

Efecto del aislamiento social crónico en ratas Wistar-UIS macho sobre el comportamiento de “tipo anhedónico” en la Prueba de Consumo de Sacarosa y perfil ansiogénico en el Laberinto en Cruz Elevado.

Directora:

Ps., MsC., PhD. Silvia Botelho de Oliveira

María Camila Acero Castillo

María Camila Ardila Figueroa

Trabajo de grado para optar por el título de Psicólogas

Universidad Pontificia Bolivariana seccional Bucaramanga

Escuela de Ciencias Sociales

Facultad de Psicología

2017

AGRADECIMIENTOS

“La cultura se adquiere leyendo libros; pero el conocimiento del mundo, que es mucho más necesario, sólo se alcanza leyendo a los hombres y estudiando las diversas ediciones que de ellos existen.” Lord Chesterfield.

Al culminar este proyecto, queremos agradecer a todas aquellas personas que hicieron parte de nuestro proceso formativo, a los miembros del grupo de Neurociencias y Comportamiento UIS-UPB por guiarnos y aportarnos conocimientos en pro de nuestra formación, especialmente a la directora de este proyecto, la doctora Silvia Botelho de Oliveira por su acompañamiento constante en todo este proceso.

Sin lugar a dudas, nuestra mayor gratitud es para con cada una de nuestras familias, padres y hermanos por ser nuestro apoyo y guía en cada uno de los momentos duros de este camino académico, este logro se lo debemos a ustedes.

INDICE

Resumen	4
Abstract	5
Introducción	6
Planteamiento del problema	13
Objetivos	20
General	20
Específicos	20
Marco teórico	21
Metodología	57
Diseño.....	57
Sujetos	57
Instrumentos	59
Procedimiento	60
Análisis de resultados	64
Resultados	65
Discusión	79
Conclusión general	102
Recomendaciones	103
Bibliografía	104

RESUMEN GENERAL DE TRABAJO DE GRADO

TITULO:	Efecto del aislamiento social crónico en ratas Wistar-UIS macho sobre el comportamiento de “tipo anhedónico” en la Prueba de Consumo de Sacarosa y perfil ansiogénico en el Laberinto en Cruz Elevado.
AUTOR(ES):	Ardila-Figueroa, María Camila Acero-Castillo, María Camila
FACULTAD:	Facultad de Psicología
DIRECTOR(A):	Silvia Botelho de Oliveira

RESUMEN

El aislamiento social crónico, es un estresor crónico que ha sido utilizado en diferentes estudios para inducir comportamiento de tipo depresivo y ansioso en ratas. El presente estudio tuvo como objetivo evaluar el efecto del aislamiento social crónico en ratas Wistar-UIS macho sobre el comportamiento de “tipo anhedónico” en la Prueba de Consumo de Sacarosa y perfil ansiogénico en el Laberinto en Cruz Elevado (LCE). Se evaluaron 24 ratas Wistar-UIS macho, las cuales fueron alojadas en grupo o aisladas socialmente durante 21 días y se expusieron por 4 días consecutivos a la prueba de consumo de sacarosa (agua vs solución de sacarosa al 32%). Cuatro días después, fueron reexpuestas a esta prueba (solución de sacarosa al 32% vs 0,7%) y luego de tres días se sometieron al LCE. Terminada la evaluación del perfil ansiogénico en este modelo, los animales fueron resocializados por 72 horas y sometidas a una última prueba de consumo de sacarosa (solución de sacarosa al 32% vs 0,7%), 24 horas después de este consumo, los animales fueron sacrificados para el registro del peso de las glándulas adrenales. En el presente estudio se demostró que la exposición al aislamiento social crónico produce comportamiento de tipo anhedónico y un perfil ansiogénico en ratas macho adolescentes, evidenciados en la prueba de consumo de sacarosa y el Laberinto en Cruz Elevado y en la respuesta fisiológica de estrés. Así mismo, se demostró que la resocialización no revierte el comportamiento de tipo anhedónico, ni la respuesta fisiológica de estrés.

PALABRAS CLAVES:

aislamiento social crónico, anhedonia, ansiedad y resocialización.

V° B° DIRECTOR DE TRABAJO DE GRADO

GENERAL SUMMARY OF WORK OF GRADE

TITLE: Effect of chronic social isolation on male Wistar-UIS rats anhedonic like behaviour in Sucrose Consumption Test and ansiogenic profile in Elevated Plus Maze. .

AUTHOR(S): Ardila-Figueroa, María Camila
Acero-Castillo, María Camila

FACULTY: Facultad de Psicología

DIRECTOR: Silvia Botelho de Oliveira

ABSTRACT

The chronic social isolation, is an chronic stressor that has been used in several studies to induce depressive and anxious like behaviour in rats. The objective of this study was to evaluate the effect of chronic social isolation on male Wistar-UIS rats anhedonic like behaviour in Sucrose Consumption Test (SCT) and ansiogenic profile in Elevated Plus Maze (EPM). 24 male Wistar-UIS rats were evaluated; they were socially reared or isolation-reared during 21 days. Then they were exposed to SCT for 4 days (water vs 32% sucrose solution). 4 days later, they performed the SCT again (32% vs 0.7% sucrose solution) and after 3 days they were tested in the EPM for 5 minutes. Immediately after this exposure, the rats were resocialized for 72 hours and exposed to the last SCT (32% vs 0.7% sucrose solution). After 24 hours, the animals were sacrificed and their adrenal glands removed. The present study demonstrated that the exposure to chronic social isolation induces anhedonic like behaviour and ansiogenic profile, evidenced in SCT and EPM, respectively, and in the stress physiological response. Likewise, is was demonstrated that resocialization does not reverse the anhedonic like behaviour nor the stress physiological response.

KEYWORDS:

Anhedonia, anxiety, chronic social isolation and resocialization.

V° B° DIRECTOR OF GRADUATE WORK

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2016b) entre 1990 y 2013 se ha incrementado la población que presenta depresión o ansiedad, pasando de 416 millones de personas a 615 millones, viéndose afectada el 10% de la población mundial. Al menos el 20% de las personas mayores de 60 años sufre algún tipo de trastorno mental, y el 6.6% de la discapacidad en esta población se da debido a dichos trastornos (OMS, 2016c). En Colombia, según un estudio realizado por Díaz-Sotelo (2015) existe una prevalencia de 9.4% por cada 100 habitantes y, específicamente, en el departamento de Santander, la prevalencia es 12.3% en cuanto a la población diagnosticada con cualquier evento en salud mental.

La OMS (2013) afirma que las situaciones de alto contenido estresante tienden a duplicar la incidencia de los trastornos mentales, área de la salud donde se encuentra una escasez de profesionales. Dicha organización asegura que en países de ingresos bajos y medios se encuentran 0.05 psiquiatras y 0.42 enfermeras psiquiátricas por cada 100.000 habitantes, lo que hace precaria la prestación del servicio. Específicamente en el caso de la depresión, aunque existen tratamientos eficaces, entre el 50% y el 90% de los afectados no reciben atención oportuna por la presencia de diversos obstáculos como la falta de recursos y personal capacitado, estigmatización de los trastornos mentales (OMS, 2017b), evaluación clínica inexacta y evaluación errónea. De acuerdo a la OMS (2017a) en las Américas se estima que 9 de cada 10 personas con depresión no reciben el tratamiento que necesitan.

Si bien el ser humano tiene la capacidad de adaptarse óptimamente a situaciones de estrés leve (Asociación Americana de Psicología [APSA], 2013), la exposición a estresores crónicos es considerada uno de los factores etiológicos más importantes de los trastornos de depresión y ansiedad (APSA, 2013; Bavley, Fischer, Rizzo & Rajadhyaksha, 2017; Gawali et al., 2017; Harshaw, 2015; Huh, Kim, Lee & Chae, 2017; Kasper, 2015; Ma, Guo, Xu, Cui & Wang, 2016;

OMS, 2017a; Organización Panamericana de la Salud [OPS], 2017; Sangenstedt, Jaljuli, Sachser & Kaiser, 2017; Starr, Stroud & Li, 2016) generando afectaciones del equilibrio y en la salud (Angelucci, 2000).

A favor de lo anterior, una encuesta realizada por la APsA (2010a) evidenció que al menos la tercera parte de la población en los Estados Unidos vive en estado de estrés, generando en gran parte de la población problemas de salud, relaciones deficientes y pérdida de productividad laboral, escolar y familiar, llegando a afectar todos los ámbitos de la vida cotidiana de quien la padece (OMS, 2017a). Un estudio realizado por APsA (2010b) demostró que el 77% de los participantes reportó síntomas físicos, el 73% síntomas psicológicos frente a las situaciones asociadas con el estrés, y cerca de la mitad de los encuestados (48%) reportó insomnio. Los síntomas físicos reportados y asociados al estrés fueron: fatiga (51%), dolores de cabeza (44%), problemas estomacales (34%), tensión muscular (30%), cambios de apetito (23%), rechinar de dientes (17%), cambios en la libido o estímulo sexual (15%), y mareos (13%). Por su parte, entre los síntomas psicológicos figuraron: irritabilidad o enojo (50%), nerviosismo (45%), falta de energía (45%), y deseos de llorar (35%). De manera general, los síntomas reportados en este estudio han sido señalados como característicos del Trastorno de Depresión Mayor (TDM) y del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales en su quinta edición (DSM-V) (American Psychiatric Association [APA], 2013; OMS, 2017b).

Los eventos amenazantes y traumáticos que desencadenan las respuestas fisiológicas del estrés, son los encargados de modular los niveles de ansiedad, de forma que aquellos individuos que son más reactivos a tales eventos presentan mayor tendencia a sufrir de ansiedad (Cardenás-Villalvazo, et al., 2010). Por otro lado, las emergencias humanitarias y los conflictos, aumentan la necesidad de ampliar opciones terapéuticas y la OMS (2016b) estima que, durante las emergencias,

1 de cada 5 personas se ve afectada por la ansiedad. Asimismo, se sabe que al menos el 3.8% de los adultos mayores alrededor del mundo, presentan trastornos de ansiedad (OMS, 2016c). En favor de lo anterior, un estudio llevado a cabo en una población de estudiantes, demostró que la prevalencia de estrés, ansiedad y depresión es de 62.4%, 64.3% y 60.8%, respectivamente. Adicionalmente, en este mismo estudio se encontró que los niveles de estrés y ansiedad en mujeres son mayores que en hombres (Abdel & Hassan, 2017). Según la Encuesta Nacional de Salud Mental realizada por Ministerio de Salud y Protección Social [Minsalud] y Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación [Colciencias] (2015) la prevalencia de los trastornos de ansiedad en Colombia ha aumentado desde 1993 hasta el 2003, de un 9.6% a un 19.3%; estas cifras son respaldadas por un estudio realizado por Díaz-Sotelo (2015) en donde se encontró que la prevalencia por cada mil habitantes de los trastornos relacionados con estrés y ansiedad es del 22.9%.

Diferentes estudios han encontrado comorbilidad entre ansiedad, depresión y diferentes trastornos/enfermedades. Boeschoten et al. (2017) encontraron que la prevalencia de sintomatología ansiosa y depresiva clínicamente significativa en pacientes con Esclerosis Múltiple, es de 34% y 35%, respectivamente. Por su parte, los cuidadores de sobrevivientes de accidentes cerebrovasculares a nivel mundial presentan una prevalencia de sintomatología depresiva del 40.2% y ansiosa de 21.4% (Loh, Tan, Zhang & Ho, 2017). Además, en pacientes con hiperhidrosis, se encontró que la prevalencia de estas sintomatologías corresponden a 21.3% para ansiedad y 27.2% para depresión (Bahar et al., 2017). En mujeres, la depresión y la ansiedad perinatal son los trastornos más comunes, especialmente los trastornos relacionados con ansiedad. La prevalencia de estos trastornos (relacionados con ansiedad) durante el embarazo y el periodo de posparto es de 15.8% y 17.1%, respectivamente. Curiosamente, si bien se ha demostrado un

alto nivel de comorbilidad entre los trastornos de ansiedad y depresión, menos del 5% de las participantes de este estudio presentaron comorbilidad (Fairbrother, Janssen, Antony, Tucker & Young, 2016).

Algunos estudios han demostrado que existe una prevalencia de 15.4% de los trastornos afectivos por cada 1000 habitantes en Colombia, siendo esta mayor en mujeres que en hombres (Díaz-Sotelo, 2015; OMS, 2017a). Dentro de esta categoría diagnóstica, se encuentra la depresión, una enfermedad frecuente en todo el mundo que afecta aproximadamente a 350 millones de personas (OMS, 2017a), interfiriendo en todos los ámbitos tanto sociales como personales del individuo, comprometiendo su capacidad de adaptación, conllevando, en el peor de los casos, al suicidio (OMS, 2016a, 2017a). En este contexto, la OMS (2016a) presenta la depresión como un problema de salud pública, siendo esta la causa de al menos 800.000 suicidios cada año, posicionándose como la segunda causa de muerte a nivel mundial en el grupo etario de 15 a 29 años (OMS, 2017a; OPS, 2017) y en mayores de 60 años (Ayuso-Mateos et al., 2012). Además, cada año fallecen 1.2 millones de adolescentes a causa, entre otras razones, del suicidio (OMS, 2017c). A nivel mundial, la prevalencia de ideación suicida es de 4.4% y del intento de suicidio es 1.5%; en España específicamente, esta cifra es de 7.8% y del 1.8%, respectivamente (Ayuso-Mateos et al., 2012). Es importante mencionar que el patrón de mortalidad es diferencial según el género: para los hombres es de 11 por 100.00 y en mujeres, esta cifra es menor, de 3 por 100.000 (Ayuso-Mateos et al., 2012).

Es importante resaltar que la depresión no es la única causa de mortalidad importante en relación con el suicidio. Según Peña, Casas, Padilla, Gómez y Gallardo (2002) en una muestra de 80 participantes con intento suicida en el periodo comprendido entre 1997 y 2000 el 93.92% presentaron sintomatología ansiosa, irritabilidad (56.53%) e insomnio en un 58.54%. Además, los

resultados de la prueba de ansiedad reflejaron que los factores que más contribuyeron fueron la tensión provocada por insatisfacción de necesidades no resueltas y presiones externas, inestabilidad emocional, depresión, sentimientos de culpa, preocupaciones e ideas de abatimiento, e inseguridad. Lo anterior muestra que la comorbilidad entre ansiedad y depresión aumenta el riesgo de ideación y conducta suicida, por lo que urge la realización de estudios en el área.

Por su parte, en Colombia, según los datos arrojados por la Encuesta Nacional de Salud Mental, en el 2003 la prevalencia de los trastornos depresivos fue de 13.9%, de ansiedad 19.3% y los intentos de suicidio desde 1993 a 2003 aumentaron su prevalencia de 4.5% a 4.9% según las cifras del Minsalud y Colciencias (2015). En concordancia con estos datos, Cardona, Medina-Pérez y Cardona (2016) realizaron un estudio en el que en los años comprendidos entre 2000 y 2010, se suicidaron 24.882 personas en Colombia, de las cuales el 78.1% eran hombres con un promedio de edad de 34.5 ± 17.6 años. Además, el 50% de estos suicidios fueron cometidos por personas con edades ≤ 31 años y la edad con más suicidios reportados, fue de 19 años. Al discriminar por género, las diferencias son significativas, encontrando que en los hombres se registró una media de edad de 36.4 ± 17.9 años, frente a los 27.7 ± 14.8 años de las mujeres. Además, el riesgo de suicidio en Colombia es 3.7 veces mayor en hombres que en mujeres (Cardona et al., 2016).

De manera general, se ha observado que en la población de adultos mayores, puede ocasionar grandes sufrimientos y deterioro en la vida cotidiana, en donde este trastorno afecta al 7% de la población anciana alrededor del mundo. (OMS, 2016c). Con respecto a los costos gubernamentales de diferentes países, la inversión en el asesoramiento psicosocial y los medicamentos antidepressivos superan los 147 millones de dólares, afirmando así que en los países

de ingresos bajos el dinero invertido oscila entre menos de 1% y en países de ingresos altos, un 5% (OMS, 2016b).

Gracias a diversas investigaciones, se ha demostrado que la depresión presenta comorbilidad con diferentes trastornos y enfermedades. Adams, Balbuena, Meng y Asmundson (2016) encontraron que el TDM presenta comorbilidad con el Trastorno de Ansiedad Social (TAS), particularmente en hombres jóvenes, además de provocar disfunción social y ocupacional en los sujetos que presentan estos trastornos; por su parte, afirman que los individuos que presentan TDM y uno o más trastornos de ansiedad tienen mayor riesgo de suicidio y abuso de sustancias. Asimismo, en eventos estresantes de alto contenido emocional, como la guerra, se encuentra relación entre el Trastorno por Estrés Postraumático (TEPT) y la depresión, lo que evidencia ser un predictor de comportamiento suicida y parasuicida (Kimbrel, Meyer, DeBeer, Gulliver & Morissette, 2016a; Kimbrel et al., 2016b).

Por su parte, la OPS (2017) reporta que se han identificado fuertes vínculos entre la depresión y otros trastornos y enfermedades no transmisibles, argumentando que ésta aumenta el riesgo de presentar trastornos por uso de sustancias y enfermedades cardiovasculares, diabetes, hipotiroidismo, esclerosis múltiple (Boeschoten et al., 2017); además de mostrar que, personas con estas enfermedades, presentan un mayor riesgo de depresión (Cols-Sagarra, et al., 2016).

En vista del panorama mundial, nacional y regional antes mencionado y las problemáticas asociadas a la depresión y debido al carácter multifactorial de su etiología y especial comorbilidad con ansiedad, se presume que el estudio de los mecanismos que actúan en el desarrollo de los síntomas cardinales de la depresión como la anhedonia, podría dar pautas concretas para el desarrollo de tratamientos efectivos.

Resulta importante comprender la neurobiología de la depresión y la ansiedad en aras de aportar a la creación de tratamientos e intervenciones para tratar estos trastornos, que en su mayoría son comórbidos, a partir del conocimiento profundo de los mecanismos cerebrales que intervienen en su desarrollo. Con la realización del presente trabajo, se pretende aportar al ámbito investigativo, fortaleciendo la línea de investigación de “Neurobiología de la ansiedad y la depresión” del grupo de Neurociencias y Comportamiento UIS-UPB.

Planteamiento del problema

Diferentes estudios han procurado comprender los mecanismos neurobiológicos subyacentes a uno de los síntomas cardinales de la depresión denominado, en versiones anteriores del DSM, anhedonia (APsA, 2013). Gran parte de ellos han utilizado diferentes modelos de experimentación animal basado en la naturaleza apetitiva de soluciones dulces (Alvarez, 2015; Cantora & López, 2005; Díaz, León, Conde & Botelho, 2010; Soto, 2015), como la prueba de consumo de sacarosa (Keating, Walker & Winn, 2002), donde se evalúa el patrón de consumo de soluciones de sacarosa de diferentes concentraciones (0.7%, 1%, 2%, 4%, 5%, 8%, 12%, 10%, 16%, 32%, 35%) (Cortés, Conde & Botelho, 2005; González, González, Heredia, Fernández & Ballesteros, 2013; Martínez, Conde & Botelho, 2008; Muscat, Kyprianou, Osman, Phillips & Willner, 1991; Páez-Ardila & Botelho, 2014; Rodríguez, Santos, Conde & Botelho, 2012; Sarkar & Kabbaj, 2016; Shetty & Sadananda, 2017; Suárez, Mustaca, Pautassi & Kamenetzky, 2012).

Considerando la importancia de la exposición crónica al estrés como uno de los factores etiológicos más importantes de la depresión, algunos estudios han utilizado el modelo de estrés crónico moderado impredecible para inducir comportamiento de tipo-depresivo en ratas (Biala et al., 2017; D'Aquila, Brain & Willner, 1994; Mineur, Belzung & Crusio, 2006; Sun et al., 2017; Willner, Muscat & Papp, 1992). De manera general, se ha reportado que los animales sometidos al modelo de estrés crónico moderado impredecible, presentan reducción en el consumo de soluciones de sacarosa de baja concentración (0.1%, 1% y 2%) (D'Aquila et al., 1994; Grippo, Beltz & Johnson, 2003; Katz, 1982; Kompagne et al., 2008; Papp, Gruca, Lason-Tyburkiewicz & Willner, 2016a; Park et al., 2016; Rygula, Abumaria, Flügge, Fuchs & Havemann-Reinecke, 2005; Stepanichev et al., 2016; Sun et al., 2017; Tingting et al., 2017; Willner, Towell, Sampson, Sophokleous & Muscat, 1987). En este contexto, la anhedonia es definida como una baja

sensibilidad a la recompensa (Rygula et al. 2005; Willner, 2005). No obstante, otros estudios han reportado que los animales sometidos al estrés crónico consumen mayor cantidad de las soluciones de elevada concentración (32% y 34%) (Brenes & Fornaguera, 2008; Brenes, Rodríguez & Fornaguera, 2006; Hall, Humby, Wilkinson & Robbins, 1997; Muscat et al., 1991; Sammut, Bethus, Goodall & Muscat, 2002), incluso cuando existe la opción de elegir entre varias concentraciones (Hall et al., 1997). En la mayoría de dichos estudios se ha interpretado que el consumo aumentado está asociado a una motivación de incentivo aumentada, pero no se asocia directamente con el constructo de anhedonia, aunque demuestra la importancia de los umbrales de placer.

Una de las posibles explicaciones para las discrepancias de los resultados encontrados en los estudios anteriores podría estar asociada a la reactividad diferencial al estrés asociada al sexo (Bangasser & Wicks, 2016; Liang, Byers & Irwin, 2008). Considerando que la respuesta de estrés es uno de los factores etiológicos más importantes de la depresión y, también, de la ansiedad (Bavley et al., 2017; Gawali et al., 2017; Huh et al., 2017; Kasper, 2015; OMS, 2017a; OPS, 2017; Sangenstedt et al., 2017; Starr et al., 2016), la respuesta diferencial al estrés podría ser determinante en la susceptibilidad diferencial asociada al sexo, de sufrir de estos trastornos.

Coherente con lo anterior, según la OMS (2017a), los trastornos afectivos son más frecuentes en mujeres que en hombres, específicamente, se ha encontrado que en Colombia la prevalencia de estos trastornos es de 15.4% por cada 1000 habitantes, afectando, en mayor medida, a las mujeres (Díaz-Sotelo, 2015). Por su parte, en el estudio de Gómez-Restrepo et al. (2016a) encontraron que existe una prevalencia mayor de todos los trastornos afectivos y de ansiedad en mujeres adolescentes que en hombres adolescentes en Colombia, quienes además afirman que el hecho de ser mujer está asociado a la presencia de ambos tipos de trastornos, encontrándose esto

altamente relacionado con el hecho de que la depresión es dos veces más frecuente en mujeres que en hombres (Carlson, 2006; Craig, 2011; OMS, 2017a).

Teniendo en cuenta que los modelos animales han servido como herramienta para simular de forma análoga las características de un estado patológico (Abramson & Seligman, 1977), debido a las limitaciones éticas del estudio con seres humanos (Botelho & Conde, 2001), en diferentes estudios se ha encontrado que existen comportamientos sexualmente dimórficos en cuanto a motivación, comportamientos de tipo anhedónico y de tipo ansioso (Burke et al., 2016; Liang et al. 2008). Es por esto, que con respecto a las diferencias entre sexos, se ha observado que tras la exposición al modelo de estrés moderado impredecible, se presentan diferencias marcadas entre machos y hembras, sobre todo en el consumo de la solución dulce (1%) en la prueba de consumo de sacarosa. En este estudio, las hembras que se encontraban en celo, consumieron más en comparación con los machos y aquellas hembras que no se encontraban en este periodo; además de esto, se encontró una susceptibilidad mayor en hembras que en machos frente a la influencia de los estresores. Adicionalmente, se observó que los machos y hembras sometidos a este mismo modelo, no presentan un perfil ansiogénico en el LCE (Liang et al., 2008).

De la misma forma, Diaz, Villafane, Juliano y Bowman (2013) sometieron a los animales a tratamiento con Bisfenol-A (BPA), un disruptor endocrino que modula los efectos de los estrógenos, los andrógenos y los antiandrógenos (hormonas sexuales). En este estudio, encontraron que la administración de BPA generó un perfil ansiogénico en el LCE, tanto en machos como en hembras. Consecuentemente, Luine, Gomez, Beck y Bowman (2017) observan que el estrés crónico genera un perfil ansiogénico en el LCE para ambos sexos, sin embargo, aunque el estrés genere ansiedad, en machos deteriora la memoria y en hembras, lo mejora. Los resultados expuestos sugieren que los comportamientos operacionalmente definidos como “de tipo

anhedónico” y de tipo ansioso pueden variar según el sexo de los animales y, en el caso de las hembras, también con el ciclo estral; es decir, el componente hormonal es un gran determinante de la respuesta de los animales a los estresores, lo que obviamente podría ser importante considerar en los estudios de la conducta anhedónica.

De la misma forma, Page, Opp y Kozachilk (2016) encontraron que ratas macho y hembra, expuestas al modelo de derrota social, redujeron un 10% el consumo de la solución de sacarosa, pero las hembras presentaron una mayor reducción en el consumo de la solución de sacarosa al 0.5%. En oposición a esto, en la investigación de Burke et al. (2016) se pudo observar que los machos mostraron una disminución en la preferencia de consumo solución de sacarosa al 1%, en comparación con lo consumido por las hembras. Esta diferencia en los resultados puede atribuirse al tipo de estresor utilizado, ya que en el estudio de Burke et al. (2016) los animales fueron sometidos a una batería de pruebas que inducían estrés (nado forzado, campo abierto, privación de comida y bebida, entre otros).

Si bien la depresión, además de estar asociada a un componente genético (Pinel, 2007; Córdova-Palomera et al., 2015), a alteraciones de los sistemas monoaminérgicos (noradrenérgico, serotoninérgico y, especialmente, el dopaminérgico), entre otros (Carlson, 2006; Cruzblanca, Lupercio, Collas & Castro, 2016; Graeff & Brandão, 1993; OMS, 2017a; Muscat et al., 1991; Naismith, Norrie, Mowszowski & Hickie, 2012; Pinel, 2007; Willner, Scheel-Krüger & Belzung, 2013), se ha demostrado que las hormonas gonadales ocupan un papel importante en la regulación del estado de ánimo (Martínez-Mota, Herrera-Pérez, Olivares & Fernández-Guasti, 2012).

En particular, con objeto del presente estudio, se ha demostrado que la testosterona es determinante en la aparición de la depresión, pues su reducción aumenta el riesgo de aparición del

trastorno (Rice & Sher, 2017; Shores, Moceris, Sloan, Matsumoto & Kivlahan, 2005). En este orden de ideas, se ha encontrado que la biodisponibilidad de hormonas sexuales (como la testosterona) disminuye en sujetos con TDM, (Barret-Connor, Von Mühlen & Kritz-Silverstein, 1999). Todo lo anterior, podría sugerir que los niveles de testosterona en machos son inversamente proporcionales a la vulnerabilidad a la depresión, lo que ha sido señalado por Páez-Ardila y Botelho (2014).

En conformidad con lo anterior, se ha encontrado que ratas macho sometidas a estrés crónico moderado impredecible, y posteriormente tratadas con testosterona, evidencian aumento en la latencia para entrar en inmovilidad en la prueba de Nado Forzado, reducción de la corticosterona basal y del tamaño de las glándulas adrenales (Wainwright et al., 2016), sugiriendo el efecto protector de esta hormona en la respuesta al estrés. De la misma forma, la testosterona también facilita la acción de algunos antidepresivos, como la imipramina, aumentando el consumo de soluciones de baja concentración (1%), mejorando así el síntoma anhedónico y el comportamiento de tipo depresivo (Wainwright et al., 2016).

Por otro lado, en estudios recientes, se ha encontrado que los altos niveles de testosterona en adolescentes y adultos jóvenes, así como la disminución de estos niveles en adultos mayores, podría estar mediando la conducta suicida (Rice & Sher, 2017). Considerando que uno de los síntomas críticos de este trastorno tiene que ver con las ideaciones y conductas suicidas, este y los anteriores estudios demuestran el papel fundamental que ocupa el componente hormonal (testosterona) en la determinación del TDM en general, y que, efectivamente, la respuesta a eventos estresores es dependiente del sexo (Rice & Sher, 2017; Shores et al., 2005)

En el Laboratorio de Neurociencias y Comportamiento UPB se han llevado a cabo diversas investigaciones utilizando el modelo de privación social como estresor crónico, el cual consiste en

la privación de contacto físico del sujeto con otros miembros de su especie. Este modelo ha sido usado en roedores para inducir estrés, produciendo comportamientos de tipo depresivo, anhedonia y ansiedad (Becerra, 2003; Pisu et al., 2016; Sarkar & Kabbaj, 2016; Shetty & Sadananda, 2017; Shimizu, Korosawa & Seki, 2016; Weiss, Pryce, Jongen, Nanz-Bahr & Feldon, 2004; Yang et al., 2016). Adicionalmente, se ha utilizado la prueba de consumo de sacarosa para evaluar el comportamiento de tipo depresivo y anhedónico en ratas Wistar de diferente sexo.

De manera general, se ha demostrado que los animales sometidos al aislamiento social crónico consumen más de la solución de sacarosa de mayor concentración (32%) incluso cuando pueden escoger entre otras soluciones de diferentes concentraciones (0.7%, 2.1%, 4%, 8%, 16%, 21%, 34%) (Hall et al., 1997; Martínez et al., 2008) en comparación con los animales del grupo control (Díaz et al., 2010; Páez-Ardila & Botelho, 2014; Rodríguez et al., 2012). Dicho resultado ha favorecido la hipótesis de que la anhedonia está asociada a elevados umbrales de placer (Cortés et al., 2005). Entre estos, se encuentra el estudio realizado por Cortés et al. (2005), quienes arrojaron que ratas hembra sometidas al aislamiento social crónico consumieron más cantidad de la solución de sacarosa de mayor concentración (32%) que los animales agrupados y, además, evidenciaron un perfil ansiogénico en el Laberinto en Cruz Elevado (LCE) (Pellow, Chopin, File & Briley, 1985).

De la misma forma, Martínez et al. (2008) demostraron que el aislamiento social crónico de ratas Wistar macho produjo un comportamiento de tipo anhedónico, evidenciado por la preferencia por el consumo de las soluciones más concentradas de sacarosa (32%), no obstante, no se encontró evidencias de un perfil ansiogénico en el LCE, a pesar de que el aislamiento social crónico produjo aumento en los niveles de glicemia, sugiriendo estrés fisiológico.

Con base en lo anterior y considerando que la respuesta al estrés puede variar según el sexo de los animales, el presente estudio pretende responder a la siguiente pregunta de investigación:

¿El aislamiento social crónico en ratas Wistar-UIS macho produce comportamiento de tipo anhedónico en la Prueba de Consumo de Sacarosa y perfil ansiogénico en el Laberinto en Cruz Elevado?

Objetivos

General

Evaluar el efecto del aislamiento social crónico en ratas Wistar-UIS macho sobre el comportamiento de “tipo anhedónico” en la Prueba de Consumo de Sacarosa y perfil ansiogénico en el Laberinto en Cruz Elevado.

Específicos

- ✓ Estimar la preferencia por el consumo de solución de sacarosa 0.7% y 32% entre ratas sometidas al aislamiento social crónico y agrupadas.
- ✓ Evaluar el efecto del aislamiento social crónico sobre la exploración del LCE.
- ✓ Determinar el efecto de la resocialización frente la preferencia por el consumo de la solución de sacarosa.

Marco teórico

Estrés

Hacia el año 1936, en Canadá, Hans Selye publicó uno de los artículos que, aunque de aspecto sencillo, impactó el rumbo de la ciencia. En menos de una página, este autor expone el Síndrome de Adaptación General, al que él mismo llamaría más tarde: Estrés. Básicamente, Selye (1936) plantea que los experimentos con ratas muestran que cuando el organismo es dañado de forma severa por agentes nocivos - presentados agudamente- como exposición al frío, lesión quirúrgica, ejercicio muscular excesivo o intoxicación con dosis sub letales de diversas drogas (adrenalina, morfina, formaldehído, etc.), aparece un síndrome cuyos síntomas son independientes de la naturaleza del agente del daño, el tipo farmacológico de la droga usada, por lo que representa más una reacción al daño como tal.

Este síndrome, anteriormente descrito, se presenta en 3 etapas. En la primera etapa, de alarma, (6 a 48 horas luego de la lesión inicial) se observa una rápida disminución en el tamaño del timo, bazo e hígado; desaparición de tejido adiposo, formación de edemas, pérdida de tono muscular, baja temperatura corporal, formación de pequeñas erosiones en el tracto digestivo, pérdida de cromafina de las glándulas adrenales y aumento de salivación y lagrimeo (Selye, 1936).

En la segunda etapa, de resistencia, (48 horas después de la lesión) las glándulas adrenales aumentan su tamaño, pero recuperan sus gránulos lipoides, los edemas empiezan a disminuir, aparece gran cantidad de basófilos en la hipófisis, la tiroides muestra una tendencia hacia la hiperplasia, el crecimiento general del cuerpo cesa y las gónadas se vuelven atróficas. Esto parece estar relacionado con que la hipófisis anterior cesa la producción de hormonas gonadotrópicas y del crecimiento para favorecer el aumento de hormonas adrenotrópicas y tirotrópicas que parecen

ser más urgentes. Por esto, si el tratamiento con estos agentes continúa, los animales generan resistencia y los órganos involucrados recuperan prácticamente su apariencia y funcionamiento a estados normales (Selye, 1936).

