

Modelos Animales de Estrés Post-traumático

Silvia Botelho de Oliveira¹ Carlos Arturo Conde Cotes^{1,2}

El presente artículo describe los fundamentos generales y particulares de diversos modelos animales del trastorno de estrés post-traumático (TEPT). Describe ejemplos de modelos que utilizan el miedo condicionado, el sobresalto potenciado por miedo, la desesperanza aprendida, la sensibilización y la degeneración hipocampal. Adicionalmente, se describen los criterios de Yehuda y colaboradores y en su contexto, los autores esbozan la propuesta del laberinto en cruz elevado con su fenómeno conocido como "One trial Tolerante" como un posible modelo del TEPT. **Salud UIS 2003;35:97-107**

Palabras claves: Trastorno de estrés postraumático, modelos animales, miedo condicionado, laberinto en cruz elevado

The current article describes the general and peculiar foundations of several animal models of the Post-traumatic Stress Disorder (PTSD). It describes examples of models that use the conditional fear, the startle potentialized by fear, the learned helplessness, the sensitization and the hippocampal degeneration. Additionally, the criterion of Yehuda and collaborators are described and in their context, the authors sketch the proposal of the elevated plus maze with its phenomenon known as "One trial tolerance" as a possible model of the PTSD. **Salud UIS 2003;35:97-107**

Key words: Posttraumatic stress disorder, animal models, conditioned fear, elevated plus maze

INTRODUCCIÓN

Durante la segunda mitad del siglo XIX, el fisiólogo Claude Bernard enseñaba que uno de los rasgos más característicos de los seres vivos es la capacidad de mantener la constancia de su equilibrio corporal, independiente de las modificaciones del medio ambiente. Posteriormente, Cannon denominó homeostasis a esta capacidad de los seres vivos de "mantener constancia", la propiedad de mantenerse él mismo; y la definió como una capacidad orgánica para la manutención de la estabilidad en todos los aspectos (apud¹¹). En los años treinta, Hans Selye⁵⁷ adoptó de la física el término *estrés*, para designar fuerzas que actúan contra una determinada resistencia, y caracterizó la condición de estrés como estrictamente relacionada con la esencia de la vida y la enfermedad.

Por medio de sus estudios, Selye pretendía comprender lo que él nombraba como síndrome de "apenas estar enfermo"; es decir, una serie de signos y síntomas que se presentan en conjunto y que caracterizan un estado y no una enfermedad en particular. De acuerdo con esta idea y estudiando las hormonas sexuales, descubrió que la inyección de extractos de ovarios y placentas en ratas producía tres manifestaciones fisiológicas muy características: 1) considerable dilatación de la corteza supra-renal; 2) atrofia del timo, bazo, nódulos y de todas las otras estructuras linfáticas del cuerpo y 3) úlceras en las paredes del estómago y duodeno.⁵⁸ Estos tres tipos de alteraciones constituían un síndrome definido que de cierta forma eran claramente interdependientes.

Después de sospechar que había encontrado un tipo de hormona sexual hasta entonces desconocida, se dio cuenta que estos tres tipos de alteraciones podrían ser producidos también por extractos de cualquier otro órgano y hasta por soluciones diluidas altamente tóxicas de formol. Percibió, por lo tanto, que lo que estaba estudiando de hecho era un síndrome de reacción a una lesión como tal, o sea, una reacción del cuerpo a cualquier lesión infligida. De esta manera, a partir de los intentos de comprender un síndrome de la lesión como tal y de sus primeras impresiones sobre el síndrome clínico de "estar enfermo", se interesó por estudiar lo que él denominó *síndrome de estrés*.⁵⁸

¹Facultad de Psicología, Universidad Pontificia Bolivariana de Bucaramanga.

²Profesor de la UIS. Grupo de Neurociencias y Comportamiento UIS-UPB. Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander

Correspondencia: Silvia Botelho de Oliveira, Facultad de Psicología, Universidad Pontificia Bolivariana de Bucaramanga. Autopista a Piedecuesta, Kilómetro 7. Santander, Colombia. E-mail: sbotelho@upbga.edu.co.

Recibido Mayo 24 de 2003/Aceptado Julio 10 de 2003

Su primer artículo sobre el entonces llamado síndrome de estrés, fue publicado en 1936. En éste designó el nombre de *reacción de alarma* para la respuesta inicial del organismo a lesiones inespecíficas que se registraban paralelamente a todas las enfermedades y experiencias psicológicas inocuas tales como un breve período de trabajo muscular ó la excitación por exposición al frío.⁵⁸ Tal síndrome representaba una expresión corporal de una movilización total de fuerzas y se caracterizaba por la activación simpática con aumento de la adrenalina y la noradrenalina,^{58,29} colocando al individuo en posición ventajosa para enfrentarse a estímulos estresantes.

Entretanto, la reacción de alarma no constituía toda la respuesta. Si el cuerpo se enfrentaba con un agente tan nocivo de manera que la exposición al mismo fuera incompatible con la vida, a la reacción de alarma seguía la muerte en pocas horas o días.⁵⁷ Las experiencias iniciales demostraron que para que la supervivencia fuera posible, a la reacción de alarma debería seguir una segunda fase que denominó *fase de resistencia o adaptación*; caracterizada entre otras, por alteraciones específicas de las hormonas adenohipofisarias e hipertrofia adrenal. Después de una exposición aún más prolongada a cualquiera de los agentes nocivos utilizados por Selye, esta adaptación adquirida era perdida y el animal entraba en una tercera fase, a la que él denominó *fase de agotamiento*, cuyos síntomas eran en muchos puntos extrañamente semejantes a la reacción inicial de alarma.⁵⁷

Tomando en conjunto todas estas observaciones y considerando que este síndrome parecía tan íntimamente relacionado con la adaptación, Selye denominó todo el conjunto de respuestas inespecíficas como *Síndrome de Adaptación General*. Tal síndrome no representaba meramente un ajuste transitorio de emergencia a cambios en el ambiente sino una reacción adaptativa, que comprendía “aprendizaje” de defensas contra futuras exposiciones al estrés y ayudaba a mantener un estado de adaptación una vez eran adquiridas.⁵⁹

