



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

“EFECTO AGUDO DE PREGABALINA  
EN LA CONDUCTA ASOCIADA A  
DEPRESIÓN POR RESERPINA EN  
RATAS ADULTAS”

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE  
DOCTOR EN PSICOLOGÍA  
ALBERTO MARTIN CASAS LUCICH

LIMA – PERÚ

2024



**ASESOR**

Dr. Giancarlo Ojeda Mercado

**JURADO DE TESIS**

DR. ALFONSO ZA VALETA MARTINEZ -VARGAS

PRESIDENTE

DRA.ELIZABETH DANY ARAUJO ROBLES

VOCAL

DRA. ALBERTO AGUSTIN ALEGRE BRAVO

SECRETARIO

## **DEDICATORIA.**

A la Virgen de Fátima

## **AGRADECIMIENTOS.**

A Carmen, mi compañera de vida por estar siempre en mis aventuras académicas.

A Jose Luis Elias Avalos por permitir que este trabajo se pueda realizar en los laboratorios de la Universidad Privada San Juan Bautista.

A los jóvenes neurocientíficos Brayan Campos y Fernando Salvador por el apoyo y motivación para que culmine lo que empecé.

## **FUENTES DE FINANCIAMIENTO.**

Tesis Autofinanciada

## EFFECTO AGUDO DE PREGABALINA EN LA CONDUCTA ASOCIADA A DEPRESIÓN POR RESERPINA EN RATAS ADULTAS

### INFORME DE ORIGINALIDAD



### FUENTES PRIMARIAS

|          |  |               |
|----------|--|---------------|
| <b>1</b> | <b>revistas.unal.edu.co</b><br>Fuente de Internet                                  | <b>2%</b>     |
| <b>2</b> | <b>hdl.handle.net</b><br>Fuente de Internet  | <b>1%</b>     |
| <b>3</b> | <b>scielo.isciii.es</b><br>Fuente de Internet                                      | <b>1%</b>     |
| <b>4</b> | <b>eprints.ucm.es</b><br>Fuente de Internet  | <b>1%</b>     |
| <b>5</b> | <b>Submitted to Universidad Peruana Cayetano Heredia</b><br>Trabajo del estudiante | <b>&lt;1%</b> |
| <b>6</b> | <b>revistas.uned.es</b><br>Fuente de Internet                                      | <b>&lt;1%</b> |
| <b>7</b> | <b>idoc.pub</b><br>Fuente de Internet  | <b>&lt;1%</b> |
| <b>8</b> | <b>Submitted to uncedu</b><br>Trabajo del estudiante                               | <b>&lt;1%</b> |

## CONTENIDOS

|  |    |
|--|----|
| INTRODUCCIÓN .....   | 13 |
| CAPÍTULO I .....   | 15 |
| 1.    PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....   | 15 |
| 2.    IDENTIFICACIÓN DEL PROBLEMA .....  | 17 |
| 3.    JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA DEL PROBLEMA .....   | 19 |
| 4.    LIMITACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.....  | 20 |
| 5.    OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN .....  | 20 |
| CAPÍTULO II: .....   | 21 |
| MARCO TEORICO.....   | 21 |
| 6.    ASPECTOS CONCEPTUALES PERTINENTES.....   | 21 |
| 7.    INVESTIGACIONES EN TORNO AL PROBLEMA<br>INVESTIGADO NACIONALES E INTERNACIONALES ..... | 48 |
| 8.    DEFINICIONES CONCEPTUALES Y OPERACIONALES DE<br>VARIABLES .....                        | 52 |
| 9.    HIPÓTESIS .....  | 54 |
| CAPÍTULO III: METODOLOGÍA .....  | 55 |
| 10.   NIVEL Y TIPO DE INVESTIGACIÓN .....  | 55 |
| 11.   POBLACIÓN Y MUESTRA .....  | 56 |
| 12.   INSTRUMENTOS .....   | 58 |
| 13.   PROCEDIMIENTO PARA LA EJECUCIÓN DEL ESTUDIO .....                                      | 65 |
| 14.   PLAN DE ANALISIS DE DATOS.....   | 67 |
| 15.   CONSIDERACIONES ÉTICAS .....   | 68 |
| CAPITULO IV.....   | 69 |
| RESULTADOS.....  | 69 |
| 16.   PESO DE LOS ANIMALES ANTES DE EMPEZAR LOS<br>EXPERIMENTOS .....                        | 69 |
| 17.   CONDUCTA RELACIONADA A LA ACTIVIDAD<br>LOCOMOTORA DE LOS GRUPOS EXPERIMENTALES. ....   | 70 |
| 18.   CONDUCTA RELACIONADA A LA ANSIEDAD DE LOS<br>GRUPOS EXPERIMENTALES. ....               | 72 |
| 19.   CONDUCTA RELACIONADA A LA DEPRESIÓN DE LOS<br>GRUPOS EXPERIMENTALES. ....              | 75 |
| CAPÍTULO V .....   | 79 |
| DISCUSIÓN .....  | 79 |

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| CAPÍTULO VI.....                | 86 |
| CONCLUSIONES .....              | 86 |
| RECOMENDACIONES .....           | 86 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 87 |

## FIGURAS Y TABLAS

|           | pp. |
|-----------|-----|
| Figura 1  | 39  |
| Figura 2  | 43  |
| Figura 3  | 47  |
| Figura 4  | 57  |
| Figura 5  | 65  |
| Figura 6  | 69  |
| Figura 7  | 71  |
| Figura 8  | 72  |
| Figura 9  | 73  |
| Figura 10 | 74  |
| Figura 11 | 76  |
| Figura 12 | 77  |
| Figura 13 | 77  |
| Tabla 1   | 52  |
| Tabla 2   | 66  |
| Tabla 3   | 78  |

## **RESUMEN**

La depresión puede convertirse en una afección potencialmente mortal y para su estudio se ha buscado un modelo animal utilizando una droga con potencial efecto antidepresivo, la pregabalina la cual será comparada con la fluoxetina, explorando un análogo del GABA en el contexto de la depresión. Objetivo: evaluar el efecto de dosis aguda de la pregabalina en un modelo animal de depresión inducido por reserpina. Método: ratas organizadas en 4 grupos en función de su régimen farmacológico previsto: control (C), reserpina (R), reserpina + fluoxetina (RF) y reserpina + pregabalina (RP). El grupo C solo recibió solución salina durante todo el estudio. El comportamiento depresivo y el de ansiedad se evaluaron mediante la prueba de Nado Forzado (NF) y la prueba de Campo Abierto (CA), respectivamente. Resultados: grupo RP como el RF tienen un tiempo de movilidad (segundos) significativamente mayor que el grupo C durante el NF (RP:  $44,76 \pm 8,37$  y RF:  $65,86 \pm 34,10$  vs C:  $21,80 \pm 11,10$ ,  $p < 0,05$  para ambos). No se observaron diferencias significativas en el tiempo de inmovilidad y ascenso en todos los grupos ( $p > 0,05$ ). Por otro lado, los grupos de RF y RP mostraron una reducción del tiempo de permanencia en el centro de la arena en comparación con el control ( $p < 0,05$ ) en CA, lo que sugiere un aumento del comportamiento similar a la ansiedad. Conclusión: Se evidencia que una dosis aguda de pregabalina tuvo efecto sobre la conducta asociada a la depresión en ratas adultas machos Holtzman en el tiempo de nado en el modelo de depresión inducido por reserpina, así como también puede ejercer de forma aguda un comportamiento inesperado similar a la ansiedad, lo que revela un resultado inesperado en la búsqueda de antidepresivos de acción rápida.

Palabras clave: Reserpina; pregabalina; depresión; ansiedad; modelo animal.

## **ABSTRACT**

Depression can become a life-threatening condition and for its study an animal model has been sought using a drug with potential antidepressant effect, pregabalin, which will be compared with fluoxetine, exploring a GABA analogue in the context of depression. Objective: to evaluate the acute dose effect of pregabalin in an animal model of reserpine-induced depression. Methods: rats organized into 4 groups according to their intended drug regimen: control (C), reserpine (R), reserpine + fluoxetine (RF) and reserpine + pregabalin (RP). Group C received only saline throughout the study. Depressive and anxiety behavior were assessed by the Forced Swimming (NF) test and the Open Field (AC) test, respectively. Results: RP group as the RF have a significantly longer mobility time (seconds) than group C during the NF (RP:  $44.76 \pm 8.37$  and RF:  $65.86 \pm 34.10$  vs C:  $21.80 \pm 11.10$ ,  $p < 0.05$  for both). No significant differences were observed in immobility and ascent time in all groups ( $p > 0.05$ ). On the other hand, the RF and RP groups showed a reduction in time spent in the center of the arena compared to the control ( $p < 0.05$ ) in CA, suggesting an increase in anxiety-like behavior. Conclusion: It is evidenced that an acute dose of pregabalin had effect on depression-associated behavior in adult male Holtzman rats in swimming time in the reserpine-induced depression model, as well as may acutely exert unexpected anxiety-like behavior, revealing an unexpected outcome in the search for fast-acting antidepressants.

Keywords: reserpine; pregabalin; depression; anxiety; animal model.

## INTRODUCCIÓN

La depresión es un problema de salud mental que, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, está presente en el 5% de la población adulta a nivel mundial. Esta patología se caracteriza principalmente por la tristeza persistente, anhedonia (pérdida de interés en realizar actividades placenteras), alteración del sueño, apetito, estado energético y falta de concentración en el paciente<sup>1</sup>.

El manejo actual de la depresión enfrenta diferentes desafíos debido a la condición compleja y multifacética de este trastorno. A continuación, mencionaremos algunos: (i) el acceso al tratamiento o servicios de salud mental que puede ser limitado en países en vías de desarrollo, como el Perú, (ii) el cumplimiento del tratamiento, pues algunos pacientes tienen dificultades para seguir las recomendaciones del profesional de salud y seguir adecuadamente su tratamiento, ya sea por los efectos adversos, falta de motivación o las dificultades que la terapia representa para el paciente, y (iii) un tercer desafío es que el paciente con este trastorno puede responder de forma diferente al *core* de opciones terapéuticas, sea por causas genéticas o fisiológicas del propio paciente<sup>2,3</sup>. Por estas razones, es crítico la investigación de nuevas variantes farmacológicas para el manejo de la depresión, que puedan ser accesibles, con menos eventos adversos, de fácil cumplimiento del tratamiento y que pueda ofrecer un mecanismo molecular opcional para el control de los síntomas depresivos facilitando el manejo clínico respectivo en bases a las diferentes corrientes psicológicas existentes. El presente trabajo de investigación estudió el efecto antidepressivo de la pregabalina en un

modelo animal para la depresión, explorando el potencial efecto del sistema gabaérgico en el tratamiento de los síntomas de este trastorno de humor.

## **CAPÍTULO I**

### **1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Según la Organización Mundial de la Salud previo de la pandemia del COVID-19 en el mundo se contabilizaban más de trescientos millones de habitantes que padecían algún tipo de depresión. Basados en la tendencia de los índices epidemiológicos, es probable que esta patología pronto se convierta en un serio problema de salud pública, considerando además que es de larga duración, evolución tórpida que va lamentablemente a intensidad moderada y grave, socialmente altera la estructura del núcleo familiar así como la actividad y desarrollo laboral<sup>1</sup>. En el Perú los trabajos presentados por el Instituto Especializado de Salud Mental Honorio Delgado - Hideyo Noguchi confirman los resultados encontrados en otros países, evidenciando que hasta el 37% de nuestra población tiene la probabilidad de sufrir un trastorno mental en algún periodo de vida, y la depresión representó un 45,9% de esta subpoblación afectada<sup>4</sup>.

Aproximadamente, ochocientos mil personas en todo el mundo intentan suicidarse, y la depresión es una de las causas que está relacionado con esta acción. El grupo etario comprendido entre los 15 a 29 años tiene al suicidio como la segunda causa de mortalidad<sup>5,6</sup>. Por ello, se debe entender que el cuadro clínico de la depresión se da como un conjunto de síntomas de predominio afectivo, pero además se dan en mayor o menor grado síntomas de tipo cognitivo, volitivo y somático, lo que hace que se deba de hablar de una patología que afecta los ámbitos físicos y psíquicos, con énfasis preponderante en la esfera afectiva.

Se tienen diversos enfoques psicológicos de la depresión, los que de manera muy general se engloban en las teorías como las psicoanalíticas, las cognitivas o las

conductuales, las que serán revisadas en su momento, pero se debe de tener presente que este trastorno también tiene un fundamento a nivel bioquímico neuronal, como bien han demostrado Dean y Keshavan<sup>7</sup>, por ende los efectos de fármacos o sustancias que puedan revertir el cuadro clínico a este nivel sería de gran relevancia y para el ámbito de la salud pública permitiría la interacción rápida para intervenciones directas con el paciente permitiendo que procedimientos como la psicoterapia o similares puedan iniciarse más rápidos y a su vez ayudaría a reducir la posibilidad de suicidios por cuadros depresivos<sup>8-10</sup>.

En ese sentido, algunos estudios como los de Kia S, o los de Chong et Al<sup>11-13</sup> señalan que la pregabalina tendría un efecto antidepresivo. Este fármaco que es anticonvulsivante actúa uniéndose a la subunidad alfa-2-delta de los canales de calcio voltaje-dependientes del SNC; por lo tanto, regula a la baja el flujo de iones de calcio en las neuronas, reduciendo posteriormente que se liberen una variedad de transmisores nerviosos excitadores e inhibidores<sup>15</sup>. Las acciones farmacológicas de la pregabalina se limitan únicamente a las neuronas y si bien su vía de acción no se comprende del todo, se supone que las acciones analgésicas, anticonvulsivas y ansiolíticas de la pregabalina resultan de la disminución de las concentraciones de neurotransmisores excitadores, incluido el glutamato y la sustancia P, los cuales están elevados en los casos del dolor central<sup>14,16</sup>.

A fin de poder demostrar su efecto antidepresivo, en la literatura se han encontrado modelos experimentales preclínicos, es decir en animales, en ese sentido existen modelos estandarizados de depresión en roedores que se enfocan en el principio basado en neurotransmisores por medio de inhibidores farmacológicos, estos modelos usan fármacos como la reserpina que genera un símil conductual al cuadro

depresivo, evidenciado por ejemplo una reducción en la actividad motora la cual puede ser medida por diversas pruebas que también están estandarizadas<sup>17</sup>.

A la fecha existe escasa evidencia directa del efecto de la pregabalina en la conducta del cuadro depresivo de mamíferos por reserpina, de aquí que surge el siguiente problema de estudio: ¿Cuál será el efecto de la pregabalina en la conducta asociada a depresión por reserpina en un modelo biológico no humano?

## **2. IDENTIFICACIÓN DEL PROBLEMA**

Iniciemos viendo la definición que se maneja de depresión, para ello debemos tener en claro la última Clasificación de Enfermedades y Problemas relacionados con la Salud (CIE-11) ,esta fue trabajada por la OMS en 2018 y entró en vigor el 1 de enero de 2022. El lo que respecta a salud mental el desarrollo de los cuatro capítulos de la CIE-11 fue coordinado por el Departamento de Salud Mental y Uso de Sustancias de la OMS. Estos capítulos incluyen trastornos mentales, trastornos de conducta y desarrollo neurológico, estelas del sueño, enfermedades del sistema nervioso y trastornos relacionados con la salud sexual. Uno de los principales cambios en el diagnóstico de la CIE-11 es evitar umbrales arbitrarios y requisitos precisos relacionados con la cantidad de síntomas y su duración. Este enfoque está más en línea con la forma en que los médicos hacen diagnósticos en la práctica habitual.

Así, para la CIE 11, el trastorno depresivo se diagnostica si están presentes al menos dos de los tres síntomas fundamentales de la depresión, que se consideran estado de ánimo deprimido, pérdida de interés o de la capacidad de disfrutar de actividades que normalmente eran placenteras y disminuían la energía o aumentaban la fatiga.

Se postulan algunos síntomas accesorios que determinarán el grado de gravedad del episodio depresivo<sup>18</sup>.

Los tratamientos administrados en los pacientes depresivos tienen como objetivo de ayudar al paciente a alcanzar el estado de remisión y eventualmente, a que pueda alcanzar la funcionalidad basal de este<sup>3</sup>. Las opciones terapéuticas incluyen la farmacoterapia, la psicoterapia enfocada en los síntomas depresivos, la combinación de ambos, terapias somáticas y terapias electroconvulsivas. Sin embargo, como se ha comentado anteriormente, el tratamiento de este trastorno emocional (alcanzar el estado de remisión y evitar recaídas en el paciente) tiene por delante diversos desafíos en la salud pública.

En la farmacoterapia, la terapia con los inhibidores selectivos de la recaptura de la serotonina (ISRS) permanecen como los medicamentos *gold-standard* para el tratamiento de la depresión. Sin embargo, esta clase de medicamentos presentan importantes desventajas en la práctica clínica que pueden motivar al paciente a discontinuar el tratamiento, como la disfunción sexual, aumento de peso, insomnio o somnolencia, la retirada o síndrome de discontinuación, diversas interacciones medicamentosas, y la respuesta variable que pueden tener los pacientes a estos medicamentos<sup>19,20</sup>.

Las otras opciones farmacológicas presentan desafíos similares<sup>21</sup>. Por ello, la investigación de nuevas opciones terapéuticas, de acción rápida, por ejemplo, se torna crítico para la salud pública, en especial en países en vía de desarrollo donde el acceso a estos tratamiento o servicios de salud mental pueden ser restringido o inexistente.

### 3. JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA DEL PROBLEMA

Los trastornos mentales más comunes como la ansiedad y la depresión son epidemiológicamente notorios en el Perú, y algunos estudios epidemiológicos conducidos por el Instituto Especializado de Salud Mental Honorio Delgado - Hideyo Noguchi confirman estas cifras que bordean índices de otros países<sup>4</sup>. Así, la búsqueda de opciones terapéuticas se torna una prioridad, teniendo en consideración la complejidad y multicausalidad del cuadro, se deben evaluar otras opciones farmacológicas para el tratamiento de sus síntomas.

Se debe tener en claro que la relación entre la ansiedad y la depresión no es sencilla por el contrario es bastante compleja teniendo varias aristas en común. A pesar de que son trastornos diferentes, presentan varias características comunes y a menudo conviven en el mismo paciente. Existen algunas maneras en que la ansiedad y la depresión están relacionadas y ello se evidencia por la superposición de síntomas, comorbilidades comunes, factores de riesgo compartidos, mantenimiento mutuo o tratamiento similar<sup>22</sup>.

Desde un punto de vista terapéutico, la propuesta del uso de la pregabalina como un agente modulador rápido del humor depresivo resalta una estrategia terapéutica ampliamente utilizada: reutilización de fármacos (del inglés, *drug repurposing*). El éxito de la pregabalina en patologías como fibromialgia, encefalomiелitis miálgica, así como en el control de alteraciones de humor asociadas a estos síndromes de fatiga crónica brinda a este medicamento soporte científico para transformarse en una opción de manejo no convencional de los cuadros depresivos. Finalmente, situar al Perú en el escenario internacional del estudio de procesos fisiopatológicos y de búsqueda de alternativas medicamentosas de la depresión abre oportunidad

para que la investigación en neurociencias pueda ser nuevamente reconsiderada en otros estudios nacionales<sup>23,24</sup>

#### **4. LIMITACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN**

Las principales limitaciones de esta investigación son:

- Los modelos animales de la depresión, si bien son ampliamente aceptados para el estudio de nuevas drogas para este trastorno, no pueden mimetizar completamente todo el complejo panorama de la depresión que ocurre en los humanos<sup>25</sup>.

- La reserpina es un fármaco que participa en diversos mecanismos moleculares, no solo con aquellos relacionados con la neurobiología de la depresión y se ha reportado falta de efecto depresor en ensayos en humanos <sup>26,27</sup>

#### **5. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

##### **5.1. OBJETIVO GENERAL**

**5.1.1.** Conocer el efecto de la dosis aguda de la pregabalina en la conducta asociada a la depresión en ratas adultas machos Holtzman en un modelo de depresión inducido por reserpina.

##### **5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

**5.2.1** Identificar el efecto de la dosis aguda de pregabalina en la actividad locomotora en ratas adultas machos Holtzman en un modelo de depresión inducido por reserpina.

**5.2.2** Identificar el efecto de la dosis aguda de pregabalina en la conducta tipo depresiva que se asocia con cuadro de ansiedad en ratas adultas machos Holtzman en un modelo de depresión inducido por reserpina

## **CAPÍTULO II:**

### **MARCO TEORICO**

#### **6. ASPECTOS CONCEPTUALES PERTINENTES**

##### **TEORIAS PSICOLOGICAS DE LA DEPRESION**

###### **Teorías conductuales:**

Se concentran en el concepto original de Skinner. Este autor argumentó que la depresión se caracteriza por una disminución generalizada de la frecuencia de las acciones. Sin embargo, según Ferster, la depresión se caracteriza por un exceso de conductas de evitación de escape frente a estímulos aversivos y una reducida frecuencia de conductas reforzadas positivamente que permiten controlar el medio. En el corto plazo, la conducta depresiva se dará al presentarse un refuerzo social positivo por parte de los individuos del medio donde se desarrolla el paciente. Mientras que en el largo plazo este cuadro de depresión se convierte en aversivo lo que ocasionará que sea evitado por su entorno<sup>28</sup>.

Se debe destacar que las explicaciones funcionales de la depresión y la activación conductual surgieron principalmente de los trabajos de Ferster y Lewinsohn. La teoría de Ferster sostiene que las conductas depresivas implican una disminución en las conductas adaptativas al contexto y un aumento en comportamientos de evitación y escape. Propone un enfoque dinámico para abordar la depresión, centrándose en cambiar la función de evitación de contextos que ofrecen reforzadores, para que los individuos se involucren en actividades con consecuencias positivas.

Lewinsohn, por otro lado, destaca la importancia del refuerzo poco contingente del entorno en el desarrollo de la conducta depresiva. Propone que las personas

deprimidas son menos hábiles socialmente, lo que contribuye al problema, y aboga por intervenir en la evitación social como parte central del tratamiento. Aunque inicialmente las explicaciones eran predominantemente conductuales, Lewinsohn incorporó elementos cognitivos en respuesta a críticas. Esto dio lugar a intervenciones cognitivo-conductuales como la afrontación de la depresión y la terapia cognitiva<sup>29</sup>.

### **Teorías cognitivas:**

El concepto de "depresión" se considera un constructo hipotético que requiere ser operacionalizado para su comprensión, centrándose en una perspectiva analítico-conductual. Se debe de realizar una evaluación funcional personalizada para entender las variables que controlan el comportamiento clínicamente relevante y determinar intervenciones específicas. Por lo tanto, se deben investigar las posibles explicaciones basadas en principios conductuales sobre el origen y mantenimiento del comportamiento depresivo, considerando la extinción operante de comportamientos no deprimidos y la influencia del castigo en la depresión. En cuanto a la extinción operante, se debe tener en cuenta el modelo conductual de Ferster, que sugiere que la depresión surge cuando se pierden fuentes estables de reforzamiento positivo y se emiten respuestas de evitación para reducir la estimulación aversiva. Otro aspecto en consideración es la influencia del castigo en la depresión, considerando que eventos aversivos pueden actuar como castigo para comportamientos saludables, incluso en ausencia de eventos traumáticos. La Teoría de la Indefensión Aprendida, mencionada anteriormente, se menciona como una perspectiva que comparte similitudes con esta idea, sugiriendo que la falta de control en situaciones de incontrolabilidad puede llevar a la generalización de la

indefensión. El mantenimiento de la conducta depresiva se puede estar dadas desde la perspectiva del reforzamiento positivo y negativo. Señalándose que las conductas depresivas pueden mantenerse por atención, cuidados o ganancias secundarias, así como por la eliminación de responsabilidades mediante el reforzamiento negativo social<sup>30</sup>.