Pero cuando esto continúa por un periodo de tiempo prolongado (dependiendo de la severidad del agente nocivo), los animales pierden la resistencia y sucumben con síntomas similares a los mencionados en la primera etapa; esta sería la tercera etapa del síndrome denominada de agotamiento (Selye, 1936).

Por lo expuesto anteriormente, Selye (1936) considera que la primera etapa es la expresión de una alarma general del organismo ante una situación crítica y repentina, por lo que la llama “reacción de alarma general”. Ahora bien, dado que el síndrome –en su totalidad- representa un esfuerzo generalizado del organismo para adaptarse a nuevas condiciones, lo denomina Síndrome de Adaptación General.

En coherencia con lo demostrado por Selye, cuando el ser humano se expone a algún daño o amenaza, se producen una serie de cambios fisiológicos, endocrinológicos y psicológicos, conocidos como respuesta al estrés (Martínez & Díaz, 2007; Pinel, 2007; Selye, 1936) definida como cualquier tipo de experiencia emocional que genere molestia y que venga acompañada de cambios bioquímicos y conductuales predecibles (Baum, 1990). Como respuesta, permite la adaptación a los cambios y demandas del entorno (Anderson, 1998) por medio de la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) y del sistema simpático, además de promover ajustes tanto metabólicos como conductuales, con el fin de conservar la homeostasia (Cardenás-Villalvazo et al., 2010; Gómez & Escobar, 2002; Maturana & Vargas, 2015). Tal como lo plantea Carlson (2006), como los efectos de la activación simpática son similares a los de las hormonas suprarrenales, el apartado que sigue se limitará a explicación de las respuestas hormonales.

El eje HHA es responsable de la secreción de cortisol, una hormona esteroidea que recibe el nombre de glucocorticoide gracias a su influencia en el metabolismo de la glucosa (Carlson, 2006; Ron de Kloet, Joels & Holsboer, 2005). Los glucocorticoides son secretados por las glándulas suprarrenales en respuesta al estímulo de la hormona adeno-corticotropa (ACTH), la cual a su vez es liberada en respuesta a la secreción hipotalámica de la hormona liberadora de corticotrofina (CRH), cuando el organismo experimenta una situación de estrés.

De manera general, las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo (NPV) son las encargadas de controlar la secreción de glucocorticoides; los axones de estas neuronas terminan en la eminencia media, donde se sitúan los capilares hipotalámicos de la irrigación sanguínea del sistema porta a la adenohipófisis (Carlson, 2006). Estas neuronas, segregan un péptido denominado corticoliberina (CRH) el cual estimula la adenohipófisis para que segregue corticotropina (ACTH), esta penetra en la circulación general y estimula la corteza suprarrenal, que por su parte se encarga de la segregación de adrenalina, noradrenalina y hormonas esteroideas relacionadas con el estrés (Carlson, 2006; Gómez & Escobar, 2002).

La adrenalina afecta al metabolismo de la glucosa, facilitando las respuestas físicas del organismo, además –junto con la noradrenalina- de aumentar el flujo sanguíneo que recibe los músculos al incrementar el gasto cardiaco y el aumento de la tensión arterial (lo anterior se asocia a la posible aparición de enfermedades cardiovasculares a largo plazo); por su parte, la noradrenalina es segregada por el encéfalo con la función de neurotransmisor, mediando algunas respuestas comportamentales y fisiológicas producidas por estímulos aversivos; Adicionalmente, el CRH actúa en el encéfalo como un neuromodulador/neurotransmisor en las regiones del sistema límbico que intervienen en las respuestas emocionales (sustancia gris periacueductal, el locus ceruleus y el núcleo central de la amígdala) (Carlson, 2006; Ron de Kloet et al., 2005).

Cuando las respuestas de estrés son eficaces y controladas por el individuo, permitiendo una mejor adaptación, se denomina eustrés o estrés agudo; por otro lado, existe el distrés o estrés crónico, que hace referencia a aquellos casos en donde se generan respuestas que impliquen una inadecuada adaptación, que tras largos periodos de tiempo producen una sobrecarga en el organismo, y pueden desencadenar problemas de salud (Lopategui, 2000). El ser humano cuenta con la capacidad de adaptarse de manera óptima a las situaciones que contengan cargas leves de estrés, gracias a las defensas naturales del cuerpo (APsA, 2013) pero la exposición excesiva genera pérdida en el equilibrio y afecta de manera directa la salud de los individuos (Angelucci, 2000; Martínez & Díaz, 2007; Pinel, 2007) produciendo a largo plazo cambios desadaptativos (Pinel, 2007). Adicionalmente, las cargas excesivas de estrés generan afectaciones adversas del sistema inmune, cardiovascular, neuroendocrino y nervioso central (Anderson, 1998). En el ámbito psicológico, esta respuesta desadaptativa puede afectar la capacidad que tiene el ser humano para predecir eventos futuros y de esta forma retomar el control frente a las diferentes situaciones de la vida (Maturana & Vargas, 2015).

La exposición temprana a niveles intensos de estrés puede tener efectos adversos en el desarrollo futuro (Pinel, 2007), es por esto que una de las causas más comunes del estrés crónico, son las experiencias traumáticas tempranas y que se mantienen dolorosas y constantemente presentes (APsA, 2010b). Además de esto, se encontró que las cargas excesivas de estrés durante el embarazo pueden generar abortos espontáneos o nacimientos pretérmino que pueden afectar la salud del neonato (Ortiz & Castillo, 2015). Tal y como lo postula Pinel (2007), muchos trastornos psiquiátricos surgen a partir de una vulnerabilidad hereditaria y la exposición temprana a altos niveles de estrés.

Diferentes investigaciones, hechas en animales de laboratorio, han demostrado los efectos adversos del estrés prenatal y han arrojado como resultado que el desarrollo neuroendocrino puede verse afectado por este tipo de estrés (Benoit, Rakic & Frick, 2015; Bingham, Sheela, Frazer, Strong & Morilak, 2013; Green et al., 2011; Kofman, 2002), así como que al existir una separación temprana de las crías de rata de sus madres, en la adultez estas incrementan las respuestas comportamentales y hormonales al estrés (Pryce & Feldon, 2003; Seo et al., 2016).

De la misma forma, se ha evidenciado que el estrés crónico genera diferentes manifestaciones y cambios comportamentales, estructurales y funcionales –en el cerebro del animal-; de Araújo et al. (2017) demostraron que la exposición prolongada al estrés disminuye los niveles de corticosterona en la sangre (Pisu et al., 2016) y la variabilidad hormonal durante el desarrollo en ratas macho adolescentes; además, reduce la densidad de redes perineuronales, constituidas por típicas moléculas de matriz como las glucoproteínas, proteoglucanos y ácido hialurónico, en la Corteza Prefrontal (PFC) y la Corteza Prefrontal Orbital (OFC) de forma directa a medida que aumenta el tiempo de exposición, sugiriendo que en la adultez, presentarían déficits funcionales relacionados con estas áreas.

Los procesos investigativos han logrado evidenciar el papel que tiene el estrés como factor de riesgo de diversas patologías como los derrames cerebrales (González-Gómez et al., 2016), enfermedades cardiovasculares y coronarias (Lagraauw, Kuiper & Bot, 2015; Norris, Ljubska & Hegadoren, 2009), diabetes (Gauster et al., 2017), alteraciones digestivas (Comín, de la Fuente & Gracia, 2003; Medellín, Vázquez, Silva, Gutiérrez & Vázquez, 2012), alteraciones musculares (Comín et al., 2003; Novoa et al., 2005), entre otras. Así mismo, es considerado uno de los factores etiológicos de trastornos psiquiátricos como la depresión y la ansiedad (Bavley et al., 2017; Gawali et al., 2017; Huh et al., 2017; Kasper, 2015; Maturana & Vargas, 2015; OMS, 2017a; OPS, 2017;

Sangenstedt et al., 2017; Starr et al., 2016) evento que ha sido demostrado en diversos estudios como el de Abdel y Hassan (2017) quienes encontraron que el 60% de los participantes reflejaron haber estado sometidos a cargas elevadas de estrés, pero además de esto, se evidenció que después de esta exposición, el 60,5% presentó ansiedad y se detectó depresión en el 60% de la muestra, encontrando una asociación significativa entre estos tres factores (estrés, ansiedad y depresión). Por su parte, en el estudio de Shamsuddin et al. (2013) se encontró que, la prevalencia de síntomas de depresión, ansiedad y estrés de gravedad moderada de la muestra fue de 37,2%, 63,0% y 23,7% respectivamente, siendo mayor en hombres que en mujeres, evidenciando una correlación positiva entre ansiedad, depresión y estrés donde, además, se reportó que la sintomatología ansiosa y depresiva apareció después de eventos en donde se presentaron elevadas cargas de estrés,

Como ya se ha mencionado anteriormente, la respuesta de estrés es uno de los factores etiológicos más importantes de la depresión y, también, de la ansiedad (Bavley et al., 2017; Gawali et al., 2017; Huh et al., 2017; Kasper, 2015; Maturana & Vargas, 2015; OMS, 2017a; OPS, 2017; Sangenstedt et al., 2017; Starr et al., 2016), la respuesta al estrés podría explicar la susceptibilidad diferencial asociada al sexo, de sufrir de estos trastornos

Efectivamente, en distintos estudios se ha identificado una reactividad diferencial al estrés asociada al sexo (Bangasser & Wicks, 2016; Liang et al., 2008). Por su parte, Pilatti et al. (2016) han encontrado que en jóvenes con historia familiar de abuso de alcohol, son los varones quienes tienen una mayor reactividad del eje HHA que las mujeres, lo que significa una mayor producción de cortisol, que en niveles elevados está asociado con un mayor nivel de conductas agresivas e impulsivas. Por su parte González-Gómez et al. (2016), en su estudio acerca de la incidencia, los factores de riesgo, tratamiento y pronóstico de los derrames cerebrales en adultos jóvenes, evidenció que, uno de los principales factores de riesgo para la aparición de este es el estrés, en

donde se encontró que en las mujeres es más frecuente que sea este el causante del derrame que en los hombres.

En la investigación básica con animales, se han podido encontrar resultados más exactos frente a este aspecto, por ejemplo, McCormick, Smythe, Sharma & Meaney (1995) encontraron que las hembras son mucho más sensibles a una hiperreacción del eje HHA frente a cuadros de estrés crónico y, por ende, son más vulnerables a las perturbaciones ocasionadas por esta respuesta, pero que los machos son más susceptibles a aquellas situaciones que involucren manipulaciones ambientales como la desnutrición, el aislamiento o sobrepoblación.

Ansiedad

El estrés es uno de los principales factores asociados a la aparición de la ansiedad (Bavley et al., 2017; Gawali et al., 2017; González-Gómez et al., 2016; Ma et al., 2016; Nelemans et al., 2017; Pilatti et al., 2016; Samaniego & Buenahora, 2016; Sangenstedt et al., 2017).

Considerada también como una respuesta adaptativa frente a las demandas del entorno (Huerta, Bulnes, Ponce, Sotil & Campos, 2014; Masana, 2016; Pinel, 2007; Rosemberg & Chiriboga, 2016), y por ende inevitable (Cedillo et al., 2016), la ansiedad se define como un correlato psicológico habitual del estrés (Pinel, 2007), vivenciado como desagradable y amenazador que puede abarcar desde la inquietud hasta el pánico (Masana, 2016). Adicionalmente, se encuentra asociada a alteraciones de humor y respuestas cognitivas como la tensión y la aprensión, generalmente, acompañados por alteraciones comportamentales y fisiológicas, en las que se incluye el aumento de la presión arterial, de la frecuencia cardíaca, de la respiración y una activación elevada del sistema nervioso autónomo (Brandão, 2001; Masana, 2016; Samaniego & Buenahora, 2016; Shuhama, Del-Ben, Loureiro & Graeff, 2007; Rosemberg & Chiriboga, 2016).

Este estado emocional puede ser el resultado de una sensación de miedo o preocupación continua, en situaciones en las que se advierte daño físico o dolor, generando reactividad neuroendocrina, autónoma e inmunitaria (Brandão, 2001; Cedillo et al., 2016; Masana, 2016; Prieto, Mercante, Tobo, Kamei & Bigal, 2017; Rosemberg & Chiriboga, 2016). Según Cedillo et al. (2016), la ansiedad tiene dos características que la definen: en primer lugar, un estado emocional provocado por un estímulo perturbador, en donde este es el causante principal y no precede ni acompaña al estado, sino que se anticipa a él; la segunda característica se da en el caso en que sin presencia del estímulo puede ocasionar el estado ansioso.

La ansiedad en niveles leves es adaptativa y, por ende, favorece el desarrollo evolutivo, por lo tanto, es funcional y necesaria para la motivación, el rendimiento, el correcto desempeño en tareas cognitivas (Celis et al., 2001), y para afrontar situaciones percibidas como desafiantes o amenazadoras sin representar problema de salud. Sin embargo, cuando esta supera ciertos límites, puede desorganizar el organismo generando una respuesta inadecuada a un estímulo, que puede darse en virtud de la intensidad o la duración del mismo, afectando acentuadamente el desempeño cotidiano, generando deficiencias en el rendimiento de quien lo padece, lo que significa que a mayor ansiedad menor es el rendimiento en las tareas cotidianas (Brandão, 2001; Celis et al., 2001; Graeff & Brandão, 1993; Masana, 2016; Pinel, 2007; Samaniego & Buenahora, 2016; Rosemberg & Chiriboga, 2016).

La ansiedad patológica o trastorno de ansiedad, definida más específicamente como el miedo crónico que se mantiene en ausencia de una amenaza directa (Masana; 2016; Pinel, 2007; Prieto et al., 2017) puede provocar confusiones y distorsiones de la percepción temporal y espacial, en la relación con las demás personas y en el significado de los acontecimientos de la vida, interfiriendo en el aprendizaje gracias a la disminución en la concentración, déficits en la memoria

y el desgaste en las funciones asociadas a estas (Bavley et al., 2017; Brandão, 2001). Adicionalmente, se ve afectado el autoconcepto, autoestima, el funcionamiento interpersonal y la adaptación social (Samaniego & Buenahora, 2016; Rosemberg & Chiriboga, 2016) y está relacionada con el mal funcionamiento de los sistemas normales de respuesta al miedo que incluyen el pánico, la ansiedad y otras respuestas de miedo más circunscritas (Hoffman, 2015).

Con respecto a las estructuras encefálicas que intervienen en los trastornos de ansiedad, se ha encontrado que la amígdala media de manera significativa, debido al papel que desempeña en el miedo y las conductas defensivas, además de la elevada concentración de los receptores GABA que presenta (Cipriano, Santos & Nunes-de-Souza, 2016; Hoffman, 2015; Pinel, 2007). Davis, Rainnie y Cassel (1994), demostraron que la infusión de benzodiazepinas en la amígdala de las ratas produce efectos ansiolíticos, y que las inyecciones locales de antagonistas de GABA en esta estructura impiden los efectos ansiolíticos de las inyecciones previas de benzodiazepinas.

Contribuyendo a lo expuesto anteriormente, Cipriano et al. (2016) encontraron que otras estructuras implicadas en los trastornos de ansiedad, son los núcleos septales, que regulan los niveles emocionales y de alerta, con el fin de que el organismo esté listo para responder o reaccionar ante cualquier amenaza; además de esto, sirve como interfaz integradora entre memoria, motivación y estado de alerta (González & Ramos 2006). Además, Anthony et al. (2014) encontraron que el área lateral de estos núcleos está seriamente implicada en el control de las respuestas al estrés y la ansiedad, ya que tiene como función suprimir el miedo y la ansiedad a través de sus salidas al hipotálamo, descubriendo que estas incrementan las medidas conductuales inducidas por la ansiedad. De igual manera, el eje HHA juega un papel fundamental en el desarrollo de este trastorno al ser uno de los mayores liberadores de CRH quien a nivel del SNC está implicado en diversas acciones como: la regulación del grado de actividad de este, funciones

cognitivas y ejecutivas, refuerzo, miedo, trastornos de ansiedad y depresión (Belda, 2015; Cedillo et al., 2016; Cipriano et al., 2016; Gawali et al., 2017; Masana, 2016; Sangenstedt et al., 2017; Steudte-Schmiedgen et al., 2017).

Se ha encontrado que existen múltiples factores de riesgo asociados a la aparición de los trastornos de ansiedad entre los que se encuentra el hecho de ser mujer, la edad (Kessler, Chiu, Demler, Merikangas & Walters, 2005; Moreno-Peral et al., 2014), escasos recursos económicos, la separación, divorcio o viudez, el consumo elevado de alcohol, eventos estresantes durante edades tempranas (Gómez-Restrepo et al., 2016b; Kessler et al., 2005; Moreno-Peral et al., 2014), antecedentes genéticos de enfermedad mental, haber tenido algún intento de suicidio en la vida, estudios incompletos, disfunción familiar (Gómez-Restrepo et al., 2016b), exposición a eventos de guerra (Fazel, Wheeler & Danesh, 2005; Gómez-Restrepo et al., 2016c), vivir en zonas expuestas al conflicto armado (Gómez-Restrepo et al., 2016c), maltrato intrafamiliar (Huerta et al., 2014), entre otros.

En cuanto a la etiología de este trastorno, al igual que en otros trastornos psiquiátricos, si bien la ansiedad está asociada a un componente genético importante (Rosemberg & Chiriboga, 2016), se ha encontrado que las experiencias estresantes juegan un papel fundamental, ya que los trastornos de ansiedad suelen focalizarse en objetos o situaciones determinadas después de ser vivenciadas -así como en la depresión- (Gawali et al., 2017; Ma et al., 2016; Masana, 2016; Nelemans et al., 2017; Pinel, 2007; Samaniego & Buenahora, 2016; Steudte-Schmiedgen et al., 2017; Rosemberg & Chiriboga, 2016). Aportando a esto, en la investigación de Sangenstedt et al., (2017) se encontró que las experiencias estresantes en el entorno temprano pueden configurar la estabilidad del comportamiento ansioso. De la misma forma, en el estudio de Gawali et al. (2017) al someter roedores a cuadros de estrés crónico impredecible, lograron modular comportamientos

similares a los padecidos en el trastorno de ansiedad, encontrando además que este modelo animal produce déficits cognitivos análogos a los que se observan en los pacientes con TDM, mostrando una comorbilidad entre estos dos trastornos.

Lo anteriormente mencionado, se ve respaldado en diversos estudios como el de Kasper (2015), quien afirma que los adultos mayores que presentan trastornos de ansiedad tienen un alto riesgo de recaída en trastornos como la depresión, además de estados de este trastorno y ansiedad mixta. Adicionalmente, Rahmati, Kiasalari, Roghani, Khalili y Ansari (2017) afirman que cuando existe una ansiedad comórbida con depresión, existe un porcentaje más alto de resistencia a los tratamientos, en comparación a cuando estos se presentan por separado. Es por esta evidencia que Hoffman (2015) afirma que la ansiedad y los trastornos depresivos suelen ser comórbidos, y el trastorno de ansiedad generalizada tiene una relación muy estrecha con la depresión.

El estudio de la ansiedad ha tenido un gran bagaje gracias a los modelos animales. Debido a la existencia de una relación entre las diferentes clases de mamíferos, se han podido estudiar algunas funciones mentales superiores humanas, en su estado de normalidad o patológico (Gómez, Saldívar-González & Rodríguez, 2002), así como las investigaciones de los fármacos ansiolíticos y de su efectividad. Buscando entender los fundamentos neurobiológicos de la ansiedad, para el desarrollo de tratamientos eficaces (Yeung, Treit & Dickson, 2016), se estima que en el área de la ansiedad existen al menos 30 modelos animales que permiten observar y cuantificar conductas de diversa índole (Gómez et al., 2002) estos modelos han sido elaborados con base en las conductas defensivas de los animales, pues el sustrato de estos es el miedo: un estado similar a la ansiedad vivenciada por los humanos (Pinel, 2007). Según Gómez et al. (2002) la validez en el uso de estos modelos para el estudio de la ansiedad, depende de la aceptación de que tanto la ansiedad

patológica como no patológica, incluyan sustratos anatómicos y neuroquímicos, y que estos se relacionan con sistemas neurales involucrados con las reacciones defensivas de las especies.

Los modelos animales encargados de evaluar ansiedad se encuentran clasificados en dos grupos; en el primero se encuentran todos aquellos que se valen de respuestas condicionadas para evaluar la ansiedad, quienes fueron desarrollados con base en los estudios de Skinner; estos modelos incluyen procedimientos de castigo buscando modificaciones en el aprendizaje (Gómez et al., 2002). El segundo de estos grupos está compuesto por aquellos modelos que no involucran respuestas condicionadas (Rodgers, 1997). Según dicho autor, aunque estos modelos revelan mayor variabilidad en los valores conductuales basales, tienen una mayor validez neurobiológica, ya que no requieren entrenamiento y, por ende, son menos susceptibles a la interferencia de procesos mnemónicos o motivacionales (Rodgers, 1997); este grupo está dividido en pruebas exploratorias y pruebas sociales (Gómez et al., 2002; Rodgers, 1997).

Dentro de las pruebas exploratorias, se encuentra el Laberinto en Cruz Elevado (LCE) (Gómez et al., 2002; Rodgers, 1997), uno de los modelos más usados en la investigación básica para evaluar comportamientos relacionados con la ansiedad (Casarrubea et al., 2016; Rodgers, 1997). El LCE es una estructura en forma de cruz, con cuatro brazos, dos abiertos y dos cerrados, dispuestos de manera opuesta entre sí (Pellow et al., 1985; Pinel, 2006). Conceptualmente, el LCE está relacionado con la preferencia natural del animal por los lugares oscuros y protegidos, siendo los brazos abiertos una amenaza virtual para los roedores (Botelho & Conde, 2003; Gómez et al., 2002; Pellow et al., 1985) ya que estos animales son, generalmente, muy cautelosos en ambientes nuevos y desconocidos, mostrando así una preferencia por los brazos cerrados cuando se presentan estados de ansiedad (Carobrez & Bertoglio, 2005; Casarrubea et al., 2016). En el trabajo con ratas, estas se ubican en el centro de la estructura –zona donde se llevan a cabo los procesos de toma de

decisiones (Casarrubea et al., 2016)- y a partir de ahí se evalúa el número de entradas a los brazos abiertos y cerrados, y el tiempo de permanencia en cada uno de ellos (Pellow et al., 1985). En este modelo, la ansiedad es medida por la proporción de tiempo que pasan las ratas en los brazos cerrados, sin tener contacto con los abiertos (Casarrubea et al., 2016; Pellow et al., 1985; Pinel, 2006). Además de la utilidad del este modelo en evaluación de la ansiedad experimental, el LCE ha sido usado con el fin de comprender los mecanismos básicos asociados a otros procesos como aprendizaje, memoria, adicciones, abstinencia, fobias y el estrés postraumático (Carobrez & Bertoglio, 2005; Casarrubea et al., 2016).

Con respecto a los resultados obtenidos en la experimentación animal frente a cómo la exposición a estresores influye en el comportamiento de tipo ansioso en el LCE, se ha encontrado en diversos artículos que independientemente del tipo de estresor o el tiempo de exposición a este, existe una disminución en el número de entradas y tiempo de permanencia en los brazos abiertos, en comparación con la interacción en los brazos cerrados y la duración de los animales en los mismos (Bavley et al., 2017; Biala et al., 2017; Casarrubea et al., 2016; Papp et al., 2016a; Shetty & Sadananda, 2017; Sun et al., 2017; Yang et al., 2016).

Aunque estos resultados se han generalizado, estudios como el de Hong et al. (2012) han demostrado que existen diferencias marcadas en cuanto a las respuestas de tipo ansioso dependientes del sexo. Específicamente, Weintraub, Singaravelu y Bhatnagar (2010) demostraron que, las hembras exhiben porcentajes más altos de tiempo de permanencia en los brazos abiertos que en los cerrados en comparación con los machos, lo que demuestra que a pesar de ser sometidos al mismo estresor, los machos presentan mayores niveles de ansiedad que las hembras. En concordancia con esto, Sullivan, Duchesne, Hussain, Waldron y Laplante (2009) demostraron que las ratas hembra tienen una mayor exploración en los brazos abiertos, significativamente diferente

con respecto a los machos, aunque en este caso, no existen diferencias en la actividad general reflejada en las entradas de los brazos cerrados.

Por su parte, Díaz et al. (2013) realizaron una sobreexposición a Bisphenol-A (BPA) y encontraron que este aumenta los niveles de ansiedad en ambos sexos, pero que son más elevados en machos que en hembras. Así mismo, Liang et al. (2008) encontraron que la disminución en los comportamientos de tipo ansioso en las hembras en el LCE está ampliamente relacionado con los ciclos estrales, ya que las hormonas sexuales de las hembras pueden tener efectos ansiolíticos dependientes del momento del ciclo.

Teniendo en cuenta que el aislamiento social crónico acarrea efectos sobre el comportamiento de los animales, y es considerado un inductor de comportamiento de tipo depresivo y ansioso Joshi, Leslie y Perrot (2017) encontraron que las ratas macho y hembra sometidos a este modelo, son los machos quienes presentan menor número de entradas a los brazos abiertos en comparación con las hembras. Es por esto que los resultados expuestos sugieren que el comportamiento de tipo ansioso se ve reflejado en mayor medida en ratas macho que en hembras, dado que el tiempo de permanencia y la exploración de estas en los brazos abiertos, es mayor que la evidenciada por los machos.

Ahora bien, entendiendo que el LCE es el modelo animal más empleado a nivel mundial para medir los comportamientos de evitación generados por el miedo, Rao y Sadananda (2016) se propusieron indagar sobre los diferentes niveles de ansiedad y los respectivos desempeños de ratas macho en el LCE. Por esto, se dividieron los animales en dos grupos: A. alto nivel de ansiedad (poco tiempo en Brazos Abiertos –BA-) y B. bajo nivel de ansiedad (elevado tiempo en BA). Los resultados mostraron aumento en el tiempo de permanencia en BA en el grupo B comparado con el grupo A, la latencia de la primera entrada a BA fue 3 veces mayor en el grupo A. De la misma

forma, los animales del grupo A gastaron el 85% del tiempo en los Brazos Cerrados –BC- en comparación con los animales del grupo B, que pasaron el 70% del tiempo. Dichos resultados sugieren que la expresión de la ansiedad difiere de forma individual (incluyendo a los seres humanos), lo que hace necesaria la adaptación de los tratamientos para su intervención. Estas variaciones parecen estar mediadas de forma epigenética, lo que implica un abordaje biopsicosocial.

Depresión

Los sentimientos y las emociones son parte fundamental de la existencia humana pues se constituyen en la representación de la evaluación que se hace sobre la propia vida, los acontecimientos diarios y la importancia que estos acarrearán sobre el mundo interior (Carlson, 2006). Todo ser humano presenta fluctuaciones normales del estado de ánimo en respuesta a las circunstancias del entorno, pero en algunas personas estas respuestas asumen un carácter inadecuado en términos de severidad, persistencia o circunstancias desencadenantes, conllevando así a un trastorno del estado de ánimo (Graeff & Brandão, 1993).

El más común de estos trastornos es la depresión, un trastorno del estado de ánimo con una amplia gama de síntomas, caracterizado por poseer un componente emocional extremadamente doloroso, presencia de tristeza, sentimientos de culpa, baja autoestima, apatía, cansancio, baja concentración, pérdida del apetito sexual, trastornos del sueño/apetito y pérdida de la capacidad para sentir placer (anhedonia), que se puede presentar de forma crónica o recurrente, dificultando el desarrollo de la vida cotidiana (APA, 2013; Carlson, 2006; Graeff & Brandão, 1993; OMS, 2016a; OMS, 2017a); además de suponer un peligro para la vida de quien lo padece pues los pensamientos de muerte e ideas suicidas suelen ser recurrentes (APA, 2013; OMS, 2017b; OPS, 2017).

Se ha encontrado que el Trastorno Depresivo Mayor (TDM) es la principal causa de discapacidad a nivel mundial y se estima que tiene comienzo durante la adolescencia y la adultez temprana (Kessler, Merikangas & Wang, 2007). Las personas que lo padecen tienden a caer de forma repetida en desesperación, perdiendo la capacidad para sentir placer (anhedonia) sin razón aparente, tanto así que les resulta imposible satisfacer requisitos básicos de la vida cotidiana como conservar un trabajo, mantener contactos sociales e incluso mostrar una adecuada higiene personal (OMS, 2017a; OPS, 2017; Pinel, 2007). Es por esto, que la OMS (2016a) ve la depresión como un problema de salud pública pues, en el peor de los casos, conlleva a la conducta suicida.

De manera general, se ha encontrado que la existencia de trastornos psiquiátricos se posiciona como uno de los principales factores de riesgo de suicidio, entre los que se encuentran: trastorno bipolar, trastorno depresivo mayor y conductas adictivas mixtas. Específicamente, el TDM puede llegar a aumentar 20 veces el riesgo de suicidio (Ayuso-Mateos et al., 2012), el cual se encuentra mediado por la interacción de diferentes factores genéticos y ambientales, dentro de los que destacan: la agresividad, la impulsividad y otros factores de personalidad (Ayuso-Mateos et al., 2012). Adicionalmente, según la literatura se han asociado mayormente a los hombres (Rice & Sher, 2017), es por esto que en la mayoría de países las tasas de suicidio son mayores en hombres que en mujeres.

Diversos estudios, muestran la comorbilidad del TDM con otros trastornos. Zhou et al. (2017) muestra la comorbilidad, prevalencia y factores de riesgo existentes entre depresión y ansiedad en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas, en una muestra de 1713 participantes. Los análisis demostraron que un bajo índice de masa corporal (IMC), desórdenes del sueño, limitaciones motoras y eventos estresantes en el curso de la vida aumentaron el riesgo de padecer estos dos trastornos. Por su parte Huh et al. (2017) mostraron la importancia de los eventos

estresantes de la vida temprana, como los traumas, para el posterior desencadenamiento de ansiedad y depresión, evidenciando que una regulación maladaptativa de las emociones se correlaciona con su severidad. De la misma forma, Wielaard, Comjris, Stek y Rhebergen (2017) encontraron que eventos traumáticos en la infancia, especialmente el abuso, en relación con enfermedades crónicas, estaría mediando la depresión en edades adultas. Así mismo, Starr et al. (2016) expusieron que los síntomas ansiosos predicen de forma estadísticamente significativa los síntomas depresivos en adolescentes, sin embargo, los síntomas depresivos, no prevén los ansiosos.

La depresión parece tener muchas causas, dentro de las cuales se incluyen factores genéticos, factores químicos (alteraciones de neurotransmisores), y factores psicosociales (experiencias traumáticas tempranas, eventos inestables en la vida, red social limitada, baja autoestima) (OMS, 2017b; OPS, 2017; Wielaard et al., 2017); por esto, se puede decir que este trastorno, en la mayoría de los pacientes, es de carácter multifactorial y envuelve diversos ámbitos de la vida: familiar, biológico, psicológico y social (Brummelte & Galea, 2016; Guadarrama, Escobar & Zhang, 2006; Mooney & El-Sayed, 2016).

En un estudio realizado por Yanzón et al. (2016) se encontraron varios factores relacionados con el curso de la depresión en pacientes hospitalizados, entre ellos una depresión previa, estrato socioeconómico bajo, uso previo de antidepresivos, cualquier tratamiento anterior para alguna enfermedad psiquiátrica, gran número de hijos, requerir asistencia para realizar tareas diarias, tabaquismo y, por último, ser mujer; esto último, ampliamente relacionado con el hecho de que la depresión es dos veces más frecuente en mujeres que en hombres (Carlson, 2006; Craig, 2011; OMS, 2017a). Además de esto, se encuentra que las mujeres con pobre apoyo social, tienden a desarrollar, en mayor medida, depresión postparto (Ortiz et al., 2016; Rojas et al., 2010), además

de debilitar el vínculo madre-hijo (Brummelte & Galea, 2016) convirtiéndose, junto con la ansiedad, en los trastornos más comunes en el periodo perinatal (Fairbrother et al., 2016). Por otro lado, se demostró que los picos más altos de ansiedad y depresión en la vida de una mujer, se encuentran en el periodo perinatal, periodo que puede tener efectos negativos a largo plazo, tanto para la mujer, el bebé y la familia (Pawluski, Lonstein & Fleming, 2017).

Estudios realizados en parejas de hermanos gemelos demuestran la influencia del factor genético en esta etiología (Córdova-Palomera et al., 2015; Routledge et al., 2016), en donde se ha demostrado que existe un 70% de concordancia en los univitelinos para el posterior desarrollo del trastorno (Pinel, 2007; Routledge et al., 2016). Por otra parte, uno de los factores desencadenantes más importantes de este trastorno es la exposición al estrés crónico (Bekhbat & Neigh, 2017; Gawali et al., 2017). You y Conner (2009) encontraron que los eventos estresantes severos en la vida temprana de las personas, como separación de los padres, problemas familiares, psicopatología parental y abuso sexual o físico están asociados al desarrollo y curso de síntomas depresivos en la adultez (Graeff & Brandão, 1993; Huh et al., 2017; Kessler, 1997; Wielaard et al., 2017; Zhou et al., 2017). Además, se ha encontrado que el estrés producido por una mala calidad y tiempo de sueño, es un predictor significativo de la depresión (Liu et al. 2017). De la misma forma, Dunkley et al. (2017) encontraron que, en las personas depresivas con estrés diario, el estado de ánimo depresivo se mantiene en mayor medida por el perfeccionismo autocrítico. Es importante mencionar que el padecimiento de otras enfermedades (como hepatitis, neumonía, algunos cánceres, disfunción tiroidea, epilepsia de lóbulo temporal, esclerosis múltiple), el uso médico de algunas sustancias (antihipertensivos, corticosteroides y contraceptivos orales) y el abuso de sustancias psicoactivas (anfetaminas, cocaína, heroína, alcohol) se encuentran asociadas

a la perpetuación de síntomas afectivos y a la presencia de síntomas depresivos secundarios (Graeff & Brandão, 1993; OPS, 2017; Zhou et al., 2017).