En consecuencia, estrés puede definirse como el estado que se manifiesta por el síndrome de adaptación general y sus manifestaciones pueden ser utilizadas como indicadores para la medida del mismo. Este síndrome incluye respuestas que permiten una adecuada interacción con perturbaciones de los sistemas biológicos, pero dichas respuestas pueden acabar produciendo estados patológicos dependiendo de: factores de riesgo genéticos, de la intensidad y la duración de los agentes llamados estresores y de la susceptibilidad del sistema a los mismos agentes.⁶⁵

El estrés ha sido reconocido como un factor etiológico importante en varios desórdenes psiquiátricos como por ejemplo la depresión^{6,26,68,48,67} y la ansiedad.^{1,28,20} Entre los diferentes trastornos de ansiedad (DSM-IV; 1994)⁵, se incluye el trastorno por estrés postraumático (TEPT). Este es uno de los pocos trastornos psiquiátricos asociados con un agente etiológico relativamente específico, por ejemplo, una exposición a una situación grave amenazadora de sí mismo o de otros, combates de guerra, crímenes violentos, desastres naturales y accidentes industriales o automovilísticos entre otros.⁷ En la mayoría de los casos, este trastorno va acompañado de respuestas de miedo, desespero u horror.³⁰

El TEPT puede considerarse un cuadro de intenso estrés psicológico y fisiológico frente a la exposición de las reminiscencias del evento traumático³⁰ cuyas manifestaciones son descritas por el DSM-IV⁵ de la siguiente manera: El sujeto que lo padece presenta re-experimentación de acontecimientos altamente traumáticos, pesadillas, pensamientos intrusos, síntomas de activación neurológica (“*arousal*”) con hiperreactividad y hiperalerta; comportamiento de evitación de los estímulos relacionados con el trauma y “entumecimiento emocional” (“*emotional numbing*”). Este “entumecimiento” se caracteriza por una limitación generalizada de sentir y expresar las emociones, al mismo tiempo que una intensa respuesta emocional (tristeza e ira) relacionada con los recuerdos del trauma.³⁷ Desde el punto de vista cognitivo, los pacientes que sufren de TEPT presentan disturbios de memoria, aprendizaje, atención y dificultades de concentración.⁶⁹ Posiblemente, la característica más importante del TEPT sea la alternancia entre re-experiencia y evitación de la memoria relacionada con el trauma.⁷

Comprender el proceso por el cual el trauma producido por estrés extremo es neurobiológicamente traducido en TEPT puede ayudar en la prevención y tratamiento de dicha patología, no obstante el delineamiento de los cambios neurobiológicos asociados con TEPT en humanos ha sido limitado por cuestiones éticas y logísticas. Esto ha llevado a intereses cada vez más crecientes en la utilización de modelos animales como herramientas para indagar sobre la naturaleza de las interacciones entre estrés y los sistemas neurobiológicos involucrados en la inducción y las manifestaciones sintomáticas del TEPT.⁴⁹

Recientemente, Yehuda & Antelman⁷⁰ han propuesto algunos criterios para la validación de los modelos animales relacionados con el TEPT, estos son: 1) Estresores breves deberán ser capaces de inducir secuelas comportamentales y biológicas de estrés postraumático.

2) El estresor deberá ser capaz de producir secuelas de estrés postraumático en manera dosis-dependiente. 3) El estresor deberá producir alteraciones biológicas que persistan o se tornen más pronunciadas en el tiempo. 4) El estresor deberá inducir alteraciones biocomportamentales que tengan el potencial para expresión bidireccional. 5) La variabilidad interindividual en respuesta a un estresor deberá presentarse como una función de su experiencia o genética o una interacción de los dos.

Es posible que el cumplimiento de estos criterios, colabore con la unificación de algunos de los parámetros propios de la inducción de TEPT pero podrían quedarse cortos en la caracterización de las manifestaciones propias del TEPT. Algunas de las manifestaciones derivadas de los modelos animales que utilizan estresores incontrolables e imprevisibles y que a su vez han pretendido homologarse a las manifestaciones en el humano son:^{21, 49}

- Miedo contextual (relacionados con síntomas de alertamiento aumentado)
- Miedo a estímulo aversivo condicionado explícito (relacionado con síntomas de re-experiencia)
- Analgesia mediada por opioides y derivada del estrés (relacionado con síntomas de “entumecimiento” emocional)
- Deterioro en la evitación activa influenciada por la complejidad de cognición requerida dependiente de la capacidad atencional limitada (relacionado con déficit de atención y concentración)
- Aumento de la evitación pasiva (relacionada con evitación de estímulos asociados con trauma)

Por otro lado, es deseable que en el modelo animal puedan verificarse manifestaciones fisiológicas como:⁴⁹

- Incremento de la actividad central y periférica del sistema noradrenérgico.
- Incremento de la activación dopaminérgica en corteza prefrontal.
- Incremento de la retroalimentación negativa del eje hipotálamo – hipófisis – adrenal.
- Incremento de los niveles de hormonas tiroideas circulantes.
- Aumento del factor de liberación de corticotrofina en líquido cerebro-espinal.
- Disminución del volumen hipocampal.

Es prácticamente seguro que ninguno de los protocolos animales utilizados hasta hoy, cumpla con todos los criterios antes anotados pero lo que se ha conseguido es modelar algunos de los componentes descritos en el

humano. Por tal motivo, a continuación se describen algunos de los modelos más conocidos que pretenden utilizarse para mejorar la comprensión de los mecanismos neurobiológicos del TEPT.

TIPOS DE MODELOS

Miedo Condicionado: Reexperiencia, Evitación, Hiperalerta

Muchos de los modelos animales de estrés postraumático están basados en los escritos de Selye sobre la exposición a un estresor y basados en las investigaciones de Pavlov sobre los mecanismos que llevan al establecimiento de reflejos condicionados,⁶² principalmente los de difícil extinción. De esta manera, algunos protocolos que pretenden modelar pocos o muchos de los componentes del TEPT implementan situaciones de estrés intenso, incontrolable e imprevisible donde el animal sea incapaz de anticiparse a la aparición del estímulo estresor y no tenga control sobre el mismo.^{66, 64, 69, 4, 3, 2}

La utilización de modelos animales de condicionamiento aversivo ha llevado a algunos autores a sugerir que los procesos neuronales subyacentes al miedo condicionado y el fracaso de extinción son importantes para producir síntomas de reexperiencia en el TEPT.¹⁰ Por ejemplo, Goldstein, Rasmusson, Bunney y Roth²⁷ realizaron un experimento utilizando un modelo de estrés condicionado en el cual, ratas fueron entrenadas pareando o no, un tono sonoro con un choque eléctrico en las patas, y se evaluaron respuestas neuroquímicas, neuroendocrinas y comportamentales.