Visto así tendremos que existen procesos cognitivos que tendrían un rol preponderante en el principio del desarrollo de los cuadros depresivos.<sup>31</sup>

### **La teoría cognitiva de Beck:**

Desarrollada por Aaron T. Beck, se constituye en uno de los sustentos que más ha influido en la psicología clínica, especialmente en cuanto a la depresión. Esta teoría postula que los pensamientos y las interpretaciones cognitivas desempeñan un papel fundamental en el progreso y mantenimiento de la depresión. Dentro de sus principales conceptos se encuentran: la triada cognitiva (las personas deprimidas tienen tendencia a experimentar pensamientos negativos automáticos en tres áreas fundamentales: ellos mismos, el mundo y el futuro), las distorsiones cognitivas (patrones de pensamiento erróneos o distorsiones cognitivas), los esquemas cognitivos (estructuras mentales arraigadas que guían la interpretación de la información), y los pensamientos automáticos (son de tipo negativo, rápidos y de acuerdo con el Modelo de Beck, los pensamientos negativos automáticos, distorsiones cognitivas y esquemas desadaptativos interactúan con los síntomas depresivos y eventos estresantes, con el propósito de mantener la depresión a lo largo del tiempo.

### **Teoría de la Disfunción Cognitiva Emocional de Ingram:**

Esta teoría sostiene que la depresión surge de la interacción entre sistemas

cognitivos y emocionales. Se sugiere que los individuos afectados experimentan dificultades para procesar la información emocional de manera efectiva, lo cual favorece que se dé la sintomatología depresiva.

### **Teoría de la Vulnerabilidad Cognitiva de Alloy y Abramson:**

Esta teoría propone que ciertos estilos cognitivos, tales como la tendencia a realizar reflexiones negativas acerca de uno mismo o del mundo y el futuro, vuelven más vulnerable para la depresión al individuo, interactuando con factores de estrés para desencadenar cuadros de depresión.

### **Teoría de la Regulación Emocional de Gross:**

Esta teoría se centra en la influencia de las técnicas de regulación emocional en la depresión, sugiriendo que las personas que experimentan depresión puedan experimentar dificultades para regular sus emociones, lo que conlleva a la persistencia de los síntomas depresivos.

### **Teoría de la Sensibilización del Estrés de Hammen:**

En esta teoría se plantea que la repetición de eventos estresantes conllevaría a un individuo a otros eventos estresantes con lo que se aumenta el riesgo de depresión. Sugiriendo además que las estrategias mentales negativas pueden regular la sensibilidad al estrés y la vulnerabilidad a la depresión<sup>32-36</sup>.

### **Teoría de la indefensión aprendida:**

Debido a sus implicaciones en los procesos personales y sociales actuales, la indefensión aprendida, conceptualizada por Seligman y Maier en 1967, sigue siendo un tema que requiere un mayor estudio. La indefensión aprendida, que se refiere a la falta de respuesta ante estímulos aversivos percibidos como incontrolables, se ha relacionado con fenómenos como la depresión y la ansiedad.

La respuesta limitada observada en personas con depresión, trastornos de ansiedad y estrés postraumático se debe a la indefensión aprendida y la desesperanza aprendida, que implica una expectativa negativa del control futuro. A pesar de su relevancia, la indefensión aprendida parece ser subestimada en relación con su impacto en el desarrollo de ciertas patologías y fenómenos psicosociales. La interpretación de la Indefensión aprendida en el ser humano puede variar entre individuos, y diversos términos asociados, como el estilo de afrontamiento, el locus de control, las creencias irracionales y el pesimismo, se entrelazan en el estudio de psicopatologías y fenómenos sociales, lo que podría limitar la comprensión completa de sus implicaciones en el desarrollo de la psicopatología y en problemáticas psicosociales<sup>37</sup>.

Así mismo tenemos que la teoría de la indefensión aprendida se ha utilizado en numerosos estudios para explorar la relación entre la ansiedad y la depresión, por ello debemos de tener en cuenta que las emociones como la ansiedad y la depresión son estados emocionales que pueden ser interpretados como respuestas adaptativas a diversas situaciones o representaciones percibidas como peligrosas (en el caso de la ansiedad) o como pérdida y daño (en el caso de la depresión). Estas respuestas incluyen factores cognitivos, como la tensión en la ansiedad y la desesperanza en la tristeza, o fisiológicos, como el aumento de la frecuencia cardíaca en la ansiedad y el cansancio en la tristeza, y motores, como la agitación o el enlentecimiento de los movimientos Tanto la ansiedad como la depresión han sido objeto de atención debido a sus altas tasas de prevalencia a nivel mundial observándose una alta comorbilidad entre ambos trastornos. Los estudios que exploran la relación y diferenciación entre la ansiedad o la depresión se centran en la afectividad o las

cogniciones que caracterizan estas emociones. Cognitivamente la teoría reformulada de la indefensión y la teoría de indefensión-desesperanza de la ansiedad y la depresión sugieren la existencia de un estilo atribucional estable característico de las personas con ansiedad y/o depresión. Este estilo atribucional negativo o tendencia relativamente estable a explicar los resultados negativos mediante causas internas, estables y globales se ha asociado tanto con el desarrollo de sintomatología depresiva, como con diferentes índices de peor salud física y se caracteriza por la tendencia a realizar atribuciones internas, estables y globales ante sucesos negativos, mientras que los eventos positivos se atribuyen a factores externos, inestables y específicos. Este modelo sugiere que la indefensión inicial puede dar lugar a síntomas de ansiedad, evolucionando hacia la depresión a medida que aumenta la certeza de esos sentimientos de indefensión y la anticipación de eventos negativos futuros. La indefensión se presenta tanto en la depresión como en la ansiedad, pero con la distinción de que la ansiedad surge cuando hay incertidumbre sobre la expectativa de indefensión futura, mientras que la depresión se desarrolla cuando esta expectativa se vuelve cierta, dando lugar a la desesperanza. Así mismo se propone que las experiencias de indefensión a lo largo del tiempo aumentan la posibilidad de que una persona desarrolle desesperanza y, por lo tanto, depresión<sup>38</sup>.

### **Teorías psicoanalíticas:**

Al realizar las revisiones del caso se encontró que un enfoque propone las ideas de que la depresión neurótica es una disfunción del yo, distinta de las psicosis y neurosis clásicas. A diferencia de los psicóticos, los individuos neuróticos deprimidos mantienen su yo, aunque lo posicionen en una actitud distante e

indiferente hacia el entorno. A pesar de su malestar interno, conservan la capacidad de comunicarse y expresarse, manteniendo un lenguaje común incluso cuando afirman que la vida carece de sentido. Desde esta perspectiva psicodinámica, la depresión neurótica incluye la distimia, así como la depresión mayor no psicótica y se origina en un conflicto inconsciente relacionado con el narcisismo exacerbado del ideal del yo. Los desencadenantes de la depresión, como desilusiones amorosas o fracasos profesionales, actúan como heridas narcisísticas que afectan una imagen idealizada del yo sin un respaldo real o simbólico. Los síntomas de la depresión neurótica reflejan una inhibición de la vitalidad, manifestándose en la parálisis del pensamiento, fatiga, disminución del ímpetu psicomotor y pérdida de relaciones afectivas, revelando un vacío interior asociado con la pérdida de la tensión pulsional. Según esta perspectiva, la depresión neurótica surge de la fragilidad del ideal del yo, causada por la sobrecompensación defensiva de la represión del desprecio hacia el progenitor del mismo sexo durante la infancia. La depresión implica una pérdida de autoestima y un sentimiento de desvalorización personal debido a la desnarcisización del ideal del yo. En el caso de las mujeres deprimidas, la relación negativa con la madre influye en la constitución del ideal del yo, mientras que, en los hombres, la debilidad psicológica del padre contribuye a la depresión, alimentando una nostalgia por la falta de una figura paterna consistente. Se destaca la importancia de la fijación oral en el paciente deprimido, que conduce a una regresión en un intento de llenar el vacío causado por el colapso del ideal del yo. La depresión neurótica implica un duelo no superado de la unidad madre-hijo, actuando como un foco depresógeno que establece una causalidad circular entre un trauma latente y los eventos desencadenantes actuales de la depresión<sup>39</sup>.

Estas teorías son una de las primeras en intentar dar una explicación a la depresión. Dentro de sus estudiosos tenemos a Karl Abraham, quién encontró la relación entre depresión y obsesión, así mismo observó que la depresión está asociada al sentimiento doloroso por cuestiones afectivas y que muchos casos de pacientes deprimidos calmaban el sentimiento de tristeza recurriendo a la comida o al licor para calmar la sensación que los agobiaba. Este autor describió a la depresión como una exacerbación constitucional y heredada del erotismo oral, dicho de otra manera, sería una tendencia aumentada a buscar placer por una satisfacción oral y cuando en su vida adulta, por ejemplo, se presenta alguna frustración busca destruir el objeto incorporándolo con lo que la cólera se dirige hacia el propio yo<sup>40</sup>.

Posteriormente teorías psicodinámicas mantienen la idea propuesta postulando la pérdida del objeto amado como factor clave de la depresión, siendo la diferencia que para ellos la ira no se interioriza, se tendrá en cuenta que las pérdidas tempranas han hecho que la autoestima dependa de la aprobación y el afecto de lo demás, esto haría que evidencien incapacidad para superar el fracaso cuando no son aceptados, con poca o nula tolerancia a la crítica o abandono, todo ello genera adultos que desarrollan depresión al experimentar una pérdida<sup>40</sup>.

### **Teorías Genética y bioquímicas de la depresión:**

Los familiares de personas con trastorno depresivo mayor, como padres, hijos y hermanos, tienen aproximadamente tres veces más probabilidades de desarrollar depresión en comparación con la población general, según estudios familiares más recientes. Aunque las cifras pueden variar según los estudios, la idea general es que las personas que tienen relaciones cercanas tienen un mayor riesgo de experimentar depresión. A pesar de ello los estudios no evidencian de que manera los factores

genéticos o ambientales favorecen la posibilidad de tener cuadro depresivo; cabe resaltar que en el caso de gemelos el factor genético si ha jugado un rol preponderante para desarrollo de esta patología. El rol de la herencia en la depresión mayor varía entre el 31% al 42 % pudiendo ser más alta en algunos subtipos. En cambio, se tiene que para trastornos como la esquizofrenia y el trastorno bipolar la probabilidad de transmitir es del 80 %. En los casos de gemelos, la mayoría de la depresión se explica fundamentalmente por factores genéticos, con poca influencia del entorno. En estos estudios, la heredabilidad fue del 33%, lo que es comparable a muchos parámetros biomédicos comunes. Se ha propuesto la interacción entre genes y ambiente en la etiología de la depresión mayor, a pesar de que la evidencia no es grande, se propone que los factores genéticos afectan parcialmente el riesgo total y también influyen en la sensibilidad a los efectos depresogénicos del ambiente adverso. A pesar de los avances en la identificación de la localización genética de la vulnerabilidad para la depresión mayor, los resultados han sido inconsistentes. Los trastornos depresivos complejos pueden involucrar a numerosos genes con interacciones complejas con factores ambientales.

Las bases bioquímicas de la depresión se centran en los sistemas monoaminérgicos, especialmente en el denominado sistema serotoninérgico. Diversos trabajos han evidenciado que las personas con depresión tienen receptores y transportadores de serotonina alterados. El rol de otros sistemas de neurotransmisión, como el noradrenérgico, colinérgico y dopaminérgico, también se han evaluado. En lo relativo a las variaciones endocrinas, se pueden observar cambios dentro del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, teniendo que las personas con cuadro depresivo tienen un descenso la secreción de cortisol. De tal forma que uno de los

planteamientos de génesis de depresión estaría dado por cambios en los receptores de glucocorticoides, lo que favorece a los síntomas depresivos. En el eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo, se han encontrado anomalías en la secreción de hormona tiroidea y elevados niveles de anticuerpos tiroideos en algunos pacientes depresivos. Así mismo se ha informado alteración de hormona de crecimiento y del sistema inmune con altos niveles de citoquinas proinflamatorias.

Los estudios sobre alteraciones anatómicas y fisiológicas sugieren la participación de áreas cerebrales como el sistema límbico, los circuitos de recompensa, el hipotálamo y la corteza temporal anterior en la fisiopatología de la depresión. Sin embargo, muchas de estas alteraciones se consideran epifenómenos, y se ha avanzado hacia un modelo integrado de la depresión que involucra predisposición genética y eventos vitales estresantes. En resumen, la depresión se comprende como una enfermedad compleja que afecta diversos sistemas, con la interacción de factores genéticos y ambientales desempeñando un papel fundamental en su desarrollo y curso clínico<sup>41</sup>.

A nivel estructural, se han podido identificar variaciones en el tamaño de varias estructuras encefálicas, como: el hipocampo, la amígdala y la corteza prefrontal, así mismo se han reportado variaciones metabólicas y en el tamaño de neuronas, así como en el número de glías. Es conocido el rol de las monoaminas en los trastornos del ánimo y las actuales investigaciones se centran en las vías moleculares donde estos neurotransmisores participan, como en el rol de sus transportadores y polimorfismos. Sin embargo, han surgido otros actores a nivel bioquímico tales como el ácido-amino- $\gamma$ -butírico y el glutamato y su rol en la citotoxicidad neuronal<sup>42</sup>.

De manera similar está cobrando interés la vulnerabilidad genética y el estrés temprano como responsables del origen de la depresión. Así mismo existiría un rol aparente entre los cuadros inflamatorios y la depresión toda vez que se ha encontrado efectos potenciales depresivos de sustancias como el interferón- $\alpha$ . Esto conllevaría a asociar citoquinas en pacientes con cuadros de depresión. Siendo así, la génesis de la depresión no está clara, pero lo que sí se ha establecido es que son alteraciones a nivel de la bioquímica cerebral sin tener definido aún un circuito específico, siendo probablemente que sea un desequilibrio a nivel de uno o más neurotransmisores; la razón de este desbalance puede ser variada y actualmente para su investigación se utilizan las neuroimágenes, reportes en cadáveres así como modelos en animales que ubican regiones preponderantes para la fisiopatología de este trastorno psiquiátrico<sup>42</sup>.

De manera paralela se han podido identificar diversos estímulos que responden a situaciones de estrés o factores inmunológicos, así como las vías de sinapsis y la plasticidad neuronal que participan en el origen de los cuadros depresivos, estos cuadros de depresión deben de tener un sustento bioquímico el que es soportado por neurotransmisores y receptores a nivel de membranas sinápticas o neuronales<sup>43</sup>.

## **ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS NO FARMACOLÓGICAS EN DEPRESIÓN**

### **Terapia cognitivo-conductual**

La teoría TCC, o más bien Terapia Cognitivo Conductual, se basa en la teoría de Beck que se centra en identificar y modificar pensamientos y esquemas negativos del paciente. Con la propuesta de Beck se pretende ayudar a los pacientes a

identificar, cuestionar y cambiar creencias irracionales y pensamientos automáticos sobre sí mismos, su entorno y su futuro que sustentan la depresión. Además, se les enseña cómo sustituir estos pensamientos pesimistas por otros más razonables mediante la participación en actividades placenteras que contrarresten los sentimientos de desesperanza e inactividad. Para esto se debe tener en cuenta los pensamientos automáticos negativos que los pacientes tienen sobre sí mismos, las personas que los rodean y lo que sucederá. Este pensamiento es siempre automático y exageradamente negativo, por lo que conduce o exacerba el síndrome depresivo. Otro factor a tener en cuenta son las “Distorsiones Cognitivas” que influyen en la percepción de la realidad además de reforzar los pensamientos automáticos negativos. El siguiente aspecto a considerar incluye las “creencias fundamentales” que interpretan las experiencias y, por lo general, están profundamente arraigadas, lo que hace que sea difícil cambiarlas, lo que influye en cómo un individuo responde emocionalmente a los eventos. Para lograr lo propuesto tiene que haber una relación terapéutica colaborativa durante el proceso de tratamiento que permita a los pacientes y al terapeuta trabajar juntos para identificar y confrontar los pensamientos que mantienen la depresión y que conducen a cambiar los patrones de pensamiento depresivos a otros normales<sup>44,45</sup>.

### **Terapia Interpersonal**

Esto es lo que está haciendo Klerman y sus colegas en términos de manejo terapéutico donde ellos creen que problemas interpersonales son elementos clave en el comienzo, así como la propagación de la enfermedad depresiva. Estas áreas se consideran muy importantes como objetivos para la intervención terapéutica. En el manejo, se trabajará con el paciente para identificar y abordar los problemas

interpersonales específicos que contribuyen a la depresión, con la finalidad de mejorar el tipo de las relaciones y reducir los síntomas depresivos. En esta forma, emplea símbolos familiares o metáforas para describir estos conceptos. El trabajo de Hayes propone que esta terapia centra su atención en promocionar la aceptación del malestar cognitivo y emocional, en lugar de evitarlos o tratarlos, para ello utiliza técnicas tales como la difusión cognitiva, que logra que los pacientes separen de sus pensamientos los problemas y emociones a fin disminuir su efecto sobre el bienestar emocional del individuo. Así mismo busca ayudar a los pacientes a encontrar el equilibrio entre sus valores personales y comprometerse con ellos, motivándose para la toma de decisiones basadas en valores incluso cuando están lidiando con dificultades emocionales<sup>46</sup>

### **Terapia de Aceptación y Compromiso**

El trabajo de Hayes plantea que esta terapia centra su atención en la aceptación del malestar cognitivo y emocional, en lugar de evitarlos o tratarlos, para ello utiliza técnicas como la difusión cognitiva, que permite a los pacientes separarse de sus pensamientos problemáticos y emociones a fin disminuir su efecto sobre el bienestar emocional del individuo. Así mismo busca ayudar a los pacientes a encontrar el equilibrio entre sus valores personales e involucrarse con ellos, lo que motivara a los pacientes a tomar decisiones basadas en valores incluso cuando están luchando con dificultades emocionales de tal manera que logren vivir de forma significativa a pesar del cuadro depresivo, teniendo la conciencia del momento presente y la acción comprometida<sup>47</sup>.

### **Terapia Familiar**

Este enfoque genera un tratamiento integral que aborda los síntomas individuales, así como las alteraciones de la familia que contribuyen a la patología depresiva; su manejo supone ventajas y se soporta en la evidencia científica que muestra la reducción de los síntomas, la mejora de la dinámica familiar y la prevención de recaídas. Se debe tener en cuenta que la terapia familiar fue más efectiva que no recibir tratamiento, pero aún falta estudiarla más para proponer su superioridad o igualdad con otras terapias<sup>48</sup>.

### **Terapia de Estimulación Magnética Transcraneal**

Esta terapia es de tipo no invasiva y utiliza pulsos magnéticos que se enfocan hacia las áreas específicas del cerebro asociadas con cuadros depresivos como son la corteza cerebral prefrontal dorsolateral. Estos pulsos magnéticos modularían la actividad neuronal y con ello mejorarían la sintomatología depresiva. Dentro los supuestos teóricos de sus acciones se proponen que estos pulsos magnéticos modularían la neuroplasticidad cerebral. Dado que es una técnica segura y bien tolerada, se convierte en una opción valiosa para los pacientes que no responden a otros enfoques de tratamiento<sup>49</sup>

### **Mindfulness y Meditación**

El mindfulness vendría ser la atención consciente al momento presente, sin evaluar los pensamientos, los sentimientos o las sensaciones que aparecen. La meditación usando esta técnica pone atención plena a la respiración, al cuerpo o a los sentidos. Se sustenta en base a su uso para poder manejar la depresión donde la mejora se da por reducir el estrés, mejora el control de las emociones, produciría modificaciones estructurales y funcionales en el cerebro, con ello se disminuirían los síntomas

depresivos. Aparentemente su práctica continua puede ser un medio para el manejo de cuadros de depresión con mejora de la calidad de vida<sup>50</sup>.

### **Ejercicio Físico**

Se tiene sustento de que el ejercicio físico ayuda a manejar la depresión a través de sus efectos neurobiológicos, la reducción del estrés y la ansiedad, la mejora del sueño, el aumento de la autoestima y la autoeficacia y el funcionamiento cognitivo es la base para el mismo. La evidencia muestra además sus beneficios para el bienestar emocional y la calidad de vida. Los reportes evidencian que el ejercicio físico se asociaba con una reducción significativa de los síntomas depresivos, y que estos efectos eran consistentes independientemente de la duración, la intensidad o el tipo de ejercicio<sup>51</sup>

### **Terapia Electroconvulsiva**

El fundamento de la Terapia Electroconvulsiva para el manejo de la depresión se fundamenta en su alta eficacia clínica, su rápida respuesta en comparación con otros tratamientos, su seguridad y tolerabilidad cuando se administra adecuadamente, y sus posibles mecanismos de acción en la modulación de la actividad neuronal y la neuroplasticidad. A pesar de que persiste como una opción controvertida y frecuentemente reservada para casos severos y resistentes al tratamiento, la Terapia Electroconvulsiva puede ser una herramienta valiosa para el manejo de la depresión en determinados contextos clínicos<sup>52</sup>

### **Acupuntura**

La acupuntura se fundamenta en su capacidad para modular el sistema nervioso central, regular el equilibrio energético, influir en la neuroquímica cerebral, reducir el estrés y la ansiedad, y producir efectos terapéuticos en diversos trastornos

mentales. A pesar de que la evidencia es variable, algunos estudios sugieren que la acupuntura puede ser una opción terapéutica efectiva y complementaria para algunas personas con depresión, se debe de considerar que la evidencia es variable y no concluyente <sup>53</sup>

## **ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS FARMACOLÓGICAS EN DEPRESIÓN**

De manear general se tiene que los fármacos antidepresivos regulan los neurotransmisores cerebrales buscando devolver el equilibrio químico cerebral, se tiene los siguientes mecanismos de acción:

- 1.-Inhibidores de la recaptación de serotonina (ejemplo: fluoxetina, la sertralina y la paroxetina).
- 2.- Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ejemplo: venlafaxina y la duloxetina).
- 3.- Inhibidores de la monoaminoxidasa (ejemplo: fenelzina y la tranilcipromina).
- 4.- Antidepresivos tricíclicos (ejemplo: amitriptilina y la nortriptilina).
- 5.- Antagonistas de los receptores NMDA (ejemplo : ketamina)<sup>54</sup>

Se tiene que la adherencia al tratamiento con antidepresivos es baja debido a varios aspectos donde se combinan por ejemplo los factores relacionados con el paciente, los factores relacionados a los medicamentos y los factores asociados al sistema de salud del país. En lo que respecta a los factores relacionados con el paciente se tiene que destacar los efectos secundarios, la falta de percepción de la necesidad, la mejora de los síntomas que ocasiona abandono prematuro, el estigma social que causa su uso, la gran desinformación que existe y las creencias erróneas; en lo que respecta a los factores relacionados con los medicamentos tenemos el inicio tardío

de la eficacia y la complejidad del régimen de medicación por último están los factores relacionados con el sistema de salud donde se tiene los problemas de acceso a la atención médica, la relación médico-paciente, la falta de educación y el escaso asesoramiento al paciente<sup>55,56</sup>

## **FÁRMACOS USADOS EN EL PRESENTE ESTUDIO**

### **Fluoxetina**

La fluoxetina es un antidepresivo de la clase de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, que se emplea principalmente en el tratamiento de la depresión, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno disfórico premenstrual y otros trastornos psiquiátricos. Tenemos que actúa principalmente aumentando los niveles de serotonina en el cerebro. La serotonina es un neurotransmisor que desempeña un papel crucial en la regulación del estado de ánimo, el sueño, el apetito y otros procesos psicológicos. Se sostiene que la inhibición selectiva de la recaptación de serotonina por parte de fluoxetina aumenta la disponibilidad de serotonina en las sinapsis neuronales, lo cual mejora la transmisión de señales y alivia los síntomas de la depresión y otros trastornos relacionados con la serotonina.