Todo lo anterior, permite evidenciar la relación que existe entre los factores ambientales y la predisposición genética del individuo en tanto el trastorno depresivo (OMS, 2017a). En esta medida, es importante ahondar este trastorno, no solo como psicopatología sino también como trastorno neurobiológico humano.

Es por esto que se ha encontrado que existen diversas estructuras implicadas en la neurobiología de la depresión, entre las que se destacan el hipocampo, la corteza prefrontal y la amígdala (McKinnon, Yücel, Nazarov & MacQueen, 2009). Se ha demostrado que los pacientes deprimidos presentan reducción en el volumen del hipocampo después de dos años de curso del trastorno, especialmente en niños y adultos mayores, sugiriendo que en los jóvenes adultos las hormonas gonadales podrían estar mitigando estos cambios hipocampales (McKinnon et al., 2009). Por su parte, el uso de antidepresivos protege contra la reducción del hipocampo, especialmente en mujeres (Lorenzetti, Allen, Fornito & Yücel, 2009). Las diferencias atribuibles al sexo en las manifestaciones neurológicas de la depresión se ven evidenciadas en la medida en que las mujeres son más susceptibles a la reducción de la amígdala, mientras que los hombres a la reducción de la corteza medial orbitofrontal y el hipocampo (Lorenzetti et al., 2009). Estas reducciones podrían estar relacionadas con la disminución de la neurogénesis, la densidad sináptica y aumento de la muerte celular; de esta forma, los estudios han demostrado que la pérdida neuronal podría estar relacionada con la activación de vías neuroinflamatorias (Wager-Smith & Markou, 2011), evidenciando además que marcadores neuroinflamatorios aumentan durante la depresión (Setiawan et al., 2015). En relación con esto, se ha demostrado, en modelos animales de depresión,

que existe reducción del volumen hipocampal y que el tratamiento con antidepresivos reestablece la neurogénesis (Bessa et al., 2009).

Por su parte, la teoría monoaminérgica de la depresión, sustenta que esta se debe a una hipoactividad de las neuronas monoaminérgicas, es decir, neuronas cuyas sinapsis son serotoninérgicas, noradrenérgicas y dopaminérgicas (Carlson, 2006; Cruzblanca et al., 2016; Graeff & Brandão, 1993; OMS, 2017a; Naismith et al., 2012; Pinel, 2007; Willner et al., 2013).

La serotonina (5-HT) se encuentra en el Sistema Nervioso Central (SNC) y sus vías están relacionadas, con la tolerancia al estrés crónico, la inhibición del comportamiento inducida por estímulos aversivos, la impulsividad, la regulación del comportamiento defensivo, el sueño y el control del dolor. Por esta razón, las anormalidades o alteraciones en estas vías pueden generar la manifestación de ciertos trastornos mentales como ansiedad y depresión (Brandão, 2001), siendo asociado con una disminución del tono serotoninérgico sugiriendo que la 5-HT se encuentra implicada en este trastorno (Booij et al. 2005; Charney, 1998; Heninger, Delgado & Charney, 1996; Hill, Hellemans, Verma, Gorzalka & Weinberg, 2012; OMS, 2017a).

A favor de lo anterior, Du Jardin et al. (2016) demostraron en ratas que los efectos agudos y sostenidos de tipo antidepresivo de la ketamina dependen de la estimulación endógena de los receptores 5-HT y los efectos agudos terapéuticos de la vortioxetina sobre la memoria y el comportamiento de tipo depresivo se encuentran mediados por actividad directa de estos receptores. Por su parte, en su revisión, Ago et al. (2017) aseguran que los inhibidores selectivos de la recaptación de 5-HT son usados para el tratamiento de diferentes trastornos psiquiátricos, entre ellos la ansiedad y la depresión. Específicamente, en el modelo animal de ansiedad/depresión inducido por tratamiento con picrotoxina, la acción combinada de receptores 5-HT_{1A} y σ_1 alivia la motivación deteriorada. Se ha demostrado además que la exposición crónica al estrés en ratas

macho, genera disminución de la inervación serotoninérgica de la corteza prefrontal medial, asociándola con el estado de ánimo y cambios cognitivos, incluso tiempo después de la terminación del estrés. Estos hallazgos identifican un mecanismo de muerte selectiva en la región del núcleo de Rafé dorsal, una ruta neuroanatómica definida y un fenotipo comportamental que refleja los trastornos asociados al estrés, como el TDM (Natarajan, Forrester, Chiaia & Yamamoto, 2017).

La noradrenalina (NA) también es de vital importancia en la etiología de la depresión, pues las células de algunos núcleos encefálicos (que contienen altas concentraciones de NA) se activan gracias a estímulos estresantes y amenazadores produciendo una reacción comportamental y cardiovascular característica de una emoción básica: el miedo (Brandão, 2001). De aquí que el sistema noradrenérgico se considere el activador del “sistema de alarma”, acreditándole el análisis y monitoreo del mundo exterior que prepara al organismo para dar respuesta a las demandas del entorno (Brandão, 2001; Carlson, 2006). Adicionalmente, la mediación de esta monoamina resulta ser relevante en las actitudes sociales (Knutson, Mah, Manly & Grafman, 2007; Terbeck et al. 2012).

Con base en lo anterior, cuando se evidencia una disminución de la actividad noradrenérgica postsináptica (Croom & Plosker, 2003) se genera la alteración de procesos comportamentales y motivacionales a nivel social y personal (Dubini, Bosc & Polin, 1997). Además, se ha evidenciado el rol de la NA a través del estudio con fármacos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de NA con los que, pacientes depresivos, han mejorado respecto a su sintomatología (Bondi, Jett & Morilak, 2010). Curiosamente, también se ha encontrado que, en pacientes deprimidos, hay aumento del sueño en fase REM y que la privación de esta fase alivia la sintomatología depresiva (Palagini, Baglioni, Ciapparelli, Gamignani &

Riemann, 2013). Por su parte, Mehta, Singh, Khanday y Mallick (2017) han encontrado que, aunque los niveles de NA aumentan y los de GABA disminuyen en el locus ceruleus, el tegmento pedúnculo-pontino y la corteza, en el hipocampo estas respuestas son opuestas, lo que implica que estas monoaminas estarían implicadas en el curso de síntomas asociados a la depresión. Esta relación entre la noradrenalina en la etiología de la depresión y su rol modulador de los procesos motivacionales, sugiere una concordancia con los posibles mecanismos asociados al síntoma anhedónico –cardinal en el diagnóstico del Trastorno Depresivo Mayor-.

Por su parte, la dopamina es una monoamina cuya actividad se encuentra relacionada con anhedonia, pérdida de interés y motivación, pues las vías dopaminérgicas, en especial el núcleo accumbens que media el placer, y el estriado ventral y la corteza prefrontal, median el afecto (Cruzblanca et al., 2016; Goodale & Tucker, 2007). Además de esto, algunas investigaciones de corte farmacológico han evidenciado la participación dopaminérgica en la modulación de los efectos reforzantes de la sacarosa. Para esto, se demostró que el consumo de bajas concentraciones en la prueba de consumo de sacarosa es reducido por los antagonistas de receptores dopaminérgicos (Grønli et al., 2004; Hall et al., 1997). Consecuentemente, el aumento de los niveles de dopamina generado por la administración de antidepresivos ha demostrado que mejora el síntoma anhedónico lo que, probablemente, podría explicar que el efecto anhedónico producido por estrés, sea revertido (Papp, Willner & Muscat, 1993).

Anhedonia

Como ya se ha mencionado anteriormente, uno de los síntomas cardinales de la depresión es la anhedonia (APA, 2013). Hacia el año 1987, Ribot, psicólogo y filósofo francés, propuso un término (Olivares, 1995) que durante la historia del estudio de los trastornos mentales ha sobrevivido a diversos neologismos. En parte por la necesidad de construir palabras que ayuden a

definir y, por supuesto, a explicar la complejidad de la realidad que se vive desde la clínica (Olivares, 1995; Pérez-Rincón, 2014). Cuando Ribot hizo uso del vocablo “hedoné” (el placer), tenía muy claro lo que suponía para la cultura occidental el peso mitológico y filosófico que consigo traía desde la Grecia antigua; con la personificación de una deidad femenina, Hedoné, hija de Eros y Psiqué, era el símbolo del placer en tanto el deseo sexual y la lujuria (Pérez-Rincón, 2014). Pero consecuentemente, la anhedonia de Ribot no se limitaba simplemente al letargo del deseo sino que abarcaba una “incapacidad para obtener satisfacciones placenteras de todos los componentes” (Pérez-Rincón, 2014, p. 828), aunque resulta claro que, actualmente, esto no aqueja de la misma forma a un sujeto depresivo, uno esquizofrénico y uno sano (Olivares, 1995).

Ahora bien, según Pérez-Rincón (2014) la introducción psiquiátrica de la anhedonia de Ribot, supuso un gran desafío para la modernidad pues la “insensibilidad al placer” o “falta de placer” o “déficit de la capacidad para experimentar placer” (Álvarez & Figueroa, 2015; OMS, 2017a; OPS, 2017), arraigó un consecuente temor patológico ante cualquier tipo de sufrimiento, físico y, sobre todo, emocional. Por lo que es considerada, además, como uno de los síntomas principales para distintos trastornos, tanto psiquiátricos (TDM y esquizofrenia) como neurológicos (Parkinson y Alzheimer) (Der-Avakian & Markow, 2012).

En los últimos años, el estudio de la anhedonia ha estado en un centro importante de desarrollo, aunque los resultados han generado controversia. En humanos, el síntoma anhedónico ha sido evaluado por diferentes instrumentos psicométricos como la Escala de Placer de Snaith-Hamilton (Snaith et al., 1995), las Escalas para Anhedonia Física y Social (Chapman, Chapman & Raulin, 1976), la Escala de Placer de Fawcett-Clark (Fawcett, Clark, Scheftner & Hedeker, 1983) y la Escala de Síntomas Negativos (Andreasen, 1982), entre otras. Por lo anterior se puede observar que la evaluación se ha enfocado en la implementación de instrumentos de autoreporte en la que

se encontró que estas escalas se enfatizan en la experiencia de placer ante estímulos positivos, dejando de lado la disminución de la motivación como indicador de anhedonia (Treadway & Zald, 2010).

En oposición a esto, y teniendo en cuenta las limitaciones éticas que supone el estudio con seres humanos, los modelos animales han servido como herramienta permitiendo simular las características propias de un estado patológico (Botelho & Conde, 2001) de forma análoga (Abramson & Seligman, 1997). Es por esto que en los estudios empleados para estudiar el trastorno depresivo, se ha empleado la prueba de consumo de sacarosa para evaluar la neurobiología y los procesos subyacentes al síntoma anhedónico (Páez-Ardila & Botelho, 2012); así, gran parte de los modelos de experimentación animal, se han basado en la naturaleza apetitiva de soluciones dulces (Alvarez, 2015; Cantora & López, 2005; Díaz et al., 2010; Soto, 2015), considerando la sacarosa como un reforzador primario (Hall et al., 1997), para evaluar la preferencia de los roedores por el consumo de soluciones de distintas concentraciones (0.7%, 1%, 2%, 4%, 5%, 8%, 12%, 16%, 32%, 34%) (González et al., 2013; Martínez et al., 2008; Páez-Ardila & Botelho, 2014; Pisu et al., 2016; Rodríguez et al., 2012; Sarkar & Kabbaj, 2016; Shetty & Sadananda, 2017; Suárez et al., 2012).

Por lo tanto, en animales, la anhedonia –como síntoma cardinal de la depresión, entendida como la pérdida o disminución para experimentar placer en situaciones cotidianas (Álvarez & Figueroa, 2015; OMS, 2017b)- ha sido estudiada y definida de forma operacional de distintas formas. Para inducir comportamiento de tipo depresivo en ratas, se han utilizado diversos modelos de estrés (entre estos: los modelos de estrés crónico moderado impredecible y aislamiento social crónico), pues la exposición crónica al estrés es considerada uno de los factores etiológicos más

importantes del TDM y el TAG (Biala et al., 2017; D'Aquila et al., 1994; Mineur et al., 2006; Sun et al., 2017; Tingting et al., 2017; Willner et al., 1992).

Diversos estudios han reportado que los animales sometidos al modelo de estrés crónico moderado impredecible, presentan una reducción en el consumo de bajas concentraciones de solución de sacarosa (0.1% y 0.2%) (D'Aquila et al., 1994; Grippo et al., 2003; Katz, 1982; Kompagne et al., 2008; Papp et al., 2016a, 2016b; Park et al., 2016; Rygula, et al., 2005; Stepanichev et al., 2016; Sun et al., 2017; Tingting et al., 2017; Willner et al., 1987), definiendo la anhedonia, de forma operacional, como una baja sensibilidad a la recompensa (Rygula et al. 2005; Willner, 2005; Willner, Muscat, Paap, Stamford & Kruk, 1991). Sin embargo, en otros estudios se ha encontrado que los animales sometidos a este mismo modelo, consumen más de las soluciones de elevada concentración de sacarosa (32% y 34%) (Brenes & Fornaguera, 2008; Brenes et al., 2006; Hall et al., 1997; Martínez, et al. 2008; Páez-Ardila & Botelho, 2014; Rodríguez et al., 2012; Sammut et al., 2002), incluso cuando pueden elegir entre varias concentraciones (Hall et al., 1997; Martínez et al., 2008) relacionando así este constructo, de forma operacional, con una motivación de incentivo aumentada (Díaz et al., 2010; Martínez et al., 2008), demostrando la importancia relacionada con los umbrales de placer (Cortés et al., 2005).

De la misma forma, Mao et al. (2017) evidenciaron que las ratas macho sometidas al modelo de privación social presentan reducción en el consumo de solución de sacarosa al 1% (medida operacional del síntoma anhedónico), aumento del peso corporal e incremento de los niveles de proteína SIRT6 en el hipocampo, cuando son comparados con los machos del grupo control.

Por su parte, el estudio de este síntoma cardinal de la depresión, específicamente en hembras en el periodo de postparto, se evidenció que presentan combinación de comportamientos

de tipo depresivo: inmovilidad en la prueba de nado forzado y disminución en el consumo de solución de sacarosa al 5%. Estos dos comportamientos, medidas operacionales del síntoma anhedónico, pueden coexistir o expresarse por separado. Sin embargo, se aprecia una diferenciación de acuerdo a las fases del ciclo circadiano, siendo esto más notable en la fase oscura del ciclo (Winderbaum, Grizzel, Philpot & Wecker, 2014).

De acuerdo con Hong et al. (2012) existen diferencias en el desempeño de los animales en la prueba de consumo de sacarosa de acuerdo al sexo. Estos autores encontraron diferencias estadísticamente significativas en el consumo de agua en el periodo de línea de base, en donde las hembras consumen más que los machos; y, consecuentemente, las hembras sometidas al aislamiento social crónico en la adolescencia consumen más que las hembras control, machos control y machos sometidos al aislamiento. En este mismo periodo, las hembras consumen más de la solución de sacarosa (1%) que los machos, independientemente del tipo de alojamiento y, de manera general, el consumo de las hembras fue mayor en el cuarto día.

Respecto a la prueba de consumo de sacarosa, los animales evidencian mayor consumo en la segunda hora de exposición. Las hembras sometidas al aislamiento social crónico consumen más de la solución de sacarosa, en comparación con las hembras control y los machos aislados. Por su parte, en los machos no se evidencian diferencias estadísticamente significativas en ningún momento de la prueba (Hong et al., 2012). Los resultados mencionados anteriormente, evidencian que el aislamiento social crónico genera respuestas comportamentales dimórficas que pueden ser interpretadas como una disminución de la capacidad de sentir placer, reflejada en el aumento de la búsqueda de recompensa, lo que subyace al síntoma anhedónico.

Aislamiento social crónico

En el marco experimental, se define el aislamiento social crónico o privación social, a una condición en la que el sujeto puede ver, oler y oír, pero no tiene contacto físico con otros miembros de su especie (Hall et al., 1997) y ha sido usado en roedores, como modelo animal, con el fin de inducir estrés (Becerra, 2003; Weiss et al., 2004) y así comprender los comportamientos animales y las enfermedades psiquiátricas humanas (An et al., 2017). Las ratas son animales sociales (Pritchard, Kempen & Zimmerberg, 2013), es por esto que diversos autores afirman que este modelo animal genera, a largo plazo (Hall, 1998; Hellemans, Benge & Olmstead, 2004; Robbins, Jones & Wilkinson, 1996), alteraciones neurobiológicas que conducen a la aparición de comportamientos de tipo depresivo, anhedonia y ansiedad en estos animales (Pisu et al., 2016; Sarkar & Kabbaj, 2016; Shetty & Sadananda, 2017; Shimizu et al., 2016; Yang et al., 2016); desde el punto de vista comportamental, se ha encontrado que el aislamiento social aumenta el alertamiento, incrementa la agresividad (Becerra, 2003; Shimizu et al., 2016), produce aumento en la actividad locomotora en hembras en diestro (Ramos-Ortolaza, Doreste-Mendez, Alvarado-Torres & Torres-Reveron, 2017), genera déficits en tareas de aprendizaje y memoria espacial (Molina, Téllez & García, 2001), genera cambios endocrinológicos en los animales (Sánchez, 1994), induce una reducción en la interacción social (Shetty & Sadananda, 2017), afecta la conducta sexual (Yang et al., 2016), incrementa en la ingesta de comida (Torres-González et al., 2009), ocasiona alteraciones en los comportamientos relacionados con la recompensa (Pritchard et al., 2013) produce dificultades sensoriomotoras (Chang et al., 2014), genera déficits en los ciclos circadianos (Chang et al., 2014) y aumenta la ansiedad reflejada en el LCE y en el CA (Einon & Morgan, 1977; Hall et al., 1998; Hellemans et al., 2004; Wright, Upton & Marsden, 1991). Estos últimos hallazgos sugieren que el aislamiento social crónico produce un fenotipo de temor frente

a los entornos novedosos (Pritchard et al., 2013). Anatómicamente, la exposición temprana al aislamiento social crónico perjudica la arborización dendrítica neuronal de células piramidales en la corteza prefrontal medial (mPFC) y aumenta el número de neuronas VIP-ir inmunoreactivas (Pascual, Zamora-León & Valero-Cabré, 2006).

Adicionalmente, se ha encontrado que el aislamiento social temprano produce comportamiento de tipo ansioso en roedores, más comúnmente en hembras, evidenciado en el desempeño en las pruebas de Campo Abierto (CA) y Laberinto en Cruz Elevado (LCE) (Kumari, Singh, Singh & Thakur, 2016). Consecuentemente, Shetty y Sadananda (2017) evidenciaron que la exposición a este modelo durante la adolescencia, produce aumento de la actividad locomotora y evitación por el centro del CA; así como una disminución en número de entradas y el tiempo de permanencia en los brazos abiertos del LCE: comportamientos de tipo ansioso. Sin embargo, Pritchard et al. (2013), afirman que no está claro si hay un periodo crítico para los efectos crónicos del aislamiento social, ya que, aunque los resultados de este modelo son válidos, se ha encontrado que al ejecutarse tanto en la edad adulta, como después del destete, producen un afecto crónico con una serie de comportamientos depresivos y ansiosos, y que al ser sometidos a la resocialización es difícil revertir estos efectos (Einon & Morgan, 1977).

El estrés social crónico, como lo postula Adzic et al. (2009) puede deprimir de forma automática al eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal (HHA) (Ramos-Ortolaza et al., 2017), generando comportamiento de tipo depresivo y ansioso, de manera que sus efectos a largo plazo pueden diferir de sus efectos iniciales o de los efectos del estrés agudo. Según dichos autores, en algunos casos las respuestas parecen retornar a los valores normales, lo que sugiere un proceso de adaptación al estado constante de este tipo de estrés; sin embargo, sus efectos se manifiestan al enfrentar a los sujetos a estresores distintos posteriormente. Además, se ha demostrado que la respuesta al estrés

generada por la privación social se encuentra influida por las hormonas sexuales; en este caso, Ramos-Ortolaza et al. (2017) sugieren que el comportamiento de tipo ansioso varía en función del momento del ciclo estral de las hembras sometidas a este modelo. De la misma forma, estos autores demuestran que presentan comportamiento de tipo depresivo, disminuyendo el tiempo de latencia de inmovilidad en la prueba de nado forzado, además de la disminución de la expresión del receptor glucocorticoide hipocampal en el giro dentado y la región CA3 en el periodo de estro. Además de esto, Chen et al. (2016), encontraron que este modelo genera una inmunorreactividad y expresión de proteínas ADAR1 (p110) que afectan el hipocampo y la corteza frontal.

Diferentes estudios han encontrado que los resultados de este modelo arrojan resultados diferentes de acuerdo al sexo, la edad, el estado hormonal del animal y la duración del modelo (Karisetty, Joshi, Kumar & Chakravarty, 2017). Weintraub et al. (2010) demostraron que la exposición al modelo de aislamiento social crónico produce respuestas diferenciales de acuerdo al sexo: los machos adolescentes aislados socialmente presentan menores niveles de corticosterona que los machos control; y las hembras adolescentes aisladas, mayores niveles de corticosterona que las hembras control. Por su parte, Wall, Fischer y Bland (2012) encontraron que conductas como el aseo agresivo, la persecución y la fijación producidas por el aislamiento social crónico, son mayores en machos que en hembras, y que eso se da gracias al dimorfismo sexual de las células inmunoreactivas en las subregiones de la corteza prefrontal. Así mismo, Toth, Mikics, Tulogdi, Aliczki y Haller (2011), afirman que los machos sometidos a la privación social, a comparación de las hembras, exhiben patrones de agresividad que pueden considerarse patológicos, ya que tienden a atacar a sus homólogos en partes vulnerables del cuerpo como la garganta, vientre o cabeza.

Específicamente Mao et al. (2017) encontraron que en ratas macho sometidos al modelo de aislamiento social crónico (sumado al modelo de estrés crónico moderado impredecible), además de una reducción en el consumo de la solución de sacarosa al 1% -lo que evidencia sintomatología anhedónica-, se produce un decremento en el peso corporal y aumento de la proteína SIRT6 en el hipocampo, en comparación con el grupo control (animales agrupados y sin estresores). En oposición a esto, Hall et al. (1997) demostraron que independientemente de la concentración, los animales aislados socialmente consumen mayor cantidad de solución de sacarosa que los animales agrupados, de la misma forma en la que el consumo de sacarosa es inversamente proporcional al consumo de agua.

Por su parte, Sarkar y Kabbaj (2016) encontraron que la exposición a aislamiento crónico genera una disminución en la densidad de la columna vertebral y en los niveles de sinapsina-1, proteína de densidad post-sináptica y glutamato en la corteza prefrontal medial, y que el tratamiento con antidepresivos no es capaz de revertir estos déficits. Otros estudios, como el de Pisu et al. (2016) han encontrado que cuando los animales son expuestos a este modelo después del destete se genera una reducción en los niveles basales de alopregnalona en el cerebro y de la corticosterona en el plasma. Por otro lado, se ha encontrado que el hipotálamo y la amígdala están asociados con el estrés producido por el aislamiento social crónico; y que además de esto, el modelo animal produce un aumento en el comportamiento de tipo agresivo debido a una hiperactivación de las neuronas, efecto de una disminución en el receptor 5-HT₃ en las neuronas GABAérgicas lo que reduce la liberación de GABA en la región hipotalámica (Shimizu et al., 2016).

Ahora bien, Shetty y Sadananda (2017) encontraron que el aislamiento después del destete genera una reducción en las vocalizaciones ultrasónicas de 50kHz lo cual puede verse asociado

con episodios similares a la agorafobia en los humanos y aclaran que a pesar de las intervenciones posteriores es muy difícil revertir los efectos de este modelo de privación social. De la misma forma, Li, Du, Shao & Wang (2016) investigaron el efecto del aislamiento social -en la adolescencia temprana- en el comportamiento cognitivo y las alteraciones epigenéticas del gen BDNF (brain-derived neurotrophic factor, por sus siglas en inglés) en ratas macho. Estos autores encontraron que las ratas aisladas demostraron niveles aumentados de ARNm de BDNF y expresión de proteína de BDNF en la corteza prefrontal medial (Kumari et al., 2016); en contraste, los niveles de ARNm de BDNF y la expresión de proteína de BDNF en el hipocampo de ratas aisladas, disminuyó. Estos resultados sugieren que la regulación epigenética de BDNF podría estar mediando en la disfunción cognitiva.

Es preciso anotar que la exposición a factores sociales y ambientales negativos – aislamiento social- durante la adolescencia tiene una influencia en la maduración del comportamiento y del cerebro encargada de modelar la regulación de las emociones, el desarrollo de habilidades de aprendizaje, la cognición y el comportamiento social adaptativo, en donde se incluyen la regulación de la atención, el control inhibitorio y las funciones ejecutivas (Shetty & Sadananda, 2017). Así mismo se ha constatado que las alteraciones psicológicas, comportamentales, neuroendocrinas y neuroquímicas que se dan como consecuencia del aislamiento social en las primeras etapas de desarrollo y durante extensos periodos de tiempo, son duraderos e irreversibles reflejándose en la adultez (Liu, Kao & Tung, 2011; Rodríguez et al., 2012) siendo así como el hacinamiento y/o el aislamiento vividos durante la infancia podrían determinar la forma en que las personas reaccionarán ante situaciones estresantes similares o novedosas en la vida adulta, con alta reactividad y estados variables de ansiedad (Cardenás-Villalvazo, et al., 2010) además de un posible deterioro en las conductas que implican socialización

durante la vida adulta y una posible inducción de diferentes patologías (Shetty & Sadananda, 2017).

Resocialización

Desde el enfoque comportamental, se ha descrito en diversos estudios que la resocialización puede revertir algunos de los efectos comportamentales (Wright et al., 1991), cognitivos (An et al., 2017; Chen et al., 2016) y neuronales (Blanc et al., 1980) que genera el modelo de aislamiento social crónico (Wright et al., 1991), ya que los procesos se ven alterados por la manipulación ambiental –aislamiento social crónico- por ende, al tener control de este, se pueden abolir las anomalías generadas (An et al., 2017; Chen et al., 2016; Gentsch, Lichtsteiner, Frischknecht, Feer & Siegfried, 1987). Aportando a lo anterior, Tulogdi et al. (2014) evidenciaron que la resocialización en la edad adulta, eliminó aquellos déficits en el comportamiento pro-social inducidos por el aislamiento social después del destete, lo cual respalda a Pritchard et al. (2013) quienes afirman que los efectos de la privación social solo pueden ser revertidos en la edad adulta, y que aquellas que se crían en aislamiento desde el momento del destete son resistentes a los efectos de la resocialización (Einion & Morgan, 1977), es por esto que trabajos como los de Cilia, Reavill, Hagan y Jones (2001) y Wolffgram (1990), afirman que la eficacia de la resocialización está relacionada con la edad en la cual se realice el aislamiento, porque cuando las ratas son sometidas a este modelo animal después del destete o en la adolescencia temprana, la resocialización es incapaz de revertir los efectos conductuales (Einion & Morgan, 1977; Fone & Porkess, 2008; Lukkes, Watt, Lowry & Forster, 2009), pero que los efectos de la privación social, cuando esta se realiza en la adolescencia tardía o la edad adulta, pueden ser revertidos en gran porcentaje gracias a la resocialización (Cilia et al, 2001; Wolffgram, 1990).

Existen otros estudios que han encontrado resultados positivos frente a la resocialización, como el estudio de Liu et al. (2011) que arrojó que la resocialización es capaz de mejorar la hiperactividad generada por este modelo. En concordancia con esto, Gentsch et al. (1987) encontraron que la resocialización es capaz de revertir los efectos del aislamiento tanto en la reactividad locomotora como en los procesos de sensibilidad al dolor. Adicionalmente, se ha encontrado que es un factor fundamental el tiempo de exposición al aislamiento social, ya que es muy probable que los efectos adversos de la exposición aguda probablemente se revierten al resocializar a los sujetos (Einson & Morgan, 1977). Por su parte, An et al. (2017) y Chen et al. (2016), hallaron que la resocialización tuvo resultados positivos en cuanto a la recuperación de déficits cognitivos –cognición espacial y no espacial-, además de mostrar una disminución en la agresividad generada por la exposición a la privación social.

Sin embargo, existen algunos efectos que no son reversibles (Hellemans et al., 2004), cuando existe una exposición temprana al aislamiento, se ha encontrado en la literatura, que la resocialización no tiene la capacidad de restituir, en gran nivel, los síntomas aversivos que ocasiona este modelo (Cilia et al., 2001; Liu et al., 2011), dejando una secuela conductual que puede verse más como “rasgo” que como “estado” de ansiedad (Andreatini & Bacellar, 2000; Pascual, Catalán & Fuentealba, 2003). En concordancia con esto, Whitaker, Degoulet & Morikawa (2013) encontraron que el aislamiento a largo plazo después del destete produce una serie de anomalías en el comportamiento, en donde se incluye la agresividad y la ansiedad aguda y que estas características no pueden ser revertidas por la resocialización.

Lo anterior se ve reflejado en el estudio de Tulogdi et al. (2014) en donde la agresividad producida por el aislamiento social después del destete no fue revertida por la exposición a la resocialización. Así mismo, en estudios como el de Nunes, Nobre, Ribeiro y Brandão (2005) en

donde el aislamiento crónico se realizó en ratas adultas, la resocialización no contrarrestó ninguno de los efectos del aislamiento. Aportando a esto, Einon y Morgan (1977), pudieron comprobar que las exposiciones agudas al aislamiento pueden ser revertidas por la resocialización, pero que al someter los animales a periodos crónicos de este modelo -25 a 90 días- no es posible revertir los efectos, tanto comportamentales como neuronales, con la resocialización en un periodo idéntico. Según el mismo autor, se necesita someter a los sujetos a la resocialización al menos el doble de tiempo de la exposición a la privación social para notar efectos sobre los déficits generados por este modelo. Sumado a esto, Chang et al. (2014) lograron evidenciar en su investigación, que la resocialización no puede revertir los déficits sensoriomotores ni los ciclos circadianos que produce la exposición al aislamiento social crónico.

En otros estudios se ha logrado comprobar que los perfiles ansiogénicos generados por el aislamiento social en el LCE pueden ser revertidos por la resocialización (Gentsch et al., 1987; Liu et al., 2011; Uribe, Velásquez & Conde, 2002), así como puede aliviar el miedo –asociado a la ansiedad- producido por el aislamiento (Kitagaki, Hiyama, Kitazawa & Shiohara, 2014). En concordancia, Einon y Morgan (1977), afirman que la resocialización genera un aumento en la latencia de exploración en el campo abierto, lo cual supone que este modelo disminuye el comportamiento de tipo ansioso que produce el aislamiento social crónico. Sin embargo, los resultados con respecto a esto son volátiles, ya que en otros estudios como el de Wrigth et al. (1991) y el de Nunes et al. (2005) no fue posible revertir el perfil ansiogénico que produjo el aislamiento social. Así mismo, Hellemans et al. (2004) y Pascual et al. (2006) encontraron que los problemas comportamentales pueden persistir a pesar de la resocialización. De igual manera, Pascual et al. (2003), descubrieron que el aislamiento social crónico es capaz de crear perfiles ansiogénicos y anomalías neuronales que la resocialización no es capaz de modificar. Por su parte,

Wright et al. (1991) encontraron que al someter ratas macho resocializadas al LCE, presentaron una disminución en la permanencia y entradas a los brazos abiertos con respecto a aquellos animales que estuvieron aislados durante todo el estudio, identificando así que es posible que la resocialización, en vez de disminuir el comportamiento de tipo ansioso, puede hacer que este aumente. Esta diferencia en los resultados tiene que ver con el componente metodológico que incluye aspectos como el sexo y la cepa, duración del aislamiento, edad en que se aplica, condiciones físicas del alojamiento -materiales de las jaulas, distancia entre ellas- y número de ratas para la resocialización (Einion & Morgan, 1977; Hellemans et al., 2004).

Anatómicamente, se ha encontrado que la resocialización es incapaz de revertir las anomalías neuronales producto de la exposición temprana al aislamiento social (Pascual et al., 2006). Por su parte, Einion y Morgan (1977) afirmaron que la exposición crónica a modelos de deprivación social genera anomalías neuronales, y que estas no pueden ser revertidas al modificar este estresor. Sin embargo, se ha descubierto que el efecto que tiene la resocialización frente a la aversión promovida por el aislamiento social, se da gracias a una recuperación de 5-HT que ocurre en un tiempo mucho menor que el observado con la administración crónica de gepirona (Maisonnette, Morato & Brandão, 1993). Esto se ve apoyado por el estudio de An et al. (2017) y Mirescu, Peters y Gould (2004) quienes afirman que los ratones jóvenes poseen una fuerte neuroplasticidad, por lo cual pueden ser muy sensibles a la resocialización. De igual manera Chen et al. (2016) afirman que la resocialización es efectiva gracias a la neuroplasticidad, además de encontrar que la re-socialización fue eficaz para recuperar la disfunción cognitiva y llevar ADAR1 (p110) inmunoreactividad del hipocampo y corteza frontal y ADAR1 (p110) expresión de la proteína del hipocampo de nuevo a los niveles normales.