Las respuestas al sonido y a contextos similares a los utilizados en las sesiones de aprendizaje, resultaron duplicadas cuando se asociaron al estímulo incondicionado nocivo. En este estudio, la lesión bilateral de la amígdala tanto antes como después del entrenamiento produjo un bloqueo de la respuesta monoaminérgica mesocortical al estrés inducido por la reexposición al estímulo pareado previamente con el choque eléctrico. Adicionalmente, también se demostró que la lesión atenuó la activación adrenocortical, el comportamiento conocido como “congelación” (*freezing*), la vocalización ultrasónica y la defecación; manifestaciones estas, características de la respuesta de hiperalerta.

Con este modelo, los autores resaltan la importancia de la amígdala para la relación establecida entre el estímulo aversivo y las respuestas neuroendocrinas,

comportamentales y monoaminérgicas de la corteza prefrontal al estrés psicológico. Los resultados también fueron discutidos en función del papel de la amígdala en el control aferente de la respuesta del sistema dopaminérgico prefrontal anteromedial frente al estrés psicológico. De acuerdo con las interpretaciones de los autores, las eferencias de la amígdala para el área tegmental ventral podrían ser un importante sustrato neurobiológico para mediar la respuesta de exacerbación. Estas propuestas se podrían correlacionar con la desregulación de sistemas monoaminérgicos centrales y de la amígdala de los pacientes con el TEPT.

Los hallazgos demostrados por Goldstein *et al.*²⁷ soportan la hipótesis de LeDoux *et al.*³⁶ que plantea que estímulos sensoriales previamente asociados con un estresor físico incondicionado genera respuestas condicionadas características de una situación de estrés-ansiedad debido al flujo de activación neural de la vía tálamo – amígdala. De esta manera, aquel estímulo previamente neutro se torna capaz de estimular independientemente respuestas defensivas primeramente producidas por el estresor incondicionado. Adicionalmente, los resultados demuestran la importancia de este tipo de modelo en la producción de síntomas de reexperiencia, evitación e hiperalerta característico del TEPT.

Sobresalto Potenciado por Miedo

Según Servatius, Ottenweller y Natelson⁶⁰ el TEPT puede ocurrir en humanos tanto expuestos al estrés crónico, como expuestos a un único evento traumático. Entretanto, una característica distinguible de pacientes con TEPT es la respuesta de sobresalto exagerado, un síntoma severo característico de hiperalerta evidente después de un evento traumático. Estos autores observaron anomalías similares en un modelo animal de estrés donde compararon la respuesta de sobresalto en ratas sometidas a una sesión única o a un régimen de 3 días (una sesión de 2 horas/día/3días) de exposición al estrés. Consistente con lo que ellos habían demostrado en un trabajo anterior, todas las ratas estresadas exhibieron niveles elevados de corticosterona plasmática un día después de terminar la aplicación de los estímulos estresores; las ratas expuestas durante 1 día al estrés presentaron una respuesta de sobresalto potenciada 7 días después de la aplicación de los estresores mientras que las expuestas por 3 días seguidos, presentaron sobresalto potenciado 10 días después de la exposición a los estresores.

Recientemente se ha propuesto un modelo de no habituación a la respuesta de sobresalto acústico²³ como un modelo útil para estudiar TEPT. Esta respuesta es

desarrollada en ratas posteriormente a la exposición a choques eléctricos intermitentes en la cola. Este protocolo aplicado durante dos días consecutivos y seguidos de una reexposición al aparato liberador de choque en el tercer día, demuestra la no habituación de la respuesta de sobresalto. Este modelo utiliza entonces, la no habituación de la respuesta de sobresalto acústico como una variable dependiente.

Un trabajo realizado por Morgan, Southwick, Nagy, Davis, Krystal y Charney⁴¹ parece fortalecer la utilidad del modelo de sobresalto acústico como una herramienta útil para estudiar TEPT. Utilizando un antagonista de receptores α_2 (Yohimbine) se produjo un aumento de este reflejo en veteranos de combate con TEPT, pero no en los sujetos controles, mostrando de esta manera la relación entre la función noradrenérgica y la sintomatología de reflejo exagerado en el TEPT.

Desesperanza Aprendida: Atención y Concentración

El modelo de desesperanza aprendida originalmente descrito por Seligman⁵⁶ es uno de los modelos para el estudio de la depresión,⁶⁸ sin embargo también ha sido utilizado para la comprensión del TEPT y el estudio de una variedad de otras enfermedades incluidos desórdenes inmunes. Aquí los animales son expuestos a una secuencia variada de estresores produciendo déficit de desempeño en paradigmas comportamentales.^{42, 14, 45}

En uno de estos modelos, ratas son expuestas inicialmente a situaciones de estrés mediante la aplicación de choques repetidos en la cola o en las patas. Aquellos animales para los que existe la opción de una estrategia simple que le permita eliminar los choques, aprenden a emitir comportamientos de fuga, mientras aquellos que reciben choques inescapables o se les exigen estrategias complejas para la eliminación de los mismos, no presentan la respuesta de fuga³⁸ en las re-exposiciones al contexto inicial. Foa *et al.*,²¹ sugirieron que el déficit en el aprendizaje de fuga en este tipo de modelo puede ser atribuido a un aumento del miedo y ansiedad producido por la incontrolabilidad y imprevisibilidad del choque que puede competir por limitado recurso atencional y por lo tanto, reducir la capacidad de procesamiento para realizar tareas. Este mismo modelo es utilizado para estudiar la influencia aumentada de elementos de contexto sobre la aparición de síntomas de trauma post estrés.⁵⁰

Este fenómeno ha sido cuestionado como modelo de TEPT por el hecho de que dichas respuestas persisten por pocos días después de la exposición al estresor,

mientras que la experiencia traumática original en el humano es re-experimentada a largo plazo. Un estudio reciente realizado por Maier³⁸ demostró que la depresión comportamental o desesperanza aprendida puede ser mantenida en el tiempo por procesos que pueden ser similares a aquellos que ocurren en depresión y TEPT, fortaleciendo la posibilidad de que éste paradigma sea utilizado como un modelo razonable para estos desordenes.