El efecto de la fluoxetina se da por el bloqueo selectivo de la recaptación de serotonina a nivel de las uniones sinápticas con ello aumenta la concentración de serotonina a este nivel sináptico, estando disponible para la transmisión del impulso nervioso. El aumento de serotonina a nivel cerebral ha demostrado mejoría en el estado de ánimo con reducción de la ansiedad, alivio de la sintomatología obsesivo-compulsivos, logra controlar el apetito y puede alterar de manera positiva o negativa el sueño. Dentro de sus efectos secundarios se tiene que puede ocasionar náuseas,

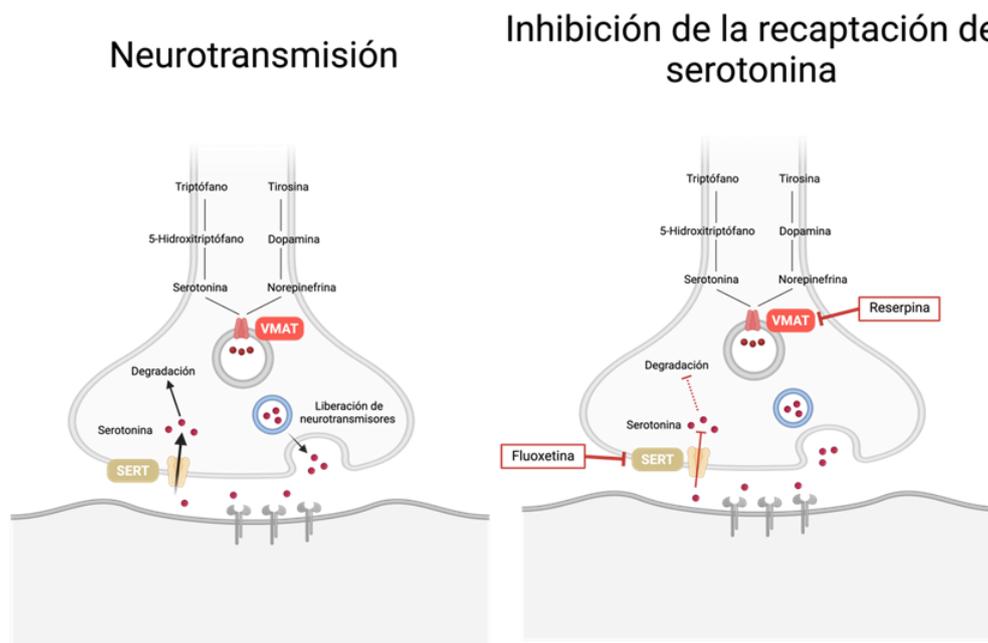
insomnio, somnolencia, nerviosismo, pérdida de apetito, disfunción sexual, sudoración excesiva y temblores. Otros efectos secundarios menos comunes pueden incluir aumento de peso, sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa, mareos, dolor de cabeza y cambios en la presión arterial.

La fluoxetina también puede aumentar el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en algunas personas, especialmente al inicio del tratamiento o durante cambios en la dosis. En relación a los efectos secundarios, se pueden presentar náuseas, insomnio, somnolencia, nerviosismo, pérdida de apetito, disfunción sexual, sudoración excesiva y temblores.

Dentro de los efectos adversos menos frecuentes se incluye el aumento de peso, la sequedad de boca, el estreñimiento, la visión borrosa, los mareos, cefalea y cambios en la presión arterial. Se debe tener presente que este fármaco podría aumentar el riesgo de pensamientos o conductas suicidas en algunos pacientes sobre todo al inicio del tratamiento o al modificar la dosis. En lo que respecta a su farmacocinética se tiene que presentar una absorción oral eficiente lo que le lleva a lograr concentraciones plasmáticas máximas dentro de las primeras 6 a 8 horas. Tiene metabolización hepática mediante el sistema enzimático del citocromo P450 dando lugar a metabolitos activos como la norfluoxetina. Su excreción es fundamentalmente renal de estos metabolitos activos y mínimamente fecal<sup>57</sup>.

La fluoxetina conocida comercialmente como Prozac dentro de las dificultades que presenta debemos de tener en claro es que la puede tardar varias semanas en mostrar efectos terapéuticos, lo cual podría desanimar a los pacientes y llevar a la discontinuación temprana del tratamiento. Las otras dificultades que presenta están en relación a sus efectos colaterales, así tenemos los problemas gastrointestinales

(náuseas, diarrea, pérdida de apetito), los problemas del sistema nervioso central (insomnio, ansiedad, nerviosismo, mareos), los problemas a nivel sexual (disminución de la libido, retraso en la eyaculación, anorgasmia), además pueden presentar sudoración excesiva, sequedad bucal, fatiga. A esto se suma los mismos factores de los otros antidepresivos que disminuyen la adherencia al tratamiento<sup>58,59</sup>.



**Figura 1:** adaptada de Belmaker R. H., Galila A. Major Depressive Disorder, 2008, N Engl J Med

### La pregabalina

Este fármaco es un análogo del ácido gamma-aminobutírico (GABA), el cual es un neurotransmisor que logra inhibir el sistema nervioso central (SNC). A pesar de ser similar al GABA, este fármaco no se conecta al receptor ni tiene la capacidad de provocar acciones gabaérgicas. No produce metabolitos con características agonistas de GABA o efectos gabaérgicos. La capacidad de unirse a la fracción de la subunidad proteica alfa-2-delta de los canales de calcio dependientes de voltaje

es la base de su mecanismo de acción. Parece que su afinidad con la subunidad alfa-2-delta es mayor que la de la gabapentina en el SNC<sup>15</sup>.

La pregabalina logra el efecto analgésico, que está ligado a su unión con estas subunidades, por las que se da la modulación de la entrada del ion calcio y con ello se produce la disminución de la liberación de neurotransmisores excitadores como glutamato, noradrenalina y sustancia P, esto ocasionara la disminución de la excitación neuronal patológica en distintos niveles del sistema nervioso y que están en relación con patologías como la ansiedad, el dolor neuropático o la epilepsia.<sup>15,60</sup>

En modelos animales para evaluar el dolor, la pregabalina ha demostrado ser eficaz con dosis reducidas a la mitad o cuarta parte que la gabapentina con lo que obtiene un perfil antialodínico que supera un antidepresivo como la amitriptilina o a la morfina. En el caso de su farmacocinética se tiene que, por su rapidez de acción y su vida media prolongada, permiten mejorar el perfil de sus predecesores, los que requieren largos periodos de titulación para lograr la acción clínica esperada y en muchas veces precisan de una triple dosificación al día. La pregabalina ha sido efectiva en modelos experimentales de dolor en animales así mismo su uso en humanos con dolor neuropático ha sido favorable, estos pacientes muchas veces cursan con cuadro depresivos. Sobre su toxicidad se tiene que a dosis elevadas no evidencia toxicidad, no interfiere con otros fármacos eliminándose completamente por orina, sin dejar residuos que puedan comprometer al paciente.<sup>61</sup>

Se vienen reportando trabajos desde el 2003 que evidencian su efectividad en trastornos de ansiedad, se cuenta con soporte científico del uso de clonazepam y la pregabalina en los casos de cuadros clínicos de ansiedad que fueron evaluados

con la escala de Hamilton luego de evaluar que ambos fármacos superan al placebo (en el caso de pregabalina a 600 mg/d sí tuvo diferencia estadística a su favor). Se debe tener en cuenta que la pregabalina es el primer fármaco que la FDA aprueba para la fibromialgia, esta patología reporta que el 85% de pacientes presentan depresión y/o ansiedad<sup>62</sup>.

En lo concerniente a su farmacocinética, se tiene que pregabalina se absorbe rápidamente por vía digestiva, con una C<sub>max</sub> de 1 h tras la administración oral, consiguiendo el estado de equilibrio en 24-48 h. Dentro de las propiedades farmacocinéticas la pregabalina presenta una escasa unión a proteínas séricas (que limita la posibilidad de desplazar a otros fármacos), un metabolismo hepático despreciable y una cinética de dosificación lineal. Su biodisponibilidad es del 90%. La semivida (t<sub>1/2</sub>) es de 6,3 h. Todos estos perfiles se mantienen estables, aunque se varíen las dosis diarias y todos los estudios indican que su farmacocinética es altamente predecible y lineal, con baja variabilidad interindividual; además el perfil concentración/tiempo es el mismo si las dosis se administran dos o tres veces al día. La pregabalina no se une a las proteínas plasmáticas y no se metaboliza en el hígado, por lo que no se producen interacciones farmacológicas a estos niveles. El 98% de la pregabalina circulante se elimina inalterada por orina<sup>63</sup>.

Dentro de los procesos y acción farmacológica de la pregabalina en lo concerniente a su farmacocinética como mencionamos antes la administración oral logra una absorción rápida con concentraciones plasmáticas máximas en casi una hora. Su biodisponibilidad oral es cercana al 90% y se une moderadamente a las proteínas plasmáticas (cerca al 98%). La vida media de eliminación de se aproxima a las seis horas eliminándose por orina casi sin variación. No tiene metabolismo hepático

significativo sin interactuar con el citocromo P450, lo que disminuye la posibilidad de interacciones medicamentosas.

Dentro de sus efectos adversos la pregabalina puede ocasionar mareos, somnolencia, sequedad de boca, visión borrosa, aumento de peso, edema periférico y fatiga. En lo que concierne a sus efectos secundarios se incluyen confusión, dificultad para concentrarse, pérdida de memoria, problemas de coordinación, dolor de cabeza, estreñimiento, aumento del apetito y cambios dentro del estado de ánimo como es el caso de depresión o irritabilidad <sup>64,65</sup>.

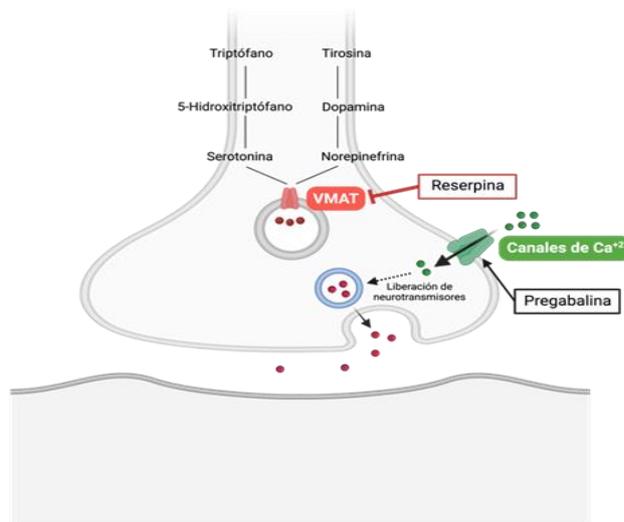
### **Sobre la Fibromialgia y Síndrome de fatiga crónica**

La Fibromialgia es una patología caracterizada por dolor musculoesquelético generalizado, sensibilidad en puntos específicos y una variedad de síntomas, tales como fatiga, trastornos del sueño y problemas cognitivos. Se debe tener en cuenta que el arsenal terapéutico es escaso siendo la pregabalina uno de los pocos fármacos que la FDA aprobó para el manejo de la fibromialgia, habiendo demostrado en ensayos clínicos su efectividad en el manejo del dolor, mejora en calidad de sueño y por ende en calidad de vida, reportándose incidentalmente disminución de los cuadros depresivos, esto como algo más que anecdótico y que consideramos debe ser evaluado.

La Encefalomielitis mialgica o Síndrome de Fatiga Crónica es una patología de descartar muchas veces, para su diagnóstico tenemos que los pacientes presentan fatiga persistente e inexplicable que no mejora con el reposo y se agudiza con la actividad física o mental, debiéndose manejar de forma multidisciplinaria, a la fecha la pregabalina no está aprobada para el Síndrome de Fatiga Crónica, no obstante, se ha empleado off label para aliviar los síntomas asociados. A pesar de la escases

de estudios la mejora del dolor ayudaría a mejorar la calidad de vida tal como se observa en los pacientes con fibromialgia<sup>67,68</sup>.

## Aumento de la actividad de canales de calcio dependientes de voltaje por pregabalina



**Figura 2:** Tomado y adaptado de Taylor CP et al *Epilepsy Res.* 2007 y Winfield, 2014<sup>66</sup>.

### La reserpina

La reserpina se obtiene de la planta *Rauwolfia serpentina*, que fue introducido en la medicina occidental en 1952 después de haber sido utilizado durante siglos en la medicina tradicional de la India. Inicialmente, se utilizó como tratamiento de primera línea para la hipertensión, demostrando eficacia incluso en casos de hipertensión refractaria. Sin embargo, su estatus ha cambiado a lo largo del tiempo. En la actualidad, la reserpina se considera un tratamiento de segunda línea para la hipertensión, pero su uso disminuyó significativamente debido a informes de depresión asociados con su administración. Los primeros informes de depresión en pacientes tratados con reserpina surgieron en la década de 1950, con complicaciones psiquiátricas como depresión, fatiga e ideación suicida observadas

en algunos pacientes hipertensos que recibieron dosis elevadas de reserpina. Estos síntomas no se observaron en pacientes que tomaban otros medicamentos antihipertensivos, y desaparecieron después de suspender la reserpina.

La reserpina también se había utilizado como tratamiento antipsicótico, mostrando cierta eficacia en casos de esquizofrenia refractaria. Sin embargo, esta aplicación no fue universalmente respaldada y su popularidad disminuyó con el tiempo. A pesar de sus beneficios en ciertos trastornos, la asociación con la aparición de síntomas depresivos limitó su uso, llevándola a ser considerada un tratamiento de segunda línea en la actualidad.

Esta observación también fundamentó el planteamiento de que los cuadros depresivos se relacionan con las monoaminas, sugiriéndose que la deficiencia de monoaminas puede estar relacionada con la depresión. La reserpina lleva a agotar las catecolaminas de manera significativa, así mismo se encontró que los inhibidores de la monoaminoxidasa, eran beneficiosos para mejorar síntomas similares a los depresivos. Esto hace que se plantee que las mejoras en la depresión estaban vinculadas al aumento de las catecolaminas. En parte debido a las observaciones clínicas de depresión después del uso de reserpina, la hipótesis de la depresión basada en monoaminas ha persistido, influyendo en los conceptos en farmacología conductual. Resumidamente, se cree que la reserpina induce depresión principalmente a través del agotamiento de catecolaminas. Este agotamiento ocurre porque la reserpina se une de manera irreversible a las catecolaminas en las vesículas de almacenamiento, como la dopamina y la norepinefrina, bloqueando así su liberación normal. La reserpina afecta la neurotransmisión adrenérgica al inhibir irreversiblemente el transportador de

monoamina-2 (VMAT-2) en las vesículas, agotando así las catecolaminas y resultando en la inhibición de la absorción de neurotransmisores en las vesículas de almacenamiento presinápticas. La degradación de las catecolaminas desde las sinapsis periféricas y centrales ocurre a través de la monoaminoxidasa intraneuronal en el citoplasma.

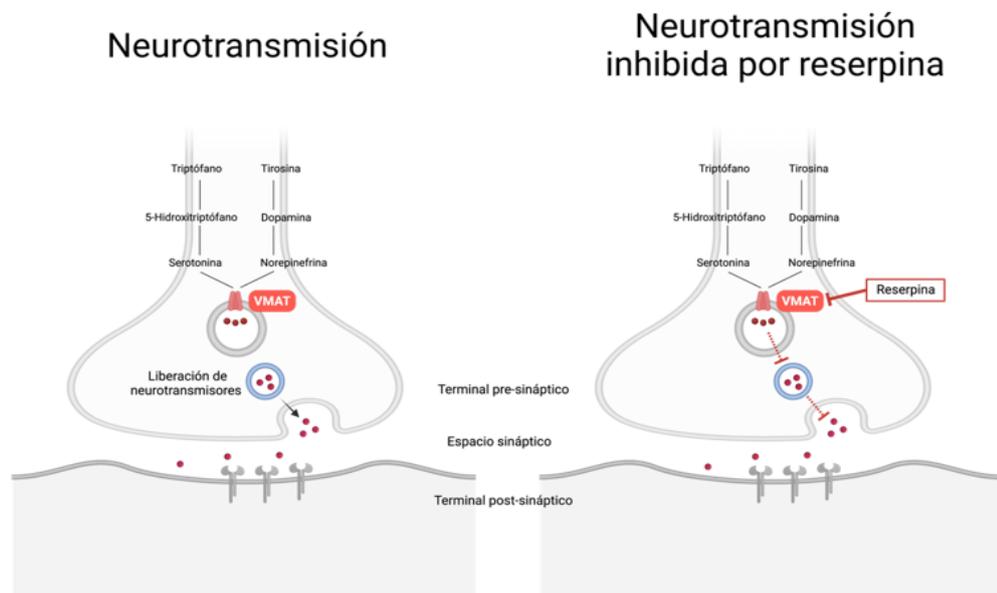
Se debe tener en cuenta que existen razones para cuestionar el supuesto efecto depresógeno de la reserpina. Se argumenta que las afirmaciones sobre la depresión inducida por reserpina se originaron a partir de observaciones realizadas por médicos que no eran psiquiatras, y cuando se evaluaron por psiquiatras experimentados, los pacientes rara vez cumplían con los criterios de diagnóstico para la depresión. Una revisión no sistemática de la literatura, considerando 61 informes de casos de 14 estudios, sugiere que la tasa de depresión después del uso de reserpina era del 66%, pero disminuyó a aproximadamente el 10% cuando se restringió a los estudios grupales revisados. Los autores concluyen que muchos casos de depresión no fueron necesariamente causados por la reserpina, y sugieren que la reticencia a ignorar la hipótesis de la monoamina de la depresión podría ser una razón para esto<sup>27</sup>.

Las ratas que reciben reserpina han evidenciado signos similares a los exhibidos por humanos diagnosticados con depresión, incluyendo reducción en la actividad locomotora y mayor consumo de alcohol. Hoy en día hay una idea incompleta sobre sustancias y/o receptores adicionales que podrán ayudar bioquímicamente a evitar los cuadros depresivos, pero el modelo de reserpina tiene la capacidad de reproducir los rasgos de conducta de la depresión<sup>69,70</sup>.

Las últimas revisiones sistemáticas realizadas por Strawbridge plantea cuestionar el paradigma experimental de la reserpina dado que en estudios con humanos no ha logrado generar cuadros depresivos por ende se debería proponer estudios que evalúen más detenidamente este efecto.<sup>27</sup>

Se debe tener en cuenta que el efecto depresor de la reserpina en ratas se debe a su influencia en el sistema nervioso central, particularmente en la neurotransmisión de monoaminas, tales como la dopamina, la noradrenalina y la serotonina. Esta disminución de monoaminas conllevaría a alteración de la función cerebral y por ende de la conducta, teniendo en cuenta que tanto la dopamina, la noradrenalina y la serotonina participan directamente en la determinación del estado de ánimo, la motivación, la atención, así como de otras funciones cognitivas. En consecuencia, la disminución de su actividad debido a la acción de la reserpina puede ocasionar alteraciones en el comportamiento, tales como la disminución de la actividad motora, la inhibición de la respuesta al estrés y síntomas de depresión. Es crucial tener en cuenta que el efecto depresor de la reserpina en ratas es un modelo animal extensamente utilizado para examinar la depresión y evaluar la eficacia de nuevos fármacos antidepresivos. En cuanto a su farmacocinética, la reserpina se absorbe fácilmente por la vía oral logrando concentraciones máximas en plasma en unas cuantas horas. Tiene una vida media prolongada de aproximadamente 12 a 24 horas, lo que significa que su efecto puede durar varias horas después de la administración. Es metabolizada principalmente por la vía hepática mientras que su eliminación menormente es renal. Se debe tener en cuenta que a pesar de las ventajas de la vía oral, en experimentación se prefiere la vía intra peritoneal o subcutánea debido a la biodisponibilidad más consistente, el inicio de acción más rápido y predecible y el

mayor control sobre la dosificación. Por último, se debe tener presente sus efectos secundarios, estos pueden ser sedación, depresión, mareos, hipotensión ortostática, bradicardia, trastornos gastrointestinales y dolor abdominales, así como efectos psiquiátricos variados. Otros efectos menos frecuentes son las alteraciones del sueño, trastornos menstruales, aumento de peso, y reacciones alérgicas como erupciones cutáneas y prurito<sup>27,71,72</sup>.



**Figura 3:** adaptada de Belmaker R. H., Galila A. Major Depressive Disorder, 2008, N Engl J y de Subash *et al.*, 2105<sup>73</sup>.

### **Modelos animales para estudiar depresión y relación con reserpina.**

Los modelos animales más utilizados en investigación preclínica son los siguientes: nado forzado, laberinto de T, laberinto en cruz elevado, interacción social, consumo de azúcar o agua, test de suspensión de cola. Los modelos farmacológicos más utilizados para inducir modelos animales de depresión más habituales incluyen: reserpina, corticosteroides, interferón o antagonistas de los receptores NMDA. El paradigma de reserpina se sustenta en las acciones bioquímicas que logra este

fármaco, ocasionando la disminución de diversos neurotransmisores de tipo excitatorio, lo que va a generar una conducta de tipo depresiva en los animales y dado que este modelo esta estandarizado y puede replicarse sin dificultad se decidió por su uso conjuntamente con el modelo de nado forzado de manera que podamos tener una complementariedad en los resultados<sup>74-76</sup>.

## **7. INVESTIGACIONES EN TORNO AL PROBLEMA INVESTIGADO NACIONALES E INTERNACIONALES**

El presente trabajo realizó una revisión de la literatura en las bases de datos de Scopus, Scielo, Medline, Web of Science, entre otros. A continuación, presentamos la evidencia científica a nivel nacional e internacional en torno al problema de investigación planteado en el presente protocolo.

En un estudio pre-clínico, González-Soler y colaboradores<sup>13</sup> estudiaron el rol de la pregabalina sobre los síntomas tipo-depresivo como comorbilidad al dolor crónico generalizado producido por una mialgia inducida por reserpina. Los investigadores realizaron un estudio controlado en 46 ratas macho Sprague-Dawley. La administración de pregabalina crónica aguda fue evaluada en las pruebas de nado forzado (NF) y un modelo de prueba de alimentación suprimida por la novedad y por la alteración de la sensibilidad al dolor (Alodinia táctil, Prueba Electrónica de Von Frey, e hiperalgesia mecánica y prueba de Randall y Selitto). La evidencia científica demostró que la pregabalina mejora significativamente la conducta de tipo depresiva en casos agudos, pero no los crónicos. Además, como esperado, alivió significativamente el umbral del dolor de los animales. Los autores concluyeron que la pregabalina no es efectivo para el tratamiento de los síntomas tipo depresivos crónicos, pero juega un rol importante en el tratamiento de estos

síntomas a nivel agudo. Resultados similares fueron encontrados por Eva Gonzales a nivel preclínico, quién logra demostrar un efecto antidepresivo de la pregabalina en dosis aguda de 30 mg/kg/día, lo cual no observo en tratamiento crónico en ratas<sup>77</sup>.

A nivel clínico, Arnold y colaboradores<sup>78</sup> evaluaron la seguridad y eficacia de medicamentos antidepresivos en pacientes con diagnóstico de fibromialgia para el tratamiento de la depresión, como comorbilidad. Se desarrolló un estudio aleatorizado, doble ciego, placebo control, de dos periodos y dos crossovers durante 6 semanas, separadas por dos semanas de una fase de lavado. Pacientes con fibromialgia tomaron una dosis estable de un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina o un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina/norepinefrina para el tratamiento de los síntomas depresivos en pacientes con fibromialgia quienes recibieron tratamiento siguiendo el esquema: pregabalina/placebo o placebo/pregabalina. En total se reclutaron 197 participantes. Los investigadores encontraron que, en comparación con el placebo, los pacientes que recibieron pregabalina mejoraron significativamente el dolor por fibromialgia y otros síntomas en pacientes que toman medicamentos antidepresivos con comorbilidad de depresión.

Chad Boomershine<sup>79</sup> realizó una revisión del uso de la pregabalina como primer fármaco aprobado para el tratamiento de la fibromialgia (FM). Cinco ensayos clínicos controlados, con muestras aleatorias y uso de placebo, evidenciaron que la pregabalina disminuye la sensación álgida o de dolor, lo cual eleva la calidad de vida permitiendo ciclos vigilia y sueño adecuados. La dosis indicada fue de 300 a 450 mg dividida dos veces al día. Por otro lado, la pregabalina puede empeorar la

sedación cuando se combina con depresores del sistema nervioso central. La pregabalina en combinación con los otros medicamentos aprobados puede ser sinérgica en el tratamiento de la FM.