De acuerdo con lo expuesto anteriormente, es claro que muchos trabajos han centrado su mirada en el estudio de la depresión y la ansiedad y que, sobre todo aquellos que han trabajado específicamente con el déficit motivacional y el síntoma anhedónico, han encontrado dificultades tanto en la definición de este último constructo, gracias a la comorbilidad que presenta con otros trastornos, como en su definición operacional. Además, en el estudio de la ansiedad como trastorno comórbido con la depresión, se han encontrado diferencias en las respuestas comportamentales que podrían estar asociadas al sexo. Es por esto que, con el trabajo realizado, se pretende nutrir a la línea de investigación del Grupo de Neurociencias y Comportamiento UIS-UPB titulada “Neurobiología de la ansiedad y depresión”, pretendiendo entender los efectos del aislamiento social crónico sobre el comportamiento de “tipo anhedónico” en la Prueba de Consumo de Sacarosa y perfil ansiogénico en el Laberinto en Cruz Elevado.

Metodología

Diseño

El presente proyecto de investigación es de corte transversal, de enfoque cuantitativo con diseño experimental, donde se pretende evaluar los efectos del alojamiento individual (variable independiente) sobre las manifestaciones de tipo depresión-ansiedad en ratas sometidas al aislamiento social crónico, las cuales fueron evaluadas, respectivamente, en la prueba de consumo de sacarosa y el modelo de Laberinto en Cruz Elevado (Pellow et al., 1985) (variables dependientes) (Cortés et al., 2005; Hernández, Fernández & Baptista, 2010).

Sujetos

Para el desarrollo de este experimento, se emplearon 24 ratas Wistar-UIS macho provenientes del bioterio de la Universidad Industrial de Santander UIS con un peso entre 135 y 170 gramos (gr). Durante su estadía en el laboratorio, los animales tuvieron acceso a comida y agua *ad libitum* y fueron manipulados únicamente, según las necesidades de suministro de comida y aseo cotidiano. El esquema de luminosidad manejado fue controlado, garantizando un ciclo de 12 horas claro/oscuras (luces prendidas a las 7:00 am) y una temperatura ambiente de 22°C. Todos los experimentos fueron realizados de acuerdo con las normas éticas de experimentación animal. (Ley 84, 1989, art. 23).

Para efectos de este experimento, los animales fueron sometidos al aislamiento social crónico (durante 21 días) y, posteriormente, evaluados en la prueba de consumo de sacarosa y LCE. Inmediatamente después, los animales fueron resocializados y nuevamente expuestos a la prueba de consumo de sacarosa. Posterior a 24 horas, dichos animales fueron sacrificados y sus

glándulas adrenales extraídas y pesadas para fines de utilizar el peso de las mismas como un indicador fisiológico de emocionalidad.

El esquema de alojamiento se realizó de la siguiente forma: alojamiento individual (grupo experimental) y alojamiento en grupo (grupo control). Para el primero, 12 ratas fueron alojadas individualmente, cada una en una caja de acrílico, permitiendo contacto visual, olfativo y auditivo con los otros animales, sin posibilidad de contacto físico. Las 12 ratas restantes, fueron alojadas en grupos de 6 por caja, conformando así, el grupo control (Tabla 1).

Tabla 1

Distribución de grupos de animales según esquema de alojamiento

Grupo	Número de animales por Caja	Esquema de alojamiento
A	6 (n=12)	Alojamiento en grupo en cajas de acero inoxidable
B	1 (n=12)	Alojamiento individual en cajas de acrílico transparente

Nota: n= Número de animales por caja

Para la prueba de consumo de sacarosa, cada animal fue trasladado a una sala experimental donde se ubicó en una caja experimental equivalente a la caja de alojamiento individual, para realizar las mediciones de consumo de agua pura, solución de sacarosa al 0,7% o solución de sacarosa al 32%, según correspondiera.

Instrumentos

Cajas de acrílico: Con medidas de 23 x 23 x 34 cm. Este tipo de caja fue utilizado en todas las fases del experimento, en donde un grupo de animales se mantuvo en esquema de alojamiento individual.

Cajas de acero inoxidable: Con medidas de 40 x 33 x 16 cm. Este tipo de caja fue utilizado para mantener a un grupo de animales en esquema de alojamiento en grupo.

Prueba de consumo de sacarosa: En esta prueba, la respuesta de los animales a la recompensa es medida por la preferencia por soluciones apetitivas de sacarosa o agua pura (Willner et al., 1987). Los sujetos fueron expuestos a la solución test (diferentes concentraciones de sacarosa: 0.7% y 32%) y agua pura durante 60 minutos en una sala experimental, sin previa privación de comida o agua. El consumo fue medido considerando el peso (gr) del bebedero antes y después de la hora de evaluación del consumo.

Laberinto en Cruz Elevado LCE: Es una estructura de madera en forma de cruz situada a 50 cm del suelo, con cuatro brazos, dos abiertos de 50x10 cm y dos cerrados de 50x10x40 cm con un techo abierto, dispuestos perpendicularmente entre sí (Pellow et al., 1985; Pinel, 2006). Conceptualmente, esta estructura está relacionada con la preferencia natural del animal por los lugares oscuros y protegidos, donde los brazos abiertos simulan una amenaza virtual para los roedores (Botelho & Conde, 2003; Pellow et al., 1985). En este modelo, los animales son colocados en el centro de la estructura y durante 5 minutos se registra la frecuencia de entradas y tiempo de permanencia en los brazos abiertos y cerrados (Pellow et al., 1985). La frecuencia de entradas y tiempo de permanencia en los animales en los brazos abiertos son utilizados como indicadores operacionales de comportamiento de tipo-ansiedad en este modelo (Pellow et al., 1985; File, 1991; File, Zangrossi, & Andrews, 1992). De manera que el comportamiento

exploratorio natural de los animales está asociado con una mayor exploración de los brazos cerrados; los compuestos ansiolíticos aumentan la exploración de los brazos abiertos, mientras que fármacos ansiogénicos disminuyen la exploración de los mismos (Pellow et al., 1985; File, 1991; File et al., 1992). Al final de la exposición de cada animal, el LCE fue limpiado con papel desechable humedecido con agua.

Circuito cerrado de televisión: Permitió filmar las sesiones para su posterior análisis.

Etograma: Los registros de los comportamientos de las ratas fueron realizados utilizando un libro de Excel capaz de registrar la frecuencia de entradas y tiempo de permanencia en los diferentes brazos del laberinto (Conde, 2000).

Procedimiento

La investigación se llevó a cabo en 4 fases: 1) Habitación, esquematización del alojamiento, línea de base y evaluación de la preferencia por el consumo de dos soluciones de sacarosa (Agua vs 32%; 0.7% vs 32%), 2) Evaluación del perfil ansiogénico en el Laberinto en Cruz Elevado, 3) Resocialización y evaluación de la preferencia del consumo de solución de sacarosa (0.7% vs 32%), 4) Extracción y pesaje de las glándulas adrenales.

Fase 1

Habitación, esquematización del alojamiento, neofobia y evaluación de la preferencia por el consumo de dos soluciones de sacarosa (agua vs 32%; 0.7% vs 32%): Tras la llegada de los animales al Laboratorio de Neurociencias y Comportamiento de la UPB, los animales pasaron por un periodo de habitación de 6 días alojados en grupos de 6 ratas por caja y no recibieron ninguna clase de manipulación experimental, excepto la necesaria para la

alimentación y aseo. Finalizado este periodo, los sujetos fueron distribuidos de manera aleatoria en cualquiera de los dos esquemas de alojamiento que, para efectos de la investigación, fueron utilizados: alojamiento individual y alojamiento en grupo, con una duración de 21 días.

Neofobia: Cumplidos los 21 días de alojamiento (individual o en grupo), los animales tuvieron acceso a un bebedero con solución de sacarosa al 0,7%, por un periodo de 3 días durante 13 horas diarias (6 pm a 7 am) con el fin de habituarlos al consumo de sacarosa y evitar una posible Neofobia (Hall et al., 1997). Los bebederos empleados aquí, fueron los mismos donde los animales consumieron agua pura a diario.

Evaluación de la preferencia por el consumo de dos soluciones de sacarosa

Agua vs solución de sacarosa al 32%: Terminados los 3 días del periodo de línea de base, se evaluaron los animales respecto a la preferencia por el consumo de sacarosa durante 4 días consecutivos. Para esto, en el cuarto día post línea de base, los animales fueron trasladados a la sala experimental y mantenidos durante 1 hora (60 minutos) en una caja de acrílico (igual a la caja del alojamiento individual) donde tuvieron acceso a dos bebederos: uno con agua pura y el otro con solución de sacarosa al 32%. Esta medida del consumo se realizó de forma simultánea con 6 animales, 3 del grupo alojado individualmente y 3 del alojado en grupo, para tener representatividad de ambos grupos (experimental y control). Además, para evitar que los animales fueran sometidos a la prueba de consumo de sacarosa a la misma hora, se distribuyeron los horarios de forma que se garantizara la evaluación en diferentes horas (ver tabla 2).

Solución de sacarosa al 32% vs Solución de sacarosa al 0.7%: Luego de evaluación de la preferencia por el consumo de sacarosa al 32%, los animales descansaron 4 días consecutivos en las mismas condiciones de alojamiento (individual o en grupo), en la misma condición en la

que se encontraban con disponibilidad de agua pura. Posteriormente, se dio inicio a la evaluación de la preferencia por el consumo de sacarosa al 32% y al 0.7% durante 4 días consecutivos, empleando el mismo procedimiento de evaluación de consumo anterior.

Tabla 2

Distribución de los grupos para el test de sacarosa según el horario.

Día	Alojamiento	Horario			
		Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4
1	Individual (n=3) En grupo (n=3)	2:00-3:00 pm	3:30-4:30 pm	5:00-6:00 pm	6:30-7:30 pm
2	Individual (n=3) En grupo (n=3)	6:30-7:30 pm	2:00-3:00 pm	3:30-4:30 pm	5:00-6:00 pm
3	Individual (n=3) En grupo (n=3)	5:00-6:00 pm	6:30-7:30 pm	2:00-3:00 pm	3:30-4:30 pm
4	Individual (n=3) En grupo (n=3)	3:30-4:30 pm	5:00-6:00 pm	6:30-7:30 pm	2:00-3:00 pm

Nota: n= Número de animales

Fase 2

Evaluación del perfil ansiogénico en el Laberinto en Cruz Elevado: 72 horas después de terminada la prueba de consumo de sacarosa (32% x 0.7%), los animales fueron expuestos al modelo de LCE. La prueba consistió en ubicar al animal en el centro del laberinto en dirección hacia uno de los brazos cerrados, permitiéndole explorar libremente por 5 minutos. Durante este tiempo, se registró la frecuencia de entradas y el tiempo de permanencia en los brazos (abiertos y cerrados). Una entrada se registró cuando el animal posicionó sus 4 patas dentro del brazo

(Bhattacharya, Mitra & Acharya, 1991). Cada una de estas sesiones estuvo monitoreada y grabada por el circuito cerrado de televisión. Los indicadores de comportamiento de tipo ansioso se definieron por la disminución de la frecuencia de entradas y el tiempo de permanencia en los brazos abiertos (Pellow et al., 1985).

Fase 3

Resocialización y evaluación de la preferencia del consumo de solución de sacarosa (0.7% vs 32%): Terminada la fase anterior, los animales fueron resocializados, teniendo en cuenta que los tipos de alojamiento se invirtieron: los alojados individualmente fueron agrupados y los alojados en grupo fueron alojados individualmente. Posterior a 72 horas de resocialización (Martínez et al., 2008), las ratas fueron expuestas, finalmente, a la última prueba de consumo de sacarosa (solución de sacarosa 32% vs 0.7%), con el mismo protocolo descrito anteriormente.

Fase 4

Extracción y pesaje de las glándulas adrenales: 24 horas después de finalizado el último día de la prueba de consumo de sacarosa (0.7% vs 32%), con el fin de tener un indicador fisiológico del estado emocional de las ratas, fueron sacrificadas y posteriormente fue realizada una incisión en la línea media dorsal y una vez identificados los riñones, las glándulas adrenales fueron extraídas removiéndose la grasa periadrenal y pesadas húmedas.

Análisis de resultados

Para evaluar los efectos del aislamiento social crónico sobre el consumo de sacarosa, en los días 1 (D1), 2 (D2), 3 (D3) y 4 (D4) de la primera y segunda exposición, se utilizaron Análisis de Varianza (ANOVA) de tres vías seguidos del test *t* para comparaciones múltiples (Método de Holm-Sidak). El **factor 1** hace referencia al **GRUPO** (tipo de alojamiento: aislado vs agrupado); el **factor 2**, a la **CONCENTRACIÓN** de la solución de sacarosa (agua, 0.7% y 32%); por último, el **factor 3**, se refiere al **DÍA** de exposición (1, 2, 3 y 4). Para evaluar los efectos del aislamiento social crónico sobre el comportamiento de tipo ansioso en el LCE y peso de las glándulas adrenales se emplearon pruebas *t* para medidas independientes, paramétricas o no paramétricas, dependiendo de la distribución de los datos y la homogeneidad de la muestra (*t* de Student o Mann-Whitney, respectivamente), donde se compararon dos grupos: AISLADOS (AISL) y AGRUPADOS (AGRUP).

Por último, para evaluar los efectos de 72 horas de resocialización sobre el consumo de sacarosa, en los días 1 (D1), 2 (D2), 3 (D3) y 4 (D4), se empleó una ANOVA de tres vías, seguido del test *t* para comparaciones múltiples (Método de Holm-Sidak). El **factor 1** hace referencia al **GRUPO** (tipo de alojamiento: REAIS [Animales agrupados que pasaron a estar aislados] vs REGRUP [Animales aislados que pasaron a estar agrupados]); el **factor 2**, a la **CONCENTRACIÓN** de la solución de sacarosa (0.7% y 32%); por último, el **factor 3**, se refiere al **DÍA** de exposición (1, 2, 3 y 4). Para todos los análisis se empleó una $p < 0.05$.

Resultados

Consumo de agua pura vs solución de sacarosa al 32%

Para la primera exposición (agua pura vs solución al 32%), se encontró que los factores grupo ($F_{[1,176]}=29.667$, $p < .001$), concentración ($F_{[1,176]}=494.048$, $p < .001$) y día ($F_{[3,176]}=9.583$, $p < .001$), así como la interacción entre grupo y concentración ($F_{[1,176]}=56.397$, $p < .001$) y la interacción entre concentración y día ($F_{[3,176]}=19.412$, $p < .001$) son fuente de variación. El test t de Holm-Sidak para comparaciones múltiples evidencia que ambos grupos, tanto aislados ($t=21.027$) como agrupados ($t=10.407$), consumen más de la solución de sacarosa al 32% que de agua. No obstante, el grupo de los aislados consumió más de la solución de sacarosa al 32% ($t=9.162$) que los demás grupos (ver Figura 1).

Figura 1

Consumo promedio de agua pura vs solución de sacarosa al 32% por grupos.

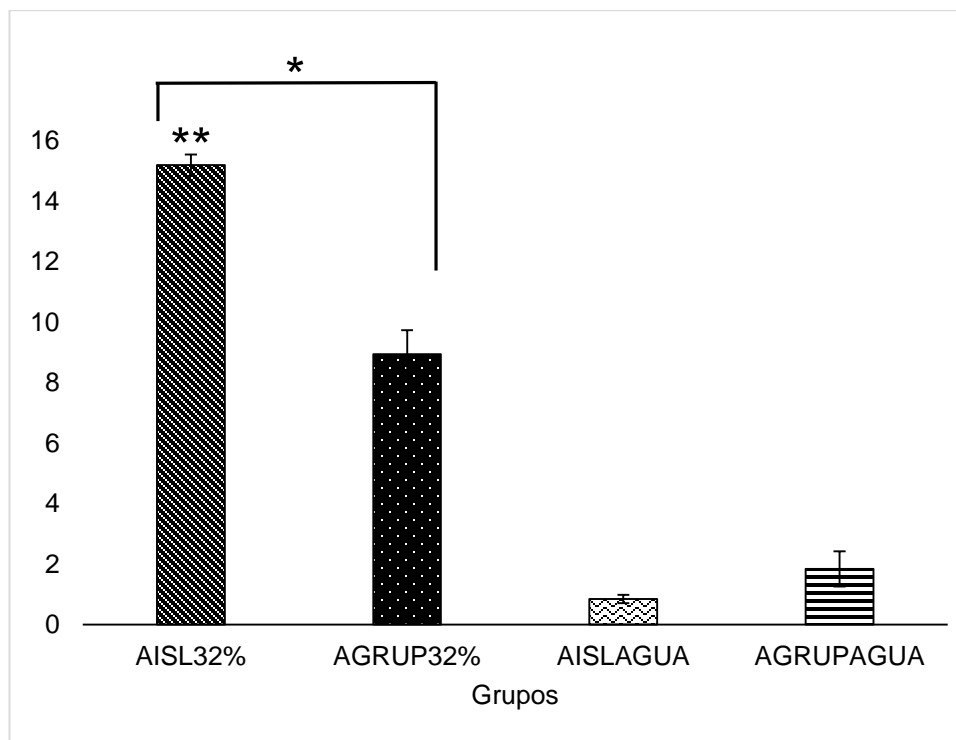


Figura 1. Consumo promedio (PROM \pm EE) de agua pura vs solución de sacarosa al 32% de los grupos AISL32% (aislados 32%); AGRUP32% (agrupados 32%); AISLAGUA (aislados agua); AGRUPAGUA (agrupados agua). *, consumo de solución de sacarosa mayor en AISL32% y AGRUP32% que en AISLAGUA y AGRUPAGUA. **, consumo de solución de sacarosa mayor en AISL 32% que en AGRUP32%, AISLAGUA y AGRUPAGUA (Test *t* de Holm-Sidak, $p < .05$).

Con respecto al consumo de solución de sacarosa por día, los análisis demostraron que los animales aislados consumen más en el D4 en comparación con los días D1 ($t=4.873$) y D2 ($t=2.896$). Así mismo, consumen más en D3 en comparación con D1 ($t=2.68$). Por su parte, los agrupados consumen más en D3 en comparación con D1 ($t=3.077$). Ahora bien, específicamente en D2 ($t=3.138$) y D4 ($t=4.691$), son los aislados quienes consumen más.

De acuerdo con lo anterior, se evidencia que tanto los animales agrupados como aislados consumen más de la solución de sacarosa los días D4 ($t=8.446$), D3 ($t=6.923$) y D2 ($t=3.725$) en comparación con D1. Ahora bien, es posible observar que en los días D1 ($t=5.339$), D2 ($t=10.242$), D3 ($t=13.427$) y D4 ($t=15.447$) los animales consumen más de la solución de sacarosa al 32% que de agua (ver Figura 2).

Figura 2

Consumo de agua pura vs solución de sacarosa al 32% por grupos en D1, D2, D3 y D4.

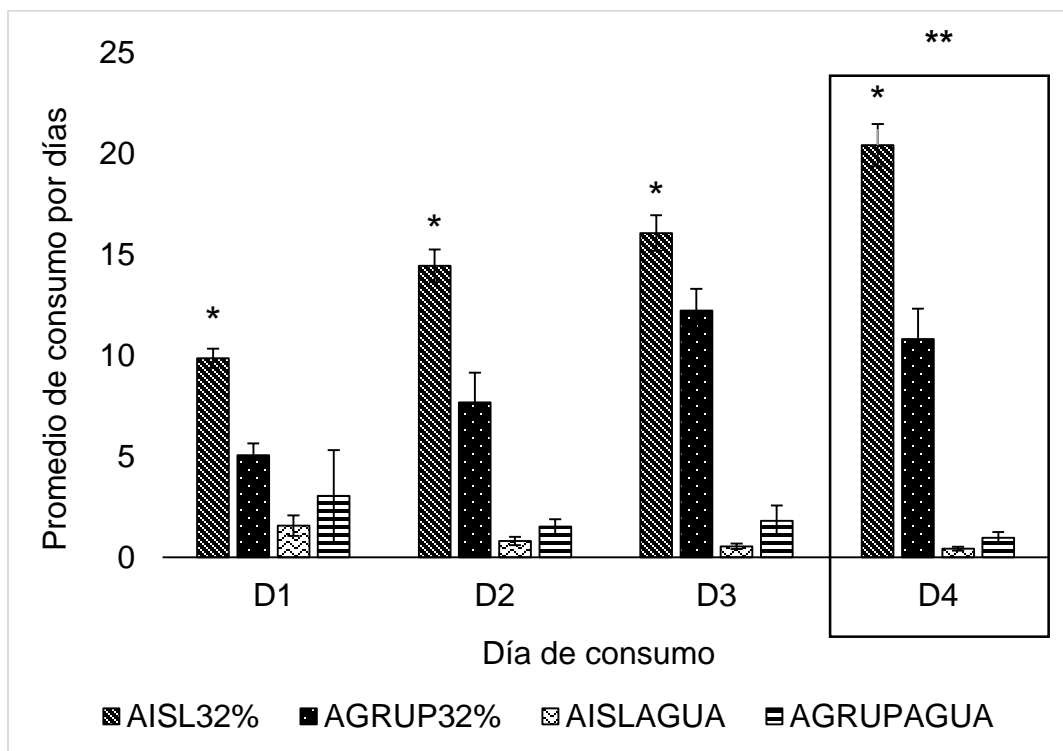


Figura 2. Consumo (PROM±EE) de agua pura vs solución de sacarosa al 32% en D1 (día 1), D2 (día 2), D3 (día 3) y D4 (día 4), de los grupos AISL32% (aislados 32%); AGRUP32% (agrupados 32%); AISLAGUA (aislados agua); y AGRUPAGUA (agrupados agua). *, consumo de solución de sacarosa 32% de los aislados mayor que el consumo de agua en D1, D2, D3 y D4. **, consumo de sacarosa al 32% de aislados y agrupados mayor en el D4 que D1, D2 y D3 (Test *t* de Holm-Sidak, $p < .05$).

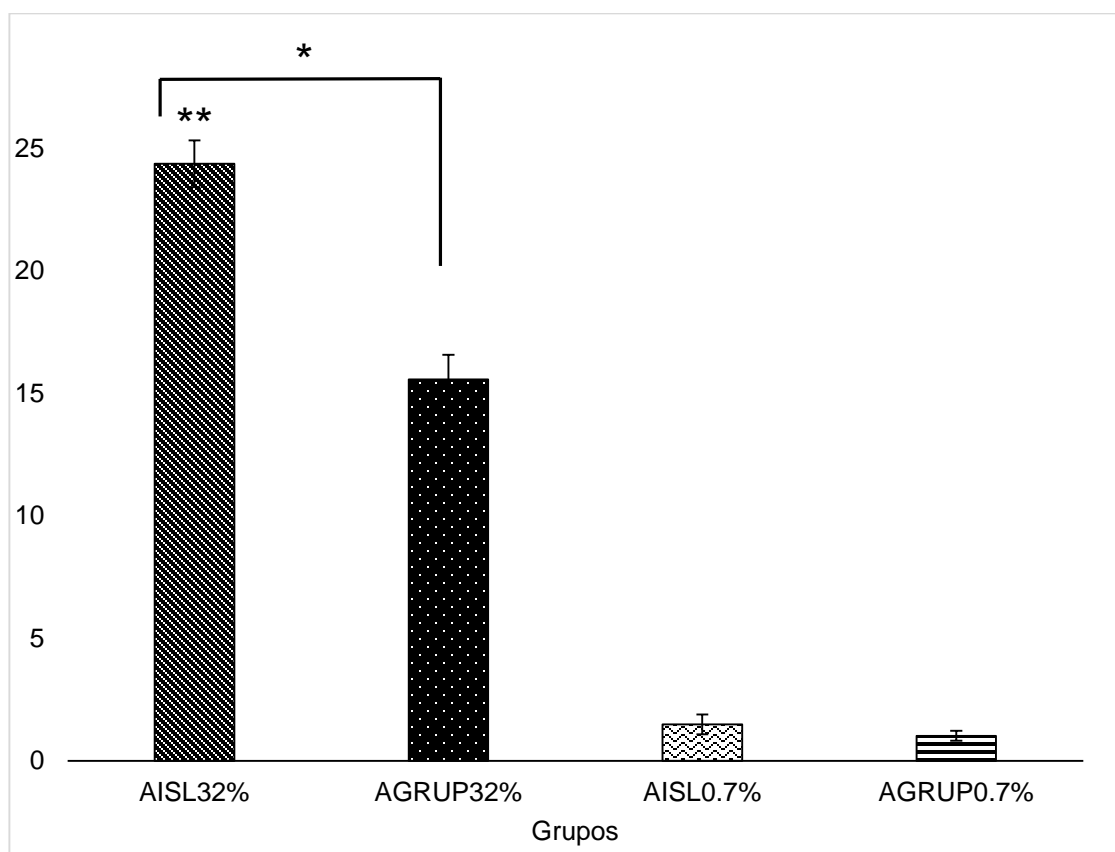
Consumo de solución de sacarosa al 32% vs solución de sacarosa al 0.7%

El ANOVA de 3 vías realizado para el análisis de la segunda exposición (consumo de solución de sacarosa 0.7% vs solución al 32%), reveló diferencias estadísticamente significativas asociadas al grupo ($F_{[1,176]}=64.413$, $p < .001$) y la concentración ($F_{[1,176]}=1051.101$, $p < .001$). Adicionalmente, mostró que la interacción entre estos dos factores ($F_{[1,176]}=52.138$ $p < .001$) son fuente de variación.

Según el test t de Holm-Sidak los dos grupos, el de los aislados ($t=28.031$) y el de los agrupados ($t=17.819$) consumieron más de la solución de sacarosa al 32% que de la solución al 0.7%. Sin embargo, el grupo de los aislados presentó un consumo mayor cantidad de la solución de sacarosa al 32% ($t=10.781$) (ver Figura 3) que los agrupados.

Figura 3

Consumo promedio de la solución de sacarosa al 32% vs solución de sacarosa al 0.7% por grupos.



*Figura 3. Consumo promedio (PROM±EE) de solución de sacarosa al 32% vs solución de sacarosa al 0.7% en los grupos AISL32% (aislados 32%); AGRUP32% (agrupados 32%); AISL0.7% (aislados 0.7%); AGRUP0.7% (agrupados 0.7%). *, consumo de solución de sacarosa mayor en AISL32% y AGRUP32% que en AISL0.7% y*

AGRUP0.7%. **, consumo de solución de sacarosa mayor en AISL 32% que en AGRUP32%, AISL0.7% y AGRUP0.7% (Test t de Holm-Sidak, $p < .05$).

De la misma forma, el grupo de animales que consume más durante los días D1 ($t=2.957$), D2 ($t=5.152$), D3 ($t=2.762$) y D4 ($t=5.181$) son los aislados. Ahora bien, en el D4 se evidenció un mayor consumo en comparación con los días D2 ($t=3.246$) y D3 ($t=2.643$). Además, en los días D1 ($t=16.07$), D2 ($t=14.791$), D3 ($t=15.651$) y D4 ($t=18.33$) los animales consumieron mayor cantidad de la solución de sacarosa al 32% (ver Figura 4).

Figura 4

Consumo de la solución de sacarosa al 32% vs solución de sacarosa al 0.7% por grupos en D1, D2, D3 y D4.

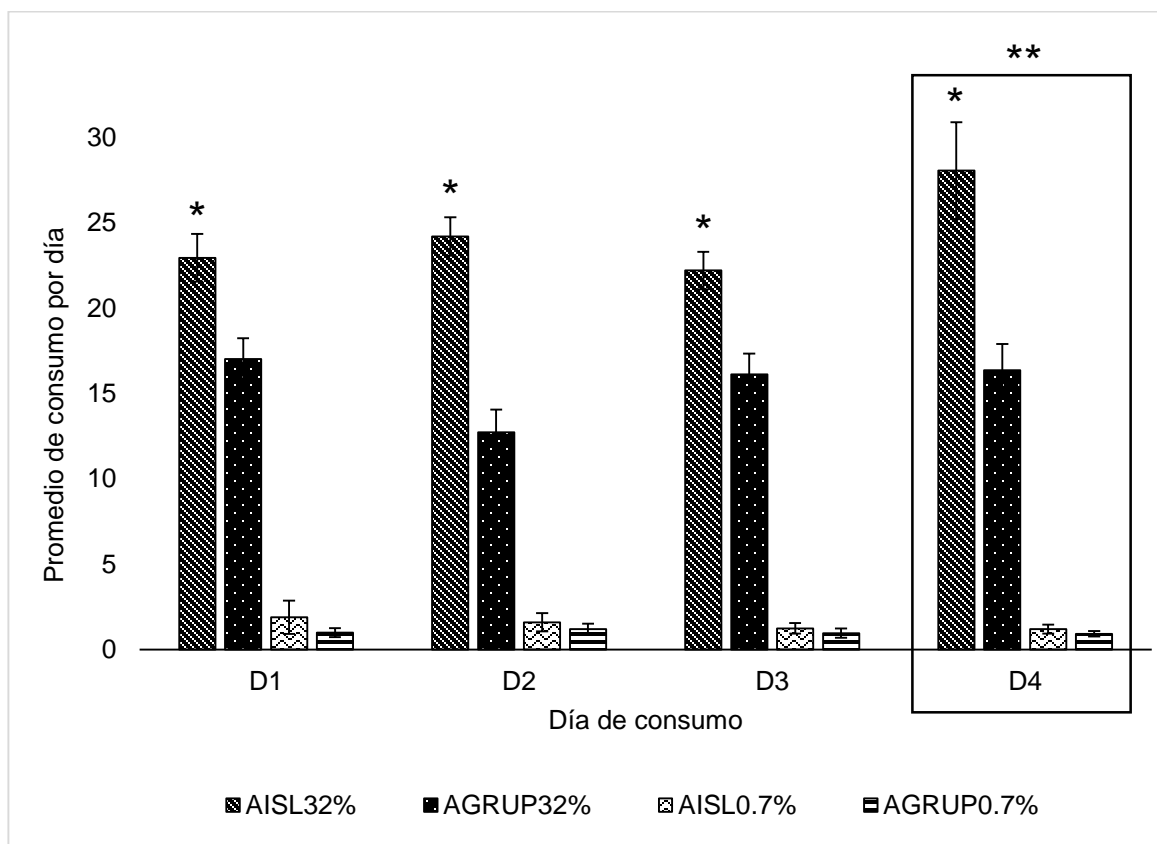


Figura 4. Consumo (PROM \pm EE) de solución de sacarosa al 32% vs 0.7% en D1 (día 1), D2 (día 2), D3 (día 3) y D4 (día 4), de los grupos AISL32% (aislados 32%); AGRUP32% (agrupados 32%); AISL0.7% (aislados 0.7%); y AGRUP0.7% (agrupados 0.7%). *, consumo de solución de sacarosa 32% de los aislados mayor que el consumo de solución al 0.7%. **, consumo de sacarosa al 32% de aislados y agrupados mayor en el D4 que D1, D2 y D3 (Test *t* de Holm-Sidak, $p < .05$).

En síntesis, los resultados obtenidos en la prueba de consumo de solución de sacarosa evidencian que en condiciones de aislamiento social o en alojamiento en grupo, los animales prefieren consumir más de la solución más dulce (32%) que de la menos dulce (0.7% o agua), aunque en las ratas aisladas socialmente esta preferencia es más elevada en comparación con las agrupadas.

Exploración en el Laberinto en Cruz Elevado (LCE)

De acuerdo con la prueba *t* de Student se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos AISL y AGRUP de acuerdo a la frecuencia de Entradas a los Brazos Abiertos (EBA), el Porcentaje de Entradas a los Brazos Abiertos (%EBA) y el Porcentaje de Entradas a los Brazos Cerrados (%EBC). Los resultados muestran que los animales del grupo AISL presentan menor EBA ($t=-2.314$, $p= .030$) y %EBA ($U=110.500$, $p= .0024$) que AGRUP (ver Figura 5). Coherentemente, AISL presenta mayor %EBC ($t=-2.231$, $p= .036$) que AGRUP (ver Figura 6).

Figura 5

Exploración de los brazos abiertos del LCE.