Otros ejemplos que proponen una analogía entre déficit emocional en el TEPT y las secuelas observadas en animales expuestos a choques inescapables⁶⁶ también sugieren que diferentes efectos comportamentales y neurobiológicos siguen a la exposición a estrés severo, particularmente cuando éste es incontrolable.^{64, 69, 4, 3, 2} En este sentido, Tsuda *et al*⁶⁴ demostraron que si las ratas podían o no prever la ocurrencia de un estímulo estresor (choque eléctrico) a partir de una señal luminosa, podrían o no alterar la actividad del sistema neuronal noradrenérgico respectivamente. Un grupo que sufrió la presentación de choques imprevisibles exhibió aumentos considerablemente mayores en la tasa de renovación (“turnover”) de la noradrenalina con relación a otro grupo que podía prever el choque. Esta diferencia ocurrió particularmente en el hipotálamo, amígdala, tálamo y el *locus cerúleus*. Según los autores, la diferencia entre los grupos, reflejaba la angustia y la emocionalidad mas acentuadas debido a la dimensión psicológica de la incapacidad de anticipar la ocurrencia del choque. Esto se refiere al componente emocional desagradable de la impotencia para enfrentar un estresor, la falta de control y la falta de previsión sobre un mismo agente.

Modelos de Sensibilización y TEPT

Sensibilización es un tipo de aprendizaje no asociativo en el cual hay un fortalecimiento de la respuesta a una amplia variedad de estímulos³⁴ de la misma o de menor intensidad, estos tipos de modelos evalúan la capacidad de sensibilización del sistema simpático - medula adrenal y la activación de sistemas neurotransmisores en particular el sistema monoaminérgico central.⁴⁹ En esa dirección, el trastorno de estrés postraumático ha sido caracterizado como resultado de un proceso de sensibilización.

La exposición de animales de laboratorio a estrés intermitente crónico eleva la actividad de la síntesis, almacenamiento y recaptación de catecolaminas periféricas, incluyendo norepinefrina y epinefrina. Ejemplo de ello son los resultados de los experimentos

de Irwin, Ahluwalia y Anisman en 1986³¹ donde la exposición de ratones a choques inescapables agudos producen un incremento en la utilización de la norepinefrina, llevando a reducciones transitorias posteriores en sus concentraciones. En cambio, un evidente incremento en los niveles de esta amina fue observado después de la exposición crónica. La reexposición al choque tanto de los animales que lo recibieron de forma aguda como crónica, provocó la misma respuesta que la exposición anterior. Estos autores sugirieron que tanto los mecanismos relacionados con la liberación de norepinefrina en animales en condiciones de estrés agudo cuanto aquellos responsables por los niveles aumentados de la misma después de estrés crónico, pueden estar sujetos a procesos de condicionamiento y sensibilización. Basados en estos resultados, los autores propusieron su modelo como útil para aportar al conocimiento de la fisiopatología del TEPT.

Estrés y Neurodegeneración Hipocampal

De acuerdo con Rasmusson y Charney,⁴⁹ uno de los modelos utilizados para el estudio del estrés postraumático es el modelo de estrés y degeneración hipocampal. Conceptualmente, está basado en la importancia del hipocampo intacto para la función de memoria^{71, 16, 12} función esta que se ve alterada en víctimas de trauma.^{30, 35} Dentro de esta perspectiva, se ha estudiado el efecto sobre la memoria que producen diversas hormonas liberadas durante una situación de estrés.^{17, 54, 44}

Cahill y Alkire⁸ presentaron una serie de 21 diapositivas a sujetos experimentales quienes, inmediatamente después, recibieron una infusión intravenosa de solución salina o epinefrina. Una semana después fueron evaluados por una prueba de recuerdo libre y aquellos sujetos que recibieron epinefrina presentaron un aumento de la memoria para las tres primeras diapositivas, al mismo tiempo que manifestaron respuesta eletrodérmica más alta.

Estos autores interpretaron que las hormonas del estrés modulan la consolidación de la memoria para las experiencias que inducen su liberación. Por otro lado, también se ha descrito en la literatura que la potenciación o el deterioro mnemónico, dependería de los niveles de epinefrina presentándose una función en forma de “U” invertida, donde niveles crecientes (en un rango relativamente bajo) potencian la consolidación mientras que niveles superiores a un punto crítico, inducen deterioro de la misma^{25, 32, 15} Tanto en animales

como en humanos, utilizando algunas veces fármacos beta bloqueadores que no cruzan la barrera hematoencefálica (como el nadolol y sotalol) y otras veces, fármacos beta antagonistas aplicados en diferentes regiones del sistema nervioso central de animales, se ha podido sugerir que existirían mecanismos adrenérgicos periféricos y centrales (locus ceruleus, amígdala e hipocampo) que se comunican y retroalimentan y podrían estar fuertemente relacionados con los sistemas colinérgicos (núcleo del tracto solitario), GABAérgicos y opiáceos (amígdala).^{40, 33, 9}

Actualmente, los estudios estructurales más consistentes utilizando imágenes de resonancia magnética han confirmado que pacientes que sufren del TEPT presentan una disminución en el volumen del hipocampo lo que puede contribuir considerablemente para la disfunción de memoria característica de este trastorno.³⁰ Estudios animales han confirmado que el estrés físico crónico como el aplicado en modelos de contención, de estrés psicosocial, exposición diaria a un agresor y liberación crónica de altos niveles de corticosteroides causan muerte celular hipocampal^{39, 49, 24} demostrando el efecto deletéreo de estrés sobre la función hipocampal y por consecuencia de la función de memoria.^{22, 61}

Tal como discuten Rasmusson y Charney,⁴⁹ aunque observaciones clínicas apuntan para el hecho de que el TEPT también puede ocurrir como consecuencia de la exposición a un único y breve evento traumático, exposiciones únicas o mantenidas crónicamente podrían no ser tan relevantes para la utilización o no de los modelos animales anteriormente citados. El estrés crónico puede aparecer en el individuo que sufre de TEPT debido a la re-experimentación fisiológica, psicológica y comportamental del estado de estrés inicial cuando es expuesto a los recuerdos del trauma original.