En otra revisión, David S Baldwin y colaboradores nos muestran la eficacia y seguridad de la pregabalina para el manejo terapéutico del trastorno de ansiedad generalizada (TAG). De los 241 trabajos revisados, los investigadores identificaron 13 ensayos clínicos que fueron diseñados específicamente para evaluar la eficacia y seguridad de la pregabalina en GAD, incluidos 11 ensayos aleatorios doble ciego y dos estudios abiertos. La eficacia de pregabalina se ha demostrado constantemente en el rango de dosis autorizadas de 150 a 600 mg/día. Se ha informado sobre la eficacia de la monoterapia con pregabalina en pacientes ancianos con TAG, pacientes con ansiedad severa y tratamiento adyuvante cuando se agrega a un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina o inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina en pacientes que no dan respuesta adecuada a manejo terapéutico inicial de la depresión. Encontraron además que los dos eventos adversos más comunes con pregabalina son la somnolencia y el mareo, los cuales aparentemente tendrían correlación con la dosis. La pregabalina parece tener un bajo potencial para causar síntomas de abstinencia cuando se suspende la terapia a largo plazo. Esta revisión de la evidencia indica que la pregabalina es un tratamiento bien tolerado y sistemáticamente eficaz para el TAG<sup>16</sup>.

Stein y colaboradores realizaron otra revisión de la literatura en pacientes con diagnóstico de TAG y trastorno depresivo mayor (TDC). Se examinó la eficacia de la pregabalina en el tratamiento de los síntomas depresivos asociados con TAG en los ensayos clínicos recolectados. Los resultados proporcionan evidencia

consistente de que, en pacientes con TAG, la pregabalina redujo los síntomas asociados de la depresión. Esto se observó en los grupos que recibieron una dosificación de 150 mg/día, 300-450 mg/día y 600 mg/día<sup>80</sup>.

A nivel de estudios de reporte de caso, Showraki<sup>14</sup> publicó el caso de un paciente con diagnóstico de TDC, TAG y desorden social ansioso (DSA) que recibió tratamiento con pregabalina y mostró una mejora en sus síntomas depresivos similares cuando tomaba ISRS u otros antidepresivos. El autor plantea que la interacción del sistema GABAérgico podría ser un potencial mecanismo para explorar el desarrollo de nuevos fármacos antidepresivos.

Sobre otros estudios que utilizaron el modelo farmacológico con reserpina para estudiar la depresión, una investigación evaluó el efecto antidepresivo de cerebrolisin en síntomas depresivos inducido por reserpina en ratas, además de su efecto anti-oxidante inflamatorio, respuesta en las vías moleculares relacionadas con el BDNF, las monoaminas en el cerebro y cambios histopatológicos. Los animales recibieron el vehículo o reserpina (0,5 mg/kg vía i.p.) por 14 días. Otros grupos recibieron un pretratamiento con cerebrolisin o fluoxetina por 14 días, 30 minutos antes de la inyección de reserpina. Los investigadores encontraron que el cerebrolisin ejerce un efecto antidepresivo por la atenuación del estrés oxidativo y la inflamación, promoviendo la neurogénesis, mejora el sistema monoaminérgico y cambios histopatológicos<sup>81</sup>.

Un segundo estudio en un modelo tipo-depresivo inducido por reserpina en ratas evaluó el efecto antidepresivo de nanopartículas de óxido de hierro recubierto de curcumina (Cur-IONPs), las ratas fueron divididas en un grupo control que recibió placebo y el otro recibió el medicamento con curcumina. Para evaluar los síntomas

tipo-depresivos, se utilizó la prueba de NF. Los investigadores encontraron que los animales que recibieron la intervención experimental presentaron un menor tiempo de inmovilización y un mayor tiempo de nadado en la Prueba de NF. El efecto antidepresivo actual de Cur-IONPs podría atribuirse a la capacidad de Cur-IONPs para restaurar los niveles de neurotransmisores de monoamina aumentando su síntesis y reduciendo su metabolismo. Además, la actividad antioxidante de la curcumina previno el estrés oxidativo en las ratas deprimidas<sup>82</sup>.

Esta evidencia muestra el potencial uso del modelo depresivo inducido por reserpina en roedores para estudiar nuevas drogas para el tratamiento de este trastorno.

## 8. DEFINICIONES CONCEPTUALES Y OPERACIONALES DE VARIABLES

**Tabla 1.** Definición conceptual, operacional e indicadores de las variables.

| Variable    | Tipo          | Definición conceptual   | Definición operacional  | Indicadores                             |
|-------------|---------------|---|---|---|
| Pregabalina | Independiente | Tratamiento administrado a cada animal de acuerdo a la asignación de su grupo experimental. | El investigador elige la dosis, la frecuencia y la duración de la administración de pregabalina como parte del diseño experimental. | Recibe Pregabalina Vía oral a 30 mg /kg |
| Fluoxetina  | Independiente | Tratamiento administrado a cada animal de acuerdo a la asignación de su grupo experimental. | El investigador elige la dosis, la frecuencia y la duración de la administración de fluoxetina como parte del diseño experimental.  | Recibe Fluoxetina Via oral a 10 mg/kg   |

|                                  |               |  |   |  |
|----------------------------------|---------------|--|---|--|
| Agua                             | Independiente | se administra intencionalmente para estudiar cómo afecta a las variables dependientes en comparación con el tratamiento activo | El investigador aleatoriamente realiza la aplicación a un grupo de animales de agua como parte del diseño experimental. | utilizada para controlar y comparar los efectos de los tratamientos reales   |
| Conducta ocasionada por FARMACOS | Dependiente   | La conducta que ocurre como resultado de la administración de pre galalina o fluoxetina en ratas con reserpina                 | se busca evaluar el efecto de los tratamientos farmacológicos en mitigar los efectos inducidos por la reserpina.        | Parámetros:<br>Nado forzado:<br>Tiempo de nado, inmovilidad y de climbing<br>Prueba de actividad locomotora:<br>Distancia total recorrida (cm) y velocidad<br>Parámetros en prueba de conducta tipo ansiosa: Tiempo dedicado (s) y número de entradas en el centro de la arena |

\*En la sección de instrumentos se explica en que consiste la prueba de campo abierto y nado forzado.

**Teorías psicológicas que dan soporte a las definiciones operacionales de las pruebas a las que se someten los roedores:**

En el caso de la prueba de nado forzado su uso se soporta en la Teoría de la indefensión aprendida, donde el animal se somete a eventos aversivos incontrolables permitiéndose evaluar su conducta al usar fármacos que busquen modificarla.

Para la prueba de campo abierto se tiene que se soporta en diversas teorías según sea el objetivo de estudio así tenemos el condicionamiento operante, la teoría del aprendizaje y la motivación, y la teoría de la ansiedad y el estrés.

## **9. HIPÓTESIS**

### **9.1. HIPÓTESIS GENERAL**

- La dosis aguda de la pregabalina tiene un efecto antidepresivo, evaluados en los parámetros de la prueba del nado forzado, sobre la conducta asociada a la depresión en ratas adultas machos Holtzman en un modelo de depresión inducido por reserpina.

### **9.2. HIPOTESIS ESPECIFICAS**

- La dosis aguda de la pregabalina tiene un efecto sobre la actividad locomotora, evaluados en los parámetros de la prueba del campo abierto, en ratas adultas machos Holtzman en un modelo de depresión inducido por reserpina.

- La dosis aguda de la pregabalina tiene un efecto sobre la conducta tipo depresiva que se asocia con cuadro de ansiedad, evaluados en los parámetros de la prueba del campo abierto, en ratas adultas machos Holtzman en un modelo de depresión inducido por reserpina.

### **CAPÍTULO III: METODOLOGÍA**

#### **10. NIVEL Y TIPO DE INVESTIGACIÓN**

**10.1. Nivel:** El presente estudio presenta un nivel experimental.

**10.2. Tipo:** Un estudio preclínico, aleatorizado

##### **Soporte de elección de diseño de estudio:**

Sobre el diseño a ser utilizado se tiene que el diseño es experimental, siendo la dación de los fármacos o placebo de manera aleatoria, así mismo por el momento de la evaluación de resultados no se justifica indicar que sea longitudinal dado que no hay un seguimiento a lo largo del tiempo.

A fin de demostrar la efectividad de un fármaco antes de su uso en seres humanos lo ideal es realizar trabajos pre clínicos de forma experimental in vivo ya que esto permite evaluar en unidades biológicas la manera en que una sustancia afecta la conducta y/o la fisiología del ser vivo , generando además información sumamente útil sobre eficacia y seguridad del producto estudiado .Es así que el modelo de reserpina sustentado por Willner da el soporte para experimentar en roedores generando un cuadro similar al de depresión en humanos , mientras que en el modelamiento de las conductas que se pretenden evaluar la prueba de nado forzado , propugnada por Porsolt se presta para su evaluación. Esto se fundamenta en los siguientes cinco aspectos: relevancia biológica, control experimental, estudio de mecanismos de acción, evaluación de efectos secundarios y traducción a la práctica clínica<sup>74,83</sup>.

A fin de determinar el aislamiento de la acción específica propuesta de la pregabalina se propuso dentro del trabajo experimental comparar la pregabalina con un fármaco común para el tratamiento y un placebo para determinar su efecto

específico. De esta manera se podrá investigar y comprender los efectos particulares del fármaco propuesto sin considerar otros factores que puedan afectar los resultados<sup>84</sup>.

## **11. POBLACIÓN Y MUESTRA**

**11.1. Descripción de la población:** Se trabajó con ratas macho de la cepa Holtzman que fueron adquiridas del Bioterio del Instituto Nacional de Salud (INS), adultas de 3 meses de vida y peso entre 345 – 450 gr. (Anexo 1)

**11.2. Descripción de la muestra:** Para la estimación el número de especímenes a usar en el presente trabajo se tomó en cuenta el cálculo utilizando como herramienta el software G\*power sustentado en el trabajo de Faul, Erdfelder, Lang, & Buchner<sup>86</sup>.

Se procedió a realizar el abordaje automatizado tomando como base el también reciente trabajo de Gonzáles y colaboradores<sup>13</sup> que publicaron un estudio que evaluó el efecto de la pregabalina en un modelo de fibromialgia inducido por reserpina. En el estudio, los autores evaluaron comportamientos depresivos en la prueba de NF, además de la evaluación de aspectos motores y nociceptivos. A partir de los resultados publicados y disponibles, se vuelve a determinar el número de unidades de trabajo para la muestra con los datos de:

- Tamaño del efecto o parámetro  $f$
- Nivel de significancia ( $\alpha$ ): 0.05
- Poder ( $1-\beta$ ): 0.80
- Número de grupos: 4

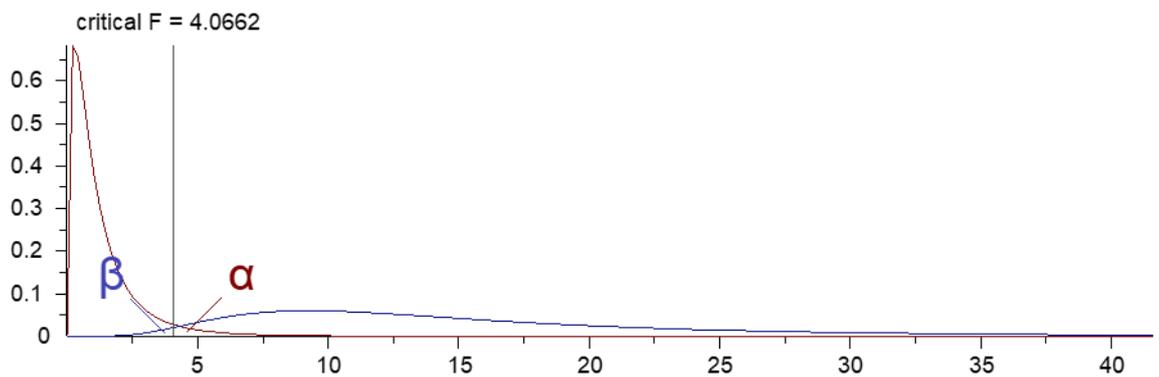
El tamaño del efecto  $f$  hace referencia a las diferencias establecidas por el tratamiento o intervención realizada sobre el grupo de animales bajo estudio. Es calculado de la siguiente forma:

**Fórmula 1.** Fórmula utilizada para calcular el tamaño del efecto ( $f$ )

$$f = \sigma_m / \sigma$$

En donde,  $\sigma_m$  es la desviación estándar de las medias de los grupos, y  $\sigma$  es la desviación estándar agrupada entre los grupos. Tras el cálculo,  $f$  asume el valor de 1,714469, y se usa el software según las recomendaciones del desarrollador:

**Figura 4.** Cálculo de  $f$  para poder estimar el tamaño de muestra.



La estimación final sugiere que es necesario utilizar por lo menos 3 animales en cada grupo de estudio, lo que establece un total de 9 animales de experimentación.

A fin de elevar la potencia del estudio se decide elevar a 6 unidades por grupo.

Por lo expuesto se plantea un estudio con 4 grupos de estudio de 6 unidades cada uno: grupo control sin fármaco alguno (GC), grupo solo con reserpina (GR), grupo con pregabalina más reserpina (GP) y grupo reserpina más antidepresivo standard, fluoxetina (GF).

### **11.3.- Criterios de inclusión y exclusión:**

#### **11.3.1.- Criterios de inclusión:**

- Ratas macho de la cepa Holtzman.
- Edad de vida entre 3 meses a 4 meses.
- Peso entre 345 +/- 80 gr.

#### **11.3.2.- Criterios de exclusión:**

- Ratas macho de la cepa Holtzman que hubiesen recibido algún tipo de fármaco antes del experimento.

## **12. INSTRUMENTOS**

Para el presente trabajo se utilizó una ficha ad-hoc para la recolección de datos en base a las variables estudiadas en las pruebas conductuales aplicadas. (Anexo 2)

Los procedimientos realizados fueron pruebas estandarizadas para evaluación de cambios de conductas las que según sea el caso podrían generar un nivel de estrés requerido para la evaluación respectiva.

### **12.1. Prueba de Campo abierto**

La prueba de CA, la cual fue desarrollada por Calvin S. Hall<sup>88</sup>, es una prueba experimental utilizada para estudiar la actividad locomotora, la ansiedad, y su disposición a explorar en animales (generalmente roedores) en la investigación científica<sup>89,90</sup>.

En este trabajo, los animales fueron individualmente colocados en el centro de una arena (94 cm x 42 cm) y se les dejó explorar por 10 minutos. Para evaluar la actividad locomotora, las variables registradas fueron la distancia total recorrida (cm) y el promedio de la velocidad (s) durante la prueba. Por otro lado, para mesurar los comportamientos tipo ansiosos, se estudió el número de entradas y el tiempo

que permaneció en el centro de la arena. Los videos fueron analizados utilizando el programa EthoVision® versión 17.5 (Noldus, Leesburg, Estados Unidos).

## **12.2. Prueba de nado forzado**

La prueba de NF es un procedimiento estandarizado que aborda uno de los tantos aspectos comportamentales de la depresión y que ha sido ampliamente usado como un paradigma para evaluar potenciales candidatos a medicamentos para el tratamiento de este transtorno<sup>91-94</sup>.

En esta prueba, los animales fueron individualmente colocados por 5 minutos en un cilindro de vidrio de 15 cm de diámetro y 50 cm de alto, previamente llenado con agua a 25 °C para aclimatar al animal, eliminar el estrés agudo y la novedad que genera al ingresar por primera vez a este tipo de ambientes. Luego, 24 horas después, el roedor es colocado nuevamente en este cilindro de vidrio con agua por 3 minutos para evaluar el tiempo de inmovilidad (s), el tiempo de nado (s) y el tiempo de *climbing* (s). Esta prueba fue grabada con una videocámara localizada en la parte superior del cilindro de vidrio y los parámetros fueron analizados utilizando el programa Solomon Coder versión beta 19.08.02 (disponible en <https://solomon.andraspeter.com/>)

La Prueba de Nado Forzado es un modelo animal concebido por Porsolt hacia 1977 se utiliza para evaluar la eficacia de drogas antidepresivas en roedores. Su descripción es sencilla, inicialmente se coloca al roedor en un cilindro de vidrio o plástico transparente lleno de agua, del cual no puede escapar, luego de un tiempo de natación activa inicial, el animal tiende a quedarse inmóvil, queda flotando con un mínimo de movimientos para mantener la cabeza fuera del agua. La inmovilidad del animal nos evidencia la desesperanza o falta de respuesta activa, de tal forma

que al usar algún fármaco nuevo podrá evaluarse su efecto antidepresivo si logra aumentar la actividad de escape o reduce la inmovilidad

En el modelo de Reserpina se tiene que esta droga va a disminuir las reservas de monoaminas (dopamina, norepinefrina y serotonina) al bloquear su almacenamiento en las vesículas sinápticas en el cerebro, lo que conllevará a los síntomas depresivos, su administración es vía intraperitoneal o subcutánea, existiendo diversos protocolos de uso e incluso ya se han dado reportes de eficacia dudosa en cuadros depresivos, pero aún sigue en vigencia su uso.

Como se verá ambas pruebas se complementan en lo que concierne a la investigación experimental pre clínica de fármacos antidepresivos proporcionando una evaluación robusta de la eficacia y el mecanismo de acción de los tratamientos antidepresivos<sup>27,95,96</sup>

Dentro de las reacciones adversas de la pregabalina tenemos: somnolencia o sedación, mareos, sequedad bucal, aumento de peso, visión borrosa, dificultad para concentrarse, hinchazón de manos, piernas y pies (edema), estreñimiento, problemas de coordinación y equilibrio, cambios en el estado de ánimo, como irritabilidad o agitación y problemas de memoria o confusión<sup>97</sup>.

### **12.3. Conductas secundarias asociadas a la depresión en la aplicación de reserpina**

Las conductas secundarias asociadas a la depresión inducida por reserpina en modelos animales pueden incluir una gran variedad de síntomas que reflejan cambios en la conducta del animal, estos pueden manifestarse como anhedonia, apatía, inactividad motora, alteraciones en el sueño, alteraciones en el apetito, ansiedad, desesperanza, desórdenes cognitivos y respuestas de estrés aumentadas.

Como se ve estos cuadros son similares a los observados en la depresión clínica en humanos lo que ha llevado a utilizar estos modelos en estudios preclínicos para evaluar la eficacia de posibles tratamientos antidepresivos. La inducción de estos síntomas mediante la administración de reserpina proporciona un modelo experimental eficaz para comprender los mecanismos subyacentes a la depresión y para probar nuevas intervenciones terapéuticas<sup>74,89</sup>.

#### **12.4. Relación de la prueba de Nado forzado con la Teoría de la indefensión aprendida**

Al relacionar la prueba de nado forzado con la teoría de la indefensión aprendida nos vamos a encontrar una similitud en sus resultados, lo cual hace que las relacionemos directamente; como se sabe Seligman propugna que cuando un animal experimenta una situación en la que cree que no tiene control sobre los resultados de sus acciones, puede experimentar un estado de "indefensión aprendida", es decir, que el animal aprende a sentirse indefenso e impotente sin importarle nada y se abandona a su suerte. Mientras que cuando realizamos la prueba de nado forzado, tenemos que al inicio de la prueba los animales intentan escapar del agua, pero cuando perciben que no pueden hacer nada van desistiendo y su conducta cambia adoptando una respuesta pasiva quedando inmóviles flotando en el agua, como se verá es la misma conducta que plantea Seligman, con esto queda claro la relación entre prueba y teoría. La observación de comportamientos relacionados con la indefensión aprendida en animales sometidos al nado forzado ha proporcionado una valiosa información sobre cómo los estados de estrés crónico pueden influir en la motivación, la cognición y el bienestar emocional<sup>98-100</sup>.

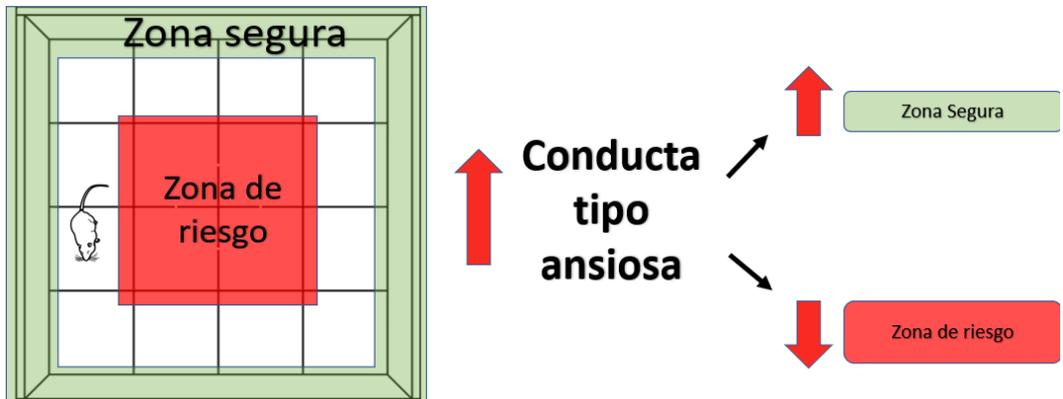
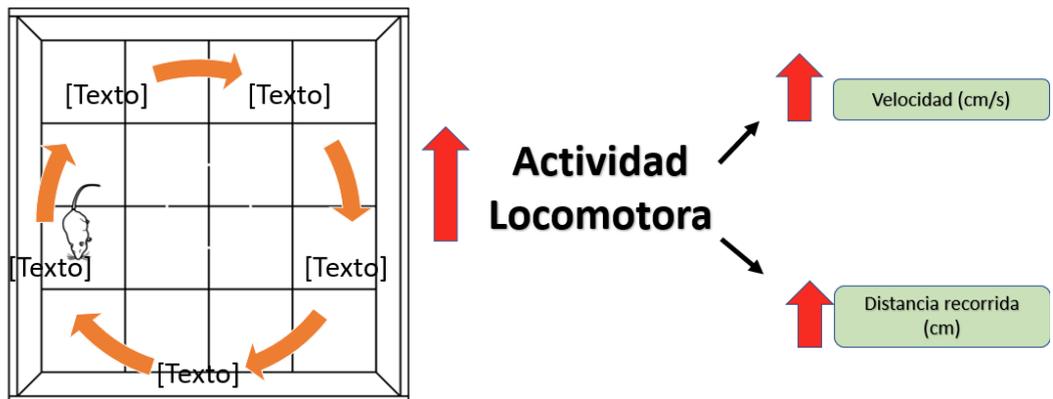
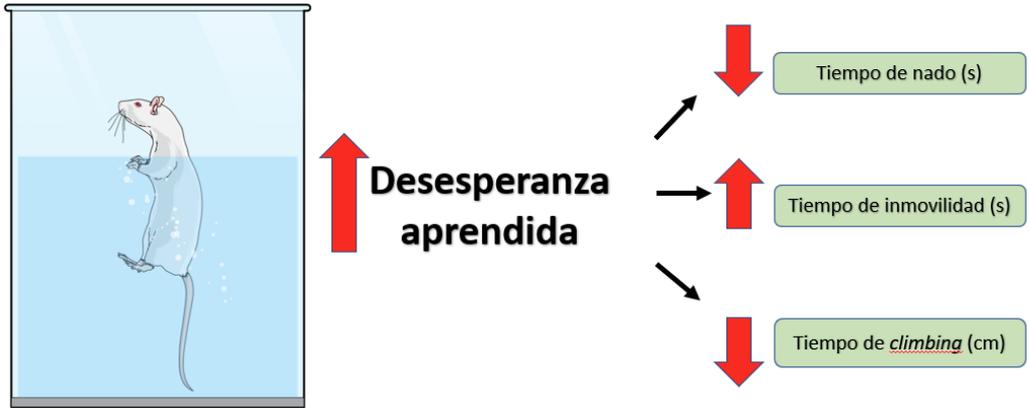
### **12.5. Funcionamiento de las pruebas propuestas:**

La prueba de campo abierto se emplea habitualmente para evaluar la ansiedad en roedores. Esta evaluación se fundamenta en las tendencias innatas contradictorias de evitar la luz brillante y los espacios abiertos (que imitan etológicamente una situación de riesgo de depredador), y de explorar entornos nuevos. Cuando se ubican en un terreno abierto y iluminado, las ratas y los ratones tienden a permanecer en la periferia del aparato o contra las paredes (tigmotaxis) Se ha demostrado que la administración de ansiolíticos aumenta el tiempo de exploración en el centro del campo abierto en el centro del campo abierto, mientras que los estímulos estresantes disminuyen el número de visitas al centro. En consecuencia, la actividad en campo abierto constituye una medida adecuada de alteraciones en comportamientos asociados a la ansiedad en animales que son sometidos a drogas y manipulaciones genéticas. El procedimiento de campo abierto es empleado para la evaluación general de la exploración y la actividad locomotora basal de los animales, requiriéndose condiciones no estresantes. Tener presente que además la prueba de campo abierto permite evaluar la actividad basal de los animales y su evolución a lo largo del tiempo, en respuesta a un cambio o elementos estresantes que generen ansiedad y por ende ver cómo responde a un tratamiento farmacológico, lesión o modificación genética.