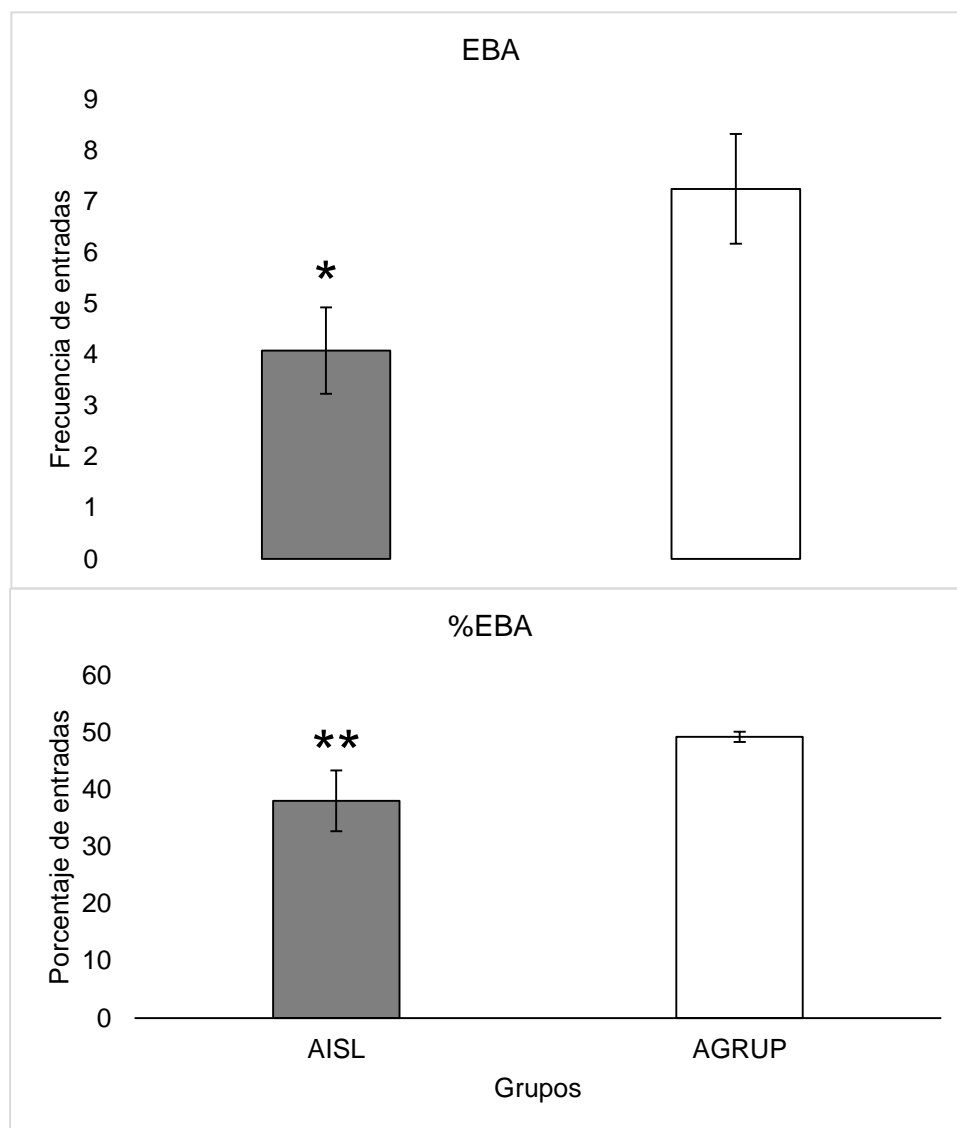


Figura 5. Exploración de los brazos abiertos del LCE. EBA (Frecuencia de Entradas a los Brazos Abiertos) y %EBA (Porcentaje de Entradas a los Brazos Abiertos) (PROM±EE) en el LCE, en los grupos AISL (aislados) y AGRUP (agrupados). *, menor EBA en AISL que AGRUP (Test *t* de Student, $p < .05$). **, menor %EBA en AISL que AGRUP; Test *t* de Mann-Whitney, $p < .05$)

Figura 6

Exploración de los brazos cerrados del LCE.

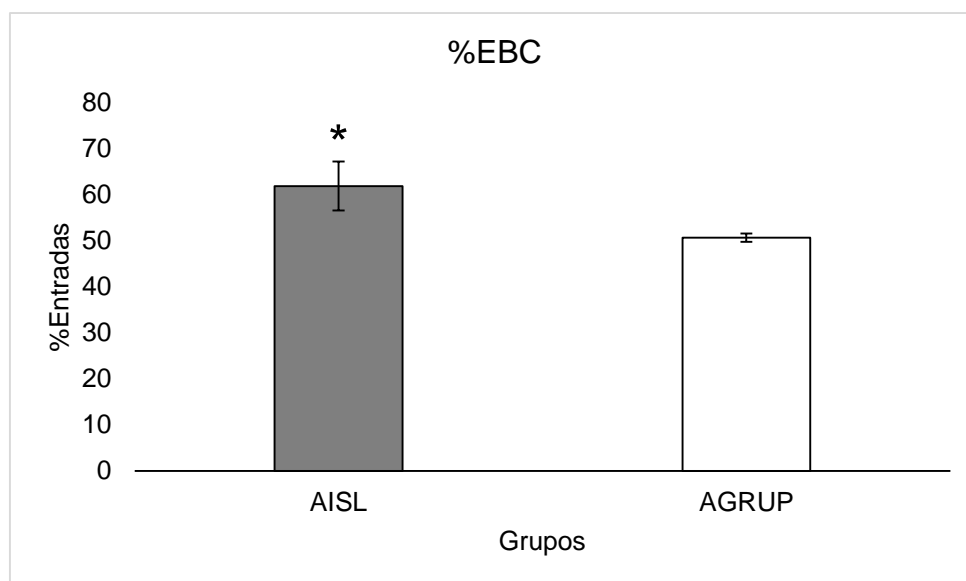


Figura 6. Exploración de los brazos cerrados del LCE. %EBC (Porcentaje de Entradas a los Brazos Cerrados) (PROM±EE) en el LCE, en los grupos AISL (aislados) y AGRUP (agrupados). *, mayor %EBC en AISL que AGRUP. (Test *t* de Student, $p < .05$)

Respecto al tiempo de permanencia en los brazos del LCE no se encuentra diferencia estadísticamente significativa en el Tiempo de permanencia en los Brazos Cerrados (TBC), Tiempo de permanencia en los Brazos Abiertos (TBA), Porcentaje de Tiempo de permanencia en los Brazos Cerrados (%TBC) o Porcentaje de Tiempo de permanencia en los Brazos Abiertos (%TBA). Sin embargo, se encuentra una tendencia en la que los AISL presentan menor TBA ($t=-0.357$, $p= .725$) y %TBA que los AGRUP ($t=-0.358$, $p= .724$).

Como índice de actividad locomotora, se tomaron EBA+EBC y el número de Cruzamientos en el LCE. Para esto, el test *t* de Student evidenció que existe diferencia estadísticamente significativa entre AISL y AGRUP respecto a esto, pues los AISL presentan menor número de entradas totales en el laberinto (EBA+EBC) ($t=-2.283$, $p= .032$) (ver Figura 7).

Figura 7

Actividad locomotora en el LCE.

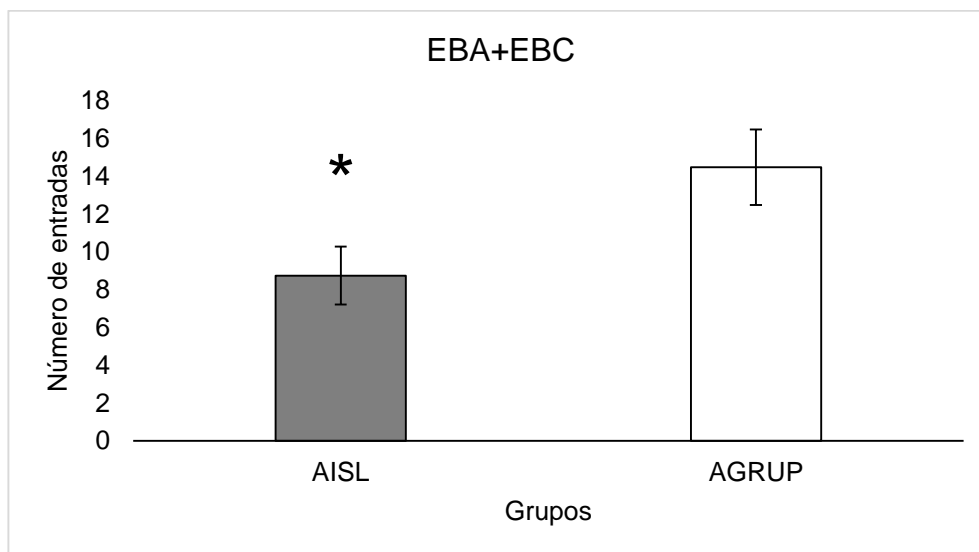


Figura 7. Frecuencia de entradas totales (EBA+EBC) en el LCE. EBA (Entradas a los Brazos Abiertos) + EBC (Entradas a los Brazos Cerrados) (PROM+EE) en el LCE, en los grupos AISL (aislados) y AGRUP (agrupados). *, menor EBA+EBC en AISL que AGRUP. (Test *t* de Student, $p < .05$).

De la misma forma, se evidencia que existe diferencia estadísticamente significativa respecto al número de cruzamientos en el LCE, donde se encuentra que los animales del grupo AISL ($t=-2.378$, $p= .026$) presentan menor número de cruzamientos que los animales del grupo AGRUP (ver Figura 8).

Figura 8

Número de cruzamientos en los brazos del LCE.

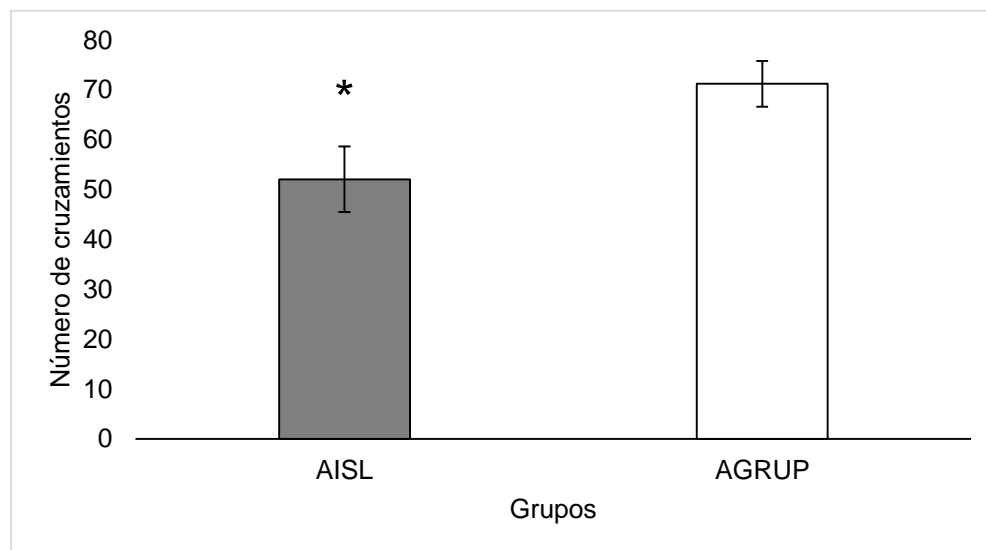


Figura 8. Número de cruzamientos (PROM±EE) en el LCE, en los grupos AISL (aislados) y AGRUP (agrupados). *, menor número de cruzamientos en AISL que AGRUP (Test *t* de Student, $p < .05$).

Consumo de solución de sacarosa al 32% vs solución de sacarosa al 0.7% luego de 72 horas de resocialización

Para el análisis de la reexposición a la solución de sacarosa al 32% vs solución al 0.7%, luego de 72 horas de resocialización la ANOVA de 3 vías evidenció que el grupo ($F_{[1,176]}=13.815$, $p < .001$), la concentración ($F_{[1,176]}=2490.816$, $p < .001$) y el día ($F_{[3,176]}=22.563$, $p < .001$) son fuente de variación. Además, se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a las interacciones entre grupo y concentración ($F_{[1,176]}=13.623$, $p < .001$), grupo y día ($F_{[3,176]}=2.954$, $p = .034$), concentración y día ($F_{[3,176]}=25.654$, $p < .001$).

Por su parte, el test *t* de Holm-Sidak permitió reflejar que los dos grupos, REAIS ($t=32.68$) y REGRUP ($t=37.9$), consumieron más de la solución de sacarosa al 32% que de la solución al

0.7%. Sin embargo, fue el grupo REGRUP quienes consumieron mayor cantidad de la solución de sacarosa al 32% ($t=5.238$) (ver Figura 9). Es decir, los animales que originalmente fueron sometidos al aislamiento social durante 21 días consumieron mayor cantidad de la solución más dulce, lo que muestra que la resocialización no revirtió el efecto del estrés crónico sobre la preferencia por el consumo de solución de sacarosa al 32%.

Figura 9

Consumo promedio de la solución de sacarosa al 32% vs solución de sacarosa al 0.7% por grupos luego de la exposición a 72 horas de resocialización.

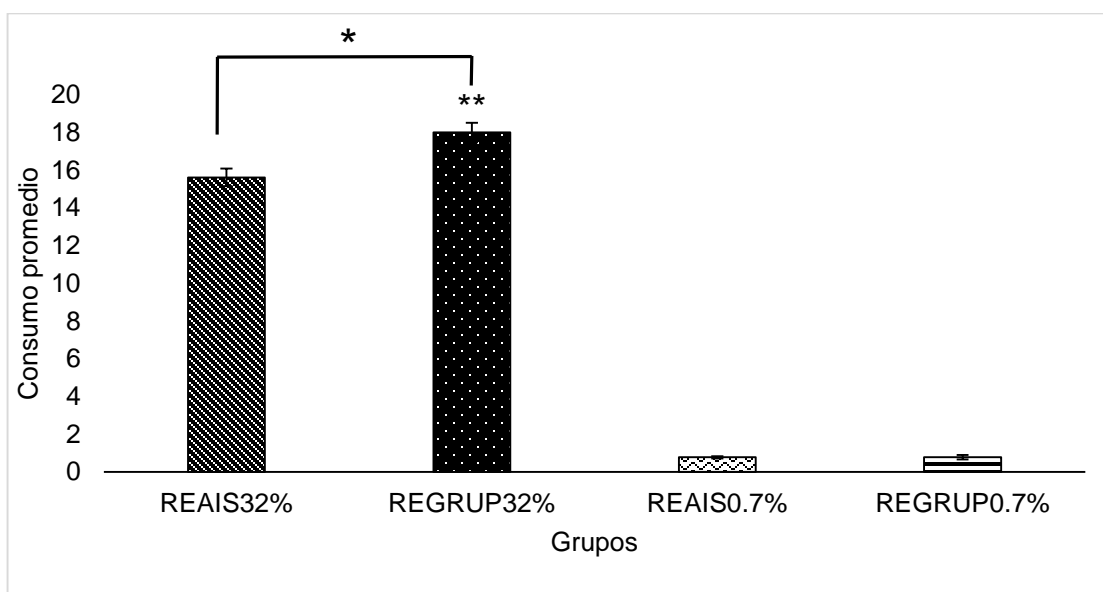


Figura 9. Consumo promedio (PROM±EE) de solución de sacarosa al 32% vs solución de sacarosa al 0.7% en los grupos REAIS32% (animales agrupados que pasaron a estar aislados 32%); REGRUP32% (animales aislados que pasaron a estar agrupados 32%); REAIS0.7% (animales agrupados que pasaron a estar aislados 0.7%); REGRUP0.7% (animales aislados que pasaron a estar agrupados 0.7%) luego de 72 horas de resocialización. *, consumo mayor en REGRUP32% y REAIS32% que en REAIS0.7% y REGRUP0.7%. **, consumo de solución de sacarosa al 32% mayor en REGRUP32% que REAIS32% (Test t de Holm-Sidak, $p < .05$).

Se evidencia que los animales consumen más de la solución de sacarosa los días D3 ($t=10.943$), D4 ($t=9.406$) y D2 ($t=3.304$) en comparación con D1, igualmente en D3 ($t=5.799$) y D4 ($t=4.262$), en comparación con D2. Ahora bien, es posible observar que en los días D1 ($t=18.325$), D2 ($t=23.748$), D3 ($t=29.527$) y D4 ($t=28.217$) los animales consumen más de la solución de sacarosa al 32% que de la solución de sacarosa al 0.7%, siendo esto mayor en D3 (ver Figura 10).

Figura 10

Consumo promedio de la solución de sacarosa al 32% vs solución de sacarosa al 0.7% en D1, D2, D3 y D4 luego de la exposición a 72 horas de resocialización.

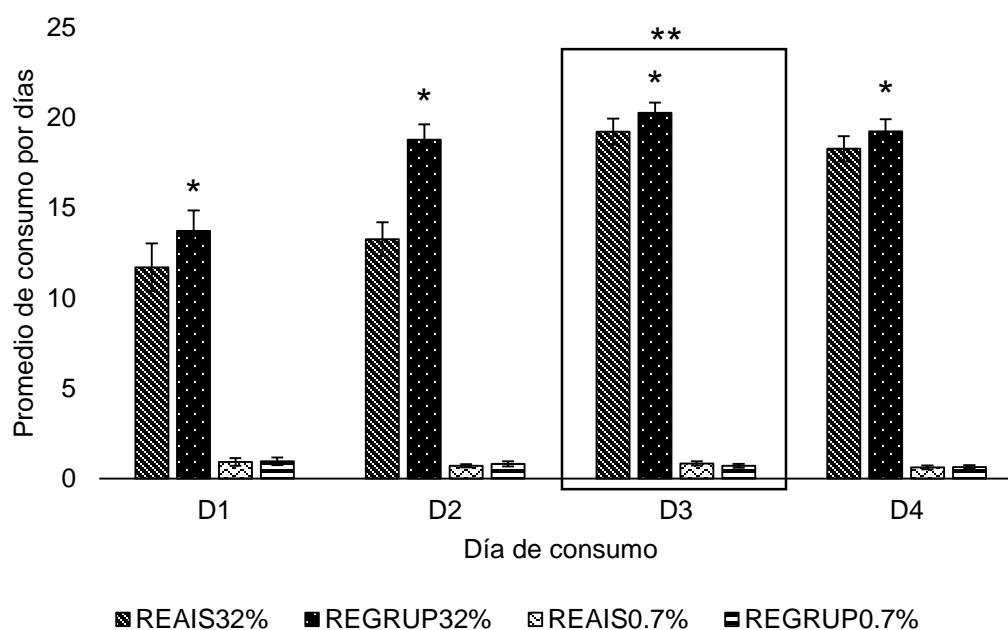


Figura 10. Consumo (PROM±EE) de solución de sacarosa al 32% vs 0.7% en D1 (día 1), D2 (día 2), D3 (día 3) y D4 (día 4), de los grupos REAIS32% (animales aislados que pasaron a estar agrupados 32%); REGRUP32% (animales aislados que pasaron a estar agrupados 32%); REAIS0.7% (animales aislados que pasaron a estar agrupados 0.7%); y REGRUP0.7% (animales aislados que pasaron a estar agrupados 0.7%) luego de 72 horas de resocialización. *, mayor

consumo de solución de sacarosa al 32% que de 0.7% en D4, D2, D1 y D3. **, consumo de solución de sacarosa 32% mayor que el consumo de solución al 0.7% en D3 en comparación con D4, D2 y D1 (Test t de Holm-Sidak, $p < .05$).

Considerando la importancia de contar con medidas objetivas de emocionalidad en la rata, en el presente estudio se utilizó el peso total de las glándulas adrenales en función del peso de cada animal (24 horas después de la última prueba de consumo) como un indicador fisiológico de la respuesta estrés. De acuerdo con la prueba *t* de Student, se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos REAIS y REGRUP de acuerdo al peso de las glándulas adrenales. Los resultados muestran que los animales del grupo REGRUP presentaron glándulas adrenales más pesadas ($t=-2.651$, $p = .002$) que los del grupo REAIS (ver Figura 11). Es decir, los animales que originalmente fueron aislados durante 21 días presentaron glándulas adrenales más pesadas que las de los animales originalmente agrupados. Nuevamente, y de manera coherente con el patrón de consumo anterior, la resocialización no revirtió el efecto del aislamiento social sobre la respuesta fisiológica de estrés.

Figura 11

Peso promedio de las glándulas adrenales por grupos.

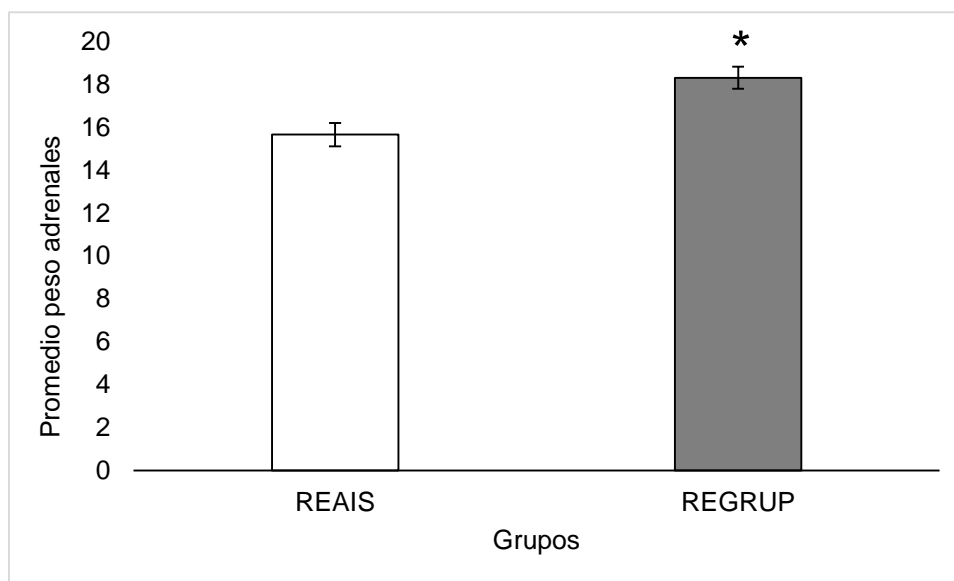


Figura 11. Peso promedio (PROM±EE) de las glándulas adrenales en los grupos REAIS (animales aislados que pasaron a estar agrupados) y REGRUP (animales aislados que pasaron a estar agrupados). *, mayor peso de las glándulas adrenales en REGRUP que REAIS (Test *t* de Student, $p < .05$).

Discusión

El primero de los objetivos de este trabajo buscaba estimar la preferencia por el consumo de solución de sacarosa 0.7% y 32% entre ratas sometidas al aislamiento social crónico y aquellas que se encontraban agrupadas. De manera general, se logró identificar que tanto los animales agrupados como aquellos sometidos al aislamiento social crónico tuvieron una mayor preferencia por la solución de sacarosa al 32% que por la solución de sacarosa al 0.7% y agua pura. A pesar de esto, se logró observar que los animales sometidos al aislamiento social crónico consumieron en mayor proporción de la solución de sacarosa al 32% que aquellos que estaban alojados grupalmente.

Estos resultados concuerdan con otros estudios, en donde se ha logrado demostrar que la exposición a estresores de manera crónica (Gawali et al., 2017; Ma et al., 2016; Masana, 2016; Nelemans et al., 2017; Pinel, 2007; Samaniego & Buenahora, 2016; Steudte-Schmiedgen et al., 2017; Rosemberg & Chiriboga, 2016), especialmente, la privación social, genera una serie de alteraciones de tipo comportamental (Becerra, 2003; Chang et al., 2014; Shimizu et al., 2016; Torres-González et al., 2009) incluyendo aquellas relacionadas con la recompensa (Pritchard et al., 2013).

Respecto a lo anterior, algunos autores afirman que la privación social genera una reducción en el consumo de soluciones de baja concentración de sacarosa (0.1%, 0.2%, 1%, 5%) (Papp et al., 2016a, 2016b; Park et al., 2016; Stepanichev et al., 2016; Sun et al., 2017; Tingting et al., 2017) y otros, que existe un incremento en la preferencia por el consumo de soluciones de elevada concentración (32% y 34%) (Brenes & Fornaguera, 2008; 2009; Brenes et al., 2006; Cortés et al., 2005; Hall et al., 1997; Martínez, et al. 2008; Muscat, et al., 1991; Páez-Ardila & Botelho,

2014; Rodríguez et al., 2012; Sammut, Goodall & Muscat, 2001; Sammut et al., 2002). En ambos casos, dichos resultados son interpretados como comportamiento “de tipo anhedónico”.

No obstante, diversos estudios, muestran resultados que no concuerdan con los obtenidos en esta investigación, entre estos se encuentra el de Papp et al. (2016a, 2016b) quienes expusieron ratas Wistar macho a un modelo de estrés crónico moderado y luego a inyecciones de diferentes fármacos (imipramina, rivastigmina, donepezilo, memantina o ketamina en diferentes concentraciones). En ambos estudios, los animales fueron sometidos a un modelo de estrés crónico moderado durante 8 semanas después de un mes de habituación al laboratorio. Para el registro de la línea de base, los animales fueron adaptados al consumo de solución de sacarosa al 1% al ser sometidos a 7 pruebas semanales, de una hora cada una, seguido de 14 horas de privación de agua y comida. Pasado este periodo, los animales fueron divididos en un grupo control y uno experimental, cada uno en salas separadas sin ningún contacto. Para la prueba de consumo de solución de sacarosa, los animales fueron privados previamente de agua y alimento durante 14 horas, y fueron expuestos a esta prueba durante 1 hora semanalmente. Después de dos semanas de exposición a la prueba de consumo de solución de sacarosa, los grupos control y experimental, fueron divididos en subgrupos, que durante las 5 semanas siguientes fueron tratados con el vehículo o fármacos anteriormente citados, 24 horas antes de la prueba de consumo.

De manera general, se logró evidenciar que el estrés crónico produjo una reducida ingesta de solución de sacarosa al 1% en comparación con el grupo control, lo que es utilizado como indicador de comportamiento anhedónico por dichos autores. Así mismo, encontraron que la imipramina, la rivastigmina y el donepezilo lograron normalizar el rendimiento en la prueba de consumo de solución de sacarosa, mientras que la memantina no tuvo efecto sobre la disminución del consumo de la solución de sacarosa al 1% (Papp et al., 2016a). Adicionalmente, encontraron

que la ketamina tiene un efecto antidepresivo, pues también normaliza el consumo de sacarosa (Papp et al., 2016b).

Igualmente, Park et al. (2016) sometieron dos grupos de ratas macho al aislamiento social, y luego fueron sometidos a cirugía de un transmisor electrocardiográfico con una recuperación de 10 días. Posteriormente, fueron expuestos a un modelo de estrés crónico moderado, uno de forma aguda (2 semanas) y el otro, crónicamente (4 semanas). El consumo de la línea de base de la prueba de consumo de solución de sacarosa al 1% fue llevada a cabo, una semana antes del inicio del protocolo de estrés; en la semana final de este periodo (estrés crónico moderado) se realizó una prueba de consumo durante 1 hora, después de haber sido privados de alimento y bebida por 4 horas. Finalizado el modelo de estrés crónico moderado, los animales tuvieron un periodo de descanso, en el que se mantuvieron en las condiciones de alojamiento individual y durante este, fueron sometidos a la última prueba de consumo. Los resultados de este estudio, muestran una disminución en el consumo de sacarosa al 1% en comparación con los grupos controles. Coherentemente, después de un periodo en donde no se exponían a ningún estresor diferente al aislamiento, se logró evidenciar una recuperación en la preferencia por el consumo de solución de sacarosa. Los autores refuerzan la definición de que la anhedonia está asociada a una disminución en el consumo de soluciones de baja concentración.

En concordancia con esta definición operacional de anhedonia, Stepanichev et al. (2016) encontraron que al someter a ratas Wistar macho a dos modelos de estrés diferentes: estrés crónico moderado impredecible (por 8 semanas) y estrés crónico combinado (por 2 semanas); en ambos modelos, los animales se encontraban alojados individualmente, sin embargo, en el primero, las jaulas eran de tamaño estándar, y en el segundo, fueron celdas reducidas a la mitad del tamaño. Además de esto, cada protocolo contaba con una serie de estresores diferentes. Finalizados los

esquemas de estrés, los animales fueron expuestos a la prueba de consumo de sacarosa (5% vs agua pura), durante 2 días, cambiando las botellas de lugar cada 12 horas; adicionalmente, esta prueba fue realizada luego de 12 horas de privación de comida y agua en el modelo de estrés crónico moderado impredecible. En ambos casos, los animales sometidos a los estresores presentaron niveles menores en el consumo de solución de sacarosa al 5% en comparación a los grupos control. Esto soporta el hecho de que la anhedonia, para estos autores, se encuentra definida como una dificultad en la respuesta a la recompensa.

Aportando a esta definición, Sun et al. (2017) pasados 7 días de habituación al laboratorio, los animales fueron divididos en tres grupos: 1) un grupo control, 2) un grupo expuesto al modelo de estrés crónico moderado impredecible (6 semanas) y el grupo restante, 3) fue sometido a este mismo modelo (6 semanas) y fueron tratados con melatonina (2 semanas). Dentro de los estresores utilizados en este modelo, los animales fueron privados de agua y comida en diferentes ocasiones durante 3 horas diarias. Las ratas fueron alojadas de manera individual 3 días antes de la exposición a la prueba de consumo de sacarosa, y posteriormente, con el fin de habitar al consumo de sacarosa, se les presentó durante 3 días dos botellas con agua por 23 horas, en la hora restante, estas botellas eran remplazadas con solución de sacarosa al 2%. Luego de 48 horas, las ratas se expusieron a la prueba de consumo de sacarosa (agua vs 2%) por un periodo de 2 días, en donde las botellas fueron cambiadas de lugar en la mitad del ciclo claro/oscuras.

En este estudio, se logró evidenciar una reducción en el consumo de solución de sacarosa al 2% por parte de los dos grupos sometidos al estrés crónico moderado impredecible en comparación con el grupo control; sin embargo, encontraron que el tratamiento con melatonina puede revertir este patrón de consumo. En conclusión, los autores afirman que la melatonina tiene un gran efecto antidepresivo, y que el modelo de estrés crónico moderado impredecible, genera

deficiencias en los sistemas de recompensa, reflejadas en el comportamiento de tipo anhedónico, según la definición operacional utilizada.

Tingting et al. (2017) también mostraron una disminución en el consumo de solución de sacarosa al 1% en ratas sometidas al modelo de estrés crónico moderado impredecible. Para esto, emplearon ratas macho, divididas en 6 grupos (grupo control, grupo control + Umbeliferona [30mg/kg], grupo experimental, grupo experimental + Umbeliferona [15 mg/kg], grupo experimental + Umbeliferona [30 mg/kg], grupo experimental + Umbeliferona + Fasudil [10 mg/kg]). De la misma forma, que el anterior estudio, dentro del protocolo de estrés, estaba incluida la privación de alimento y agua durante 12 horas. Adicionalmente, los animales fueron privados de nuevo por 24 horas de agua y comida, antes de la habituación al consumo de sacarosa, donde se les presentaron dos botellas, cada una con solución de sacarosa al 1% durante las siguientes 24 horas. Posteriormente, una de las botellas fue cambiada por agua pura para la medición del consumo durante 24 horas más. La lateralidad de las botellas fue intercambiada cada 12 horas para evitar la preferencia de ubicación.

Nuevamente, en este estudio, el tratamiento con Umbeliferona y Fasudil revirtieron el patrón de consumo, gracias a su efecto antidepresivo. De igual manera, los autores afirman que el comportamiento de tipo anhedónico generado por este modelo, se debe a los déficits que produce en los sistemas que median la recompensa.

En resumen, los trabajos anteriormente descritos afirman que el consumo reducido de soluciones de baja concentración, se puede interpretar como “comportamiento de tipo anhedónico” gracias a los déficits que el estrés produce en los sistemas encargados de los procesos recompensantes (Willner, 2005). Sin embargo, y como es evidente en estos estudios, los resultados podrían ser explicados a partir de la privación de agua y comida previa a la exposición al

consumo de solución de sacarosa, pues se manipula el sistema encargado de la ingesta. Adicionalmente, diferentes otros aspectos metodológicos podrían explicar un reducido consumo de la solución de sacarosa de baja concentración. En particular, se podría mencionar el tipo de estresor utilizado, el esquema de medida de consumo que en estos estudios fue diario como los de Papp et al. (2016a, 2016b) o durante 48 horas intercalándose la posición de los bebederos. Ninguno de estos procedimientos fue utilizado en el caso del presente estudio ya que el consumo se realizó por períodos de cuatro días consecutivos durante una hora diaria. Adicionalmente, hay que resaltar que el estresor utilizado fue la separación social en ratas machos adolescentes y no el modelo de estrés crónico moderado impredecible. Probablemente, el aislamiento social, principalmente en animales jóvenes o inmediatamente después del destete, tiene un impacto distinto sobre el comportamiento de tipo anhedónico, el cual podría resultar en umbrales elevados del placer, lo que favorece la hipótesis sugerida en los diferentes estudios realizados anteriormente (Cortés et al., 2005; Díaz et al., 2010; Martínez et al., 2008; Páez-Ardila & Botelho, 2012). Esto se podría fundamentar adicionalmente con los estudios que demuestran la resocialización de animales sometidos al aislamiento social crónico posterior al destete o en periodo adolescente, no es capaz de revertir la conducta emocional producida por este modelo (Chang et al., 2014; Einon & Morgan, 1977; Nunes et al., 2005; Whitaker et al., 2013), ya que como revelan diferentes estudios, el impacto de la privación social en edad temprana produce efectos a largo plazo.

En concordancia con la hipótesis anterior, diversos estudios han evidenciado que el aislamiento social crónico produce un aumento en la preferencia por el consumo de soluciones de elevada concentración. Brenes y Fornaguera (2008) mostraron que las ratas sometidas a este modelo de estrés después del destete, aumentan el consumo de la solución de sacarosa al 32% al compararlo con el consumo de agua; estos resultados concuerdan con la preferencia por el

consumo de solución de sacarosa encontrado en el presente estudio. Adicionalmente, Brenes y Fornaguera (2008) afirman que las condiciones de alojamiento afectan diferencialmente la respuesta en cuanto a la prueba de consumo de solución de sacarosa, así como el comportamiento de inmovilidad en la prueba de nado forzado. Estos autores encontraron además una relación entre la inmovilidad en la prueba de nado forzado y la preferencia por el consumo de solución dulce (32%) en los sujetos sometidos a la privación social. Concluyendo, por su parte, que la manipulación postnatal, específicamente el tipo de alojamiento, afecta tanto la sensibilidad a la recompensa, como el comportamiento de tipo depresivo.

