ha sido considerada un indicador de un estado de ánimo de "desesperanza". Las principales evidencias en este sentido son que la administración de una gran variedad de antidepresivos disminuye el tiempo de inmovilidad de los animales. Sin embargo, la administración de ansiolíticos mostró ser inefectiva en alterar la inmovilidad.

Finalmente, se propone un diseño para estudiar el efecto del tratamiento neonatal con clomipramina sobre la frustración, en un procedimiento de CNSc. La frustración es la respuesta emocional que se produce ante la disminución de un reforzador apetitivo esperado. Esta reacción es similar a la que se produce ante la presentación de estímulos aversivos, pero tiene la ventaja de estudiar una respuesta de estrés sin producir daño físico.

## MATERIALES Y MÉTODO

**Sujetos, Aparatos y Procedimientos.** Se utilizaron ratas macho adultas Wistar, de aproximadamente 90 días de edad. Los animales estaban individualizados y privados al 85% de su peso ad libitum. Se mantuvieron a temperatura y humedad constantes, con un ciclo de luz-oscuridad de 12 hs (07.00-19.00hs). Los animales experimentales recibieron en la etapa postnatal la administración de clomipramina, 15 mg/kg, disuelta en solución salina, de manera subcutánea, 2 veces al día (08.00 y 18.00 horas), desde el día postnatal 8 al 21. Los animales controles se administraron durante el mismo período

con salina. Las sesiones en las que se realizaron las pruebas fueron filmadas con una video-cámara, para poder evaluar posteriormente las respuestas comportamentales. Las pruebas comportamentales se realizaron en días consecutivos, contrabalanceando el orden de administración de las pruebas entre los grupos. Los resultados se analizaron con ANOVAS de un factor, y se exigió una significación de alfa menor a 0.05.

### TEST DE NATACIÓN FORZADA

En esta prueba, los animales fueron introducidos en un tanque (50cm x 30cm x 30 cm de profundidad) con agua (23°C/+4°C) durante 10 minutos en los que se evaluaron las respuestas conductuales del animal. Este procedimiento es una versión modificada del que originalmente se utilizó para validar este test (Porsolt, Lepichon & Jalfre, 1977).

La medida dependiente es el tiempo que el animal permanece inmóvil. Se considera que el animal está inmóvil cuando permanece flotando de manera pasiva, haciendo sólo los movimientos necesarios para mantener la cabeza fuera del agua.

### LABERINTO EN CRUZ ELEVADO

EL laberinto está formado por dos brazos abiertos y dos cerrados, dispuestos en forma de cruz que se colocan a 50 cm de altura. El protocolo consiste en colocar al animal en el centro del aparato, y durante 300 seg. se registran diferentes comportamientos. Esta prueba se validó como una prueba de ansiedad en ratas, y mostró ser sensible a las drogas ansiolíticas. Las evidencias muestran que tanto las benzodiazepinas como el etanol, aumentan la frecuencia de cruces y el tiempo de permanencia en brazos abiertos, y la evaluación del riesgo. Las otras medidas no se ven alteradas, sugiriendo que no se afecta la locomoción de modo inespecífico. Las medidas dependientes que se utilizaron fueron: número (o porcentaje) de entradas y tiempo de permanencia en los brazos abiertos y cerrados.

### TEST DE EMERGENCIA

Esta prueba es una variación del test de open-field, y se utiliza para evaluar la neofobia. Consiste en colocar al animal dentro de una caja pequeña cerrada (10cm x 25cm), que está colocada dentro de un open-field. Luego de 30 segundos de habituación, la puerta de la caja se abre, y se le permite al animal explorar el open-field. La medida dependiente es la latencia que tarda el animal en salir de la caja hacia el resto del aparato. Las latencias elevadas han sido consideradas un indicador de temor hacia la exploración de lugares no familiares.

### RESULTADOS

En la prueba de natación forzada, los animales que recibieron la administración neonatal de clomipramina, presentaron mayor tiempo de inmovilidad en comparación con los animales controles, que recibieron la administración neonatal de una sustancia vehículo. Estos datos indican que los animales del grupo experimental presentaron síntomas depresivos. En el mismo sentido, estos resultados dan apoyo al tratamiento neonatal con clomipramina como modelo de depresión. En las dos pruebas de ansiedad utilizadas, no se encontraron diferencias en el desempeño de los animales tratados con clomipramina y los controles. En la prueba del laberinto en cruz elevado, los animales que recibieron la administración de clomipramina no se diferenciaron significativamente de los animales controles en el tiempo de permanencia ni en la cantidad de entradas a los brazos abiertos y cerrados del laberinto. En el mismo sentido, en el test de emergencia no hubo diferencia en la latencia de salida hacia el open field de los animales tratados neonatalmente con clomipramina, en comparación con los animales controles.

En conjunto, estos resultados sugieren que en este modelo animal de depresión no se encuentran modificadas las respuestas de ansiedad de los animales.

Existen pocos datos en la literatura acerca de cuál es el mecanismo por el cual se generan las alteraciones mencionadas anteriormente. Algunas evidencias indican que, luego de este tratamiento, los animales presentan un aumento de la actividad colinérgica, y una desregulación permanente del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (Prathiba, Kumar & Karanth, 1998). Por eso, es interesante seguir analizando si el comportamiento depresivo de estos animales afecta otro tipo de respuestas. Para ello, se propone estudiar qué efecto produce este tratamiento neonatal sobre la frustración.

---

### BIBLIOGRAFÍA

- MIRMARAN, M.; VAN DE POLL, N.E.; CORNER, H.G.; VAN OYEN, H. & BOER, G. (1981). Supresión de active sleep by chronic treatment with clomipramine during early postnatal development: effect on adult sleep and behavior in the rat. *Brain Research*, 204: 129-146.
- PORSOLT, R.D.; LEPICHON, M. & JALFRE, M. (1977). Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature*, 266: 730-732.
- PRATHIBA, J.; KUMAR, K.B. & KARANTH, K.S. (1998). Hiperactivity of hypothalamic pituitary axis in neonatal clomipramine model of depression. *Journal of Neural Transmission*, 105: 1335-1339.
- VELAZQUEZ-MOCTEZUMA, J.; RUIZ, A.O. (1992). Neonatal treatment with clomipramine increased immobility in the forced swim test: An attribute of animal models of depression. *Pharmacological Biochemical Behavior*, 42: 737-739.
- VOGEL, G.W.; NEIL, D.; HAGLER, M. & KORS, M. (1990). A new animal model of endogenous depression: a summary of present findings. *Neuroscience Biobehavioral Rev*, 14: 85-91.
- VOGEL, G.W.; NEIL, D.; HAGLER, M.; KORS, M. & HARTLEY, D. (1990). Decreased intracranial self-stimulation in a new model of endogenous depression. *Neuroscience Biobehavioral Rev*, 14: 65-68.