En el caso de la evaluación de la actividad motora también se puede evaluar en la prueba de campo abierto durante periodos breves o intermitentes siempre menores de una hora. Aquí se evalúa la locomoción, la exploración y las estereotipias o movimientos sin desplazamiento, los que se registran mediante diversos

procedimientos automatizados informáticos como softwares de seguimiento por vídeo, por ejemplo.

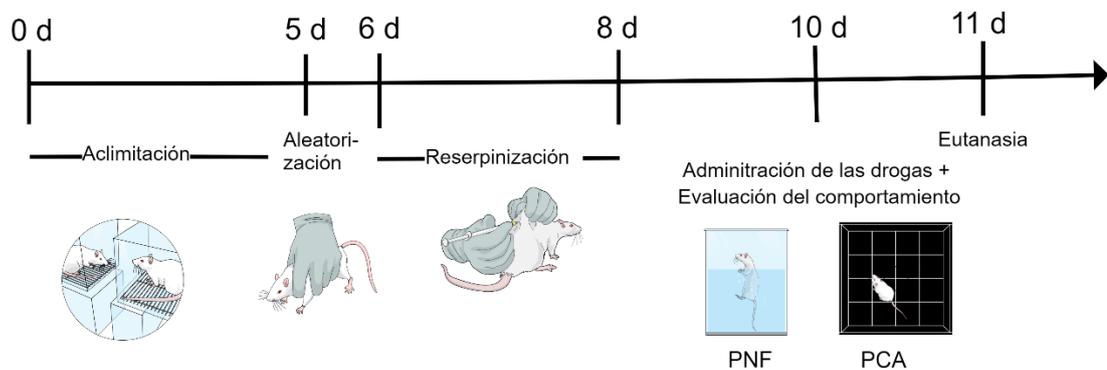
La prueba de nado forzado es un modelo de depresión relativamente sencillo y ampliamente utilizado adoptado originalmente por Porsolt et al. (1978). Ratas y ratones obligados a nadar en un entorno confinado y aversivo luchan de forma innata para escapar del aparato. Después de intentos fallidos de escapar, se quedan inmóviles (es decir, flotan), un comportamiento generalmente considerado como desesperación, un comportamiento "similar a la depresión". El tratamiento previo con antidepresivos disminuye el tiempo de inmovilidad y aumenta la latencia para llegar al primer episodio de inmovilidad.<sup>99,100</sup>



### 13. PROCEDIMIENTO PARA LA EJECUCIÓN DEL ESTUDIO

Se utilizaron 24 ratas macho de la cepa Holtzman adquiridas en el INS con un peso de  $345 \pm 80$  gramos. Se utilizaron solo machos para evitar las fluctuaciones conductuales producidas por los ciclos hormonales en las hembras. Siguiendo las recomendaciones para manejo de roedores del INS, estas unidades biológicas fueron recepcionadas y establecidas en la zona de tránsito animal de los laboratorios de la Universidad Privada San Juan Bautista - sede Chorrillos. Se mantuvieron con ciclo controlado de 12 horas luz-12 horas oscuridad a una temperatura de  $22 \pm 2$  °C y una humedad relativa del  $55 \pm 10\%$ . Las ratas estuvieron con acceso *ad libitum* a agua y comida<sup>101,102</sup> por 5 días antes de la aleatorización. El diseño de este estudio es resumido en la **Figura 5**.

**Figura 5. Diseño del experimento grafico- esquema que evidencia como se desarrolló**



Leyenda: d: día, PNF: prueba de nado forzado y PCA: prueba de campo abierto.

Se formaron de manera aleatoria cuatro grupos experimentales de 6 unidades biológicas cada uno en el día 6 del diseño experimental. El esquema terapéutico de cada grupo es mostrado en la **tabla 2**.

**Tabla 2.** Régimen terapéutico de los grupos experimentales.

| <b>Grupo</b>            | <b>Número de animales</b> | <b>Reserpina (vía subcutánea)</b> | <b>Administración de drogas (vía oral)</b> |
|-------------------------|---------------------------|-----------------------------------|--|
| Control                 | 6                         | Solución salina                   | Solución salina                            |
| Reserpina               | 6                         | 1 mg/kg                           | Solución salina                            |
| Reserpina + pregabalina | 6                         | 1 mg/kg                           | Pregabalina 30 mg/kg                       |
| Reserpina + fluoxetina  | 6                         | 1 mg/kg                           | Fluoxetina 10 mg/kg                        |

La droga para inducir la conducta asociada a depresión fue la reserpina, la cual fue diluida en un vehículo (solución fisiológica) y se administró de manera subcutánea de 1mg/kg una vez al día durante tres días consecutivos (día 6 al 8 del diseño experimental)<sup>13</sup>.

En el día 9, se realizó la pre-prueba del NF en todos los animales. Después, todos los animales completaron su régimen de tratamiento farmacológico en el día 10. Según el grupo al que pertenecían, recibieron fluoxetina a 10 mg/kg (v.o.)<sup>59</sup>, pregabalina a 30 mg/kg (v.o)<sup>13</sup> o agua salina (**Tabla 2**). Luego de 2 horas de la administración de las drogas, se realizaron las pruebas de CA y NF en todos los animales. Al día siguiente, todos los animales fueron sacrificados.

Al día siguiente de terminar el último test, los animales fueron sacrificados toda vez que se buscaba preservar sus cerebros a fin de evaluar posibilidad de otros experimentos de inmunohistoquímica a futuro, la eutanasia de ellos se realizó siguiendo las pautas de la Comisión Europea para animales de laboratorio, para ello

las ratas recibieron una triple dosis diluida de pentobarbital (250 mg/kg, I.P.), estos aspectos fueron conocidos y aprobados por el comité de ética animal de la UPCH<sup>103</sup>.

Todos los procedimientos fueron realizados en los laboratorios de la Universidad Privada San Juan Bautista. (Anexo 3)

#### **14. PLAN DE ANALISIS DE DATOS**

Las variables cuantitativas fueron descritas con el promedio y desviación estándar. Para poder establecer si se realizarían análisis paramétricos o no paramétricos, los datos fueron evaluados en la prueba de homogeneidad de kolmogorov y Smirnov. Dependiendo del resultado en esta prueba, se aplicaron las pruebas de análisis de varianza de una vía (ANOVA), seguido por la prueba *post-hoc* de Tukey (en casos de datos paramétricos), o la prueba de Kruskal-Wallis, seguido por la prueba *post-hoc* de Dunn (en casos de datos no paramétricos). Se utilizó el programa estadístico GraphPad Prism versión 6 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA). Para determinar la significación estadística se tomaron en cuenta los valores de  $p < 0,05$ , considerando un alfa de 0,05.

##### **El peso como variable control.**

Al afirmar que el peso es una variable de control en un estudio experimental estamos diciendo que se está controlando o considerando que el peso de los participantes podría ser un factor que influya en resultados y por ende se quiere evitar realizando un control de este, como es el caso del presente estudio y la razón por lo que se le evidencia en resultados para demostrar su homogeneidad y por ende que no influyo en resultados.

## **15. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Los animales provenientes del INS fueron alojados en la zona de tránsito para animales de la Universidad Privada San Juan Bautista que cuenta con luxómetro, sonómetro y medidor de humedad a fin de que su micro ambiente en las jaulas fueron el adecuado tanto en espacio, lecho y alimentación. A fin de lograr lo propuesto, se adaptó la guía de manejo y cuidado de animales de laboratorio: ratón del MINSA-INS así como de las normas para la buena práctica con animales de experimentación del Consejo Europeo, con ello se cumplió lo que el comité de ética en trabajo con animales dispone para los trabajos de este tipo experimental<sup>104-106</sup>. Este trabajo fue aprobado por el Comité Institucional de Ética para el uso de Animales (CIEA) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (constancia R-028-07-23). (Anexo 4)

## CAPITULO IV

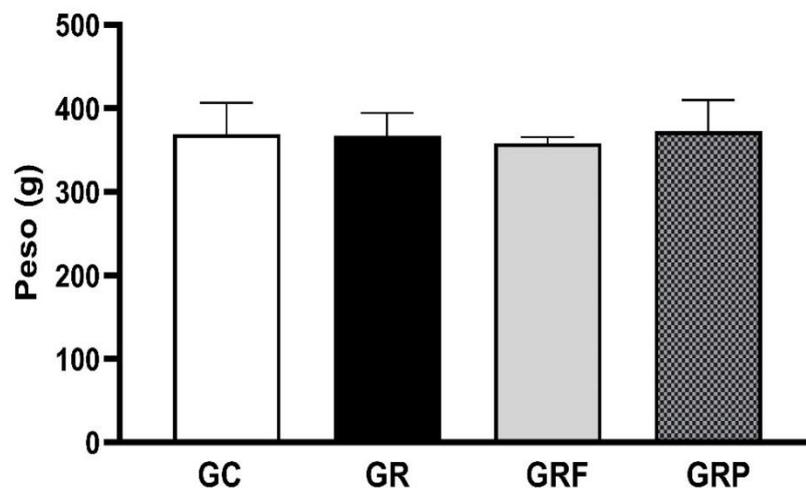
### RESULTADOS

#### 16. PESO DE LOS ANIMALES ANTES DE EMPEZAR LOS EXPERIMENTOS

Antes de llevar a cabo cualquier experimento se debe tener en claro aquellas variables relevantes que tiene la población de estudio a fin de buscar minimizar efectos externos que pudiesen direccionar los resultados. En nuestro caso se buscó homogenizar la variable peso buscando animales que tengan un rango de peso similar sin evidenciar diferencia estadística significativa, con ello se afirma que la población es homogénea dejando de lado la posibilidad que la población sea heterogénea ya que no tiene variabilidad en sus pesos

Los animales fueron pesados en el día 06, antes de empezar la reserpinización. No se observaron diferencias en los pesos entre los cuatro grupos experimentales del presente estudio (prueba de Kruskal-Wallis;  $p=0,990$ ;  $H=0,185$ , grado de libertad  $(gl)=3$ ) (**Figura 6**).

**Figura 6.** Peso de los animales de cada grupo experimental antes de comenzar la reserpinización.



Las barras representan la media + desviación estándar de cada grupo. Leyenda.  
GC: grupo control, GR: grupo que recibió solo reserpina, GRF: grupo que recibió reserpina + fluoxetina, GRP: grupo que recibió reserpina + pregabalina.

### 17. CONDUCTA RELACIONADA A LA ACTIVIDAD LOCOMOTORA DE LOS GRUPOS EXPERIMENTALES.



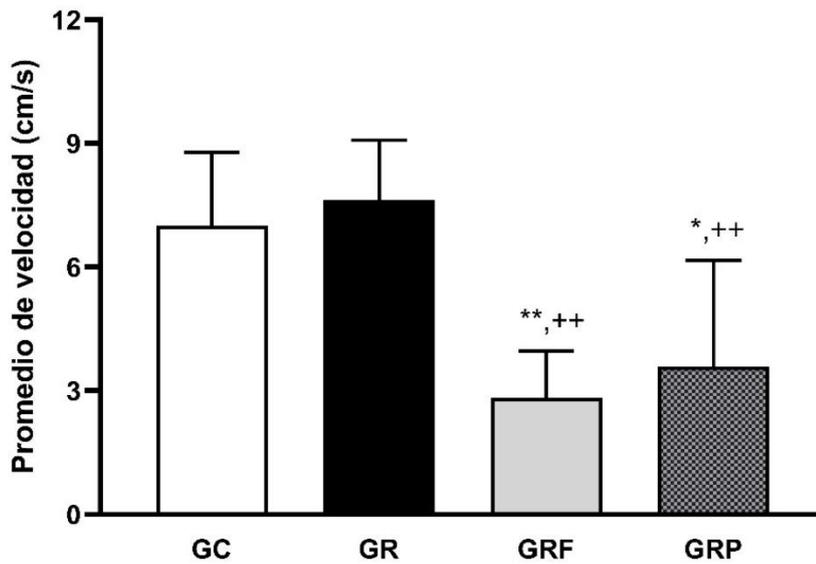
Control



Pregabalina

La actividad locomotora fue evaluada en la prueba de CA. Respecto a la velocidad promedio, se encontró diferencia estadística entre los grupos experimentales (prueba de ANOVA una vía;  $F_{(3,21)}=10,12$ ;  $p=0,0003$ ,  $gl=3$ ). En el análisis *post-hoc* de Tukey, se encontró que los animales del GRF y del GRP presentaron una velocidad promedio significativamente menor en comparación con el GC (GRF vs GC:  $p<0,01$ ; GRP vs GC:  $p<0,05$ ) y el GR (GRF vs GR:  $p<0,01$ ; GRP vs GC:  $p<0,01$ ) (**Figura 7**).

**Figura 7.** Velocidad promedio de los animales de cada grupo experimental.



Las barras representan la media + desviación estándar de cada grupo. Leyenda.

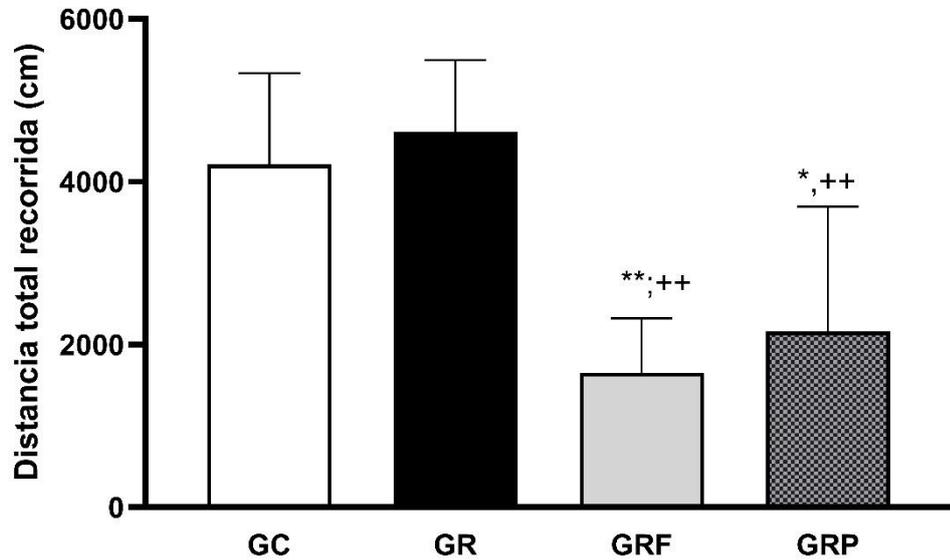
GC: grupo control, GR: grupo que recibió solo reserpina, GRF: grupo que recibió reserpina + fluoxetina, GRP: grupo que recibió reserpina + pregabalina,

++ $p < 0,01$  en comparación con el GC, \* $p < 0,05$  en comparación con el GR,

\*\* $p < 0,01$  en comparación con el GR.

En cuanto a la distancia total recorrida durante la prueba, se encontraron resultados similares en el análisis de comparación entre grupos (prueba de ANOVA una vía;  $F_{(3,21)}=10,31$ ;  $p=0,0003$ ,  $gl=3$ ). De igual forma, en el análisis *post-hoc* de Tukey, se encontró que los animales del GRF y del GRP presentaron una menor distancia total recorrida en comparación con el GC (GRF vs GC:  $p < 0,01$ ; GRP vs GC:  $p < 0,05$ ) y el GR (GRF vs GR:  $p < 0,01$ ; GRP vs GR:  $p < 0,01$ ) (**Figura 8**).

**Figura 8.** Distancia total recorrida de los animales de los grupos experimentales.



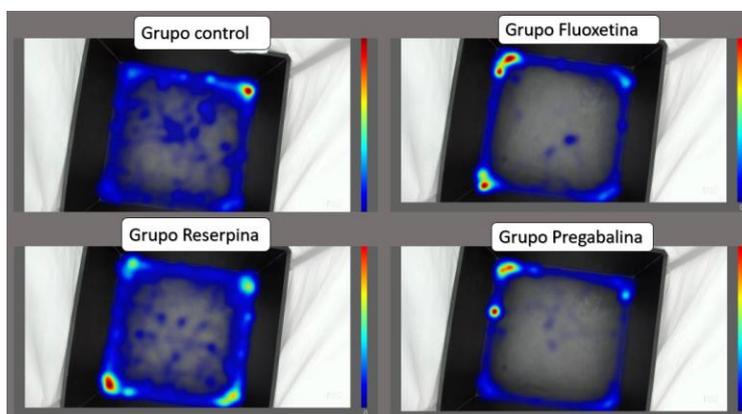
Las barras representan la media + desviación estándar de cada grupo. Leyenda.

GC: grupo control, GR: grupo que recibió solo reserpina, GRF: grupo que recibió reserpina + fluoxetina, GRP: grupo que recibió reserpina + pregabalina,

++ $p < 0,01$  en comparación con el GC, \* $p < 0,05$  en comparación con el GR,

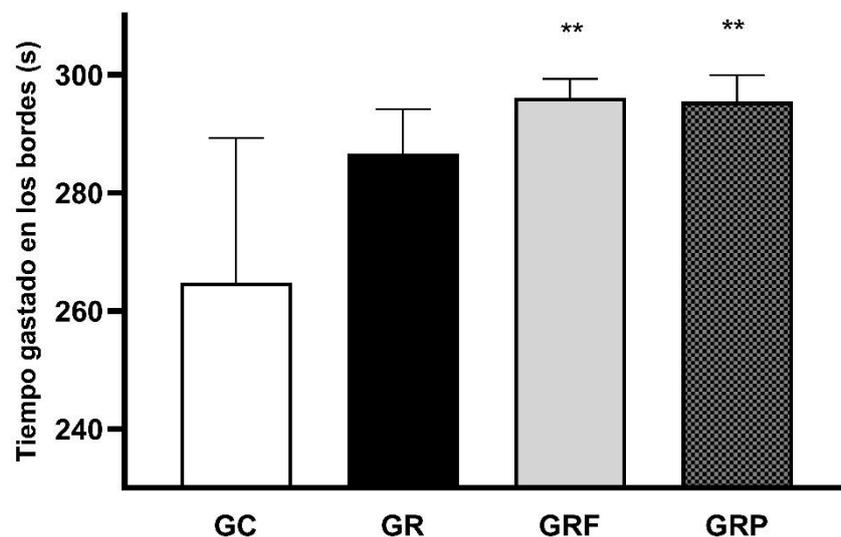
\*\* $p < 0,01$  en comparación con el GR.

## 18. CONDUCTA RELACIONADA A LA ANSIEDAD DE LOS GRUPOS EXPERIMENTALES.



La conducta relacionada con la ansiedad también fue evaluada en la prueba de CA. Con respecto al tiempo gastado en los bordes, se encontró una diferencia estadística entre los grupos experimentales (prueba de Kruskal-Wallis,  $p=0,0018$ ,  $H=14,96$ ,  $gl=4$ ). En el análisis *post-hoc* de Dunn, se encontró que los animales del GRF y del GRP presentaron un mayor tiempo gastado en los bordes en comparación con el GC (GRF vs GC:  $p=0,0072$ ; GRP vs GC:  $p=0,0085$ ) (**Figura 9**).

**Figura 9.** Tiempo gastado de los grupos experimentales en los bordes de la arena en la prueba del campo abierto.

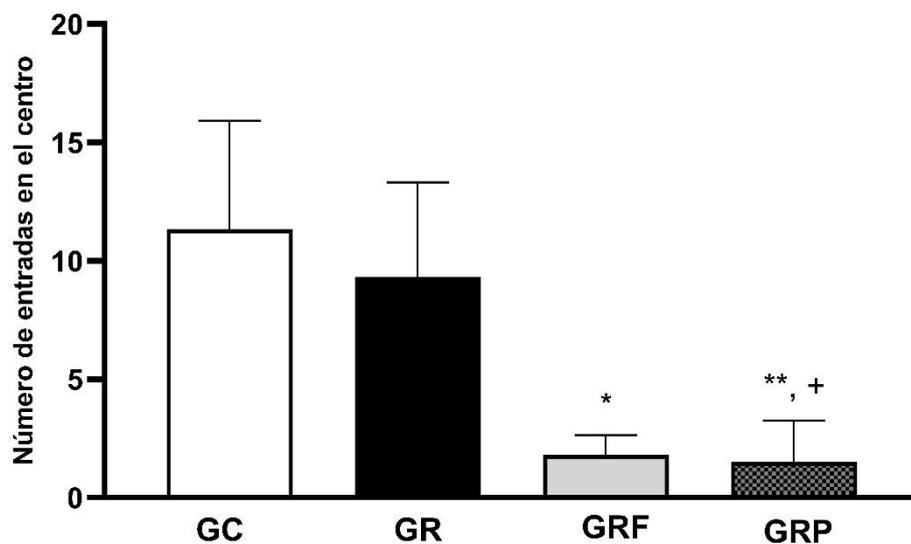


Las barras representan la media + desviación estándar de cada grupo. Leyenda. GC: grupo control, GR: grupo que recibió solo reserpina, GRF: grupo que recibió reserpina + fluoxetina, GRP: grupo que recibió reserpina + pregabalina, \*\* $p<0,01$  en comparación con el GC.

Por otro lado, en el parámetro de número de entradas en el centro de la arena del CA, se encontró diferencias significativas entre los grupos experimentales (prueba de Kruskal-Wallis;  $p=0,0009$ ;  $H=16,53$ ,  $gl=3$ ). En el análisis entre grupo *post hoc*

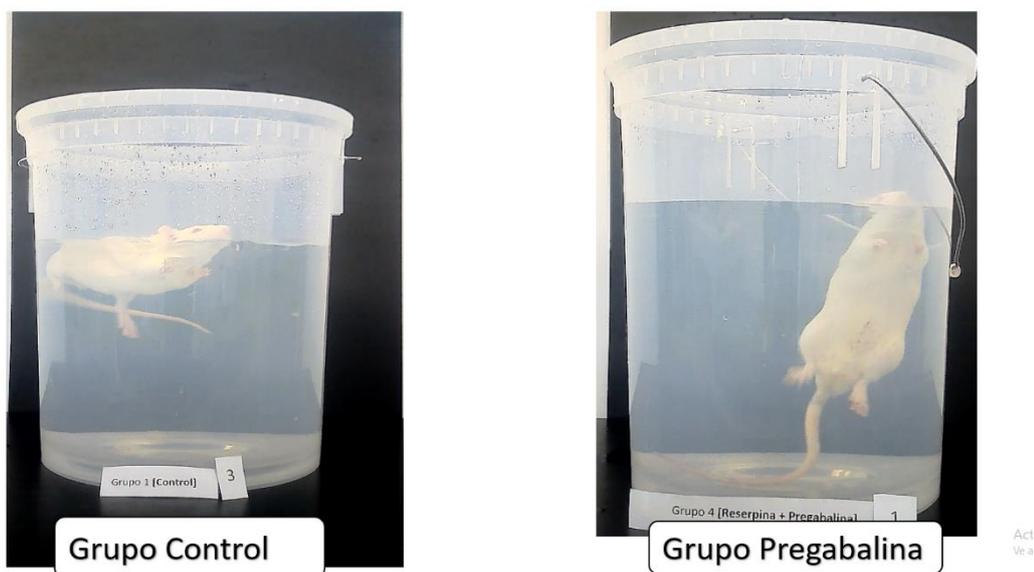
de Dunn, se encontró que los animales del GRP presentaron un número de entradas significativas menor en comparación con los animales del GC ( $p=0,0048$ ) y del GR ( $p=0,022$ ). De igual manera, los animales del GRF, un número de entradas menor en comparación con los animales del GC ( $p=0,393$ ) (**Figura 10**).