Consecuentemente, Brenes et al. (2006) encontraron que las condiciones ambientales en las que son criados los animales tienen un efecto sobre el desempeño en la prueba de consumo de sacarosa, mostrando así que el aislamiento social crónico produce un aumento en el consumo de soluciones dulces (32%), afirmando que este se encuentra asociado a la sensibilidad del refuerzo. Adicionalmente, afirman que esta preferencia por el consumo de solución de sacarosa al 32% es entendida como un factor de desesperación conductual, resultado que además se ve respaldado por el hecho de que el grupo sometido a la privación social, también fue el que mostró mayor nivel de inmovilidad en la prueba de nado forzado.

Nuevamente, Hall et al. (1997) emplearon 32 animales (16 aislados y 16 alojados en grupo) que fueron sometidos a la prueba de consumo de sacarosa, en donde la mitad de los sujetos de cada tipo de alojamiento fue expuesto a diferentes concentraciones de sacarosa (0.7%, 2.1%, 7%, 21% y 34%) con dos tipos de presentación: una, en orden ascendente de presentación (8 aislados y 8 agrupados) y la otra, en orden descendente (8 aislados y 8 agrupado). En los resultados obtenidos en este estudio, se logró evidenciar que en cuanto al consumo de sacarosa las ratas aisladas tuvieron un consumo elevado en comparación con aquellas que estaban alojadas grupalmente, pero solo

siendo estadísticamente significativa la diferencia en los grupos de presentación ascendente. Adicionalmente, encontraron que las ratas sometidas a la privación social consumieron más sacarosa (34%) en ambas presentaciones (ascendente y descendente).

Estos resultados, según Hall et al. (1997) demuestran el efecto del aislamiento social crónico sobre la reactividad a las soluciones de sacarosa altamente palatables, afirmando además que la función de la dopamina en el núcleo accumbens modula los efectos motivacionales de incentivo de la sacarosa. En concordancia con el presente estudio, y teniendo en cuenta que los animales tienen preferencia por el consumo de sacarosa de la solución más dulce (32%), es pertinente sugerir que cada concentración tiene un valor recompensante diferente para el animal. Es decir, que las soluciones con mayor concentración de sacarosa podrían tener un valor altamente recompensante para el animal, lo que favorece su consumo; a diferencia de las soluciones de baja concentración, en donde este valor es bajo, por lo cual, puede existir una tendencia a una disminución en el consumo.

Entre los trabajos realizados en el Laboratorio de Neurociencias y Comportamiento de la UPB, se ha encontrado que los resultados obtenidos en este estudio concuerdan con los de Cortés et al. (2005), Martínez, et al. (2008), Páez-Ardila & Botelho (2014) y Rodríguez et al. (2012).

Por su parte, en el estudio de Cortés et al. (2005) se logró evidenciar que las hembras aisladas socialmente tienen un consumo mayor de la solución de sacarosa al 32% que de la solución de sacarosa al 0.7% y agua pura, encontrando además que los animales alojados individualmente tienen una preferencia elevada por la solución de sacarosa al 32% en comparación con los animales agrupados. Estos autores afirman que el aislamiento, en una forma crónica, puede generar comportamientos de tipo depresivo-ansioso en los sujetos, evidenciado en un perfil anhedónico y ansiogénico, evaluado en la prueba de consumo de sacarosa y el LCE, respectivamente. Estos

resultados son valiosos, pues en el presente estudio se empleó el protocolo utilizado en el trabajo de Cortés et al. (2005) con modificaciones propias según se requiriera para ratas machos (n=24).

Es importante mencionar que el consumo de los animales de la solución de sacarosa al 32%, en el presente estudio fue ascendente, día tras día, durante todo el experimento (primera y segunda exposición). Se encontró, además, que el día de mayor consumo fue D4 en ambas exposiciones, en valores significativamente superiores en comparación de D1, D2 y D3. Adicionalmente, el consumo de agua y solución al 0.7%, tuvo una tendencia decreciente en los animales sometidos al aislamiento social crónico. Esto anterior, concuerda con los resultados obtenidos en otros estudios que demuestran que el aumento de consumo de soluciones dulces (32%), aumenta de forma gradual (Cortés et al., 2005; Hall et al., 1997; Sammut et al., 2002) y que el agua o las soluciones de baja concentración tienden a presentar una disminución con el pasar de los días (Hall et al., 1997; Sammut et al., 2001). Sin embargo, no se encuentra una estabilización del consumo, contrario a lo encontrado por Cortés et al. (2005), en donde las ratas hembra evidenciaron un aumento en el consumo de forma gradual, hasta estabilizarse.

En concordancia, Martínez et al. (2008) encontró que las ratas macho aisladas socialmente tienden a tener una preferencia por el consumo de la solución de sacarosa de la concentración más alta (32%), inclusive cuando esta se presenta frente a soluciones de menor concentración (4%, 8% y 16%). Así mismo, la proporción de consumo de la solución de sacarosa al 32% fue superior en los animales sometidos a la privación social en comparación con aquellos que se encontraban alojados en grupo, afirmando que el aislamiento social crónico puede ser un modelo de estrés crónico moderado compatible con la modelación de la etiología de la depresión humana. Esta preferencia por la solución más dulce (incluso cuando es presentada frente a soluciones de

diferente concentración), podría demostrar la importancia de los umbrales de placer en el curso de los “comportamientos de tipo anhedónico”.

Por su parte, Páez-Ardila y Botelho (2014) quienes evaluaron el efecto del aislamiento social crónico en ratas adultos jóvenes orquidectomizados, sobre el desempeño en la prueba de consumo de solución de sacarosa, encontraron que independientemente del tratamiento (castrados o no castrados) los animales que se encontraban sometidos a la privación social presentaron un consumo mayor de la solución de sacarosa al 32%, que en aquellos que se encontraban alojados en grupo (independientemente del tratamiento). Sin embargo, estos autores, afirman que la castración no favorece la aparición de comportamiento de tipo anhedónico, ya que al comparar la preferencia por el consumo de sacarosa al 32% entre las ratas que se encontraban aisladas (tanto castradas como no castradas), se encontró que el consumo de la solución dulce fue mayor en aquellas que no habían sido orquidectomizadas. Estos resultados demuestran la importancia del factor hormonal en el curso del trastorno depresivo, aunque en diversos estudios con humanos, se ha demostrado que la disminución de los niveles de testosterona favorece la aparición de este trastorno (Ayuso-Mateos et al., 2012; Rice & Sher, 2017); adicionalmente, Rice y Sher (2017) afirman que esto también puede estar asociado a la edad de los sujetos, lo que explicaría que, en el estudio de Páez-Ardila y Botelho (2014) al ser ratas jóvenes, los niveles más elevados de testosterona, se asocian con el “comportamiento de tipo depresivo” (Rice & Sher, 2017).

Por último, en el trabajo realizado por Rodríguez et al. (2012) se utilizaron dos grupos de ratas macho: un grupo control alojado grupalmente y otro grupo que fue sometido al modelo de aislamiento social crónico, buscando evaluar los efectos de este sobre el comportamiento de tipo anhedónico y la desesperanza aprendida. Para esto, se desarrollaron dos secuencias de evaluación: en el primero se ejecutaba el nado forzado previo a la prueba de consumo de solución de sacarosa

(NF + CS), y en el segundo se utilizaban estas dos pruebas, pero de forma inversa (CS + NF). Dentro de los resultados obtenidos por Rodríguez et al. (2012) se encontró que el consumo de solución de sacarosa al 32% fue mayor en aquellos animales que se encontraban bajo el modelo de privación social que aquellos que estaban alojados en grupo. Por otro lado, se logró evidenciar que el consumo de solución dulce fue mayor en aquellos animales sometidos al esquema de evaluación que presentaba la prueba de nado forzado antes que el consumo de la solución de sacarosa, puesto que la prueba de nado forzado puede presentarse también como un estresor.

Por otro lado, se ha encontrado concordancia entre los resultados obtenidos en este estudio con los de otras investigaciones. Sammut et al. (2002) mostraron que las ratas macho, evidencian consumo aumentado en la solución de sacarosa al 32% y una disminución de la solución al 1% en ratas macho tratadas con Interferón- α , un medicamento utilizado para el tratamiento de la hepatitis C y el cáncer, que, como efecto secundario, en humanos, produce TDM. Así mismo, lograron evidenciar que el tratamiento crónico con desipramina y fluoxetina logró revertir el patrón de consumo de la solución dulce; sin embargo, no mostró efecto alguno sobre el consumo de solución al 1%. Finalmente, lograron concluir que la administración de Interferón- α induce comportamiento de tipo anhedónico. Hecho que refuerza los resultados del presente estudio, en donde los animales aislados muestran un mayor consumo en las soluciones de elevada concentración de sacarosa.

De la misma forma, desde el punto de vista neurobiológico, Muscat et al. (1991) evidenciaron que la Racloprida tiene efecto sobre la conducta de las ratas macho, generando comportamiento de tipo anhedónico, evidenciado por la preferencia por el consumo de solución de sacarosa de elevada concentración (34%), incluso cuando pueden escoger entre otras concentraciones (0.7% y 7%), resultados que concuerdan con los encontrados por Martínez et al. (2008). De esta forma, demuestran que el sistema mesolímbico dopaminérgico juega un papel

fundamental en la respuesta a estímulos recompensantes, pues la Racloprida es un fármaco antagonista de los receptores de dopamina. Lo que indica que su reducción produce déficits en el sistema de recompensa, generando comportamiento de tipo anhedónico (Sammur et al., 2002).

En concordancia con lo anterior, Brenes y Fornaguera (2009) demuestran que los animales sometidos al aislamiento social crónico, además de presentar aumento en el consumo de la solución dulce (32%) –comportamiento de tipo anhedónico, evidenciado además en el presente estudio-, evidencian que esto puede ser revertido por la administración de fluoxetina. De esta forma, sugieren que el sistema 5-HT se encuentra relacionado con la regulación del comportamiento motivado hacia un incentivo palatable, específicamente la reducción de la concentración de esta monoamina en el hipocampo.

Adicionalmente, en el aspecto neurobiológico, investigaciones recientes como la de Tingting et al. (2017) han propuesto que la exposición a estresores crónicos, incluido el aislamiento social, generan apoptosis neuronal debido a varios cambios fisiológicos en el cerebro e inducen el aumento de citoquinas inflamatorias 1β , IL-6, y TNF- α , que podrían agravar la degeneración neuronal en ratas sometidas a este y otros estresores crónicos.

De manera general, hay dos posturas antes mencionadas sobre la definición operacional del constructo de anhedonia; una, relacionada con la disminución en el consumo de soluciones de sacarosa de baja concentración (Papp et al., 2016a, 2016b; Park et al., 2016; Stepanichev et al., 2016; Sun et al., 2017; Tingting et al., 2017) que ha sido definida como una baja sensibilidad a la recompensa (Willner, 2005); y la otra, con el aumento en el consumo de soluciones de sacarosa de elevada concentración (Brenes & Fornaguera, 2008; 2009; Brenes et al., 2006; Cortés et al., 2005; Hall et al., 1997; Martínez, et al. 2008; Muscat, et al., 1991; Páez-Ardila & Botelho, 2014;

Rodríguez et al., 2012; Sammut et al., 2001; Sammut et al., 2002), la cual ha sido definida como una motivación de incentivo aumentada (Díaz et al., 2010).

Teniendo en cuenta las incongruencias encontradas en la definición operacional de anhedonia, es posible que éstas puedan ser atribuidas, no solo a las diferencias procedimentales en la prueba de consumo de sacarosa, sino también al modelo de estrés empleado para inducir comportamiento de tipo anhedónico (Brenes et al., 2006). Otra de las posibles causas de la divergencia en los resultados y la definición operacional, puede estar asociada al sexo de los animales utilizados en los estudios, debido a la susceptibilidad diferencial asociada al sexo en cuanto a las respuestas al estrés.

Diversas investigaciones, han logrado concluir que en cuanto a la motivación y el comportamiento de tipo anhedónico, existen diferencias dimórficas relacionadas con las respuestas diferenciales entre sexos (Burke et al., 2016; Liang et al. 2008). Soportando esto, Page et al. (2016) evidenciaron que en ratas hembra y macho expuestas a un modelo de derrota social, las hembras presentaron conducta de tipo anhedónica, entendida como una reducción en el consumo de soluciones de baja concentración. En oposición a esto, Burke et al. (2016) observó que al someter a animales de ambos sexos a una batería de estrés que buscaba inducir estrés (nado forzado, campo abierto, privación de comida y bebida, entre otros), fueron los machos quienes presentaron una reducción en el consumo de una solución de baja concentración, comportamiento que es interpretado operacionalmente como anhedónico.

Es así como, Liang et al. (2008) encontraron que, al someter a ratas macho y hembra a un modelo de estrés crónico moderado impredecible, las hembras en celo consumían mayor cantidad de solución de sacarosa, en comparación con los machos y las hembras que no se encontraban en este periodo. Esto sugiere que son las hembras quienes presentan mayor susceptibilidad frente a

los estresores, especialmente en relación con el momento del ciclo estral en el que se encuentren. Fortaleciendo estos resultados, Cortés et al. (2005) demostraron también, que al someter ratas hembra a aislamiento social crónico aumentaron el consumo de soluciones de elevada concentración, comportamiento definido por los autores como de tipo anhedónico.

Estos resultados concuerdan con los obtenidos en el presente estudio (realizado en machos), sin embargo, Cortés et al. (2005) encontraron que el consumo de la solución de sacarosa al 32% tuvo un comportamiento ascendente, pero se estabilizó en el tercer día de exposición; a diferencia de este hecho, en el estudio en curso, el consumo ascendió de forma progresiva sin estabilizarse. Esto podría ser explicado, como ya está visto en la literatura, por la acción de las hormonas gonadales que juegan un papel fundamental en la regulación del estado de ánimo (Martínez-Mota et al., 2012).

De esta forma, y visto desde la clínica, en los estudios realizados en seres humanos, si bien son las mujeres quienes presentan mayores índices de prevalencia de TDM (Díaz-Sotelo, 2015; OMS, 2017a, OPS, 2017) son también, quienes evidencian una recuperación más efectiva frente a los antidepresivos y los tratamientos (Khan, Brodhead, Schwartz, Kolts & Brown, 2005; Quitkin et al., 2002). Contrario a esto, se ha evidenciado que los hombres a pesar de tener índices menores de prevalencia de este trastorno (Díaz-Sotelo, 2015; OMS, 2017a, OPS, 2017) presentan una respuesta más lenta a los fármacos y terapias (Khan et al., 2005; Quitkin et al., 2002) y una incidencia mayor en ideación suicida y conducta suicida, especialmente cuando la testosterona está en niveles bajos, en población adulto mayor (Ayuso-Mateos et al., 2012; Rice & Sher, 2017) y con índices elevados en adolescentes y adultos jóvenes (Rice & Sher, 2017).

De acuerdo a la marcada comorbilidad existente entre la depresión y la ansiedad (Gawali et al., 2017; Ma et al., 2016; Masana, 2016; Nelemans et al., 2017; Pinel, 2007; Samaniego &

Buenahora, 2016; Steudte-Schmiedgen et al., 2017; Rosemberg & Chiriboga, 2016) se planteó, el segundo objetivo del presente estudio, que buscaba evaluar el efecto del aislamiento social crónico sobre la exploración del LCE.

Los resultados obtenidos muestran que los animales aislados tienen menor frecuencia (EBA) y porcentaje de entradas a los brazos abiertos (%EBA) en comparación con los animales que se encontraban alojados en grupo. De la misma forma, las ratas aisladas presentan mayor porcentaje de entradas a los brazos cerrados (%EBC) que las ratas agrupadas. Adicionalmente, se observó una tendencia en la que los sujetos sometidos al aislamiento social crónico presentan menor tiempo de permanencia (TBA) y porcentaje de tiempo de permanencia en los brazos abiertos (%TBA), a pesar de que estos datos no son estadísticamente significativos. Estos comportamientos, han sido definidos operacionalmente como comportamiento de tipo ansioso (Bavley et al., 2017; Biala et al., 2017; Casarrubea et al., 2016; Papp et al., 2016a, 2016b; Pellow et al., 1985; Shetty & Sadananda, 2017; Sun et al., 2017; Yang et al., 2016).

De acuerdo con los resultados obtenidos en el presente estudio, Kumari et al. (2016) encontró que el aislamiento social crónico en hembras produce comportamiento de tipo ansioso, evidenciado por el aumento en el tiempo de permanencia en los brazos cerrados (TBC), y una disminución en TBA por parte de los animales expuestos a este modelo, en comparación con los animales alojados en grupo. Adicionalmente, EBA y la distancia recorrida en los BA, disminuyó significativamente por el aislamiento social crónico. Estos resultados, comparten la definición operacional de ansiedad manejada por el presente estudio, y concluye, por su parte, que, para la modelación de la ansiedad, uno de los mejores estresores, es el aislamiento social crónico.

En concordancia con esto, Shetty y Sadananda (2017) afirmaron que el aislamiento después del destete, indujo una disminución en TBA y EBA; en ese orden, también se evidenció que, en

ratas macho en el periodo de adolescencia temprana y tardía, se ve un aumento en TBC y EBC. Los resultados son entendidos, por los autores, como comportamiento de tipo ansioso, y afirman que los estadios hormonales influyen en gran medida en la cronicidad de este tipo de comportamiento inducido por la privación social.

Por su parte, el índice de actividad locomotora fue tomado como el número de entradas a los brazos cerrados (EBC) más EBA (EBA+EBC), y el número de cruzamientos en el LCE. Los resultados del estudio en curso, evidenciaron, con respecto a estos dos factores, que los animales aislados presentan menor actividad locomotora que los agrupados.

En la literatura, se ha demostrado que además de las diferencias en las entradas y el tiempo de permanencia en los brazos del LCE, el comportamiento de tipo ansioso también es posible medirlo por la actividad locomotora expresada en esta y otras pruebas comportamentales. Kumari et al. (2016) demostraron que el aislamiento social crónico en hembras generó comportamiento de tipo ansioso, evidenciado por el aumento de TBC, disminución de EBA y TBA, pero, además, por la disminución de la distancia recorrida en los BA y el número de cruzamientos en el LCE, es decir, por la disminución de la actividad locomotora de los animales. Además, se encuentra que la expresión de BDNF en la corteza cerebral, aumenta en los animales aislados. Estos autores, discuten sus resultados a la luz de las diferencias atribuibles al sexo de los animales, pues sugieren que, aunque en hembras existe mayor presencia de comportamientos de tipo ansioso, son los machos quienes, al someterse a estresores crónicos, como el aislamiento social, aumentan y mantienen este tipo de comportamientos, que además no son revertidos por la resocialización.

Igualmente, Shetty & Sadananda (2017) encontraron que, en ratas macho adolescentes, la actividad locomotora se encuentra afectada por la exposición temprana al aislamiento social crónico. Esto se evidencia, además de otras medidas, por la disminución de la actividad locomotora

y la distancia recorrida en el LCE, lo que demuestra la reactividad al estrés. Lo anterior, en concordancia con los resultados obtenidos en el presente estudio, refuerzan el supuesto de que el dimorfismo sexual asociado al comportamiento de tipo ansioso se ve evidenciado en gran medida por las diferencias de la expresión genética-cromosómica, el desarrollo cerebral, los sistemas de respuesta al estrés, la edad, las diferencias en la percepción, los cambios hormonales (Kumari et al., 2016) y aumento en 5-HT hipocampal (File et al., 1992).

Aunque estos resultados se han generalizado, estudios como el de Hong et al. (2012) han demostrado que existen diferencias marcadas en cuanto a las respuestas de tipo ansioso dependientes del sexo, y más específicamente, Weintraub et al. (2010) han demostrado que, en cuanto al tiempo de permanencia, las hembras exhiben porcentajes más altos en los brazos abiertos que en los cerrados en comparación con los machos, lo que demuestra que a pesar de ser sometidos al mismo estresor, los machos presentan mayores niveles de ansiedad que las hembras. En concordancia con esto, Sullivan et al. (2009) demostraron que las ratas hembra tienen una mayor exploración en los brazos abiertos, significativamente diferente con respecto a los machos, aunque en este caso, no existen diferencias en la actividad general reflejada en las entradas de los brazos cerrados.

Por su parte, Diaz et al. (2013) realizaron una sobreexposición a Bisphenol-A (BPA) y encontraron que este aumenta los niveles de ansiedad en ambos sexos, pero que son más elevados en machos que en hembras. Así mismo, Liang et al. (2008) encontraron que la disminución en los comportamientos de tipo ansioso en las hembras en el LCE, está ampliamente relacionado con los ciclos estrales, ya que las hormonas de las hembras pueden tener efectos ansiolíticos dependientes del momento del ciclo.

Si bien es claro que la privación social genera comportamiento de tipo ansioso, en diversos test comportamentales, Martínez et al. (2008) no encontraron que la exposición crónica a este modelo generara disminución de EBA o TBA en ratas macho cuando fueron sometidos al LCE. Estos autores, atribuyen sus resultados al proceso metodológico empleado en el experimento, pues luego de 4 días consecutivos de consumo (1 hora diaria), inmediatamente después del último día, las ratas fueron evaluadas en el LCE. Lo que sugiere un efecto ansiolítico de la sacarosa.

En contraposición a esto, Cortés et al. (2005) emplearon 24 ratas hembra, entre 192 y 242 gr, que fueron sometidas a un esquema de 21 días de aislamiento social crónico y, luego de esto, a dos exposiciones a la prueba de consumo de sacarosa, con descansos de 4 días entre sí. Posteriormente, fueron expuestas al LCE, 3 días después de la última prueba de consumo. Los resultados de esta investigación arrojaron que las hembras sometidas a este modelo, evidenciaron un perfil ansiogénico en el LCE; suceso que concuerda con los resultados obtenidos en el presente estudio, donde los machos sometidos al modelo de privación social, evidenciaron, de la misma forma, un perfil ansiogénico en LCE en las ratas macho sometidas crónicamente al aislamiento social.

El último de los objetivos propuestos en el trabajo en curso pretendía determinar el efecto de la resocialización frente la preferencia por el consumo de la solución de sacarosa. Los resultados obtenidos, evidenciaron que los dos grupos (REAIS [Animales agrupados que pasaron a estar aislados] y REGRUP [Animales aislados que pasaron a estar agrupados]), consumen más de la solución de sacarosa más concentrada (32%) en comparación con la de menor concentración (0,7%). Sin embargo, fue el grupo REGRUP quienes presentaron una preferencia mayor por esta solución, es decir, que el comportamiento de tipo anhedónico producido por la exposición crónica al aislamiento social no fue revertido por 72 horas de resocialización.

Diversos estudios han demostrado que la resocialización, puede revertir algunos de los efectos producidos por la exposición al modelo de aislamiento social crónico (Gentsch et al., 1987; Liu et al., 2011; Tulogdi et al., 2014), sin embargo, otros estudios evidencian que esto no es posible (Tulogdi et al., 2014; Whitaker et al., 2013).

En cuanto a aquellos trabajos que afirman que la resocialización puede revertir algunos de los efectos producidos por el aislamiento social crónico, se encuentra el de Gentsch et al. (1987) quienes aseguran que la resocialización puede revertir la reactividad locomotora y los procesos de sensibilidad al dolor producidos por la privación social. En concordancia con este estudio, Liu et al. (2011) emplearon un modelo de aislamiento-resocialización, en donde el aislamiento se llevó a cabo durante toda la vida después del destete, y la resocialización, constaba de dos semanas de aislamiento post-destete y el resto de la vida en alojamiento grupal; además contaban con un grupo control, alojado socialmente post-destete. Estos autores afirman que la actividad locomotora de los animales sometidos al aislamiento social crónico es mayor a la de los animales sometidos a la resocialización luego de las dos semanas de aislamiento post-destete o los mantenidos grupalmente. Es decir, los animales que fueron expuestos a la resocialización, no presentaron actividad locomotora aumentada.

Por su parte, en el estudio de Tulogdi et al. (2014), la resocialización en la edad adulta, fue capaz de suprimir aquellas deficiencias producidas por la privación social después del destete, en el comportamiento pro-social. Sin embargo, en este mismo estudio se pudo evidenciar que la agresividad producida por el aislamiento social después del destete no fue revertida por la exposición a la resocialización.

Estos resultados concuerdan con la literatura, que afirma que la resocialización es incapaz de revertir los efectos aversivos ocasionados por el modelo de aislamiento crónico (Chang et al.,

2014; Einon & Morgan, 1977; Nunes et al. 2005; Pascual et al., 2006; Tulogdi et al., 2014; Whitaker et al., 2013).

Aportando a esto, Nunes et al. (2005) encontraron que el aislamiento social crónico en ratas adultas, produce una serie de anomalías que la resocialización no es capaz de revertir, entre esas se encuentran déficits sensoriomotores, dificultades en la inhibición del prepulso y en las respuestas al miedo y la ansiedad. Por su parte, Chang et al. (2014) afirma que las dificultades sensoriomotoras y los déficits en los ciclos circadianos producidos por la privación social, no pueden ser eliminados o mejorados por la resocialización en ratas macho. En concordancia con esto, Whitaker et al. (2013) encontraron que el aislamiento a largo plazo después del destete en ratas macho, produce una serie de anomalías en el comportamiento, en donde se incluye la agresividad y la ansiedad aguda y que estas características no pueden ser revertidas por la resocialización.

Adicionalmente, Einon y Morgan (1977) comprobaron que los efectos de la exposición de forma aguda a la privación social pueden ser revertidos por la resocialización; pero que cuando esta exposición se da de forma crónica, ni los efectos comportamentales ni los neuronales pueden ser revertidos. Soportando lo anterior, Pascual et al. (2006) afirma que aquellas anomalías neuronales producidas por el aislamiento social crónico son irreversibles a pesar de la resocialización.

La diferencia ya mencionada en los resultados de los diversos estudios, podría explicarse por el componente metodológico, en donde se incluyen aspectos como el sexo y la cepa de los animales, la duración del aislamiento y la edad en la que este se aplique, las condiciones físicas del alojamiento y el número de ratas que se agrupen para la resocialización (Cilia et al., 2001; Einon & Morgan, 1977; Hellemans et al., 2004; Wolffgram, 1990).

En el presente estudio, las alteraciones en el “comportamiento de tipo anhedónico”, evidenciado en el aumento en el consumo de la solución de sacarosa al 32% producido por el aislamiento social crónico, no pudieron ser revertidos por la resocialización, pues fueron los animales que originalmente estaban aislados (REGRUP) los que mantuvieron el consumo aumentado de la solución más dulce. Estos resultados se ven soportados por diversos estudios, en donde la resocialización, no pudo revertir el efecto de la privación social crónica (Chang et al., 2014; Einon & Morgan, 1977; Nunes et al. 2005; Pascual et al., 2006; Tulogdi et al., 2014; Whitaker et al., 2013).

Adicionalmente, estos hallazgos pueden ser explicados de la misma forma en la que Einon y Morgan (1977) afirman que, para que la resocialización sea efectiva, es necesario someter a los animales a este esquema, por el doble de tiempo de la exposición al aislamiento social crónico; es decir, que, en el presente estudio, al someter a los animales a 21 días de aislamiento y luego de las pruebas comportamentales, a 72 horas de resocialización, se debieron exponer al doble de tiempo (incluyendo el periodo experimental) de resocialización, para posiblemente revertir los efectos ocasionados por este modelo.

Por otra parte, diversos estudios, afirman que la edad en la que se realice el aislamiento, está asociada con la eficacia de la resocialización, pues cuando las ratas son sometidas a la privación social después del destete o durante la adolescencia, los efectos conductuales producidos por esta no son reversibles por la resocialización (Einon & Morgan, 1977; Fone & Porkess, 2008; Lukkes et al., 2009). Pero cuando esta exposición se da durante la edad adulta, la resocialización puede revertir gran parte de las anomalías producidas (Cilia et al, 2001; Wolffgram, 1990). Teniendo en cuenta lo anterior, y que los animales, al momento del aislamiento tenían 6 semanas

de edad, es decir, se encontraban en la adolescencia, es posible afirmar que estos resultados podrían ser explicados por este factor.

Considerando la importancia de contar con medidas objetivas de emocionalidad en la rata, en el presente estudio se utilizó el peso total de las glándulas adrenales en función del peso de cada animal (24 después de la última prueba de consumo) como un indicador fisiológico de la respuesta de estrés. Es decir, en este estudio, los animales que originalmente fueron aislados durante 21 días presentaron glándulas adrenales más pesadas que las de los animales originalmente agrupados. Nuevamente, y de manera coherente con el patrón de obtenido luego de 72 horas de resocialización, se encontró que esta no revirtió el efecto del aislamiento social sobre la respuesta fisiológica de estrés.

Los resultados encontrados en el presente estudio, concuerdan con lo que se ve reflejado en diferentes artículos en donde se afirma que la exposición crónica al estrés, puede producir un aumento en el peso de las glándulas adrenales (Brain & Nowell, 1971; Grippo et al., 2003; Rygula et al., 2005). Entre estos estresores, se encuentra el aislamiento social crónico. En el estudio de Grippo et al. (2003) encontraron que, al someter ratas al modelo de estrés crónico moderado durante 4 semanas, fueron los animales del grupo experimental, quienes tuvieron las glándulas adrenales más pesadas, en comparación con el grupo control. En concordancia con esto, Rygula et al. (2005) pudieron identificar que al someter a ratas Wistar macho a un modelo de derrota social, y realizar la extracción de las glándulas adrenales acabado el periodo experimental, fue el grupo expuesto al modelo de estrés, quienes presentaron las glándulas adrenales más pesada que el grupo control. Así mismo, en el estudio de Brain y Nowell (1971) encontraron que las ratas hembra sometidas al modelo de privación social, aumentan el tamaño de estas glándulas.

Estos resultados pueden soportarse con estudios que afirman que diferentes órganos tienden a aumentar su tamaño cuando los sujetos son expuestos a condiciones crónicas de estrés (Albaine, 1986; Selye, 1974), específicamente las glándulas adrenales (Robin, Phillips, McCracken & Sadow, 1996; Selye, 1974). Esto muestra que fisiológicamente, la activación del eje HHA, produce una hiperfunción de las glándulas adrenales (Carnevali et al., 2012, Díaz et al., 2010; Robin et al., 1986; Rygula et al., 2005).

En el estudio de Donner, Montoya, Lukkes y Lowry (2011) pudieron identificar como el aumento en los niveles de corticosterona pueden causar un aumento en los comportamientos de tipo depresivo y ansioso, además de atrofia en la glándula adrenal, lo que pudo evidenciarse en el peso elevado de esta. Este estudio respalda que la desregulación en el eje HHA (Pariante & Lightman, 2008; Walker, Mittal & Tessner, 2008) es una característica común en diferentes trastornos psiquiátricos, que están relacionados con el estrés, entre esos la ansiedad y la depresión (Belda, 2015; Cedillo et al., 2016; Cipriano et al., 2016; Gawali et al., 2017; Masana, 2016; Sangenstedt et al., 2017; Steudte-Schmiedgen et al., 2017).

Conclusión general

De manera general, en el presente estudio se demostró que la exposición al aislamiento social crónico produce comportamiento de tipo anhedónico y un perfil ansiogénico en ratas macho adolescentes, evidenciados en la prueba de consumo de sacarosa y el Laberinto en Cruz Elevado, respectivamente y en la respuesta fisiológica de estrés. Así mismo, se demostró que la resocialización no revierte el comportamiento de tipo anhedónico, ni la respuesta fisiológica de estrés.

Recomendaciones

De acuerdo a los resultados obtenidos en el presente estudio se recomienda, para futuras investigaciones, realizar un estudio comparativo entre ratas macho y hembra con el fin de indagar sobre la diferencia del efecto del aislamiento social crónico sobre los perfiles anhedónico y ansioso, además de la respuesta fisiológica de estrés asociados al sexo. Adicionalmente, se recomienda evaluar si la resocialización, en un mayor periodo de tiempo al del aislamiento, es capaz de revertir los efectos comportamentales y fisiológicos producidos por la privación social.

Bibliografía

- Abdel, W. Y. & Hassan, S. (2017). Prevalence and associated factors of stress, anxiety and depression among medical Fayoum University students. *Alexandria Journal of Medicine*, 53(1), 77-84. doi: 10.1016/j.ajme.2016.01.005
- Abramson, L. Y. & Seligman, M. E. P. (1977). Modeling psychopathology in the laboratory: history and rationale. En Maser, J. D. & Seligman, M. E. P. (Eds.), *Psychopathology: Experimental models* (pp. 1-26). San Francisco, United States: Freeman.
- Adams, G. C., Balbuena, L., Meng, X. & Asmundson, G. J. G. (2016). When social anxiety and depression go together: a population study of comorbidity and associated consequences. *Journal of Affective Disorders*, 206, 48-54. doi: 10.1016/j.jad.2016.07.031
- Adzic, M., Djordjevic, J., Djordjevic, A., Niciforovic, A., Demonacos, C., Radojic, M. & Krstic-Demonacos, M. (2009). Acute or chronic stress induce cell compartment-specific phosphorylation of glucocorticoid receptor and alter its transcriptional activity in Wistar rat brain. *Journal of Endocrinology*, 202, 87-97. doi: 10.1677/JOE-08-0509
- Ago, Y., Hasebe, S., Hiramatsu, N., Hashimoto, H., Takuma, K. & Matsuda, T. (2017). Psychopharmacology of combined activation of the serotonin_{1A} and σ_1 receptors. *European Journal of Pharmacology*, 809, 172-177. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.05.035
- Albaine, J. (1986). Efecto del hacinamiento y del condicionamiento aversivo sobre el peso de las glándulas de secreción interna en ratas macho. *Ciencia y Sociedad*. 11 (2), 143-149.