En este sentido, podría discutirse el TEPT como un proceso de memoria emocional y en consecuencia, cualquier modelo que apunte al estudio de la memoria emocional asociada a experiencias aversivas, estaría reproduciendo algunos de los componentes del TEPT e involucrando estructuras altamente relevantes como el complejo amigdalóide. Adicionalmente, estudios animales de condicionamiento aversivo muestran que dicha re-experimentación puede estar acompañada de respuestas neuroquímicas centrales y neuroendocrinas periféricas semejantes a las previamente estimuladas por el estresor incondicionado.⁴⁹ Estos modelos por lo tanto también parecen ser herramientas útiles y efectivas para la comprensión del TEPT.

La importancia de la utilización del déficit del volumen hipocampal para los estudios de TEPT se ve fortalecido por los hallazgos referentes a la disminución del mRNA del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en el hipocampo de ratas sometidas a condiciones de estrés.

En 1998, Schaaf, Jong, de Kloet y Vreugdenhil⁵⁵ demostraron que la corticosterona regula los niveles de BDNF en el hipocampo de ratas. Posteriormente, Smith *et al*⁶³ encontraron que la inmovilización única o repetida del animal, producía una acentuada reducción en los niveles del BDNF en el hipocampo sugiriendo que la expresión de éste o de otros factores de crecimiento puede ser importantes para producir algunos de los efectos fisiológicos o psicopatológicos de estrés en el hipocampo. Más recientemente, Roceri, Hendriks, Racagni, Ellenbroek and Riva⁵¹ demostraron en ratas sometidas a la separación maternal, que la modulación del BDNF en respuesta a un estrés agudo también está alterada, mostrando una vez más un persistente perjuicio funcional de esta regulación en función de la exposición a un estresor.

En conjunto, estos y otros hallazgos referentes a la importancia del hipocampo intacto para la memoria y las implicaciones neurodegenerativas como consecuencia de la exposición a situaciones de estrés psicológico o fisiológico, parecen ser extremadamente importantes para la elaboración de modelos animales útiles para el estudio y comprensión del TEPT.

El Laberinto en Cruz Elevado Como Posible Modelo de TEPT

El laberinto en cruz elevado (LCE) es un modelo etológicamente fundamentado, y validado inicialmente como modelo de ansiedad generalizada mediante evaluaciones comportamentales, fisiológicas y farmacológicas.^{46, 47, 53, 52} Este laberinto consta de 4 brazos o corredores orientados en forma de cruz, dos de ellos presentan paredes laterales de 50 centímetros de altura (brazos cerrados, BC) mientras que los otros dos, carecen de las mismas (Brazos abiertos, BA). Su fundamento se relaciona con la preferencia natural del animal por permanecer en los lugares protegidos (BC), y donde la permanencia en los BA podrían representar una amenaza virtual para el roedor; esto porque en los BA podría estar más expuesto a posibles predadores.^{46, 19, 13}

El confinamiento del animal en los brazos abiertos por períodos de 15 minutos, induce liberación de corticosterona a niveles significativamente más altos que los niveles basales o los inducidos por el confinamiento en los brazos cerrados.¹⁸ Por otra parte, La aplicación de