**Figura 10.** Número de entradas al centro de la arena de los grupos experimentales en la prueba del campo abierto.



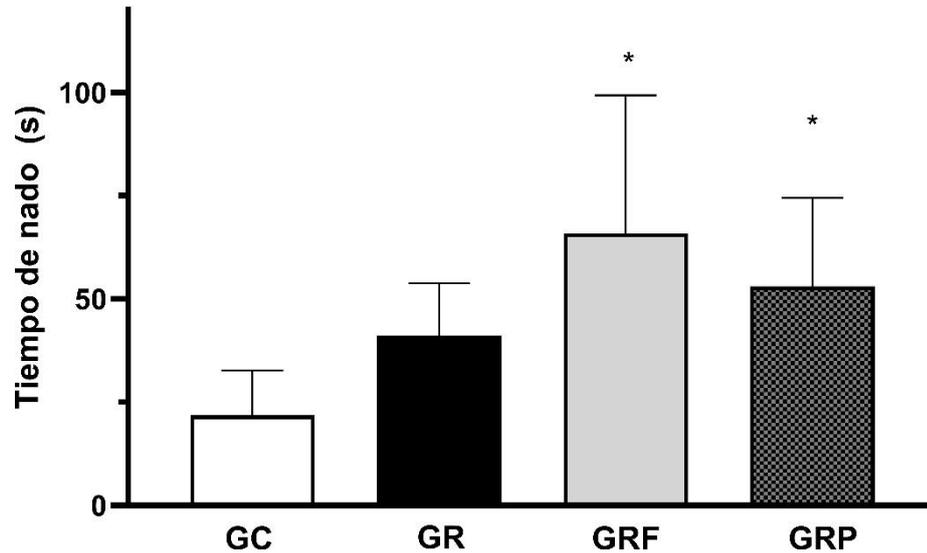
Las barras representan la media + desviación estándar de cada grupo. Leyenda. GC: grupo control, GR: grupo que recibió solo reserpina, GRF: grupo que recibió reserpina + fluoxetina, GRP: grupo que recibió reserpina + pregabalina, \*\* $p<0,01$  y \* $p<0,05$  en comparación con el GC; + $p<0,05$  en comparación con el GR.

## 19. CONDUCTA RELACIONADA A LA DEPRESIÓN DE LOS GRUPOS EXPERIMENTALES.



En la prueba de NF se evaluaron 3 parámetros. En el parámetro de tiempo de nado, se encontró una diferencia estadística entre los animales de los grupos experimentales (prueba de Kruskal-Wallis;  $p=0,021$ ;  $H=9,72$ ,  $gl=3$ ). En el análisis entre grupos *post hoc* de Dunn, los animales del GRF y GRP presentaron diferencias estadísticas con el GC ( $p=0,037$  y  $p=0,047$ , respectivamente) (**Figura 11**).

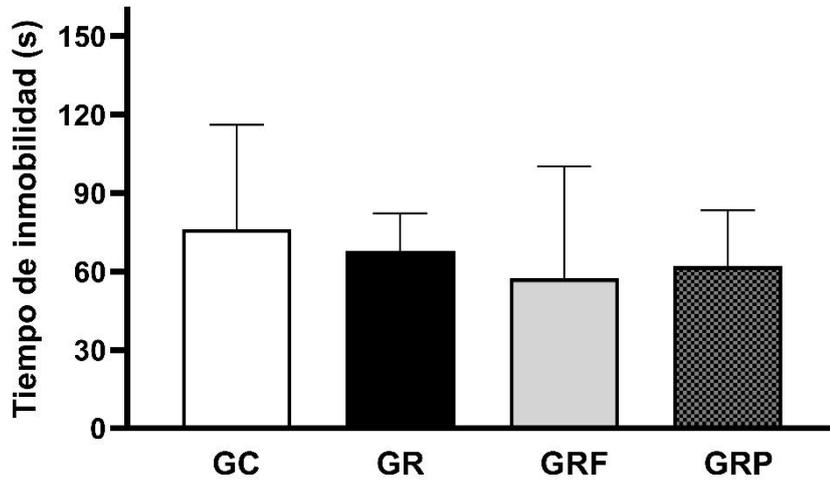
**Figura 11.** Tiempo de nado de los grupos experimentales en la prueba nado forzado.



Las barras representan la media + desviación estándar de cada grupo. Leyenda. GC: grupo control, GR: grupo que recibió solo reserpina, GRF: grupo que recibió reserpina + fluoxetina, GRP: grupo que recibió reserpina + pregabalina, \* $p < 0,05$  en comparación con el GC.

Por otro lado, en los parámetros de tiempo de inmovilidad (**Figura 12**) y tiempo de *climbing* (**Figura 13**) no se encontraron diferencias significativas entre los grupos experimentales (prueba de ANOVA de una sola vía,  $p=0,145$  y  $p=0,600$ , respectivamente). Por ende, un análisis *post hoc* de Tukey no fue realizado.

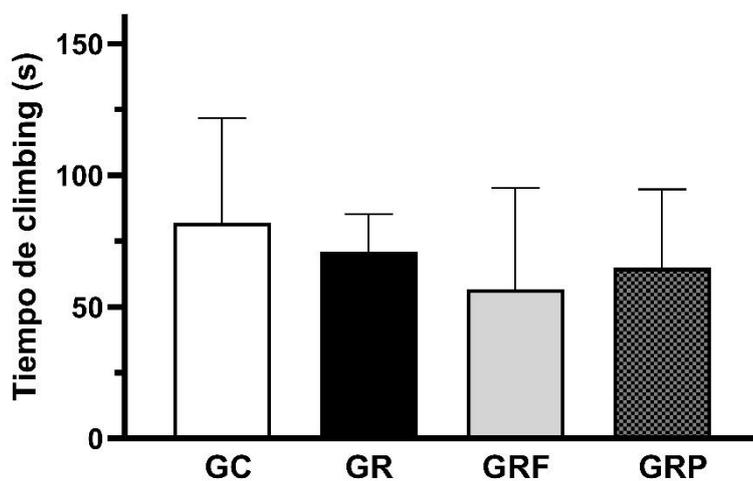
**Figura 12.** Tiempo de inmovilidad de los grupos experimentales en la prueba nado forzado.



Las barras representan la media + desviación estándar de cada grupo. Leyenda.

GC: grupo control, GR: grupo que recibió solo reserpina, GRF: grupo que recibió reserpina + fluoxetina, GRP: grupo que recibió reserpina + pregabalina.

**Figura 13.** Tiempo de *climbing* de los grupos experimentales en la prueba nado forzado.



Las barras representan la media + desviación estándar de cada grupo. Leyenda. GC: grupo control, GR: grupo que recibió solo reserpina, GRF: grupo que recibió reserpina + fluoxetina, GRP: grupo que recibió reserpina + pregabalina. Las grabaciones de los resultados están disponibles en los enlaces del anexo respectivo (Anexo 5).

### Medición del tamaño del efecto

Por último, se realizó la medición del tamaño del efecto, obteniéndose los siguientes resultados:

**Tabla 3**

|                                       | f de Cohen |               |
|---------------------------------------|------------|---------------|
| Desesperanza aprendida (Nado forzado) |            |               |
| Tiempo de inmovilidad                 | f          | <b>0.2357</b> |
| Tiempo de nado                        | f          | <b>0.8016</b> |
| Tiempo de climbing                    | f          | <b>0.3087</b> |
| Actividad Locomotora (Campo Abierto)  |            |               |
| Velocidad promedio                    | f          | 1.2324        |
| Distancia total recorrida             | f          | 1.2433        |
| Ansiedad (Campo Abierto)              |            |               |
| Número de entradas al centro          | f          | 1.512         |
| Tiempo gastado en los bordes          | f          | 1.046         |

En lo que respecta a estos resultados vemos que en lo concerniente a desesperanza aprendida (Nado forzado) utilizado para evaluar depresión todos son mayores a 0.40 lo que nos está indicando un tamaño del efecto muy grande que sugiere que la diferencia entre los grupos es significativa y tiene una magnitud considerable.

## **CAPÍTULO V**

### **DISCUSIÓN**

Los estudios experimentales deben mostrar mayor uniformidad en las unidades biológicas a fin de disminuir un posible sesgo. Además, estos modelos animales deben intentar reproducir las características principales del trastorno psiquiátrico a estudiar, como la etiología, la expresión fenotípica y la respuesta terapéutica, intentando buscar la homología entre el nivel clínico y preclínico <sup>56</sup>. En base a lo anteriormente mencionado, el presente trabajo utilizó el modelo farmacológico donde la conducta asociada a la depresión fue inducida por reserpina. El primer reporte de depresión en humanos, teniendo a la reserpina como principal agente causal, se dio a mitad del siglo pasado, en los cincuentas. Se observó que cinco pacientes con hipertensión que recibieron altas dosis de reserpina tuvieron alteraciones en su conducta, presentando tristeza, fatiga e ideación suicida <sup>57</sup>. Estos cambios no fueron observados en otros pacientes que tomaron otros antihipertensivos y se vio que cedieron cuando se dejó de tomar la reserpina. Otros reportes de caso también reportaron casos similares en pacientes que tomaron este medicamento <sup>58</sup> y, además, esta droga comenzó a utilizarse como antipsicótico en algunos pacientes con esquizofrenia refractaria <sup>59</sup>. El mecanismo propuesto que explica la aparición de los síntomas depresivos después de la administración de la reserpina se basa en su efecto depletor de las monoaminas, como anteriormente se ha comentado <sup>30</sup>. Por ello, en la literatura, este modelo animal ha sido ampliamente estudiado <sup>60-63</sup>.

En el trabajo realizado por González-Soler et al. <sup>31</sup>, los autores administraron 1 mg/kg de reserpina por 3 días consecutivos vía i.p. en ratas machos de cepa

Spareg-Dawley (un régimen farmacológico similar al presente trabajo pero no igual) y observaron que las ratas mostraron una conducta relacionada con la depresión, pues en comparación con los animales que recibieron adicionalmente duloxetina, fármaco antidepresivo, se encontró diferencia en los tiempos de nado y de inmovilidad en la prueba de NF. Sin embargo, los autores no consideraron en su diseño otro grupo de animales que solo hayan recibido el vehículo (sin reserpina) como referencia basal en esta prueba conductual. Al evaluar nuestro trabajo contra el de Gonzales Soler tenemos que el nuestro se diferencia de este en que nosotros añadimos un cuarto grupo de estudio, el de control que solo recibe placebo (agua), el modelo que trabajan ellos es el de fibro mialgia usando la reserpina por vía intra peritoneal, nosotros usamos la reserpina por vía subcutánea y solo 3 días, Gonzales lo usa 15 días haciendo un corte para evaluación luego del 3er día pero no especifica en que momento realiza el corte y hace las pruebas respectivas, así mismo nosotros usamos fluoxetina en lugar de Duloxetina esto es porque consideramos que nuestro fármaco es el gold estándar para depresión mientras que la duloxetina se dirige a la fibromialgia. En nuestro estudio, las diferencias encontradas estuvieron entre los grupos que recibieron reserpina más fluoxetina (GRF) o reserpina más pregabalina (GRP) en comparación con los grupos que recibieron solo placebo (GC) o únicamente reserpina (GR), mas no fueron encontradas diferencias entre los grupos GC y GR. Es posible que la administración de reserpina pueda inducir una conducta relacionada con la depresión, como lo demuestra la literatura mencionada previamente<sup>60-63</sup>, pero que no se caracterice de un efecto que permita diferenciar del grupo que solo recibió el vehículo en la prueba de Nado Forzado en los animales utilizados en este trabajo. Esta variabilidad podría

deberse a diversos factores, como los cepa o edad del animal, ya que la susceptibilidad del animal a la reserpina está relacionada a la maduración de los circuitos neuronales. Por ejemplo, Ruiz et al. mostraron que 1 mg/kg de reserpina por 4 días puede afectar diferentemente a ratas Wistar machos y hembras adolescentes (1 mes después del destete) <sup>64</sup> en las conductas asociadas a la depresión.

En cuanto al peso de los animales, nuestros resultados no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Este escenario suele ser tomado en la literatura como una condición basal similar entre los animales antes de empezar los experimentos. Es posible que los procesos previos a la experimentación, como el cambio de ambiente físico, la aleatorización y la manipulación hayan afectado de forma similar a los animales de todos los grupos experimentales <sup>65</sup>.

En el presente estudio, para evaluar la conducta relacionada con la depresión se utilizó la prueba de Nado Forzado y se midieron tres parámetros: tiempo de nado, tiempo de inmovilidad y tiempo de climbing. Estos parámetros son ampliamente utilizados en la literatura para investigar la “desesperanza aprendida” (conducta más utilizada para evaluar la eficacia de drogas con probables acciones antidepresivas) <sup>72,73</sup>. Esta prueba fue desarrollada por Porsolt et al.<sup>72</sup>, donde se deposita un roedor en un cilindro de agua a 25°C de temperatura, de manera que no puede pararse en el fondo y tiene que nadar para poder respirar. La prueba de NF ha sido históricamente utilizada para estudiar la eficacia pre-clínica de nuevos compuestos con potencial antidepresivos por medio de la visualización del comportamiento del roedor. Esta prueba es fácil de realizar de manera confiable y requiere un equipo especializado mínimo. La implementación exitosa de la prueba

de Nado Forzado requiere el cumplimiento de ciertos detalles del procedimiento y la minimización del estrés injustificado para los roedores. Su utilidad histórica lo establece como un paradigma reproducible y que, como todo paradigma, permite abordar al menos un aspecto emocional de la depresión <sup>46,73</sup>. Los resultados mostraron que los animales de los grupos que recibieron fluoxetina o pregabalina presentaron un mayor tiempo de nado en comparación con el grupo control. Estos resultados sugieren que la fluoxetina y la pregabalina tuvieron un efecto antidepresivo en la prueba del Nado Forzado, esto soportado por la diferencia estadística y el tamaño del efecto, este último tuvo un valor de 0.23 lo que nos da a entender de que a pesar de que la pregabalina tuvo un efecto positivo, su magnitud es moderada pero en el caso de patologías psicológicas estos efectos moderados pueden ser gran utilidad y justificar el uso de este fármaco para caso de depresión por lo que deben seguirse los estudios. La fluoxetina es un Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina y su efecto antidepresivo era esperado <sup>46,74</sup>. Sin embargo, pocos estudios han mostrado el efecto antidepresivo de la pregabalina a dosis agudas sobre este tipo de conductas. Estos resultados son similares a los encontrados por González-Soler et al.<sup>31</sup> en un modelo animal de fibromialgia inducido por reserpina. Los autores encontraron que dosis similares de pregabalina produjeron un efecto antidepresivo a dosis agudas, pero no a dosis crónica. Algunos autores asumen que el efecto antidepresivo agudo de la pregabalina puede deberse a la modulación de la serotonina, dopamina, noradrenalina y al GABA <sup>75,76</sup>. Asimismo, es posible que la pregabalina module agudamente a las monoaminas y ejerza un efecto antinociceptivo, con lo que los animales notaran una mejora temprana y podría motivarles a seguir nadando en la

prueba del NF. Finalmente, en base a los resultados de este trabajo se logró su publicación en una revista indexada (Anexo 6)

En la prueba del Campo Abierto se evaluaron dos variables: la actividad locomotora y la conducta asociada a la ansiedad. Para evaluar la actividad locomotora, se analizaron dos parámetros: el promedio de la velocidad (cm/s) y la distancia total recorrida (cm). En ambos parámetros, los animales de los grupos GRF y GRP presentaron una menor actividad locomotora que los animales de los grupos GC y GR. Estos resultados soportan los resultados obtenidos en el nado forzado sobre que el aumento del tiempo de nado en los grupos GRF y GRP se debe al efecto antidepresivo de la fluoxetina y la pregabalina, respectivamente, y no se deba a un aumento de la actividad locomotora (resultados falsos positivos).

Por ejemplo, cuando la cafeína es aplicada en los animales antes que sean evaluados en la prueba del Nado Forzado, el aumento del tiempo de nado se debe principalmente al aumento de la actividad locomotora en vez de a un efecto antidepresivo del fármaco (resultado falso positivo) <sup>66</sup>. Esto se debe porque la cafeína es un estimulante del SNC <sup>67,68</sup>. En nuestro trabajo, la pregabalina y la fluoxetina tienen mecanismos moleculares distintos, por ello, esto explicaría la baja actividad locomotora encontrada en los animales que recibieron estas drogas en comparación con los que recibieron la solución salina o solamente reserpina. El espacio abierto e iluminado del Campo Abierto representa un escenario que genera aversión natural a los roedores. Pese a este rasgo innato, estos animales también presentan un impulso instintivo por explorar un nuevo ambiente cuando este se presenta. De esta manera, el test comportamental induce a los animales a un estado de incertidumbre donde se debate qué estrategia comportamental es la más

adecuada de adoptar <sup>45</sup>. Para evaluar la conducta relacionada con la ansiedad, se evaluaron dos parámetros: el tiempo utilizado en los bordes de la arena y el número de entradas al centro del Campo Abierto. Nuestros resultados mostraron que, en ambos parámetros, los animales de los grupos GRF y GRP presentaron una mayor conducta asociada a la ansiedad en comparación con los animales del grupo GC y GR. Estos resultados son interesantes dado que la fluoxetina y la pregabalina tiene un efecto ansiolítico, opuesto a lo observado en este trabajo. El modelo animal utilizando reserpina se usa para evaluar la conducta relacionada con la depresión, pero no se ha explorado adecuadamente el mecanismo de este fármaco que podría modelar la conducta asociada a ansiedad. Si bien la administración aguda de reserpina podría generar un efecto ansiogénico en los animales inoculados, esto parece no expresarse de forma categórica. Estudios previos como el de Angrini et al. <sup>69</sup> reportaron que las unidades biológicas a las que se les administró reserpina durante 5 días (0.5 mg/kg) presentaron sutiles efectos, no significativos, comparados con los controles—Es posible que la interacción de las dosis agudas de la fluoxetina o la pregabalina con la reserpina en el sistema dopaminérgico permitan explicar los resultados observados, pues se ha demostrado que cambios en los niveles de este neurotransmisor en ciertas regiones cerebrales disminuye la actividad locomotora y aumenta la conducta asociada a la ansiedad en ratas <sup>64,70</sup>. Es preciso aclarar que tanto la depresión como la ansiedad son conductas fuertemente relacionadas, pero no definen el mismo fenómeno. La ansiedad obedece a un miedo o angustia permanente por lo incierto de una situación o contexto determinado. Es la falta de previsibilidad frente a las condiciones del ambiente lo que gatilla este comportamiento acompañado principalmente por el miedo. La depresión en cambio

surge en los organismos debido a la incapacidad para hacer frente a desafíos o condiciones determinadas en un contexto adverso. No necesariamente va acompañada de emociones como el miedo, pero si genera un evidente desapego a la realización de tareas necesarias para la supervivencia <sup>71</sup>.

## **CAPÍTULO VI**

### **CONCLUSIONES**

1. La dosis aguda de la pregabalina solo tuvo efecto sobre la conducta asociada a la depresión en ratas adultas machos Holtzman en el tiempo de nado en el modelo de depresión inducido por reserpina
2. La dosis aguda de la pregabalina tuvo un efecto negativo sobre la actividad locomotora en ratas adultas machos Holtzman en un modelo de depresión inducido por reserpina.
3. La dosis aguda de la pregabalina incremento la ansiedad en ratas adultas machos Holtzman en un modelo de depresión inducido por reserpina

### **RECOMENDACIONES**

1. Se deben de trabajar en el país más el modelo de depresión por reserpina para poder tener mayor experiencia en su manejo
2. Se deben de utilizar pruebas de inmuno histoquímica para marcadores cerebrales en las pruebas de uso de fármacos en modelos de depresión
3. Se debe plantear el modelo de reserpina contra otros antidepresivos para hacer las comparaciones respectivas
4. Se sugiere continuar trabajos con modelos en depresión cognitiva

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Depressive disorder (depression). Accessed April 27, 2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
2. Touloumis C. The burden and the challenge of treatment-resistant depression. *Psychiatriki*. 2021;32(Supplement I):11-14. doi:10.22365/jpsych.2021.046
3. Karrouri R, Hammani Z, Benjelloun R, Otheman Y. Major depressive disorder: Validated treatments and future challenges. *World J Clin Cases*. 2021;9(31):9350-9367. doi:10.12998/wjcc.v9.i31.9350
4. Instituto Nacional de Salud Mental Honorio Delgado - Hideyo Noguchi". Accessed April 27, 2023. <https://www.insm.gob.pe/investigacion/estudios.html>
5. Takai M, Yamamoto K, Iwamitsu Y, et al. Exploration of factors related to hara-kiri as a method of suicide and suicidal behavior. *Eur Psychiatry*. 2010;25(7):409-413. doi:10.1016/j.eurpsy.2009.10.005
6. Cedillo M, Espinal J. Suicidio por arma blanca: Reporte de caso y Revisión Bibliográfica. *Revista de Ciencias Forenses de Honduras*. Vol. 2(2):17-29.
7. Dean J, Keshavan M. The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian Journal of Psychiatry*. 2017;27:101-111. doi:10.1016/j.ajp.2017.01.025
8. Rondón MB. Salud mental: un problema de salud pública en el Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*. 2006;23(4):237-238. doi:<https://doi.org/10.17843/rpmesp.2006.234.1053>
9. De los Santos PV, Carmona Valdés SE. Prevalencia de depresión en hombres y mujeres mayores en México y factores de riesgo. *Población y Salud en Mesoamérica*. 2018;15(2):95-119. doi:10.15517/psm.v15i2.29255
10. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). *Depression: The Treatment and Management of Depression in Adults (Updated Edition)*. British Psychological Society; 2010. Accessed April 27, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63748/>
11. Buskila D, Cohen H. Comorbidity of fibromyalgia and psychiatric disorders. *Curr Pain Headache Rep*. 2007;11(5):333-338. doi:10.1007/s11916-007-0214-4
12. Kia S, Choy E. Update on Treatment Guideline in Fibromyalgia Syndrome with Focus on Pharmacology. *Biomedicines*. 2017;5(2):20. doi:10.3390/biomedicines5020020
13. González-Soler EM, Blasco-Serra A, Alfosea-Cuadrado GM, et al. Chronic pregabalin treatment ameliorates pain, but not depressive-like behaviors, in a

- reserpine-induced myalgia model in rats. *Pain Physician*. 2020;23(6):E581-E590.
14. Showraki M. Pregabalin in the treatment of depression. *J Psychopharmacol*. 2007;21(8):883-884. doi:10.1177/0269881107078496
  15. González-Escalada JR. Pregabalina en el tratamiento del dolor neuropático periférico. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 2005;12(3):169-180.
  16. Baldwin DS, den Boer JA, Lyndon G, Emir B, Schweizer E, Haswell H. Efficacy and safety of pregabalin in generalised anxiety disorder: A critical review of the literature. *J Psychopharmacol*. 2015;29(10):1047-1060. doi:10.1177/0269881115598411
  17. McArthur R, Borsini F. Animal models of depression in drug discovery: A historical perspective. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2006;84(3):436-452. doi:10.1016/j.pbb.2006.06.005
  18. Gallego Rodríguez M, Gómez de Lara EV. Principales cambios diagnósticos de la CIE-11 en los trastornos afectivos. *Psiquiatría.com*. 25. Accessed February 1, 2024. <https://psiquiatría.com/bibliopsiquis/principales-cambios-diagnosticos-de-la-cie-11-en-los-trastornos-afectivos>
  19. Cuijpers P, Stringaris A, Wolpert M. Treatment outcomes for depression: challenges and opportunities. *The Lancet Psychiatry*. 2020;7(11):925-927. doi:10.1016/S2215-0366(20)30036-5
  20. Mekonen T, Ford S, Chan GCK, Hides L, Connor JP, Leung J. What is the short-term remission rate for people with untreated depression? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 2022;296:17-25. doi:10.1016/j.jad.2021.09.046
  21. Cuijpers P. The Challenges of Improving Treatments for Depression. *JAMA*. 2018;320(24):2529-2530. doi:10.1001/jama.2018.17824
  22. González Ramírez MT, Landero Hernández R, García-Campayo J. Relación entre la depresión, la ansiedad y los síntomas psicósomáticos en una muestra de estudiantes universitarios del norte de México. *Rev Panam Salud Publica*. 2009;25:141-145.
  23. Chong YY, Ng BY. Clinical aspects and management of fibromyalgia syndrome. *Ann Acad Med Singap*. 2009;38(11):967-973.
  24. Cassisi G, Sarzi-Puttini P, Alciati A, et al. Symptoms and signs in fibromyalgia syndrome. *Reumatismo*. 2008;60 Suppl 1:15-24.
  25. Planchez B, Surget A, Belzung C. Animal models of major depression: drawbacks and challenges. *J Neural Transm (Vienna)*. 2019;126(11):1383-1408. doi:10.1007/s00702-019-02084-y