- Álvarez, D. & Figueroa, J. (2015). Anhedonia. Efecto del estrés sobre la conducta alimentaria y su posible implicancia en perros domésticos. *Avances en Ciencias Veterinarias*, 30(1-2), 38-53. doi: 10.5354/0719-5273.2015.39191
- Alvarez, D. (2015). *Anhedonia en perros: efecto del estrés sobre la preferencia frente a sacarosa*. Trabajo de grado no publicado, Universidad de Chile, Santiago, Chile. Recuperada de: <http://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/136219/Anhedonia-en-perros-%20efecto-de-%20estr%C3%A9s-sobre-la-preferencia-frente-a-sacarosa.pdf?sequence=1>
- American Psychiatric Association APA. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. Washington, United States: Author.
- An, D., Chen, W., Yu, D., Wang, S., Yu, W., ... Yin, S. M. (2017). Effects of social isolation, re-socialization and age on cognitive and aggressive behaviors of Kunming mice and BALB/c mice. *Animal Science Journal*, 88, 798–806. doi: 10.1111/asj.12688.
- Anderson, N. (1998). Levels of analysis in health science: A framework for integrating sociobehavioral and biomedical research. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 840, 563-576.
- Andreasen, N. (1982). Negative symptoms in schizophrenia: definition and reliability. *Archives of General Psychiatry*, 39(7), 784-788.
- Andreatini, R. & Bacellar, L. (2000). Animal models: Trait or state measure? The test-retest reliability of the elevated plus-maze and behavioral despair. *Progress in Neuro-Psichopharmacology and Biological Psychiatry*, 24(4), 549-560. doi: 10.1016/S0278-5846(00)00092-0

- Angelucci, L. (2000). The glucocorticoid hormone: from pedestal to dust and back. *European journal of Pharmacology*, 3, 139-147. doi: 10.1016/S0014-2999(00)00547-1
- Anthony, T. E., Dee, N., Bernard, A., Lerchner, W., Heintz, N. & Anderson, D. J. (2014). Control of stress-induced persistent anxiety by an extra-amygdala septohypothalamic circuit. *Cell*, 156(3), 522-536. doi: 10.1016/j.cell.2013.12.040
- Asociación Americana de Psicología APsA. (2010a). *El estrés un problema de salud serio en los Estados Unidos*. Recuperado de: <http://www.apa.org/centrodeapoyo/estres-problema.aspx>.
- Asociación Americana de Psicología APsA. (2010b). *Los distintos tipos de estrés*. Recuperado de: <http://www.apa.org/centrodeapoyo/tipos.aspx>
- Asociación Americana de Psicología APsA. (2013). *Comprendiendo el estrés crónico*. Recuperado de: <http://www.apa.org/centrodeapoyo/estres-cronico.aspx>
- Ayuso-Mateos, J. L., Baca-García, E., Bobes, J., Giner, J., Giner, L., Pérez, V.,... Grupo RECOMS. (2012). Recomendaciones preventivas y manejo del comportamiento suicida en España. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 5(1), 8-23. doi: 10.1016/j.rpsm.2012.01.001
- Bahar, R., Zhou, P., Liu, Y., Huang, Y., Phillips, A., Lee, T. K.,...Kalia, S. (2017). The prevalence of anxiety and depression in patients with or without hyperhidrosis (HH). *Journal of the American Academy of Dermatology*, 75(6), 1126-1133. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.001
- Bangasser, D. A. & Wicks, B. (2016). Sex-specific mechanisms for responding to stress. *Journal of Neuroscience Research*. 95, 75-82. doi: 10.1002/jnr.23812

- Barret-Connor, E., Von Mühlen, D. G. & Kritz-Silverstein, D. (1999). Bioavailable testosterone and depressed mood in older men: the Rancho Bernardo Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84(2), 573-577. doi: 10.1210/jcem.84.2.5495
- Baum, A. (1990). Stress, intrusive imagery, and chronic distress. *Health Psychology*, 9(6), 653-675.
- Bavley, C. C., Fischer, D. K., Rizzo, B. K. & Rajadhyaksha, A. M. (2017). Cav1.2 channels mediate persistent chronic stress-induced behavioral deficits that are associated with prefrontal cortex activation of the p25/Cdk5-glucocorticoid receptor pathway. *Neurobiology of Stress*, 7, 27-37. doi: 10.1016/j.ynstr.2017.02.004
- Becerra, D. (2003). Efecto de la privación social en la agresión y la ansiedad de ratas machos wistar. *Acta Colombiana de Psicología*, 9, 39-49.
- Bekhbat, M. & Neigh, G. N. (2017). Sex differences in the neur-immune consequences of stress: Focus on depression and anxiety. *Brain, Behavior, and Immunity, In press*, 1-12. doi: 10.1016/j.bbi.2017.02.006
- Belda, X. (2015). *Sensibilización de la respuesta emocional y neuroendocrina al estrés: Contribución de las características de los estímulos estresantes y mecanismos implicados* (tesis doctoral). Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona. Recuperado de: <http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/384230/xbp1de1.pdf?sequence=1>
- Benoit, J., Rakic, P. & Frick, K. (2015). Prenatal stress induces spatial memory deficits and epigenetic changes in the hippocampus indicative of heterochromatin formation and

- reduced gene expression. *Behavioural Brain Research*, 281, 1-8. doi: 10.1016/j.bbr.2014.12.001
- Bessa, J. M., Ferreira, D., Melo, I., Marques, F., Cerqueira, J. J., Palha, J. A.,...Sousa, N. (2009). The mood-improving actions of antidepressants do not depend on neurogenesis but are associated with neuronal remodeling. *Molecular Psychiatry*, 14(8), 764-773. doi: 10.1038/mp.2008.119
- Bhattacharya, S. K., Shankar, K., M. & Acharya, S. B. (1991). Anxiogenic activity of isatin, a putative biological factor, in rodents. *Journal of Psychopharmacology*, 5(3), 202-2016. doi: 10.1177/026988119100500304
- Biala, G., Pekala, K., Boguszevska-Czubarra, A., Michalak, A., Kruk-Slomka, M. & Budzyska, B. (2017). Behavioral and biochemical interaction between nicotine and chronic unpredictable mild stress in mice. *Molecular Neurobiology*, 54(2), 904-921. doi: 10.1007/s12035-016-9701-0
- Binghman, B., Sheela, C., Frezer, A., Strong, R. & Morilak, D. (2013). Exogenous prenatal corticosterone exposure mimics the effects of prenatal stress on adult brain stress response systems and fear extinction behavior. *Psychoneuroendocrinology*, 38(11), 2746-2757. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.07.003
- Blanc, G., Herve, D., Simon, H., Lisoprawski, A., Glowinski, J. & Tassin, J. P. (1980). Response to stress of mesocortico-frontal dopaminergic neurones in rats after long-term isolation. *Nature*, 284, 265-267. doi: 10.1038/284265a0

- Boeschoten, R. E., Braamse, A. M. J., Beekman, A. T. F., Cuijpers, P., van Oppen, P., Dekker, J. & Uitdehaag, B. M. J. (2017). Prevalence of depression and anxiety in Multiple Sclerosis: A systematic Review and meta-analysis. *Journal of the Neurological Sciences*, 372, 331-341. doi: 10.1016/j.jns.2016.11.067
- Bondi, C. O., Jett, J. D. & Morilak, D. A. (2010). Beneficial effects of desipramine on cognitive function of chronically stressed rats are mediated by α 1-adrenergic receptors in medial prefrontal cortex. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 34, 913-923. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.04.016
- Booij, L., Van der Does, A. J., Haffmans, P. M., Riedel, W. J. Fekkes, D. & Blom M. J. (2005). The effects of high-dose and low-dose tryptophan depletion on mood and cognitive functions of remitted depressed patients. *Psychopharmacology*, 19(3), 267-275. doi: 10.1177/0269881105051538
- Botelho, S. & Conde, C. (2001). Modelos animales para el estudio de ansiedad y depresión. *Revista de Salud UIS*, 33, 260-271.
- Botelho, S. & Conde, C. (2003). Modelos animales de estrés post-traumático. *Revista de Salud UIS*, 35, 97-107.
- Brain, P. F., & Nowell, N. W. (1971). Isolation versus grouping effects on adrenal and gonadal function in albino mice II. The female. *General and Comparative Endocrinology*, 16(1), 155-159. doi: 10.1016/0016-6480(71)90218-8
- Brandão, M. (2001). *Psicofisiologia: As bases fisiológicas do comportamento*. São Paulo, Brasil: Athemeu.

- Brenes, J. C. & Fornaguera, J. (2008). Effects of environmental enrichment and social isolation on sucrose consumption and preference: Associations with depressive-like behavior and ventral striatum dopamine. *Neuroscience Letters*, 436(2), 278-282. doi: 10.1016/j.neulet.2008.03.045
- Brenes, J. C. & Fornaguera, J. (2009). The effect of chronic fluoxetine on social isolation-induced changes on sucrose consumption, immobility behaviour, and on serotonin and dopamine function in hippocampus and ventral striatum. *Behavioural Brain Research*, 198(1), 199-205. doi: 10.1016/j.bbr.2008.10.036
- Brenes, J. C., Rodríguez, O. & Fornaguera, J. (2006). Factor analysis of forced swimming test, sucrose preference test and open field test on enriched, social and isolated reared rats. *Behavioural Brain Research*, 169(1), 57-65. doi: 10.1016/j.bbr.2005.12.001
- Brummelte, S. & Galea, L. A. M. (2016). Postpartum depression: Etiology, treatment and consequences for maternal care. *Hormones and Behaviour*, 77, 153-166. doi: 10.1016/j.yhbeh.2015.08.008
- Burke, N. N., Coppinger, J., Deaver, D. R., Roche, M., Finn, D. P. & Kelly, J. (2016). Sex differences and similarities in depressive- and anxiety-like behaviour in the Wistar-Kyoto rat. *Physiology & Behavior*, 167, 28-34. doi: 10.1016/j.physbeh.2016.08.031
- Cantora, R. & López, M. (2005). Condicionamiento, emoción y motivación. Aprendizaje de incentivo y regulación emocional de la conducta. *Revista Electrónica de Motivación y Emoción*, 8, (20-21), 1-38.

- Cardenás-Villalvazo, A., López-Espinoza, A., Martínez, A., Franco, K., Díaz, F., Aguilera, V. & Valdez, E. (2010). Consumo de alimento, crecimiento y ansiedad, tras estrés por hacinamiento o aislamiento en ratas. *Revista Mexicana de Análisis de la Conducta*, 36(2), 129-142. doi: 10.5514/rmac.v36.i2.18487
- Cardona, D., Medina-Pérez, O. A. & Cardona, D. V. (2016). Caracterización del suicidio en Colombia, 2000-2010. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 45(3), 170-177. doi: 10.1016/j.rcp.2015.10.002
- Carlson, N. R. (2006). *Fisiología de la conducta*. Madrid, España: Pearson Addison Wesley.
- Carnevali, L., Mastorci, F., Graiani, G., Razzoli, M., Trombini, M., Pico-Alfonso, M. A., ...Sgoifo, A. (2012). Social defeat and isolation induce clear signs of a depression-like state, but modest cardiac alterations in wild-type rats. *Physiology & Behavior*, 106(2), 142–50. doi: 10.1016/j.physbeh.2012.01.022
- Carobrez A. P. & Bertoglio, L. J. (2005). Ethological temporal analyses of anxiety-like behavior: the elevated plus-maze model 20 years on. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 29, 1193-1205. doi: 10.1016/j.neubiorev.2005.04.017
- Casarrubea, M., Faulisi, F., Caternicchia, F., Santangelo, A., Di Giovanni, G., Benigno, A.,...Crescimanno, G. (2016). Temporal patterns of rat behaviour in the central platform of the elevated plus maze. Comparative analysis between male subjects of strains with different basal levels of emotionality. *Journal of Neuroscience Methods*, 268, 155-162. doi: 10.1016/j.jneumeth.2015.07.024
- Cedillo, B., López, J. S., Pérez, A., Espíndola, P., Ramos, A. & Álvarez, O. (2016). Ansiedad en los estudiantes de la facultad de estudios superiores Iztacala. *Revista Electrónica de*

Psicología Iztacala, 19(2). Recuperado de:
<http://www.iztacala.unam.mx/carreras/psicologia/psiclin/vol19num2/Vol19No2Art2.pdf>

- Celis, J., Bustamante, M., Cabrera, D., Cabrera, M., Alarcón, W. & Monge, E. (2001). Ansiedad y estrés académico en estudiantes de medicina humana del primer y sexto año. *Anales de la Facultad de Medicina*, 62(1), 25-30.
- Chang, H., Liu, Y., Tung, C., Chang, C., Tzeng, N. & Huang, S. (2014). Effects of REM sleep deprivation on sensorimotor gating and startle habituation in rats: Role of social isolation in early development, *Neuroscience Letters*, 575, 63-67. doi: 10.1016/j.neulet.2014.05.032
- Chapman, L. J., Chapman, J. P. & Raulin, M. L. (1976). Scales for physical and social anhedonia. *Journal of Abnormal Psychology*, 85(4), 374-382. doi: 10.1037/0021-843X.85.4.374
- Charney, D. S. (1998). Monoamine dysfunction and the pathophysiology and treatment of depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 14, 11-14. doi: 10.5772/21140
- Chen, W., An, D., Xu, H., Cheng, X., Wang, S., Yu, W., ... Yin, S. (2016). Effects of social isolation and re-socialization on cognition and ADAR1 (p110) expression in mice. *PeerJ*, 4. Recuperado de: <https://peerj.com/articles/2306/>
- Cilia, J., Reavill, C., Hagan, J. J. & Jones, D. N. (2001). Long-term evaluation of isolation-rearing induced prepulse inhibition deficits in rats. *Psychopharmacology*, 156, 327-337. doi: 10.1007/s00213-004-2139-5
- Cipriano, A. C., Santos, K. & Nunes-de-Souza, R. L. (2016). CRF receptor type 1 (but not type 2) located within the amygdala plays a role in the modulation of anxiety in mice exposed to

- the elevated plus maze. *Hormones and Behavior*, 81, 59-67. doi: 10.1016/j.yhbeh.2016.03.002
- Cols-Sagarra, C., López-Simarro, F., Alonso-Fernández, M., Mancera-Romero, J., Pérez-Unanua, M. P., Mediavilla-Bravo, J. J... Miravet-Jiménez, S. (2016). Prevalence of depression in patients with type 2 diabetes attended in primary care in Spain. *Primary care diabetes*, 10, 369-375. doi: 10.1016/j.pcd.2016.02.003
- Comín, E., De la Fuente, I., & Gracia, A. (2003). El estrés y el riesgo para la salud. *Departamento de prevención*. Recuperado de: <http://www.uma.es/publicadores/prevencion/wwwuma/estres.pdf>.
- Conde, C. (2000). Etograma [Libro de Excel]. Bucaramanga: Universidad Industrial de Santander.
- Congreso de Colombia. (27 de diciembre de 1989). Artículo 23 [Capítulo VI]. *Estatuto Nacional de Protección de Animales* [Ley 84 de 1989]. DO: 39.120
- Córdova-Palomera, A., Fatjó-Vilas, M., Palma-Gudiel, H., Blasco-Fontecilla, H., Kebir, O. & Fañanás, L. (2015). Further evidence of *DEPDC7* DNA hypomethylation in depression: A study in adult twins. *European Psychiatry*, 30(6), 715-718. doi: 10.1016/j.eurpsy.2015.04.001
- Cortés, M., Conde, C. & Botelho, S. (2005). *Evaluación de los efectos del alojamiento individual sobre las manifestaciones comportamentales de "tipo depresivo" de ratas*. Trabajo de grado no publicado, Universidad Pontificia Bolivariana, Bucaramanga, Colombia.
- Craig, M. (Ed.). (2011). Women and depression. *Harvard Mental Health Letter*, 27(11), 1-3.

- Croom, K. & Plosker, G. (2003). Escitalopram: a pharmacoeconomic review of its use in depression. *Pharmacoeconomics*, 21(16), 1185-1209. doi: 10.2165/00019053-200321160-00004
- Cruzblanca, H., Lupercio, P., Collas, J. & Castro, E. (2016). Neurobiología de la depresión mayor y de su tratamiento farmacológico. *Salud Mental*, 39(1), 47-58.
- D'Aquila, P. S., Brain, P. & Willner, P. (1994). Effects of chronic mild stress on performance in behavioural tests relevant to anxiety and depression. *Psychology & Behaviour*, 56(5), 861-867. doi: 10.1016/0031-9384(94)90316-6
- Davis, M., Rainnie, D. & Cassell, M. (1994). Neurotransmission in the rat amygdala related to fear and anxiety. *Trends in Neurosciences*, 17(5), 208-214. doi: 10.1016/0166-2236(94)90106-6
- de Araújo, O. A., Pacheco, C., Soares, G. P., Herculano, A. M., Galvão, N. L. & Cordeiro, M. B. (2017). Effect of chronic stress during adolescence in prefrontal cortex structure and function. *Behavioural Brain Research*, 326, 44-51. doi: 10.1016/j.bbr.2017.02.033
- Der-Avakian, A. & Markou, A. (2012). The neurobiology of anhedonia and other reward-related deficits. *Trends in Neurosciences*, 35(1), 68-77. doi: 10.1016/j.tins.2011.11.005
- Díaz, A., León, P., Conde, C. & Botelho, S. (2010). *Evaluación del efecto de la administración aguda de Bromocriptina sobre el consumo de sacarosa en ratas sometidas a aislamiento social*. Trabajo de grado no publicado, Universidad Pontificia Bolivariana, Bucaramanga, Colombia.

- Diaz, S., Villafane, J. J., Juliano, N. & Bowman, R. E. (2013). Adolescent exposure to Bisphenol-A increases anxiety and sucrose preference but impairs spatial memory in rats independent of sex. *Brain Research*, 1529, 56-65. doi: 10.1016/j.brainres.2013.07.018
- Díaz-Sotelo, O.D. (2015). Prevalencia de los diagnósticos de salud mental en Colombia: Análisis de los registros del Sistema Integral de Información de la Protección Social-SISPRO. *Cuadernos Hispanoamericanos de Psicología*, 14(2), 65-74.
- Donner, N.C., Montoya, C. D., Lukkes, J. L. & Lowry, C.A. (2012). Chronic non-invasive corticosterone administration abolishes the diurnal pattern of tph2 expression. *Psychoneuroendocrinology*, 37(5), 645-661. doi: 10.1016/j.psyneuen.2011.08.008
- Du Jardin, K. G., Liebenberg, N., Müller, H. K., Elfving, B., Sanchez, C. & Wegener, G. (2016). Differential interaction with the serotonin system by s-ketamine, vortioxetine, and fluoxetine in a genetic rat model of depression. *Psychopharmacology*, 233(14), 2813-2825. doi: 10.1007/s00213-016-4327-5
- Dubini, A., Bosc, M. & Polin, V. (1997). Do noradrenaline and serotonin differentially affect social motivation and behaviour? *European Psychopharmacology*, 1, 49-55. doi: 10.1016/S0924-977X(97)00419-7
- Dunkley, D. M., Lewkowski, M., Lee, I. A., Preacher, K. J., Zuroff, D. C., Berg, J. L.,... Westreich, R. (2017). Daily stress, coping, and negative and positive affect in depression: Complex trigger and maintenance patterns. *Behavior Therapy*, 48(3), 349-365. doi: 10.1016/j.beth.2016.06.001
- Einon, D. & Morgan, D. (1977). A Critical Period for Social Isolation in the Rat. *Developmental Psychobiology*, 10(2), 123-132. doi:1002/dev.420100205

- Fairbrother, N., Janssen, P., Antony, M. M., Tucker, E. & Young, A. H. (2016). Perinatal anxiety disorder prevalence and incidence. *Journal of Affective Disorders*, 200, 148-155. doi: 10.1016/j.jad.2015.12.082
- Fawcett, J., Clark, D. C., Scheftner, W. A. & Hedeker, D. (1983). Differences between anhedonic and normally hedonic depressive states. *American Journal of Psychiatry*, 140(8), 1027-1030.
- Fazel, M., Wheeler, J. & Danesh, J. (2005). Prevalence of serious mental disorder in 7000 refugees resettled in western countries: a systematic review. *The Lancet*, 395(9467), 1309-1314. doi: 10.1016/S0140-6736(05)61027-6
- File, S. E. (1991). The biological basis of anxiety. In Meltzer, H. Y. & Nerozzi, D., *Current practices and future developments in the pharmacotherapy of mental disorders* (pp. 159-165), New York: Excerpta Medica.
- File, S. E., Zangrossi, H. & Andrews, N. (1992). Social interaction on Elevated plus-maze tests: Changes in release and uptake of 5-HT and GABA. *Neuropharmacology*, 32(3), 217-221.
- Fone, K. C. & Porkess, M. V. (2008). Behavioural and neurochemical effects of post-weaning social isolation in rodents-relevance to developmental neuropsychiatric disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32, 1087-1102. doi: 10.1016/j.neubiorev.2008.03.003
- Gauster, M., Majali-Martínez, A., Maninger, S., Gutsch, E., Greimel, P. H., Ivanisevic, M.,... Heiden, U. (2017). Maternal Type 1 diabetes activates stress response in early placenta. *Placenta*. 50, 110-116. doi: 10.1016/j.placenta.2017.01.118

- Gawali, N. B., Bulani, V. D., Gursahani, M. S., Deshpande, P. S., Kothavade, P. S. & Juvekar, A. R. (2017). Agmatine attenuates chronic unpredictable mild stress-induced anxiety, depression-like behaviours and cognitive impairment by modulating nitregeric signalling pathway. *Brain Research*, 1663, 66-77. doi: 10.1016/j.brainres.2017.03.004
- Gentsch, C., Lichtsteiner, M., Frischknecht, H. R., Feer, H. & Siegfried, B. (1987). Isolation-induced locomotor hyperactivity and hipoalgesia in rats are prevented by handling and reversed by resocialization. *Physiology & Behavior*, 43, 13-16.
- Gómez, B. & Escobar, A. (2002). Neuroanatomía del estrés. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 3(5). 273-282.
- Gómez, C., Saldívar-González, A. & Rodríguez, R. (2002). Modelos animales para el estudio de la ansiedad: una aproximación crítica. *Salud Mental*, 25(1), 14-24.
- Gómez-Restrepo, C., Bohórquez, A., Tamayo, N., Rondón, M., Bautista, N., Rengifo, H. & Medina, M. (2016a). Trastornos depresivos y de ansiedad y factores asociados en la población de adolescentes colombianos, Encuesta Nacional de Salud Mental 2015. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 45(S1), 50-57. doi: 10.1016/j.rcp.2016.09.009
- Gómez-Restrepo, C., Tamayo, N., Bohórquez, A., Rondón, M., Medina, M., Rengifo, H. & Bautista, N. (2016b). Trastornos depresivos y de ansiedad y factores asociados en la población adulta colombiana, Encuesta Nacional de Salud Mental 2015. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 45, 58-67. doi: 10.1016/j.rcp.2016.04.009
- Gómez-Restrepo, C., Tamayo-Martínez, N., Buitrago, G., Guarnizo-Herreño, C. C., Garzón-Orejuela, N., Eslava-Schmalbach, J., ... Rincón, C. J. (2016c). Violencia por conflicto

- armado y prevalencias de trastornos del afecto, ansiedad y problemas mentales en la población adulta colombiana. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 45(51), 147-153. doi: 10.1016/j.rcp.2016.11.001
- González, A. A. & Ramos, J. (2006). *La atención y sus alteraciones: del cerebro a la conducta*. Ciudad de México, México: Manual Moderno.
- González, A., González, Y., Heredia, D., Fernández, D. & Ballesteros, M. (2013). Enzimas antioxidantes en la hiperglicemia e hiperlipidemia inducida por sacarosa en ratas Wistar. *Revista Médica Electrónica*, 35(2), 95-104.
- González-Gómez, F. J., Pérez-Torre, P., DeFelipe A., Vera, R., Matute, C., Cruz-Culebras, A., Álvarez-Velasco, R. & Masjuan, J. (2016). Ictus en adultos jóvenes: incidencia, factores de riesgo, tratamiento y pronóstico. *Revista Clínica Española*, 216(7), 345-351. doi: 10.1016/j.rce.2016.05.008
- Goodale, E. & Tucker, V. (2007). El papel de la norepinefrina y la dopamina en la depresión. *Revista de Toxicomanía*, 50, 19-22.
- Graeff, F. G. & Brandão, M. L. (Eds.). (1993). *Neurobiologia das doenças mentais*. São Paulo, Brasil: Lemos.
- Green, M., Rani, C., Joshi, A., Soto-Piña, A., Martínez, P., Frazer, A.,... Morilak, D. (2011). Prenatal stress induces longterm stress vulnerability, compromising stress response systems in the brain and impairing extinction of conditioned fear after adult stress. *Neuroscience*, 192, 438-451. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.06.041

- Grippe, A. J., Beltz, T. G. & Johnson, A. K. (2003). Behavioral and cardiovascular changes in the chronic mild stress model of depression. *Psychology and Behaviour*, 78(4-5), 703-710. doi: 10.1016/S0031-9384(03)00050-7
- Grønli, J., Murison, R., Bjorvatn, B., Sørensen, E., Portas, C. H. & Ursin, R. (2004). Chronic mild stress affects sucrose intake and sleep in rats. *Behavioural Brain Research*, 150, 139-147. doi: 10.1016/S0166-4328(03)00252-3
- Guadarrama, L., Escobar, A. & Zhang, L. (2006). Bases neuroquímicas y neuroanatómicas de la depresión. *Revista de la Facultad de Medicina*, 49, 66-71.
- Hall, F. S. (1998). Social deprivation of neonatal, adolescent, and adult rats has distinct neurochemical and behavioural consequences. *Critical Reviews in Neurobiology*, 12, 129-162. doi: 10.1615/CritRevNeurobiol.v12.i1-2.50
- Hall, F. S., Humby, T., Wilkinson, L. S. & Robbins, T. W. (1997). The effects of isolation-rearing on sucrose consumption in rats. *Physiology & Behavior*, 62(2), 291-297. doi: 10.1016/S0031-9384(97)00116-9
- Hall, F. S., Wilkinson, L.S., Humby, T., Inglis, W., Kendall, D. A., Marsden, C. A. & Robbins, T. W. (1998). Isolation rearing in rats: pre- and postsynaptic changes in striatal dopaminergic systems. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 59, 859-872. doi: 10.1016/S0091-3057(97)00510-8
- Harshaw, M. (2015). Interoceptive dysfunction: toward an integrated framework for understanding somatic and affective disturbance in depression. *Psychological Bulletin*, 141(2), 311-363. doi: 10.1037/a0038101

- Hellemans, K. G., Benge, L. C. & Olmstead, M. C. (2004). Adolescent enrichment partially reverses the social isolation syndrome. *Developmental Brain Research*, 150, 103-115. doi: 10.1016/j.devbrainres.2004.03.003
- Heninger, G. R., Delgado, P. L. & Charney, D. S. (1996). The revised monoamine theory of depression: a modulatory role for monoamines, based on new findings from monoamine depletion experiments in humans. *Pharmacopsychiatry*, 29(1), 2–11. doi: 10.1055/s-2007-979535
- Hernández, R., Fernández, C. & Baptista, M. P. (2010). *Metodología de la investigación*. México D.F, México: Mc Graw Hill.
- Hill, M. N., Hellemans, K., Verma, P., Gorzalka, B. B. & Weinberg, J. (2012). Neurobiology of chronic mild stress: Parallels to major depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36, 2085-2117. doi: 10.1016/j.neubiorev.2012.07.001
- Hoffman, K. L. (2015). 3-Modeling disorders of fear and anxiety in animals. En K. L. Hoffman, *Modeling Neuropsychiatric Disorders in Laboratory Animals* (pp. 87-160). Estados Unidos de America: Woodhead Publishing.
- Hong, S., Flashner, B., Chiu, M., Ver Hoeve, E., Luz, S. & Bhatnagar, S. (2012). Social isolation in adolescence alters behaviors in the forced swim and sucrose preference tests in female but not in male rats. *Physiology & Behavior*, 105(2), 269-275. doi: 10.1016/j.physbeh.2011.08.036

- Huerta, R., Bulnes, M., Ponce, C., Sotil, A. & Campos, E. (2014). Depresión y ansiedad en mujeres en situación de maltrato en la relación de pareja según tipo de convivencia, en zonas urbano-marginales de la ciudad de Lima. *UNMSM*, 1(1), 123-136.
- Huh, H. J., Kim, K. H., Lee, H. K. & Chae, J. H. (2017). The relationship between childhood trauma and the severity of adulthood depression and anxiety symptoms in a clinical sample: The mediating role of cognitive emotion regulation. *Journal of Affective Disorders*, 213, 44-50. doi: 10.1016/j.jad.2017.02.009
- Joshi, N., Leslie, R. A. & Perrot, T. S. (2017). Analyzing the experiences of adolescent control rats: Effects of the absence of physical or social stimulation on anxiety-like behaviour are dependent on the test. *Physiology & Behavior*, 179, 30-41. doi: 10.1016/j.physbeh.2017.05.019
- Karisetty, B. C., Joshi, P. C., Kumar, A. & Chakravarty, S. (2017). Sex differences in the effect of chronic mild stress on mouse prefrontal cortical BDNF levels: A role of major ovarian hormones. *Neuroscience*, 356, 89-101. doi: 10.1016/j.neuroscience.2017.05.020
- Kasper, S. (2015). Phytopharmaceutical treatment of anxiety, depression, and dementia in the elderly: evidence from randomized, controlled clinical trials. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 165(11), 217-228. doi: 10.1007/s10354-015-0360-y
- Katz, R. (1982). Animal model of depression: pharmacological sensitivity of a hedonic deficit. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 16, 965-968.
- Keating, G. L., Walker, S.C. & Winn, P. (2002). An examination of the effects of bilateral excitotoxic lesions of the pedunculopontine tegmental nucleus on responding to sucrose

reward. *Behavioural Brain Research*, 134(1-2), 217-228. doi:10.1016/S0166-4328(02)00032-3

Kessler, R. C. (1997). The effects of stressful life events on depression. *Annual Review of Psychology*, 48, 191-214. doi: 10.1146/annurev.psych.48.1.191

Kessler, R. C., Chiu, W. T., Demler, O., Merikangas, K. R. & Walters, E. E. (2005). Prevalence severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*, 65, 617-627. doi: 10.1001/archpsyc.62.6.617

Kessler, R., Merikangas, K. R. & Wang, P. (2007). Prevalence, comorbidity, and service utilization for mood disorders in the United States at the beginning of the Twenty-first Century. *Annual Review of Clinical Psychology*, 3, 137-158. doi: 10.1146/annurev.clinpsy.3.022806.091444

Khan, A., Brodhead, A. E., Schwartz, K. A., Kolts, R. L. & Brown, W. A. (2005). Sex differences in antidepressant response in recent antidepressant clinical trials. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 25(4), 318-324. doi: 10.1097/01.jcp.0000168879.03169.ce

Kimbrel, N. A., Meyer, E. C., DeBeer, B. B., Gulliver, S. B. & Morissette, S. B. (2016a). A 12-month prospective study of the effects of PTSD-depression comorbidity on suicidal behavior in Iraq/Afghanistan-era veterans. *Psychiatry Research*, 243, 97-99. doi: 10.1016/j.psychres.2016.06.011

Kimbrel, N. A., Meyer, E. C., DeBeer, B. B., Gulliver, S. B. & Morissette, S. B. (2016b). Nonsuicidal self-injury and suicide attempts in Iraq/Afghanistan war veterans. *Psychiatry Research*, 243, 232-237. doi: 10.1016/j.psychres.2016.06.039

- Kitagaki, H., Hiyama, H., Kitazawa, T. & Shiohara, T. (2014). Psychological stress with long-standing allergic dermatitis causes psychodermatological conditions in mice. *Journal of Investigative Dermatology*, *134*, 1561–1569. doi: 10.1038/jid.2014.31
- Knutson, K. M., Mah, L., Manly, C.F. & Grafman, J. (2007). Neural correlated of automatic beliefs about gender and race. *Human Brain Mapping*, *28*, 915-930. doi: 10.1016/j.tics.2009.10.002
- Kofman, O. (2002). The role of prenatal stress in the etiology of developmental behavioural disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *26*(4), 457-470. doi: 10.1016/S0149-7634(02)00015-5
- Kompagne, H., Bárdos, G., Szénási, G., Gacsályi, I., Hársing, L. G. & Lévy, G. (2008). Chronic mild stress generates clear depressive but ambiguous anxiety-like behaviour in rats. *Behaviour Brain Research*, *193*(2), 311-314. doi: 10.1016/j.bbr.2008.06.008
- Kumari, A., Singh, P., Singh, M. & Thakur, M. K. (2016). Social isolation mediated anxiety like behavior is associated with enhanced expression and regulation of BDNF in the female mouse brain. *Physiology & Behavior*, *158*, 34-42. doi: 10.1016/j.physbeh.2016.02.032
- Lagraauw, H. M., Kuiper, J. & Bot, I. (2015). Acute and chronic psychological stress as risk factors for cardiovascular disease: Insights gained from epidemiological, clinical and experimental studies. *Brain Behavior, and Immunity*, *50*, 18-30. doi: 10.1016/j.bbi.2015.08.007
- Li, M., Du, W., Shao, F. & Wang, W. (2016). Cognitive dysfunction and epigenetic alterations of the BDNF gene are induced by social isolation During early adolescence. *Behavioural Brain Research*, *313*, 177-183. doi: 10.1016/j.bbr.2016.07.025