EFFECTOS DEL INTERVALO DE TIEMPO ENTRE SESIONES SOBRE ENTRADAS Y TIEMPO EN LOS BRAZOS ABIERTOS

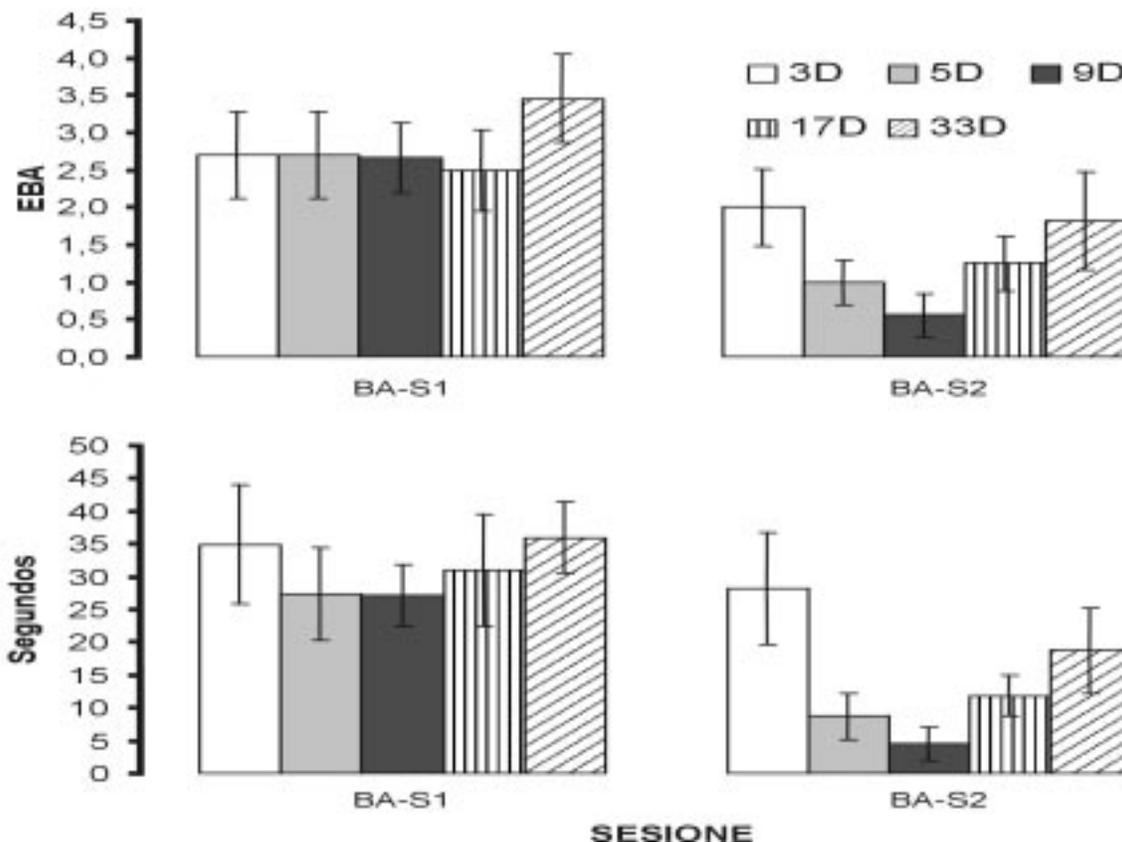


Figura 1: Promedio ± un error estándar de las entradas y el tiempo de permanencia en los brazos abiertos realizado por ratas expuestas en dos oportunidades al laberinto en cruz elevado (LCE). En las dos figuras, el bloque de la barras de la izquierda representa los valores obtenidos en una primera sesión en el LCE (BA-S1). El bloque de las barras de la derecha corresponde a los valores obtenidos en una segunda exposición al LCE (BA-S2). Cada barra del bloque de la derecha, difiere de la otra en el intervalo de tiempo que transcurrió entre la primera y la segunda sesión experimental. Los intervalos están ilustrados por los días a los cuales se realizaron las sesiones de reexposición al LCE, estos fueron, 3, 5, 9, 17 y 33)

fármacos como el diazepam (2 mg/kg. i.p.), aumentan las entradas y los tiempos de permanencia en los brazos abiertos, lo que ha sido interpretado como un efecto de tipo ansiolítico, mientras que la aplicación de dosis bajas de fármacos ansiogénicos como el pentilentetrazol (15-20 mg/kg, i.p.), producen un efecto opuesto al del diazepam.^{53, 13} Sin embargo, una exposición breve del animal al LCE durante 5 minutos, induce el fenómeno llamado de “One Trial Tolerance” (OTT), caracterizado por una resistencia a los efectos ansiolíticos como consecuencia de dicha experiencia previa del animal en el laberinto.¹⁹ Cabe anotar que los pacientes diagnosticados con el TEPT, suelen ser resistentes al efecto ansiolítico de fármacos como las benzodiazepinas.⁴³

La resistencia a los ansiolíticos derivada de la primera experiencia corta de la rata en el LCE, es independiente

del fármaco que haya recibido el animal durante la primera exposición al LCE y se ha descrito como persistente a largo plazo (21 días) después de la misma. Adicionalmente, re-exposiciones consecutivas este laberinto, no producen extinción de dicho comportamiento y por el contrario, se ha reportado un incremento del comportamiento de evitación de los BA como consecuencia de dicho tratamiento.⁵³ Con estos hechos ampliamente discutidos en la literatura, se podría afirmar que este modelo cumple por lo menos parcialmente con los criterios 1, 3 y 4 descritos por Yehuda & Antelman.⁷⁰

Tomando en consideración los resultados ya anotados y muchos otros descritos por las publicaciones científicas, nuestro laboratorio se encuentra desarrollando una serie de experimentos orientados al

análisis riguroso de los criterios de Yehuda *et al*, en el modelo del LCE. En la figura 1 se ilustran algunos de estos resultados. En dicho experimento se pretendió evaluar el efecto de diferentes intervalos de tiempo entre dos exposiciones al LCE, encontrando que después de una primera y breve experiencia de 5 minutos, el comportamiento de evitación de los BA incrementa progresivamente hasta el día 9 y aún persiste un pequeño efecto hasta el día 33, evidenciando el efecto a un plazo mayor que el reportado en la literatura pero también sugiriendo un proceso probablemente de olvido a partir del día 9.

Los resultados (no ilustrados aquí) también sugieren que este efecto podría ser consecuencia de factores complejos que incluyen posibles determinantes como la permanencia de los animales en el laboratorio alojados en un mismo "grupo social". En corto plazo, nuestro grupo dará a conocer resultados más amplios de todos los experimentos tendientes a discutir la validez y/o las limitaciones del LCE como posible modelo de TEPT.

CONCLUSIONES Y APRECIACIONES

- Dada la complejidad del TEPT, no es difícil entender la existencia de una gran variedad de paradigmas que han sido propuestos como modelos de estudio de esta patología, lo que se puede ver reflejado en el mismo número y diversidad de modelos descritos anteriormente. Cada modelo parece simular algunos aspectos de la fisiopatología del trastorno lo que supone que siempre que se utiliza uno específico, se puede estar estudiando apenas unos pocos de los muchos componentes funcionales del trastorno. Por esta razón, cabe resaltar la importancia de utilizar más de un modelo para lograrse una mejor aproximación a la comprensión de los mecanismos neurobiológicos involucrados. Una forma de alcanzar dicha aproximación es garantizar el cumplimiento de ciertos criterios de validación que normalmente se deben considerar en cualquier tipo de modelo. En esa dirección, resultan atractivos los criterios de Yehuda *et al*¹⁰ descritos anteriormente pero también resulta necesario que sean complementados con otros criterios tendientes a modelar las manifestaciones del trastorno.
- Considerando que ya hay evidencias en humanos de la importancia del complejo amigdaloides en el TEPT, y considerando que los modelos explícitamente utilizados para el estudio de este trastorno son limitados, resulta atractivo revisar los protocolos de los modelos animales donde se han estudiado buena

parte de los mecanismos y las relaciones entre la memoria emocional asociada a situaciones aversivas y la neurobiología de dicha estructura.

- De cualquier forma, el establecimiento de criterios adecuados y el cumplimiento de los mismos en modelos animales, ciertamente no es una tarea fácil, entretanto, el mismo desconocimiento será el motor para el avance en la búsqueda de más y mejores modelos, no solo del TEPT sino para muchos más trastornos psicopatológicos.