26. Shamon SD, Perez MI. Blood pressure-lowering efficacy of reserpine for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(12):CD007655. doi:10.1002/14651858.CD007655.pub3
27. Strawbridge R, Javed RR, Cave J, Jauhar S, Young AH. The effects of reserpine on depression: A systematic review. *J Psychopharmacol*. 2023;37(3):248-260. doi:10.1177/02698811221115762
28. Pérez Álvarez M. LA ACTIVACIÓN CONDUCTUAL Y LA DESMEDICALIZACIÓN DE LA DEPRESIÓN. Accessed May 1, 2023. <https://www.papelesdelpsicologo.es/resumen?pii=1474>
29. Bianchi-Salguero JM, Muñoz-Martínez AM. Behavioral activation: historical, conceptual and empirical review. *Psicología Avances de la Disciplina*. 2014;8(2):83-93.
30. González-Terrazas R, Aguilera M de GC. Activación conductual (programación de actividades) y depresión: Una mirada analítica-conductual. *Acta Comportamentalia: Revista Latina de Análisis de Comportamiento*. 2021;29(4):175-195.
31. Korman GP, Sarudiansky M. Modelos teóricos y clínicos para la conceptualización y tratamiento de la depresión. *Subjetividad y procesos cognitivos*. 2011;15(1):119-145.
32. Beck AT. The evolution of the cognitive model of depression and its neurobiological correlates. *Am J Psychiatry*. 2008;165(8):969-977. doi:10.1176/appi.ajp.2008.08050721
33. Ingram RE. Origins of Cognitive Vulnerability to Depression. *Cognitive Therapy and Research*. 2003;27(1):77-88. doi:10.1023/A:1022590730752
34. Alloy LB, Abramson LY. Depressive realism: Four theoretical perspectives. In: *Cognitive Processes in Depression*. The Guilford Press; 1988:223-265.
35. Gross JJ. The emerging field of emotion regulation: An integrative review. *Review of General Psychology*. 1998;2(3):271-299. doi:10.1037/1089-2680.2.3.271
36. Hammen C. Stress and depression. *Annu Rev Clin Psychol*. 2005;1:293-319. doi:10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.143938
37. Cerda MDLM, Pina CRR. Learned Helplessness: a topic of interest for the study of psychological and social processes. *Sinergias Educativas*. 2019;4(1):12-12. doi:10.37954/se.v4i1.127
38. Ansiedad y tristeza-depresión: Una aproximación desde la teoría de la indefensión-deseesperanza | Revista de Psicopatología y Psicología Clínica. Accessed February 1, 2024. <https://revistas.uned.es/index.php/RPPC/article/view/23003>

39. Bogaert García H. La depresión: etiología y tratamiento. *Ciencia y Sociedad: República Dominicana*. 2012;37(2):183-197.
40. Avila A. PSICODINÁMICA DE LA DEPRESIÓN. *Anales de Psicología / Annals of Psychology*. 1990;6(1):37-58.
41. Silva H. Nuevas perspectivas en la biología de la depresión. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*. 2002;40:9-20. doi:10.4067/S0717-92272002000500002
42. Guadarrama L, Escobar A, Zhang L. Bases neuroquímicas y neuroanatómicas de la depresión. *Rev Fac Med UNAM*. 2006;49(2):66-72.
43. Depresión: diagnóstico, modelos teóricos y tratamiento a finales del siglo XX – Behavioral Psychology / Psicología Conductual. Accessed May 1, 2023. <https://www.behavioralpsycho.com/producto/depression-diagnostico-modelos-teoricos-y-tratamiento-a-finales-del-siglo-xx/>
44. Beck AT. Cognitive therapy of depression: New perspectives. In: *Treatment of Depression*. P. J. Clayton, J. E. Barrett. Raven Press; 1983:265-284.
45. Figueroa G. La terapia cognitiva en el tratamiento de la depresión mayor. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*. 2002;40:46-62. doi:10.4067/S0717-92272002000500004
46. Heerlein A. Psicoterapia interpersonal en el tratamiento de la depresión mayor. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*. 2002;40:63-76. doi:10.4067/S0717-92272002000500005
47. Luciano Soriano MC, Páez Blarrina MB, Valdivia Salas S, Gutiérrez Martínez O. Avances desde la Terapia de Aceptación y Compromiso (ACT). *EduPsykhé: Revista de psicología y educación*. 2006;5(2):173-202.
48. Henken HT, Huibers MJH, Churchill R, Restifo K, Roelofs J. Family therapy for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2007(3):CD006728. doi:10.1002/14651858.CD006728
49. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*. 2007;62(11):1208-1216. doi:10.1016/j.biopsych.2007.01.018
50. Hofmann SG, Sawyer AT, Witt AA, Oh D. The Effect of Mindfulness-Based Therapy on Anxiety and Depression: A Meta-Analytic Review. *J Consult Clin Psychol*. 2010;78(2):169-183. doi:10.1037/a0018555
51. Schuch FB, Vancampfort D, Richards J, Rosenbaum S, Ward PB, Stubbs B. Exercise as a treatment for depression: A meta-analysis adjusting for publication bias. *J Psychiatr Res*. 2016;77:42-51. doi:10.1016/j.jpsychires.2016.02.023

52. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2003;361(9360):799-808. doi:10.1016/S0140-6736(03)12705-5
53. Smith CA, Hay PP, Macpherson H. Acupuncture for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD004046. doi:10.1002/14651858.CD004046.pub3
54. Heerlein A. Tratamientos farmacológicos antidepresivos. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*. 2002;40:21-45. doi:10.4067/S0717-92272002000500003
55. Torres Saldaña A, Ortiz Sánchez Y, Martínez Suárez H, et al. Factores asociados a la adherencia al tratamiento en pacientes con depresión. *Multimed*. 2019;23(1):1-10.
56. García JRG, Dominguez GIM, Sánchez LMM, Sánchez JPO, Vásquez AU. Adherencia a los antidepresivos: reto terapéutico para mejores desenlaces clínicos en pacientes con depresión. *Archivos de Medicina (Col)*. 2017;17(1):150-159.
57. Goldstein BJ, Goodnick PJ. Selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of affective disorders--III. Tolerability, safety and pharmacoeconomics. *J Psychopharmacol*. 1998;12(3 Suppl B):S55-87. doi:10.1177/0269881198012003041
58. Baldessarini RJ, Marsh E. Fluoxetine and side effects. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47(2):191-192. doi:10.1001/archpsyc.1990.01810140091015
59. Ruiz P, Cállari A, Pautassi R. Consumo de alcohol en ratas adolescentes tratadas con reserpina y fluoxetina. *Suma psicol*. Published online 2017:67-77.
60. Vásquez Ríos JC. Pregabalina, como opción terapéutica en el tratamiento del dolor neuropático periférico y otras neuralgias. *Luz y Vida: Revista Médico-Científica*. 2010;1(1):26-31.
61. Actualización en Psicofarmacología 2012 · Biblioteca Univalle · Biblioteca Univalle. Accessed May 3, 2023. <http://biblioteca.univalle.edu.ni/s/todos/item/479>
62. Franco LC, Valenzuela ACT, López UG, Eugenio VB. Tratamiento farmacológico de la fibromialgia: la experiencia de tres años. *Rev Fac Med UNAM*. 2010;53(3):11-18.
63. Pregabalin for the management of fibromyalgia syndrome - PMC. Accessed May 3, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3004647/>
64. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3):CD007076. doi:10.1002/14651858.CD007076.pub2

65. Toth C. Pregabalin: latest safety evidence and clinical implications for the management of neuropathic pain. *Ther Adv Drug Saf.* 2014;5(1):38-56. doi:10.1177/2042098613505614
66. Buckner Winfield J. Fibromialgia. *ACP Medince.* 2010;1(14). [https://www.medicinanet.com.br/conteudos/acp-medicine/5701/fibromialgia\\_%E2%80%93\\_john\\_buckner\\_winfield.htm](https://www.medicinanet.com.br/conteudos/acp-medicine/5701/fibromialgia_%E2%80%93_john_buckner_winfield.htm)
67. Derry S, Cording M, Wiffen PJ, Law S, Phillips T, Moore RA. Pregabalin for pain in fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;9(9):CD011790. doi:10.1002/14651858.CD011790.pub2
68. Pérez Hernández C. Encefalitis miálgica o síndrome de fatiga crónica: implicaciones para su abordaje desde las unidades del dolor en la era post-COVID. *Revista de la Sociedad Española del Dolor.* 2021;28(5):250-251. doi:10.20986/resed.2021.3960/2021
69. Ruiz P, Genovese P, Bielli A, et al. La Reserpina Aumenta la Expresión de BDNF y PCNA, y Disminuye la de Caspasa-3, en Células Intersticiales (Células de Leydig) de Ratas. *International Journal of Morphology.* 2018;36(3):895-900. doi:10.4067/S0717-95022018000300895
70. Nagakura Y, Oe T, Aoki T, Matsuoka N. Biogenic amine depletion causes chronic muscular pain and tactile allodynia accompanied by depression: A putative animal model of fibromyalgia. *Pain.* 2009;146(1-2):26-33. doi:10.1016/j.pain.2009.05.024
71. Misera N, Seifert R. Presentation of the obsolete drug reserpine in three German-language pharmacology textbooks. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2024;397(6):4381-4401. doi:10.1007/s00210-023-02877-9
72. Stitzel RE. The biological fate of reserpine. *Pharmacol Rev.* 1976;28(3):179-208.
73. Mandal SC, Mandal V, Das AK. Chapter 4 - What All Should Know about Plant Drugs. In: Mandal SC, Mandal V, Das AK, eds. *Essentials of Botanical Extraction.* Academic Press; 2015:35-61. doi:10.1016/B978-0-12-802325-9.00004-5
74. Willner P. The validity of animal models of depression. *Psychopharmacology (Berl).* 1984;83(1):1-16. doi:10.1007/BF00427414
75. Belovicova K, Bogi E, Csatosova K, Dubovicky M. Animal tests for anxiety-like and depression-like behavior in rats. *Interdiscip Toxicol.* 2017;10(1):40-43. doi:10.1515/intox-2017-0006
76. Cryan JF, Markou A, Lucki I. Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs. *Trends Pharmacol Sci.* 2002;23(5):238-245. doi:10.1016/s0165-6147(02)02017-5

77. González Soler EM. *Evaluación del efecto de duloxetina y pregabalina en un modelo de fibromialgia inducida por reserpina en rata*. <http://purl.org/dc/dcmitype/Text>. Universitat de València; 2017. Accessed May 5, 2023. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=252246>
78. Arnold LM, Sarzi-Puttini P, Arsenault P, et al. Efficacy and Safety of Pregabalin in Patients with Fibromyalgia and Comorbid Depression Taking Concurrent Antidepressant Medication: A Randomized, Placebo-controlled Study. *J Rheumatol*. 2015;42(7):1237-1244. doi:10.3899/jrheum.141196
79. Boomershine CS. Pregabalin for the management of fibromyalgia syndrome. *J Pain Res*. 2010;3:81-88.
80. Stein DJ, Baldwin DS, Baldinetti F, Mandel F. Efficacy of pregabalin in depressive symptoms associated with generalized anxiety disorder: a pooled analysis of 6 studies. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008;18(6):422-430. doi:10.1016/j.euroneuro.2008.01.004
81. El-Marasy SA, El Awdan SA, Hassan A, Ahmed-Farid OA, Ogaly HA. Anti-depressant effect of cerebrolysin in reserpine-induced depression in rats: Behavioral, biochemical, molecular and immunohistochemical evidence. *Chem Biol Interact*. 2021;334:109329. doi:10.1016/j.cbi.2020.109329
82. Khadrawy YA, Hosny EN, Magdy M, Mohammed HS. Antidepressant effects of curcumin-coated iron oxide nanoparticles in a rat model of depression. *Eur J Pharmacol*. 2021;908:174384. doi:10.1016/j.ejphar.2021.174384
83. Cryan JF, Holmes A. The ascent of mouse: advances in modelling human depression and anxiety. *Nat Rev Drug Discov*. 2005;4(9):775-790. doi:10.1038/nrd1825
84. Zurita-Cruz JN, Márquez-González H, Miranda-Novales G, et al. Estudios experimentales: diseños de investigación para la evaluación de intervenciones en la clínica. *Revista alergia México*. 2018;65(2):178-186. doi:10.29262/ram.v65i2.376
85. Charan J, Kantharia ND. How to calculate sample size in animal studies? *J Pharmacol Pharmacother*. 2013;4(4):303-306. doi:10.4103/0976-500X.119726
86. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G\*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*. 2007;39(2):175-191. doi:10.3758/bf03193146
87. Yao X, Li L, Kandhare AD, Mukherjee-Kandhare AA, Bodhankar SL. Attenuation of reserpine-induced fibromyalgia via ROS and serotonergic pathway modulation by fisetin, a plant flavonoid polyphenol. *Exp Ther Med*. 2020;19(2):1343-1355. doi:10.3892/etm.2019.8328

88. Animal tests for anxiety-like and depression-like behavior in rats - PMC. Accessed May 12, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6096862/>
89. Escorihuela RM, Fernández-Teruel A. Modelos animales en psicopatología y psicofarmacología: del análisis experimental de la conducta a la neurogenética. *Psicología conductual = Behavioral psychology*. 1998;6:165-191.
90. Tanaka S, Young JW, Halberstadt AL, Masten VL, Geyer MA. Four factors underlying mouse behavior in an open field. *Behav Brain Res*. 2012;233(1):10.1016/j.bbr.2012.04.045. doi:10.1016/j.bbr.2012.04.045
91. Page ME, Detke MJ, Dalvi A, Kirby LG, Lucki I. Serotonergic mediation of the effects of fluoxetine, but not desipramine, in the rat forced swimming test. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999;147(2):162-167. doi:10.1007/s002130051156
92. Flores-Serrano AG, Zaldívar-Rae J, Salgado-Burgos H, Pineda-Cortes JC. La respuesta locomotora al ambiente novedoso en el corredor circular predice cambios de los índices depresivos y antidepresivos durante la prueba de nado forzado en ratas Wistar hembras. *Rev Biomed*. 2014;25(1):3-15.
93. Can A, Dao DT, Arad M, Terrillion CE, Piantadosi SC, Gould TD. The Mouse Forced Swim Test. *J Vis Exp*. 2012;(59):3638. doi:10.3791/3638
94. Kraeuter AK, Guest PC, Sarnyai Z. The Forced Swim Test for Depression-Like Behavior in Rodents. *Methods Mol Biol*. 2019;1916:75-80. doi:10.1007/978-1-4939-8994-2\_5
95. Foudah AI, Alqarni MH, Alam A, Devi S, Salkini MA, Alam P. Rutin Improves Anxiety and Reserpine-Induced Depression in Rats. *Molecules*. 2022;27(21):7313. doi:10.3390/molecules27217313
96. Slattery DA, Cryan JF. Using the rat forced swim test to assess antidepressant-like activity in rodents. *Nat Protoc*. 2012;7(6):1009-1014. doi:10.1038/nprot.2012.044
97. Baldwin DS, Ajel K, Masdrakis VG, Nowak M, Rafiq R. Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder: an update. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:883-892. doi:10.2147/NDT.S36453
98. Maier SF, Seligman ME. Learned helplessness: Theory and evidence. *Journal of Experimental Psychology: General*. 1976;105(1):3-46. doi:10.1037/0096-3445.105.1.3
99. Porsolt RD, Le Pichon M, Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature*. 1977;266(5604):730-732. doi:10.1038/266730a0

100. Prut L, Belzung C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. *Eur J Pharmacol.* 2003;463(1-3):3-33. doi:10.1016/s0014-2999(03)01272-x
101. Espinoza E, García J, Carrillo A, Martínez H. Conducta alimentaria y regulación calórica en ratas: efectos del contenido calórico en líquidos. *Revista Mexicana de Análisis de la Conducta.* 2019;45(2):223-241.
102. importancia\_de\_la\_implementación\_de\_los\_bioterios – Boletín. Accessed May 12, 2023.  
[https://boletin.ins.gob.pe/importancia\\_de\\_la\\_implementacion\\_de\\_los\\_bioterios/](https://boletin.ins.gob.pe/importancia_de_la_implementacion_de_los_bioterios/)
103. Close B, Banister K, Vera B, et al. *Recomendaciones Para La Eutanasia de Los Animales de Experimentación.* Comisión Europea; 1986.  
<https://sea.umh.es/files/2011/07/eutanasia2.pdf>
104. Gale JD, Houghton LA. Alpha 2 Delta ( $\alpha 2\delta$ ) Ligands, Gabapentin and Pregabalin: What is the Evidence for Potential Use of These Ligands in Irritable Bowel Syndrome. *Front Pharmacol.* 2011;2:28.  
doi:10.3389/fphar.2011.00028
105. Valdivieso DA, Ii TGB, Canavati UM, et al. Effects of pregabalin on neurobehavior in an adult male rat model of PTSD. *PLOS ONE.* 2018;13(12):e0209494. doi:10.1371/journal.pone.0209494
106. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. *Methods.* 2001;25(4):402-408. doi:10.1006/meth.2001.1262

## ANEXOS

### ANEXO 1: PESO DE RATAS POR GRUPO DE ESTUDIO

| CONTROL |        |
|---------|--------|
| N°      | GRAMOS |
| 1       | 377    |
| 2       | 381    |
| 3       | 409    |
| 4       | 345    |
| 5       | 416    |
| 6       | 327    |

| FLUOXETINA |        |
|------------|--------|
| N°         | GRAMOS |
| 1          | 367    |
| 2          | 358    |
| 3          | 345    |
| 4          | 360    |
| 5          | 362    |
| 6          | 358    |

| RESERPINA |        |
|-----------|--------|
| N°        | GRAMOS |
| 1         | 347    |
| 2         | 353    |
| 3         | 399    |
| 4         | 346    |
| 5         | 409    |
| 6         | 346    |

| PREGABALINA |        |
|-------------|--------|
| N°          | GRAMOS |
| 1           | 351    |
| 2           | 340    |
| 3           | 335    |
| 4           | 372    |
| 5           | 425    |
| 6           | 412    |

## ANEXO 2:

### FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

#### EFFECTO AGUDO DE PREGABALINA EN LA CONDUCTA ASOCIADA A DEPRESIÓN POR RESERPINA EN RATAS ADULTAS

**Investigador:**

**Variable: Conducta tipo depresiva: desesperanza aprendida.**

**Prueba: Nado forzado (1)**

| Nº | Animal (Código) | Grupo de Experimentación | Tiempo de inicio | Tiempo final | Tiempo de inmovilidad (s) | Tiempo de nado (s) | Tiempo de climbing (s) |
|----|-----------------|--------------------------|------------------|--------------|---------------------------|--------------------|------------------------|
|    |                 |                          |                  |              |                           |                    |                        |

**Variable: Actividad locomotora.**

**Prueba: Campo abierto (2)**

| Nº | Animal (Código) | Grupo de Experimentación | Tiempo de inicio | Tiempo final | Distancia total recorrida (cm) | Velocidad promedio durante toda la prueba (cm/s) |
|----|-----------------|--------------------------|------------------|--------------|--------------------------------|--|
|    |                 |                          |                  |              |                                |  |

**Variable: Conducta tipo ansiosa**

**Prueba: Campo abierto (3)**

| Nº | Animal (Código) | Grupo de Experimentación | Tiempo de inicio | Tiempo final | Tiempo dedicado en el centro de la arena (s) | Número de entradas en el centro de la arena (s) |
|----|-----------------|--------------------------|------------------|--------------|--|---|
|    |                 |                          |                  |              |  |   |

1: Tomado de Yankelevitch-Yahav et al. y modificada por el investigador

2, 3: Tomado de Sestakova et al. y modificada por el investigador.

### ANEXO 3: ÁREAS DE TRABAJO Y DESARROLLO DEL TRABAJO DE TESIS

▪  
2.1.- Ubicación de animales de estudio en área de tránsito de la Universidad Privada San Juan Bautista.



2.2.- Se aprecia la manera de ingesta de drogas o suero a las unidades de estudio.



### 2.3. Ubicación de la prueba de Campo Abierto



### 2.4.- Aplicación de prueba de campo abierto



## 2.5.- Ubicación de la prueba de Nado Forzado



## 2.6.- Aplicación de prueba de Nado Forzado

▪



## ANEXO 4: CARTAS DE APROBACION

### 4.1. CARTA DE AUTORIZACION PAR REALIZAR EXPERIMENTOS EN UPSJB

Código SIDISI: 205561

Título Completo del Proyecto: EFECTO AGUDO DE PREGABALINA EN LA CONDUCTA ASOCIADA A DEPRESIÓN POR RESERPINA EN RATAS ADULTAS  
Nombre del Investigador Principal: CASAS LUCICH ALBERTO MARTIN

Página 1 de 11



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**  
VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN

#### PROYECTOS DE INVESTIGACION RELACIONADOS CON ANIMALES UPCH

*Este listado se incluye con la finalidad de que el Investigador verifique que todos los documentos se encuentran en el Expediente. De esta manera evitará el retraso de la aprobación de su proyecto. Por favor, verifique cada uno de los siguientes puntos antes de enviar su aplicación. De lo contrario la aprobación de su proyecto será retrasada. Incluya una copia de este listado (completo y firmado) en los documentos presentados para la aprobación de su proyecto.*

Adjuntar la documentación según el siguiente orden (marcar con una x):

|   |   |   |
|---|---|---|
| 1 | Carta dirigida al Director Universitario de Investigación, Ciencia y Tecnología   | X |
| 2 | Declaración del Investigador Principal  | X |
| 3 | Declaración del Jefe del Área Operativa   | X |
| 4 | Declaración del Vicedecano/Director de la Unidad de Gestión o del Jefe de la Unidad de Investigación de la Unidad de Gestión          | X |
| 5 | Declaraciones: Financiera y de Conflictos de Interés UPCH   | X |
| 6 | Curriculum vitae en caso el investigador o asesor no hayan enviado previamente su CV  | X |
| 7 | Protocolo de Investigación Completo (versión electrónica) incluyendo la definición adecuada de las abreviaturas y/o palabras técnicas | X |

En caso usted considere que exista conflicto de interés con algún investigador, por favor proceda a llenar el recuadro a continuación, de lo contrario puede dejarlo en blanco.

| Investigadores que NO podrían ser revisores del proyecto | Declaración de conflicto de interés |
|--|-------------------------------------|
|  |                                     |
|  |                                     |
|  |                                     |

Código SIDISI: 205561

Título Completo del Proyecto: EFECTO AGUDO DE PREGABALINA EN LA CONDUCTA ASOCIADA A DEPRESIÓN POR RESERPINA EN RATAS ADULTAS

Nombre del Investigador Principal: CASAS LUCICH ALBERTO MARTIN

Página 2 de 11

Lima, 28 de abril del 2021

**Dr.**  
**Carlos Zamudio Fuertes**  
**Director**  
**Dirección Universitaria de Investigación, Ciencia y Tecnología**  
**UPCH**

Estimado Dr. Zamudio:

La presente tiene por objeto hacerle llegar el proyecto completo titulado:

EFECTO AGUDO DE PREGABALINA EN LA CONDUCTA ASOCIADA A DEPRESIÓN POR RESERPINA EN RATAS ADULTAS

El que se desarrollará en forma conjunta con<sup>1</sup>:

Laboratorio multifuncional Universidad Privada San Juan Bautista

Adjunto a esta versión del proyecto, los CVs de los Investigadores que participarán en el mismo, así como los documentos requeridos por la Dirección bajo su responsabilidad.

Agradeciendo la atención que le brinde a la presente, me despido.