- Liang, S., Byers, D. M. & Irwin, L. N. (2008). Sex and diet affect the behavioral response of rats to chronic mild stressors. *Physiology & Behavior*, 93, 27-36. doi: 10.1016/j.physbeh.2007.07.007
- Liu, Y., Kao, Y. & Tung, C. (2011). Critical period exists in the effects of isolation rearing on sensorimotor gating function but not locomotor activity in rat. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35(4), 1068-1073. doi: 10.1016/j.pnpbp.2011.03.002
- Liu, Y., Li, T., Guo, L., Zhang, R., Feng, X. & Liu, K. (2017). The mediating role of sleep quality on the relationship between perceived stress and depression among the elderly in urban communities: a cross-sectional study. *Public Health*, 149, 21-27. doi: 10.1016/j.puhe.2017.04.006
- Loh, A. Z., Tan, J. S., Zhang, M. W. & Ho, R. C. (2017). The global prevalence of anxiety and depressive symptoms among caregivers of stroke survivors. *Journal of the American Medical Directors Association*, 18(2), 111-116. doi: 10.1016/j.jamda.2016.08.014
- Lopategui, E. (2000). *Estrés: Concepto, causa y control*. Recuperado de: <http://www.saludmed.com/Salud/Estres/Estres.html>
- Lorenzetti, V., Allen, N. B., Fornito, A. & Yücel, M. (2009). Structural Brain abnormalities in major depressive disorder: a selective review of recent MRI studies. *Journal of Affective Disorders*, 117(1-2), 1-17. doi: 10.1016/j.jad.2008.11.021

- Luine, V., Gomez, J., Beck, K. & Bowman, R. (2017). Sex differences in chronic stress effects on cognition in rodents. *Brain Research*, 152, 13- 19. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2016.08.005>
- Lukkes, J. L., Watt, M. J., Lowry, C. A. & Forster, G. L. (2009). Consequences of post-weaning social isolation on anxiety behavior and related neural circuits in rodents. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 3, 18. doi: 10.3389/neuro.08.018.2009
- Ma, K., Guo, L., Xu, A., Cui, S. & Wang, J. H. (2016). Molecular mechanism for stress-induced depression assessed by sequencing miRNA and mRNA in medial prefrontal cortex. *PLoS ONE*, 11(7), 1-21. doi: 10.1371/journal.pone.0159093
- Maisonnete, S., Morato, S. & Brandao, M. L. (1993). Role of resocialization and of 5-HT1A receptor activation on the anxiogenic effects induced by isolation in the elevated plus-maze test. *Physiology & Behavior*, 54, 753-758. doi: 10.1016/0031-9384(93)90087-V
- Mao, Q., Gong, X., Zhou, C., Tu, Z., Zhao, L., Wang, L.,...Xie, P. (2017). Up-regulation of SIRT6 in the hippocampus induced rats with depression-like behavior via the block Akt/GSK3 β signaling pathway. *Behavioural Brain Research*, 323, 38-46. doi: 10.1016/j.bbr.2017.01.035
- Martínez, E., & Díaz D. (2007). Una aproximación psicosocial al estrés escolar. *Educación y Educadores*, 10(2), 11-22.
- Martínez, J., Conde, C. & Botelho, S. (2008). *Evaluación de las manifestaciones comportamentales de tipo “depresión-ansiedad” en ratas sometidas al aislamiento social*

- crónico*. Trabajo de grado no publicado, Universidad Pontificia Bolivariana, Bucaramanga, Colombia.
- Martínez-Mota, L., Herrera-Pérez, J. J., Olivares, M. & Fernández-Guasti, A. (2012). Participación de las hormonas gonadales en el efecto de los fármacos antidepresivos en la rata macho. *Salud Mental*, 35(5), 359-366.
- Masana, G. (2016). Capítulo 189. Trastornos de ansiedad. En C. Rozman & F. Cardellach, *Farreras Rozman. Medicina Interna* (18th ed., pp. 1513-1514). Madrid, España: Elsevier.
- Maturana, A. & Vargas, A. (2015). El estrés escolar. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 26(1), 34-41. doi: 10.1016/j.rmclc.2015.02.003
- McCormick, C. M., Smythe, J. W., Sharma, S. & Meaney, M. (1995). Sex-specific effects of prenatal stress on hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress and brain glucocorticoid receptor density in adult rats. *Developmental Brain Research*, 84(1), 55-61. doi:10.1016/0165-3806(94)00153-Q
- McKinnon, M. C., Yucel, K., Nazarov, A. & MacQueen, G. M. (2009). A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volumen in patients with major depressive disorder. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 34(1), 41-54.
- Medellín, J., Vázquez, L., Silva, A., Gutiérrez, G & Vázquez, E. (2012). Estrés y síntomas de desórdenes gastrointestinales en personas de EUA y México. *Revista Psicología Científica*, 14(8), 102-111.
- Mehta, R., Singh, S., Khanday, M. A. & Mallick, B. N. (2017). Recirpocal changes in noradrenaline and GABA levels in discrete brain regions upon rapid eye movement sleep

- deprivation in rats. *Neurochemistry International*, *In press*. doi: 10.1016/j.neuint.2017.03.016
- Mineur, Y. S., Belzung, C. & Crusio, W. E. (2006). Effects of unpredictable chronic mild stress on anxiety and depression-like behavior in mice. *Behavioural Brain Research*, *175*(1), 43-50. doi: 10.1016/j.bbr.2006.07.029
- Ministerio de Salud y Protección Social [Minsalud] & Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación [Colciencias]. (2015). *Encuesta Nacional de Salud Mental*. Recuperado de: http://www.odc.gov.co/Portals/1/publicaciones/pdf/consumo/estudios/nacionales/CO031102015-salud_mental_tomoI.pdf
- Mirescu, C., Peters, J. D., Gould, E. (2004). Early life experience alters response of adult neurogenesis to stress. *Nature Neuroscience*, *7*, 841–846. doi: 10.1038/nn1290
- Molina, M., Téllez, P. & García, P. (2001). Isolation rearing induced fear-like behavior with effecting learning abilities of wistar rats. *Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *25*, 111-123. doi: 10.1016/s0278-5846(01)00168-3
- Mooney, S. J. & El-Sayed, A. M. (2016). Stigma and the etiology of depression among the obese: An agent-based exploration. *Social Science and Medicine*, *148*, 1-7. doi: 10.1016/j.socscimed.2015.11.020
- Moreno-Peral, P., Conejo-Cerón, S., Motrico, E., Rodríguez-Morejón, A., Fernández, A., García-Campayo, J., ... Bellón, J. A. (2014). Risk factors for the onset of panic and generalised anxiety disorders in the general adult population: A systematic review of cohort studies. *Journal of Affective Disorders*, *168*, 337-348. doi: 10.1016/j.jad.2014.06.021

- Muscat, R., Kyprianou, T., Osman, M., Phillips, G. & Willner, P. (1991). Sweetness-dependent facilitation of sucrose drinking by raclopride is unrelated to calorie content. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 40(2), 209-213. doi: 10.1016/0091-3057(91)90541-9
- Naismith, S. L., Norrie, L. M., Mowszowski, L. & Hickie, I. B. (2012). The neurobiology of depression in later-life: Clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathophysiological features. *Progress in Neurobiology*, 98, 99-143. doi:10.1016/j.pneurobio.2012.05.009
- Natarajan, R., Forrester, L., Chiaia, N. & Yamamoto, B. K. (2017). Chronic stress-induces Behavioral changes associated with subregion selective serotonin cell death in the dorsal Raphe. *The Journal of Neuroscience*, 37(26), 6219-6223. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3781-16.2017
- Nelemans, S. A., Halle, W. W., Branje, S. J. T., van Lier, P. A. C., Koot, H. M. & Meeus, W. H. J. (2017). The role of stress reactivity in the long-term persistence of adolescent social anxiety symptoms. *Biological Psychology*, 125, 91-104. doi: 10.1016/j.biopsycho.2017.03.003
- Norris, C. M., Ljubska, A. & Hegadoren, K. M. (2009). Gender as a determinant of responses to a self-screening questionnaire on anxiety and depression by patients with coronary artery disease. *Gender Medicine*, 6(3), 479-487. doi: 10.1016/j.genm.2009.09.001
- Novoa, M. M., Nieto, C., Forero, C., Caycedo, C. E., Palma, M., Montealegre, M. P.,... Sánchez, C. (2005). Relación entre perfil psicológico, calidad de vida y estrés asistencial en personal de enfermería. *Universitas Psychologica*, 4(1), 63-75.

- Nunes, M. L., Nobre, M. J., Ribeiro, A. & Brandão, M. L. (2005). Isolation-induced changes in ultrasonic vocalization, fear-potentiated startle and prepulse inhibition in rats. *Neuropsychobiology*, 51(4), 248-255. doi: 10.1159/000085820
- Olivares, J. M. (1995). Anhedonia: una revisión conceptual. *Asociación Española de Neuropsiquiatría*, 15(52), 9-54.
- Organización Mundial de la Salud OMS. (2013). *10 datos sobre la salud mental*. Recuperado de: http://www.who.int/features/factfiles/mental_health/mental_health_facts/es/index8.html
- Organización Mundial de la Salud OMS. (2016a). *La depresión*. Recuperado de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/es/>
- Organización Mundial de la Salud OMS. (2016b). *La inversión para el tratamiento de la depresión y la ansiedad tiene un rendimiento del 400%*. Recuperado de: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2016/depression-anxiety-treatment/es/>
- Organización Mundial de la Salud OMS. (2016c). *La salud mental y los adultos mayores*. Recuperado de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs381/es/>
- Organización Mundial de la Salud OMS. (2017a). *Depresión*. Recuperado de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/es/>
- Organización Mundial de la Salud OMS. (2017b). *Depresión: Qué debe saber*. Recuperado de: <http://www.who.int/campaigns/world-health-day/2017/handouts-depression/what-you-should-know/es/>

- Organización Mundial de la Salud OMS. (2017c). *Cada año fallecen más de 1,2 millones de adolescentes por causas que, en su mayor parte, podrían evitarse*. Recuperado de: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/yearly-adolescent-deaths/es/>
- Organización Panamericana de la Salud OPS. (2017). *“Depresión: Hablemos”, dice la OMS, mientras la depresión encabeza la lista de causas de enfermedad*. Recuperado de: http://www.paho.org/chi/index.php?option=com_content&view=article&id=879%3Aqde-presion-hablemosq-dice-la-oms-mientras-la-depresion-encabeza-la-lista-de-causas-de-enfermedad&catid=662%3Arepresentacin-en-chile&Itemid=1005
- Ortiz, R. A. & Castillo, A. (2015). Relación entre estrés durante el embarazo y nacimiento pretérmino espontáneo. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 45(2), 75-83. doi: 10.1016/j.rcp.2015.07.006
- Ortiz, R. A., Gallego, C. X., Buitron, E. L., Meneses, Y. D., Muñoz, N. F. & González, M. A. (2016). Prevalencia de tamiz positivo para depresión postparto en un hospital de tercer nivel y posibles factores asociados, *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 45(3), 253-261 . doi: 10.1016/j.rcp.2016.03.002
- Páez-Ardila, H. A. & Botelho, S. (2014). *Efectos del aislamiento social crónico sobre el consumo e sacarosa de ratas adultos jóvenes orquidectomizados (orx)*. Trabajo de grado no publicado, Universidad Pontificia Bolivariana, Bucaramanga, Colombia.
- Page, G. G., Opp, M. R. & Kozachik, S. L. (2016). Sex differences in sleep, anhedonia, and HPA axis activity in a rat model of chronic social defeat. *Neurobiology of stress*, 3, 105-113. doi: 10.1016/j.ynstr.2016.03.002

- Palagini, L., Balioni, C., Ciapparelli, A., Gemignani, A. & Riemann, D. (2013). REM sleep dysregulation in depression: State of the art. *Sleep Medicine Reviews*, *17*, 377-390. doi: 10.1016/j.smr.2012.11.001
- Papp, M., Gruca, P., Lason-Tyburkiewicz, M. & Willner, P. (2016a). Antidepressant, anxiolytic and procognitive effects of rivastigmine and donepezil in the chronic mild stress model in rats. *Psychopharmacology*, *233*(7), 1235-1243. doi:10.1007/s00213-016-4206-0
- Papp, M., Gruca, P., Lason-Tyburkiewicz, M. & Willner, P. (2016b). Antidepressant, anxiolytic and procognitive effects of subacute and chronic ketamine in the chronic mild stress model of depression. *Behavioural Pharmacology*, *28*(1), 1-8. doi: 10.1097/FBP.0000000000000259
- Papp, M., Willner, P. & Muscat, R. (1993). Behavioural sensitization to a dopamine agonist is associated with reversal of stress-induced anhedonia. *Psychopharmacology*, *110*, 159-164. doi: 10.1007/bf02246966
- Pariante, C.M. & Lightman, S.L. (2008). The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends in Neurosciences*. *31*, 464-468. doi: 10.1016/j.tins.2008.06.006
- Park, S.E., Park, D., Song, K., Seong, J.K., Chung, S. & Youn, I. (2016). Differential heart rate variability and physiological responses associated with accumulated short- and long-term stress in rodents. *Physiology and Behavior*, *171*, 21-31. doi: 10.1016/j.physbeh.2016.12.036
- Pascual, R., Catalán, M. & Fuentealba, M. (2003). Rasgos de ansiedad y alteraciones neuronales en la corteza prefrontal medial, ocasionadas por experiencias adversas tempranas. *Revista Chilena de Neuropsiquiatría*, *41*(3), 201-211. doi: 10.4067/S0717-92272003000300005

- Pascual, R., Zamora-León, P. S. & Valero-Cabré, A. (2006). Effects of postweaning social isolation and re-socialization on the expression of vasoactive intestinal peptide (VIP) and dendritic development in the medial prefrontal cortex of the rat. *Acta Neurobiologiae Experimentals*, 66(1), 7-14.
- Pawluski, J. L., Lonstein, J. S. & Fleming, A. S. (2017). The neurobiology of postpartum anxiety and depression. *Trends in Neuroscience*, 40(2), 106-120. doi: 10.1016/j.tins.2016.11.009
- Pellow, S., Chopin, P., File, S.E. & Briley, M. (1985). Validation of open: closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *Journal of Neurociencie Methods*, 14, 149-167. doi: 10.1016/0165-0270(85)90031-7
- Peña, L. Y., Casas, L., Padilla, M., Gómez, T. & Gallardo, M. (2002). Comportamiento del intento suicida en un grupo de adolescentes y jóvenes. *Revista Cubana de Medicina Militar*, 31(3), 182-187.
- Pérez-Rincón, H. (2014). La anhedonia. *Revista Latinoamericana de Psicopatología Fundamental*, 17(4), 827-830.
- Pilatti, A., Rivarola, G., Cesar, A., Hernández, M. F., Cumin, G. & Pautassi, R. M. (2016). Efecto del estrés social agudo sobre impulsividad, toma de riesgos y sesgos atencionales en jóvenes con y sin historia familiar de abuso de alcohol. *Suma Psicológica*, 3. doi: 10.1016/j.sumpsi.2016.09.003
- Pinel, J. (2007). *Biopsicología*. Madrid, España: Pearson.

- Pisu, M. G., Garau, A., Boero, G., Biggio, F., Pibiri, V., ... & Serra, M. (2016). Sex differences in the outcome of juvenile social isolation on HPA axis function in rats. *Neuroscience*, 320(21), 172-5182. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.02.009
- Prieto, M. F., Mercante, J. P., Tobo, P. R., Kamei, H. & Bigal, M. E. (2017). Anxiety and depression symptoms and migraine: a symptom-based approach research. *The Journal of Headache and Pain*, 18(1), 1-8. doi: 10.1186/s10194-017-0742-1
- Pritchard, L. M., Kempen, T. A. & Zimmerberg, B. (2013). Behavioral effects of repeated handling differ in rats reared in social isolation and environmental enrichment. *Neuroscience Letters*, 536, 47-51. doi: 10.1016/j.neulet.2012.12.048
- Pryce, C. & Feldon, J. (2003). Long-term neurobehavioural impact of the postnatal environment in rats: manipulations, effects and mediating mechanisms. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 27(1-2), 57-71. doi: 10.1016/S0149-7634(03)00009-5
- Quitkin, F. M., Stewart, J. W., McGrath, P. J., Taylor, B. P., Tisminetzky, M. S., Petkova, E.,...Klein, D. F. (2002). Are there differences between women's and men's antidepressant responses? *The American Journal of Psychiatry*, 159(11), 1848-1854. doi: 10.1176/appi.ajp.159.11.1848
- Rahmati, B., Kiasalari, Z., Roghani, M., Khalili, M. & Ansari, F. (2017). Antidepressant and anxiolytic activity of *Lavandula officinalis* aerial parts hydroalcoholic extract in scopolamine-treated rats. *Pharmaceutical Biology*, 55(1), 958-965. doi: 10.1080/13880209.2017.1285320
- Ramos-Ortolaza, D. L., Doreste-Mendez, R. J., Alvarado-Torres, J. K. & Torres-Reveron, A. (2017). Ovarian hormones modify anxiety behavior and glucocorticoid receptors after

- chronic social isolation stress. *Behavioural Brain Research*, 328, 115-122. doi: 10.1016/j.bbr.2017.04.016
- Rao, R. M. & Sadananda, M. (2016). Influence of state and/or trait anxieties of Wistar rats in an anxiety paradigm. *Annals of Neurosciences*, 23, 44-50. doi: 10.1159/000443555
- Rice, R. & Sher, L. (2017). Low testosterone levels in aging men may mediate the observed increase in suicide in this age group. *International Journal on Disability and Human Development*, 16(1), 123. doi: 10.1515/ijdhhd-2016-0007
- Robbins, T. W., Jones, G. H. & Wilkinson, L.S. (1996). Behavioural and neurochemical effects of early social deprivation in the rat. *Journal of psychopharmacology*, 19, 39-47. doi: 10.1177/026988119601000107
- Robin, R. T., Phillips, J. J., McCracken, J. T. & Sadow, T. F. (1996). Adrenal gland volume in major depression: relationship to basal and stimulated pituitary-adrenal cortical axis function. *Biological Psychiatry*, 40, 89-97. doi: 10.1016/0006-3223(95)00358-4
- Rodgers, R. J. (1997). Animal models of anxiety: where next? *Behav Pharmacol*, 8, 477-496. doi: 10.1097/00008877-199711000-00003
- Rodríguez, J. M., Santos, P. A, Conde, C. & Botelho, S. (2012). *Evaluación de manifestaciones comportamentales de tipo anhedonia y desesperanza aprendida en ratas sometidas al aislamiento social crónico*. Tesis de grado no publicada, Universidad Pontificia Bolivariana, Bucaramanga, Colombia.

- Rojas, G., Fritsch, R., Guajardo, V., Rojas, F., Barroilhet, S. & Jadresic, E. (2010). Caracterización de madres deprimidas en el posparto. *Revista Médica de Chile*, 138(5), 536-542. doi: 10.4067/S0034-98872010000500002
- Ron de Kloet, E., Joels, M. & Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature Reviews/Neuroscience*, 6, 463-475. doi: 10.1038/nrn1683
- Rosemberg, D., & Chiriboga, J. (2016). Capítulo 25. Trastornos de ansiedad. En R. Kliegman, Nelson. *Tratado de pediatría* (20th ed., pp. 151-159). Barcelona, España: Elsevier
- Routledge, K. M., Burton, K. L. O., Williams, L. M., Harris, A., Schofield, P. R., Clark, R. & Gatt, J. M. (2016). Shared versus distinct genetic contributions of mental wellbeing with depression and anxiety symptoms in healthy twins. *Psychiatry Research*, 244, 65-70. doi: 10.1016/j.psychres.2016.07.016
- Rygula, R., Abumaria, N., Flügge, G., Fuchs, E. & Havemann-Reinecke, U. (2005). Anhedonia and motivational deficits in rats: impact of chronic social stress. *Behavioural Brain Research*, 162(1), 127-134. doi: 10.1016/j.bbr.2005.03.009
- Samaniego, A. & Buenahora, M. (2016). Variables relacionadas con ansiedad social en adolescentes: Un modelo de regresión lineal múltiple. *Interacciones*, 2(2), 109-122.
- Sammut, S., Bethus, I., Goodall, G. & Muscat, R. (2002). Antidepressant reversal of interferon- α -induced anhedonia. *Physiology & Behaviour*, 75(5), 765-772. doi: 10.1016/S0031-9384(02)00677-7

- Sammut, S., Goodall, G. & Muscat, R. (2001). Acute interferón- α administration modulates sucrose consumption in the rat. *Psychoneuroendocrinology*, 26(3), 261-272. doi: 10.1016/S0306-4530(00)00051-2
- Sánchez, M. (1994). *Estudio del efecto de aislamiento social sobre los centros cerebrales implicados en el control de la secreción adrenocortical de la rata* (Tesis doctoral, Universidad Complutense de Madrid). Recuperada de: <http://biblioteca.ucm.es/tesis/19911996/X/3/X3023401.pdf>
- Sangenstedt, S., Jaljuli, I., Sachser, N. & Kaiser, S. (2017). Stress responsiveness and anxiety-like behavior: The early social environment differentially shapes stability over time in a small rodent. *Hormones and Behavior*, 90, 90-97. doi: 10.1016/j.yhbeh.2017.02.010
- Sarkar, A., & Kabbaj, M. (2016). Sex differences in effects of ketamine on behavior, spine density, and synaptic proteins in socially isolated rats. *Biological Psychiatry*, 80, 448-456. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.12.025
- Selye, H. (1936). A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature*, 138, 32. doi: 10.1038/138032a0
- Seo, M., Ly, N., Lee, C., Cho, H., Choi, C., Nhu, L.,...Park, S. (2016). Early life stress increases stress vulnerability through BDNF gene epigenetic changes in the rat hippocampus. *Neuropharmacology*, 105, 388-397. doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.02.009
- Setiawan, E., Wilson, A. A., Mizrahi, R., Rusjan, P. M., Miler, L., Rajkowska, G.,...Meyer, J. H. (2015). Role of translocator protein density, a marker of neuroinflammation, in the brain during major depressive episodes. *JAMA Psychiatry*, 72(3), 268-275. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.2427

- Shamsuddin, K., Fadzil, F., Wan, W., Shah, S. A., Omar, K., Muhammad, N. A.,... Ismail, A. (2013). Correlates of depression, anxiety and stress among Malaysian university students. *Asian Journal of Psychiatry*, 6(4), 318-323. doi: 10.1016/j.ajp.2013.01.014
- Shetty, R. A. & Sadananda, M. (2017). Immediate and delayed anxiety- and depression-like profiles in the adolescent Wistar-Kyoto rat model of endogenous depression following postweaning social isolation. *Behavioural Brain Research*, 320, 323-332. doi: 10.1016/j.bbr.2016.12.030
- Shimizu, K., Korosawa, N. & Seki, K. (2016). The role of the AMPA receptor and 5-HT₃ receptor on aggressive behavior and depressive-like symptoms in chronic social isolation-reared mice. *Physiology & Behavior*, 153, 70-83. doi: 10.1016/j.physbeh.2015.10.026
- Shores, M. M., Mocerri, V. M., Sloan, K. L., Matsumoto, A. M. & Kivlahan, D. R. (2005). Low testosterone levels predict incident depressive illness in older men: effects of age and medical morbidity. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 66(1), 7-14.
- Shuhama, R., Del-Ben, C., Loureiro, S. & Graeff, F. (2007). Animal defense strategies and anxiety disorders. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 79(1), 97-109. doi: 10.1590/S0001-37652007000100012
- Snaith, R. P., Hamilton, M., Morley, S., Humayan, A., Hargreaves, D. & Trigwell, P. (1995). A scale for the assessment of hedonic tone the Snaith-Hamilton Pleasure Scale. *The British Journal of Psychiatry*, 167(1), 99-103. doi: 10.1192/bjp.167.1.99
- Soto, A. (2015). *Condicionamiento de preferencias gustativas y respuestas hedónicas* (Tesis doctoral, Universidad de Oviedo). Recuperada de: http://digibuo.uniovi.es/dspace/bitstream/10651/34615/1/TD_albertosoto.pdf

- Starr, L. R., Stroud, C. B. & Li, Y. I. (2016). Predicting the transition from anxiety to depressive symptoms in early adolescence: Negative anxiety response style as a moderator of sequential comorbidity. *Journal of Affective Disorders*, 190, 757-763. doi: 10.1016/j.jad.2015.10.065
- Stepanichev, M. Y., Tishkina, A. O., Novikova, M. R., Levshina, I. P., Freiman, S. V., Onufriev, M. V.,... Gulyaeva, N. V. (2016). Anhedonia but not passive floating is an indicator of depressive-like behavior in two chronic stress paradigms. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 76(4). 324-333.
- Stedte-Schmiendgen, S., Wichmann, S., Stalder, T., Hilbert, K., Muehlhan, M., Lueken, U. & Beesdo-Baum, K. (2017). Hair cortisol concentrations and cortisol stress reactivity in generalized anxiety disorder, major depression and their comorbidity. *Journal of Psychiatric Research*, 84, 184-190. doi: 10.1016/j.jpsychires.2016.09.024
- Suárez, A., Mustaca, A., Pautassi, R. & Kamenetzky, G. (2012). Discriminación de sabores en procedimientos de cambios sorpresivos del reforzador durante la temprana ontogenia de la rata. *Suma Psicológica*, 19(1), 19-31.
- Sullivan, R. M., Duchesne, A., Hussain, D., Waldron, J. & Laplante, F. (2009). Effectes of unilateral amígdala dopamine depletion on behaviour in the elevated plus maze: Role of sex, hemisphere and retesting. *Behavioural Brain Research*, 205, 115-122. doi: 10.1016/j.bbr.2009.07.023
- Sun, X., Wang, M., Wang, Y., Lian, B., Sun, H., Wang, G.,... Sun, Lin. (2017). Melatonin produces a rapid onset and prolonged efficacy in reducing depression-like behaviors in

- adult rats exposed to chronic unpredictable mild stress. *Neuroscience Letters*, 642(2017), 129-135. doi: 10.1016/j.neulet.2017.01.015
- Terbeck, S., Kahane, G., McTavish, S., Savulescu, J., Cowen, P.J. & Hewstone, M. (2012). Propranolol reduces implicit negative racial bias. *Psychopharmacology*, 222, 419-424. doi: 10.1007/s00213-012-2657-5
- Tingting, Q., Fang, F., Meiting, S., Ruipeng, L., Zhanqiang, M. & Shiping, M. (2017). Umbelliferone reverses depression-like behavior in chronic unpredictable mild stress-induced rats by attenuating neuronal apoptosis via regulating ROCK/Akt pathway. *Behavioural Brain Research*, 317, 147-156. doi:10.1016/j.bbr.2016.09.039
- Torres-González, C., López-Espinoza, A., Martínez, A. G., Franco, K., Díaz, F., Sosa, G.,... Cárdenas, A. (2009). Consumo de alimento y endulzantes bajo condiciones de estrés crónico en ratas. *Revista Mexicana de Análisis de la Conducta*, 35, 33-147.
- Toth, M., Mikics, E., Tulogdi, A., Aliczki, M. & Haller, J. (2011). Post-weaning social isolation induces abnormal forms of aggression in conjunction with increased glucocorticoid and autonomic stress responses. *Hormones and Behavior*, 60(1), 28-36. doi: 10.1016/j.yhbeh.2011.02.003
- Treadway, M. T. & Zald, D. H. (2010). Reconsidering anhedonia in depression: Lessons from translational neuroscience. *Neuroscience and Behavioral Reviews*, 35, 537-55. doi: 10.1016/j.neubiorev.2010.06.006
- Tulogdi, Á., Tóth, M., Barsvári, B., Biró, L., Mikics, É. & Haller, J. (2014). Effects of resocialization on post-weaning social isolation-induced abnormal aggression and social deficits in rats. *Developmental Psychobiology*, 56(1), 49-57. doi: 10.1002/dev.21090

- Uribe, C. E., Velásquez, M. C. & Conde, C. A. (2002). Efecto del periodo de manipulación-exposición y la resocialización sobre la actividad exploratoria y la memoria de ratas expuestas al campo abierto. *Salud UIS*, 34, 146-153.
- Wager-Smith, K. & Markou, A. (2011). Depression: A repair response to stress-induced neuronal microdamage that can grade into a chronic neuroinflammatory condition? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(3), 742-764. doi: 10.1016/j.neubiorev.2010.09.010
- Wainwright, S. R., Workman, J. L., Tehrani, A., Hamson, D. K., Chow, C., Lieblich, S. E.,... Galea, L. A. M. (2016). Testosterone has antidepressant-like efficacy and facilitates imipramine-induced neuroplasticity in male rats exposed to chronic unpredictable stress. *Hormones and Behavior*, 79, 58-69. doi: 10.1016/j.yhbeh.2016.01.001
- Walker, E., Mittal, V. & Tessner, K. (2008). Stress and the hypothalamic pituitary adrenal axis in the developmental course of schizophrenia. *Annual Review of Clinical Psychology*, 4, 189-216. doi: 10.1146/annurev.clinpsy.4.022007.141248
- Wall, V. L., Fischer, E. K. & Bland, S. T. (2012). Isolation rearing attenuates social interaction-induced expression of immediate early gene protein products in the medial prefrontal cortex of male and female rats. *Physiology & Behavior*, 107(3), 440-450. doi: 10.1016/j.physbeh.2012.09.002
- Weintraub, A., Singaravelu, J. & Bhatnagar, S. (2010). Enduring and sex-specific effects of adolescent social isolation in rats on adult stress reactivity. *Brain Research*, 1343, 83-92. doi: 10.1016/j.brainres.2010.04.068

- Weiss, I., Pryce, C., Jongen, A., Nanz-Bahr, N. & Feldon, J. (2004). Effect of social isolation on stress-related behavioural and neuroendocrine state in the rat. *Behavioural Brain Research*, 152, 279-295. doi: 10.1016/j.bbr.2003.10.015
- Whitaker, L. R., Degoulet, M. & Morikowa, H. (2013). Social Deprivation Enhances VTA Synaptic Plasticity and Drug-Induced Contextual Learning. *Neuron*, 77(2), 335-345. doi: 10.1016/j.neuron.2012.11.022
- Wielaard, I., Comjris, H. C., Stek, M. L. & Rhebergen, D. (2017). Childhood abuse and the two-year course of late-life depression. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 25(6), 633-643. doi: 10.1016/j.jagp.2017.01.014
- Willner, P. (2005). Chronic Mild Stress (CMS) Revisited: Consistency and Behavioural-Neurobiological Concordance in the Effects of CMS. *Neuropsychobiology*, 52, 90-110. doi: 10.1159/000087097
- Willner, P., Muscat, R. & Papp, M. (1992). Chronic mild stress-induced anhedonia: A realistic animal model of depression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 16(4), 525-534. doi: 10.1016/S0149-7634(05)80194-0
- Willner, P., Muscat, R., Paap, M., Stamford, J. & Kruk, Z. (1991). Dopaminergic mechanisms in an animal model of anhedonia. *European Neuropsychopharmacology*, 1(3), 295-296. doi: 10.1016/0924-977X(91)90534-2
- Willner, P., Scheel-Krüger, J. & Belzung, C. (2013). The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37(10), 2331-2371. doi: 10.1016/j.neubiorev.2012.12.007

- Willner, P., Towell, A., Sampson, D., Sophokleous, S. & Muscat, R. (1987). Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by tricyclic antidepressant. *Psychopharmacology*, *93*(3), 358-364. doi: 10.1007/bf00187257
- Winderbaum, J., Grizzel, A., Philpot, R. M. & Wecker, L. (2014). Postpartum depression in rats: Differences in swim test immobility, sucrose preference and nurturing behaviors. *Behavioural Brain Research*, *272*, 75-82. doi: 10.1016/j.bbr.2014.06.041
- Wolffgram, J. (1990). Free choice ethanol intake of laboratory rats under different social conditions. *Psychopharmacology*, *101*, 233-239. doi: 10.1007/BF02244132
- Wright, I., Upton, N. & Marsden, C. A. (1991). Resocialisation of isolation-reared rats does not alter their anxiogenic profile on the elevated x-maze of anxiety. *Physiology & Behavior*, *50*, 1129-1132. doi: 10.1016/0031-9384(91)90572-6
- Yang, L., Shi, L., Tang, B., Han, Q., Yu, J., Wu, G. & Zhang, Y. (2016). Opposite sex contact and isolation: A novel depression/anxiety model. *Neuroscience Bulletin*, *32*(1), 92-98. doi: 10.1007/s12264-015-0002-9
- Yanzón, A., Oliva, N., Echevarrieta, P. L., Pérez, B. G., Caporusso, G. B., Titaro, A. J.,...Daray, F. M. (2016). Major depression in hospitalized Argentine general medical patients: Prevalence and risks factors. *Journal of Affective Disorders*, *197*, 36-42. doi: 10.1016/j.jad.2016.02.066
- Yeung, M., Treit, D. & Dickson, C. T. (2016). Ventral hippocampal histamine increases the frequency of evoked theta rhythm but produces anxiolytic-like effects in the elevated plus maze. *Neuropharmacology*, *106*, 146-155. doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.09.024

- You, S. & Conner, K. R. (2009). Stressful life events and depressive symptoms: Influences of gender, event severity, and depression history. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 197(11), 829-833. doi: 10.1097/nmd.0b013e3181be7841
- Zhou, X., Li, J., Gu, W., Wang, J., Zhu, Y., Zhang, G...Tang, Y. (2017). Prevalence and associated factors of anxiety and depression among patients with chronic respiratory diseases in eight general hospitals in Jiangsu Province of China: A cross-sectional study. *Psychiatry Research*, 251, 48-53. doi: 10.1016/j.psychres.2017.01.070