REFERENCIAS

1. Adamec RE and Shallow T. Lasting Effects on rodent anxiety of a single exposure to a cat. *Physiology and Behavior*. 1993;54:101-109
2. Adamec RE, Blundell J and Collins A. Neural plasticity and stress induced changes in defense in the rat. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2001;25(7-8):721-744
3. Adamec RE, Burton P, Shallow T and Budgell J. NMDA receptors mediate lasting increases in anxiety-like behavior produced by the stress of predator exposure - Implications for anxiety associated with posttraumatic stress disorder. *Physiology & Behavior*. 1999;65(4-5):723-737
4. Adamec RE, Shallow T and Budgell J. Blockade of CCKB but not CCKA receptors before and after the stress of predator exposure prevents lasting increases in anxiety-like behavior: Implications for anxiety associated with posttraumatic stress disorder. *Behavioral Neuroscience*. 1997;111(2):435-449
5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th edition. Washington, DC: Author. 1994
6. Armario A, Restrepo C, Castellanos JM, Balasch J. Dissociation between adrenocorticotropin and corticosterone responses to restraint after previous chronic exposure to stress. *Life Sciences*. 1985;36:2085-2092
7. Brewin CR, Dalgleish T and Joseph S. A dual representation theory of posttraumatic stress disorder. *Psychological Review*. 1996;103(4):670-686
8. Cahill L, Alkire MT. Epinephrine enhancement of human memory consolidation: Interaction with arousal at encoding. *Neurobiology of Learning and Memory*. 2003;79(2):194-8
9. Cahill L, Prins B, Weber M and McGaugh JL. b-Adrenergic activation and memory for emotional events. *Nature*. 1994;307:702-704

10. Charney DA, Deutch JK, Southwick S and Davis M. Psychobiologic mechanisms of posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry*. 1993;50:294-305
11. Chrousos GP and Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders: Overview of physical and behavioral homeostasis. *Jama*. 1992;267(9):1244-1252
12. Clark RE, Zola SM and Squire LR. Impaired recognition memory in rats after damage to the hippocampus. *Journal of Neuroscience*. 2000;20(23):8853-8860
13. Conde C, Ayala JO, Botelho S, Herrera AB, Velásquez MC. La vía visual puede ser el disparador de ansiogenidad en el modelo del laberinto en cruz elevado. *Salud UIS*. 2001;33(3):191-202
14. D'Aquila PS, Brain P and Willner P. Effects of chronic mild stress on performance in behavioural tests relevant to anxiety and depression. *Physiology & Behavior*. 1994;56(5):861-867
15. Dalmaz C, Introini-Collison IB, McGaugh JL. Noradrenergic and cholinergic interactions in the amygdala and the modulation of memory storage. *Behavioral Brain Research* 1993; 58: 167-174.
16. Davachi L, Mitchell JP and Wagner AD. Multiple routes to memory: Distinct medial temporal lobe processes build item and source memories. *Proceedings of The National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003;100(4):2157-2162
17. Ferry B and McGaugh JL. Role of amygdala norepinephrine in mediating stress hormone regulation of memory storage. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2000;21(6):481-493
18. File S, Zangrossi JH, Sanders FI, Mabutt PS. Raised corticosterone in the rat after exposure to the elevated plus-maze. *Psychopharmacology*. 1994;113:543-546
19. File S. The interplay of learning and anxiety in the elevated plus maze. *Behavioral Brain Research*. 1993;58:199-202
20. File SF. Recent developments in anxiety, stress, and depression. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1996;54(1):3-12
21. Foa E, Zinbarg R and Rothbaum B. Uncontrollability and unpredictability in post-traumatic stress disorder. An animal model. *Psychological Bulletin*. 1992;112:218-238
22. Foy M, Stanton R, Levine S and Thompson RF. Behavioral stress impairs long-term potentiation in rodent hippocampus. *Behavioral and Neural Biology*. 1987;48:138-149
23. Garrick T, Morrow N, Shalev AY and Eth S. Stress-induced enhancement of auditory startle: An animal model of posttraumatic stress disorder. *Psychiatry*. 2001;64(4):346-54
24. Gilbertson MW, Shenton ME, Ciszewski A, Kasai K, Lasko NB, Orr SP and Pitman RK. Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nature Neuroscience*. 2002;5(11):1111-1113
25. Gold PE, Buskirk RB. Effects of alpha- and beta-adrenergic receptor antagonists on posttrial epinephrine modulation of memory: Relationship to posttraining brain norepinephrine concentrations. *Behavioral Biology* 1978; 24: 1168-1184.
26. Gold PW, Goodwin FK, Chrousos GP. Clinical and biochemical manifestations of depression: Relation to the neurobiology of stress (Second of Two Parts). *The New England Journal of Medicine*. 1988;317(7):413-420
27. Goldstein LE, Rasmusson AM, Bunney BS and Roth RH. Role of the amygdala in the coordination of behavioral, neuroendocrine, and prefrontal cortical monoamine responses to psychological stress in the rat. *The Journal of Neuroscience*. 1996;16(15):4787-4798
28. Graeff FG, Guimarães FS, Andrade TGCS and Deakins JFW. Role of 5-HT in stress, anxiety, and depression. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 1996;54(1):129-141
29. Gray JF. *The psychology of fear and stress*. Cambridge: University Press, 1987
30. Horner MD and Hamner MB. Neurocognitive functioning in posttraumatic stress disorder. *Neuropsychology Review* 2002; 12 (1): 15 - 30.
31. Irwin J, Ahluwalia P, Anisman H. Sensitization of norepinephrine activity following acute and chronic footshock. *Brain Research*. 1986;379(1):98-103
32. Izquierdo I, Dias RD. The influence of adrenergic receptor antagonists on the amnesic and anti-amnesic actions of adrenaline and tyramine. *Psychopharmacology*. 1983;80:181-183
33. Izquierdo I, Medina J, Bianchin M, Walz R, Zanatta MS, DaSilva RC, Bueno e Silva M, Ruschel AC, Paczko N. Memory processing by the limbic system: role of specific neurotransmitter systems. *Behavioral Brain Research*. 1993;58:91-98
34. Kandel, ER, Schwartz, JH and Jessell, TM. *Neurociencia y Conducta*. 1ª ed., España: Prentice Hall. 1997
35. Klein E, Caspi Y, and Gil S. The relation between memory of the traumatic event and PTSD: evidence from studies of traumatic brain injury. *Canadian Journal of Psychiatry*. 2003;48(1):28-33
36. LeDoux J, Cicchetti P, Xagoraris A and Romanski L. The lateral amygdaloid nucleus: sensory interface of the amygdala in fear conditioning. *The Journal of Neuroscience*. 1990 ;10 :1062-1069