Cordialmente,

| NOMBRE DE LOS INVESTIGADORES PRINCIPALES |                             | DNI        | FECHA Y HORA DE CONFIRMACIÓN |
|--|-----------------------------|------------|------------------------------|
| 1  | CASAS LUCICH ALBERTO MARTIN | ██████████ | 09/04/2021 18:06:46          |

<sup>1</sup> Indicar las Instituciones o Laboratorios dentro o fuera de la UPCH que participan en el proyecto

### Declaración del Investigador Principal

Yo, como investigador principal, acepto la responsabilidad de conducir este estudio de acuerdo a los principios establecidos en los estatutos y en las normas vigentes de la universidad, en las leyes, regulaciones, y códigos nacionales e internacionales aplicables.

Certifico que todos los investigadores y el personal involucrado en este estudio, se encuentran calificados y poseen la experiencia suficiente para desempeñar adecuadamente su labor en el proyecto.

#### **DECLARACIÓN DE LOS INVESTIGADORES PARA ESTUDIOS RELACIONADOS CON ANIMALES**

Como investigador (es) a cargo de este estudio, me/nos comprometo(emos) a:

- Iniciar este estudio **únicamente** luego de haber obtenido la aprobación del Comité Institucional de Ética para el Uso de Animales (CIEA).
- Conducir la investigación de acuerdo a lo estipulado en el protocolo aceptado por el CIEA y al consentimiento informado (en los casos que lo tenga), así como a lo acordado con el patrocinador del estudio y a cualquier otra regulación aplicable o condiciones impuestas por el CIEA o alguna otra entidad pertinente.
- Iniciar este estudio únicamente luego de haber conseguido los fondos necesarios para llevarlo a cabo de acuerdo a una buena práctica de investigación.
- Proveer al CIEA de la información adicional que éste solicite durante el proceso de aprobación y/o monitoreo del estudio.
- Proveer al CIEA de informes semestrales sobre el progreso del estudio.
- Proveer al CIEA de un informe final y de una copia de cualquier material publicado al final del estudio.
- Almacenar adecuadamente la información recolectada y mantener una total confidencialidad respecto a la información de los participantes.
- Notificar inmediatamente al CIEA de cualquier cambio en el protocolo (enmienda), y en el Consentimiento Informado (en los casos que tenga) o efectos adversos serios; y
- Aceptar cualquier inspección requerida por el CIEA.

|   | NOMBRE DE LOS INVESTIGADORES | DNI        | E-MAIL                  | FECHA Y HORA DE CONFIRMACIÓN |
|---|------------------------------|------------|-------------------------|------------------------------|
| 1 | CASAS LUCICH ALBERTO MARTIN  | ██████████ | ALBERTO.CASAS@UPCH.PE   | 09/04/2021<br>18:06:46       |
| 2 | OJEDA MERCADO GIANCARLO      | ██████████ | giancarlo.ojeda@upch.pe | 09/04/2021<br>18:27:16       |

Escriba el nombre de todos los investigadores que participarán en el proyecto de investigación y complete la firma, en caso tenga firma electrónica, puede hacer uso de ella. Puede agregar más filas en caso sea necesario.

**Declaración del Jefe del Área Operativa<sup>2</sup>  
en la que se llevará a cabo el estudio**

Certifico que mi área operativa ha tomado conocimiento de este proyecto según nuestros procedimientos internos, y nos comprometemos a canalizarlo y apoyar las gestiones que fueran necesarias dentro de las normas vigentes, dentro de la ley y de las normas nacionales e internacionales para la realización de proyectos de investigación.

Certifico además, que el investigador principal y sus colaboradores tienen la competencia necesaria para su realización

*(Podrá incluirse tantas áreas operativas como fuera necesario, un formulario por cada una)*

|   |                                    |
|---|------------------------------------|
| <b>Nombre del Jefe del Área Operativa:</b>  | Dr. Christian Mesía Montenegro     |
| <b>Área Operativa:</b>  | Vicerrector de Investigación UPSJB |
| <b>Firma y sello:</b>   | <b>Fecha:</b> 30 de abril 2021     |
|   |                                    |

<sup>2</sup> Jefe del Departamento Académico o Jefe del Laboratorio(s) o Jefe de Unidad

Código SIDISI: 205561

Título Completo del Proyecto: EFECTO AGUDO DE PREGABALINA EN LA CONDUCTA ASOCIADA A DEPRESIÓN POR RESERPINA EN RATAS ADULTAS  
Nombre del Investigador Principal: CASAS LUCICH ALBERTO MARTIN

Página 5 de 11

**Declaración de la Unidad de Gestión:**

Certifico que mi Unidad de Gestión ha revisado y aprobado este proyecto según nuestros procedimientos internos, y nos comprometemos a apoyar y supervisar su realización dentro de las normas vigentes, dentro de la ley y de las normas nacionales e internacionales para la realización de proyectos de investigación.

Certifico además, que el investigador principal y sus colaboradores tienen la competencia necesaria para el desarrollo del proyecto y asumen la responsabilidad por los actos y consecuencias de la ejecución del proyecto en mi unidad de gestión.

**UNIDAD DE GESTIÓN:**

Facultad de Psicología

**FECHA Y HORA DE APROBACIÓN:**

28/04/2021 11:30:08

Indique si el proyecto de investigación está registrado en la secretaría académica de alguna facultad para generar un grado académico:

|  |                 |
|--|-----------------|
| ¿El proyecto de investigación generará algún grado académico o título profesional? (Ej. tesis, trabajo de investigación) | SI<br>Doctorado |
|--|-----------------|

Si su respuesta es NO y en algún momento cambia esta condición deberá informarlo a la DUICT.

|  |
|--|
| <b>Declaración financiera y de conflictos de intereses</b> |
|--|

**1. Potenciales Conflictos de Interés:**

Para cada uno de los investigadores del estudio, indique si existe algún interés económico o financiero en el estudio o en sus resultados

|   | NOMBRE DEL INVESTIGADOR     | CONFLICTO DE INTERÉS |    |           |
|---|-----------------------------|----------------------|----|-----------|
|   |                             | SI                   | NO | NO APLICA |
| 1 | CASAS LUCICH ALBERTO MARTIN |                      | X  |           |
| 2 | OJEDA MERCADO GIANCARLO     |                      | X  |           |

Si la respuesta fue afirmativa, por favor indique el número correspondiente al investigador y describa los detalles al respecto.

|  |  |
|--|--|
|  |  |
|--|--|

**2. Cobertura de los Fondos:**

Tipo de cobertura:

Financiado por alguna institución Autofinanciado **3. Fuente de Financiamiento: AUTOFINANCIADO**

Detalle la forma en la que su estudio será financiado

| Fuente | Monto S/. | Monto \$ | % Over Head | Estado del Financiamiento |    |                          |    |
|--------|-----------|----------|-------------|---------------------------|----|--------------------------|----|
|        |           |          |             | Disponible                |    | En Proceso de Aplicación |    |
|        |           |          |             | SI                        | NO | SI                       | NO |
|        |           |          |             |                           |    |                          |    |
|        |           |          |             |                           |    |                          |    |
|        |           |          |             |                           |    |                          |    |
|        |           |          |             |                           |    |                          |    |

¿Los fondos disponibles actualmente, cubren la totalidad de los costos presupuestados?

Si  No 

Si su respuesta fue negativa usted NO podrá ejecutar el proyecto hasta asegurar la cobertura total del presupuesto del proyecto de investigación.

En caso fuera necesario, explique cómo conseguirá los fondos para cubrir la diferencia o indique el nombre de las instituciones financieras a las que aplicará.

| Fuente | Cantidad en soles o dólares | % de Over Head | FECHA DE PRESENTACIÓN |
|--------|-----------------------------|----------------|-----------------------|
|        |                             |                |                       |
|        |                             |                |                       |
|        |                             |                |                       |
|        |                             |                |                       |

**4. Su proyecto de investigación es parte o es extensión de uno Global**SI  NO 

| 5. Si su respuesta es afirmativa indique el nombre y/o código SIDISI y centro de costo |  |                 |  |
|--|--|-----------------|--|
| Cód. SIDISI  |  | Centro de Costo |  |

**6. Presupuesto del Estudio: Adjunte a esta aplicación un presupuesto detallado del estudio.**

Código SIDISI: 205561

Título Completo del Proyecto: EFECTO AGUDO DE PREGABALINA EN LA CONDUCTA ASOCIADA A DEPRESIÓN POR RESERPINA EN RATAS ADULTAS

Nombre del Investigador Principal: CASAS LUCICH ALBERTO MARTIN

Página 8 de 11



### APLICACIÓN BÁSICA PROYECTOS RELACIONADOS CON ANIMALES

Antes de responder las preguntas de esta aplicación, le agradeceríamos se sirva leer la Guía para la Presentación de Proyectos de Investigación.

#### 1. Categoría de Revisión:

|   |   |                                    |
|---|---|------------------------------------|
| Revisión Parcial <input type="checkbox"/> | Revisión Completa <input checked="" type="checkbox"/> | Exonerado <input type="checkbox"/> |
|---|---|------------------------------------|

#### 2. Persona a la cual se deberá enviar la correspondencia

|                                      |                            |
|--------------------------------------|----------------------------|
| Persona a Contactar:                 | Alberto Casas Lucich       |
| Nombre y Título/Grado:               | Doctor en Medicina         |
| Institución:                         | UPSJB                      |
| Área Operativa o Unidad de contacto: | VRI de la UPSJB            |
| Dirección                            |                            |
| Teléfono:                            |                            |
| Fax:                                 |                            |
| e-mail:                              | alberto.casas@upsjb.edu.pe |

#### 3. Animales a utilizar:

Si no existen modelos alternativos, justifique el uso de animales en su estudio

|  |   |                                 |
|--|---|---------------------------------|
| Complete la información acerca de los animales a utilizar:   |   |                                 |
| Especie:   | Nombre científico   | Nombre común:                   |
|  | Rattus norvegicus   | Rata blanca cepa Sprague Dawley |
| Género:  | Hembra <input type="checkbox"/> Macho <input checked="" type="checkbox"/> | Edad: 3 meses                   |
| Número a utilizar:   | 18  |                                 |
| Justifique el número de animales a utilizar:<br>Se plantea el menor número de unidades biológicas que pueda generar una respuesta con rigor estadístico significativo (tres grupos de 6 unidades cada uno) |   |                                 |
| ¿Utilizará alguna especie animal protegida o en vías de extinción?   | Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/>        |                                 |
| Si utilizará animales protegidos debe adjuntar una copia de la autorización del SERNANP/SERFOR para obtener la aprobación del CIEA; Indique si tiene autorización del SERNANP/SERFOR                       | Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/>        |                                 |

**4. Procedimientos:**

Describa brevemente los procedimientos a los que serán expuestos los animales durante su estudio.

|   |
|---|
| Si algún procedimiento implica generar dolor, estrés o lesiones en los animales, explique las medidas que se emplearán para aliviarlos.   |
| No se utilizarán protocolos que vulneren el bienestar animal  |
| <u>Captura de animales</u> (frecuencia de monitoreo y tipo de trampas, manejo de animales capturados.)  |
| No aplica   |
| <u>Sedación de animales</u> (medicamentos y dosis a usar, cuidados y procedimientos del animal durante la sedación, personal especializado para el manejo del animal.)  |
| Las aplicaciones de fármacos parenterales seguirán las normas establecidas y todo el manejo de los animales será realizado por personal entrenado de laboratorio de UPSJB   |
| <u>Obtención de material biológico</u> (método a utilizar, muestra a tomar, manejo de la muestra.)  |
| Luego de someter a eutanasia a los animales que utilizaron pregabalina, se harán pruebas extracción de ADN de sus cerebros para en PCR tiempo real evaluar producción de receptores Gaba, todo el manejo de material biológico se realizará cumpliendo las normas de bioseguridad de la universidad |
| <u>Seguridad</u> (Indique procedimientos de seguridad para los animales y personal de investigación en caso de enfermedad.) - <u>Bioseguridad</u> (procedimientos para evitar impactos negativos en el ambiente, en casos de trabajos de campo)   |
| Se seguirán los protocolos de bioseguridad aprobados para los laboratorios de la universidad  |
| <u>Manejo de desechos</u> (indicar si las muestras están contaminadas con tóxicos o microorganismos, o no.)   |
| Se seguirán los protocolos para manejo de desechos biológicos de laboratorios aprobados para la universidad   |
| ¿Los animales usados en su estudio serán sometidos a EUTANASIA? Sí <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/><br>Si su respuesta es afirmativa, indique el número de animales, explique y justifique el método a utilizar.   |

De los 18 animales de experimentación solo 6 serán sometidos a eutanasia utilizando pentobarbital según protocolo normado, dado que ese grupo utilizara el fármaco que se estudiara y que se quiere evidenciar si hubo variación en los receptores de GABA

### 5. Alojamiento de los Animales:

Describa el lugar donde se alojarán los animales, indicando el control de variables ambientales tales como luz, temperatura, humedad, etc.

|  |
|--|
| Lugar de adquisición de animales. Bioterio a utilizar  |
| Bioterio del Instituto Nacional de Salud   |
| Lugar de alojamiento. Indicar condiciones ambientales (luz, temperatura, humedad)                  |
| Área de tránsito para animales de la UPSJB   |
| Alimentación   |
| Comida estándar para roedores según lo normado por el programa de Medician veterinaria de la UPSJB |

### 6. Informe al Público

|  |
|--|
| ¿Será la información de este estudio, accesible públicamente al final del mismo?   |
| Sí X No <input type="checkbox"/>   |
| Si su respuesta es afirmativa, por favor detalle la forma cómo será publicada. Si su respuesta es negativa, explique los motivos. Señale si existe alguna restricción. |
| Se colocará en repositorio UPCH  |

### 7. Otros Puntos de Relevancia Ética:

|   |
|---|
| Detalle cualquier punto de relevancia ética que no haya sido discutido previamente. |
| No aplica   |

### 8. Confidencialidad de la Información Obtenida:

|   |
|---|
| Describa las medidas que serán tomadas para proteger la confidencialidad de la información. |
| Registros y datos serán solo manejados por investigadores                                   |

### 9. Relevancia de los resultados obtenidos:

|  |
|--|
| Dar opción terapéutica para manejo agudo de cuadro depresivo |
|--|

Código SIDISI: 205561

Título Completo del Proyecto: EFECTO AGUDO DE PREGABALINA EN LA CONDUCTA ASOCIADA A DEPRESIÓN POR RESERPINA EN RATAS ADULTAS  
Nombre del Investigador Principal: CASAS LUCICH ALBERTO MARTIN

Página 11 de 11

## 10. Propiedad Intelectual

¿Considera que el proyecto podría contener algún componente que pudiera ser protegido bajo algún tipo de propiedad intelectual\*? Sí  No  No sé +

| NOMBRE DE LOS INVESTIGADORES PRINCIPALES |                             | DNI        | FECHA Y HORA DE CONFIRMACIÓN |
|--|-----------------------------|------------|------------------------------|
| 1  | CASAS LUCICH ALBERTO MARTIN | ██████████ | 09/04/2021 18:06:46          |

\*La propiedad intelectual (PI) se relaciona con las creaciones de la mente: invenciones, obras literarias y artísticas, así como símbolos, nombres e imágenes como algún signo distintivo o marca. El desarrollo de nuevos procesos, protocolos, dispositivos, aparatos tecnológicos, software, nuevas variedades vegetales, son sólo algunos ejemplos de activos intelectuales que se pueden generar en un proyecto de investigación.

+Sugerimos consultar con la oficina de Transferencia Tecnológica y de Propiedad Intelectual de la UPCH: [duict.ottpi@oficinas-upch.pe](mailto:duict.ottpi@oficinas-upch.pe)

## 4.2.- PRIMERA APROBACION DEL COMITÉ DE ETICA UPCH



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

Dirección Universitaria de  
**INVESTIGACIÓN, CIENCIA Y  
TECNOLOGÍA (DUICT)**

### CONSTANCIA 034 - 08 - 21

El Presidente del Comité Institucional de Ética para el uso de Animales (CIEA) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia hace constar que el proyecto de investigación señalado a continuación fue **APROBADO** por el Comité de Ética.

Título del Proyecto : "Efecto agudo de pregabalina en la conducta asociada a depresión por reserpina en ratas adultas".

Código de inscripción : 205561

Investigadores : Casas Lucich, Alberto Martín.

La aprobación incluyó los documentos finales descritos a continuación:

1. **Protocolo de investigación**, versión recibida en fecha 08 de junio del 2021.

La **APROBACIÓN** considera el cumplimiento de los estándares de la Universidad, los lineamientos Científicos y éticos, el balance riesgo/beneficio, la calificación del equipo investigador y la confidencialidad de los datos, entre otros.

Cualquier enmienda, desviaciones, eventualidad deberá ser reportada de acuerdo a los plazos y normas establecidas. El investigador reportará cada seis meses el progreso del estudio y alcanzará un informe al término de éste. La aprobación tiene vigencia desde la emisión del presente documento hasta el **24 de agosto del 2022**. Si aplica, los trámites para su renovación deberán iniciarse por lo menos 30 días previos a su vencimiento.

Si aplica, los trámites para su renovación deberán iniciarse por lo menos 30 días previos a su vencimiento.

**Lima, 25 de agosto del 2021**



Dr. Manuel Gasco Tantachucó  
Presidente  
Comité Institucional de Ética para el Uso de Animales

/cht

### 4.3.- SEGUNDA APROBACION DE COMITÉ DE ETICA UPCH



VICERRECTORADO  
DE INVESTIGACIÓN

#### CONSTANCIA R- 031-08-22

El Presidente del Comité Institucional de Ética para el uso de Animales (CIEA) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia hace constar que el comité de ética aprobó la **RENOVACIÓN** del proyecto de investigación señalado a continuación.

Título del proyecto : **“Efecto agudo de pregabalina en la conducta asociada a depresión por reserpina en ratas adultas”.**

Código de inscripción : 205561

Investigador(es) principal (es) : **Casas Lucich, Alberto Martin  
Ojeda Mercado, Giancarlo**

Cualquier enmienda, desviaciones y/u otras eventualidades deberá ser reportada a este Comité de acuerdo a los plazos y normas establecidas. El investigador reportará cada **6 meses** el progreso del estudio y alcanzará un informe al término de éste.

La presente **RENOVACIÓN** tiene vigencia desde el **24 de agosto del 2022** hasta el **23 de agosto del 2023**.

Así mismo el Comité toma conocimiento del Informe Periódico de Avances del estudio de referencia. Documento recibido en fecha 05 de agosto del 2022.

Los trámites para su renovación deberán iniciarse por lo menos 30 días previos a su vencimiento.

Lima, 24 de agosto del 2022.

Dr. Manuel Gasco Tanchaves  
Presidente

Comité Institucional de Ética para el uso de Animales

/cbt

#### 4.4.- TERCERA APROBACION DEL COMITÉ DE ETICA UPCH



UNIVERSIDAD PERUANA  
CAYETANO HEREDIA

##### CONSTANCIA R-028-07-23

El Presidente del Comité Institucional de Ética para el uso de Animales (CIEA) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia hace constar que el comité de ética aprobó la **RENOVACIÓN** del proyecto de investigación señalado a continuación.

Título del proyecto : "Efecto agudo de pregabalina en la conducta asociada a depresión por reserpina en ratas adultas"  
Código de inscripción : 205561  
Investigador(a) principal(es) : Casas Lucich, Alberto Martin.

Cualquier enmienda, desviaciones y/u otras eventualidades deberá ser reportada a este Comité de acuerdo a los plazos y normas establecidas. El investigador reportará cada **6 meses** el progreso del estudio y alcanzará un informe al término de éste.

La presente **RENOVACIÓN** tiene vigencia desde el **12 de julio del 2023** hasta el **11 de julio del 2024**.

Así mismo el Comité toma conocimiento del Informe Periódico de Avances del estudio de referencia. Documento recibido en fecha 07 de julio del 2023.

Los trámites para su renovación deberán iniciarse por lo menos 30 días previos a su vencimiento.

Lima, 12 de julio del 2023.

Dr. Manuel Gasco Tantachuco  
Presidente  
Comité Institucional de Ética para el uso de Animales

/cr

Av. Honorario Delgado 430  
San Martín de Porres  
Apartado Postal 4314  
319 0000 Anexo 201355  
orvei.ciea@oficinas-upch.pe  
cayetano.edu.pe

Comité Institucional de Ética  
para el uso de Animales

## **ANEXO 5: VIDEOS DE LAS PRUEBAS REALIZADAS**

### **3.1. Nado Forzado**

#### 3.1.1.- Control

<https://drive.google.com/drive/folders/1ggFidaeCK075id5SKbW694rUk20nf7pk?usp=sharing>

#### 3.1.2.- Reserpina

<https://drive.google.com/drive/folders/11PU5NMAgR4YdizfAdt9nXkZqydxhC1Av?usp=sharing>

#### 3.1.3.- Fluoxetina

<https://drive.google.com/drive/folders/10aXao0taXME0huvVF-Y9v-YJx75cEzfb?usp=sharing>

#### 3.1.4.- Pregabalina

[https://drive.google.com/drive/folders/1rjZgqr\\_WNXoYsXw59c1UCrO96T3yzp90?usp=sharing](https://drive.google.com/drive/folders/1rjZgqr_WNXoYsXw59c1UCrO96T3yzp90?usp=sharing)

### **3.2. Campo Abierto**

#### 3.2.1.- Control

[https://drive.google.com/drive/folders/1TRZJ2hMvr23KRvMaKN\\_TvnBhAok7DuHi?usp=sharing](https://drive.google.com/drive/folders/1TRZJ2hMvr23KRvMaKN_TvnBhAok7DuHi?usp=sharing)

#### 3.2.2.- Reserpina

<https://drive.google.com/drive/folders/1m5UjDCGIwH8iiHryRJGkBge0-WDEI575?usp=sharing>

#### 3.2.3.- Pregabalina

[https://drive.google.com/drive/folders/15-ZQz0c\\_noTxj-3IFOcWmVGhTL9DLVkf?usp=sharing](https://drive.google.com/drive/folders/15-ZQz0c_noTxj-3IFOcWmVGhTL9DLVkf?usp=sharing)

#### 3.2.4.- Fluoxetina

[https://drive.google.com/drive/folders/16QTClacvXBHEXKCGFB\\_BdEYRkX0Xmz7P?usp=sharing](https://drive.google.com/drive/folders/16QTClacvXBHEXKCGFB_BdEYRkX0Xmz7P?usp=sharing)

## ANEXO 6: PUBLICACION EN REVISTA INDEXADA

*Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm., Vol. 52(3), 1406-1420, 2023*

*www.farmacia.unal.edu.co*

*Scientific research article / <https://doi.org/10.15446/rccquifa.v52n3.111080>*

### Acute effect of pregabalin on depressive- and anxiety-like behaviors in adult rats in a pharmacologic model of depression

Alberto Casas Lucich<sup>1a\*</sup>, Antony Brayan Campos Salazar<sup>2b</sup>, Victor Vasquez Matsuda<sup>3c</sup>,  
Karla Masiel Yndigoyen Cueva<sup>2d</sup>, José Salvador Carrillo<sup>3e</sup>, Giancarlo Ojeda Mercado<sup>1f</sup>

<sup>1</sup> Escuela de Post-grado, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Av. Armendáriz 445, Miraflores,  
Lima, Perú, 15074.

<sup>2</sup> Departamento de Bioquímica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional Mayor  
de San Marcos, Jirón Huanta 1182, Lima, Perú, 15001.

<sup>3</sup> Escuela Profesional de Medicina Humana, Universidad Privada San Juan Bautista, Ex Hacienda  
Villa, Av José Antonio Lavalle N° 302, Lima, Perú, 15067.

E-mail addresses: <sup>a</sup> alberto.casas@upch.pe, <sup>b</sup> antonybcampos@gmail.com, <sup>c</sup> victorgb2009@gmail.com,  
<sup>d</sup> karla.yndigoyen@unmsm.edu.pe, <sup>e</sup> jose.salvador@upsjb.edu.pe, <sup>f</sup> giancarlo.ojeda@upsjb.edu.pe

\*Corresponding author:  E-mail: alberto.casas@upch.pe

Received: September 12, 2023

Corrected: November 7, 2023

Accepted: November 14, 2023

Disponible en:

<https://revistas.unal.edu.co/index.php/rccquifa/article/view/111080>

Indexada en:

- Scopus , IBN Publindex , Latindex , SciELO Colombia , LILACS

<https://revistas.unal.edu.co/index.php/rccquifa/announcement/view/1257>