37. Litz BT, Orsillo SM, Kaloupek D and Weathers F. Emotional processing in posttraumatic stress disorder. *Journal of Abnormal Psychology*. 2000;109(1):26-39
38. Maier SF. Exposure to the stressor environment prevents the temporal dissipation of behavioral depression/learned helplessness. *Biological Psychiatry*. 2001;1;49(9):793-73
39. Markowitsch HJ, Kessler J, van Der Ven C, Luxenburger GW, Manfred A and Fwolf-Dieter H. Psychic trauma causing grossly reduced brain metabolism and cognitive deterioration. *Neuropsychologia*. 1998;36:77-82
40. McGaugh JL, Introni-Collison IB, Cahill LF, Castellano C, Dalmaz C, Parent MB, Williams CI. Neuromodulatory systems and memory storage: role of the amygdale. *Behavioral Brain Research*. 1993;58:81-90
41. Morgan CA, Grillon C, Southwick SM, Nagy IM, Davis M, Krystal JH and Charney DS. Yohimbine Facilitated Acoustic - Startle in Combat Veterans With Post Traumatic Stress Disorder. *Psychopharmacology*. 1995;117(4):466-471
42. Muscat R, Papp M and Willner P. Reversal of stress-induced anhedonia by the atypical antidepressants, fluoxetine and maprotiline. *Psychopharmacology*. 1992;109:433-438
43. Nestler EJ, Hyman SE and Malenka RC. Mood and emotion. In: *Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience*. United States of America: The McGraw-Hill Companies, Inc. 2001:327-354
44. Ohl F, Michaelis T, Vollmann-Honsdorf GK, Kirschbaum C and Fuchs E. Effect of chronic psychosocial stress and long-term cortisol treatment on hippocampus-mediated memory and hippocampal volume: A pilot-study in tree shrews. *Psychoneuroendocrinology*. 2000;25(4):357-363
45. Paré WP. Open field, learned helplessness, conditioned defensive burying, and forced-swim tests in WKY rats. *Physiology & Behavior*. 1994;55:433-439
46. Pellow S, Chopin P, File S, Briley YM. Validation of open-closed arm entries in an elevated plus-maze as measure of anxiety in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*. 1985;14:149-167
47. Pellow S, File S. Anxiolytic and anxiogenic drug effects on exploratory activity in an elevated plus-maze: a novel test of anxiety in the rat. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1986;24:525-529
48. Raadsheer FC, Hoogendijk WJG, Stam FC, Tilders FJH and Swaab DF. Increased numbers of corticotropin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients. *Neuroendocrinology*. 1994;60:436-444
49. Rasmusson AM and Charney DS. Animal models of relevance to PTSD. *Annals New York Academy of Sciences*. 1997;821:332-351
50. Richter-Levin G. Acute and long-term behavioral correlates of underwater trauma- potential relevance to stress and post-stress syndromes. *Psychiatry Research*. 1998;2;79(1):73-83
51. Roceri M, Hendriks W, Racagni G, Ellenbroek BA and Riva MA. Early maternal deprivation reduces the expression of BDNF and NMDA receptor subunits in rat hippocampus. *Molecular Psychiatry*. 2002;7(6):609-616
52. Rodgers RJ, Cao BJ, Dalvi A, Holmes A. Animal models of anxiety: an ethological perspective. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 1997;30:289-304
53. Rodgers RJ, Cole JC. The elevated plus-maze: pharmacology methodology and ethology. In: *Ethology and Psychopharmacology*. John Wiley & Sons Ltd. 1994;10-44
54. Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Archives of General Psychiatry*. 2000;57(10):925-935
55. Schaaf MJ, Workel JO, Lesscher HM, Vreugdenhil E, Oitzl MS, and Ron de Kloet E. Correlation between hippocampal BDNF mRNA expression and memory performance in senescent rats. *Brain Research*. 2001;915(2):227-233
56. Seligman MEP, Rossellini RA and Kozak M. Learned helplessness in the rat: Reversibility, time course and immunization. *Journal of Comparative Physiology Psychology*. 1975;88:542-547
57. Selye H. A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature*. 1936;138:32
58. Selye H. *Stress (1956). A tensão da vida*. Tradução de BRANDO F. 3ª edição. São Paulo: IBRASA. 1976
59. Selye H. *Stress*. Montreal, Quebec: Acta Medical Publisher Inc. 1950.
60. Servatius RJ, Ottenweller JE, Natelson BH. Delayed startle sensitization distinguishes rats exposed to one or three stress sessions: Further evidence toward an animal model of PTSD. *Biological Psychiatry*. 1995;15;38(8):539-46
61. Shors TJ, Seib TB, Levine S and Thompson RF. Inescapable versus escapable shock modulates long-term potentiation in the rat hippocampus. *Science Wash. DC* 1989;244:224-226
62. Silverman JJ. Post-traumatic stress disorders. *Advances in Psychosomatic Medicine*. 1986;16:115-140
63. Smith MA, Makino S, Kventnansky and Post RM. Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *The Journal of Neuroscience*. 1995;15:1768-1777

64. Tsuda A, Ida Y, Satoh H, Tsujimaru S and Tanaka M. Stressor predictability and rat brain noradrenaline metabolism. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 1989;32:569-572
65. Ursing H. Stress, distress, and immunity. *Annals New York Academy of Sciences*. 1994;741:204-211
66. Van der Kolb B. Inescapable shock, neurotransmitters, and addiction to trauma: Toward a psychobiology of post-traumatic stress. *Biological Psychiatry*. 1985;20:314-325
67. Wigger A and Neumann ID. Periodic maternal deprivation induces gender-dependent alterations in behavioral and neuroendocrine responses to emotional stress in adult rats. *Physiology and Behavior*. 1999;66(2):293-302
68. Wilner P. Animal models of depression: A review. *Pharmacology and Therapeutics*. 1990;45:425-455
69. Wolfe J and Charney D. Use of neuropsychological assessment in posttraumatic stress disorders. *Psychological Assessment: A Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1991;3(4):573-580
70. Yehuda R and Antelman SM. Criteria for rationally evaluating animal models of posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*. 1993;1;33(7):479-86
71. Zola SM, Squire LR, Teng E, Stefanacci L, Buffalo EA and Clark R. Impaired recognition memory in monkeys after damage limited to the hippocampal region. *The Journal of Neuroscience*. 2000;20(1):451-463