

EFFECTOS DEL AISLAMIENTO SOCIAL CRÓNICO SOBRE EL CONSUMO E
SACAROSA DE RATAS ADULTOS JÓVENES ORQUIDECTOMIZADOS (ORX).

Estudiante de Psicología

Héctor Andrés Páez Ardila

Director: Ps., PhD. Silvia Botelho de Oliveira.

Coinvestigador: MD, PhD. Carlos Conde.

Proyecto de grado para optar por el título de Psicólogo



UNIVERSIDAD PONTIFICIA BOLIVARIANA

SECCIONAL BUCARAMANGA

ESCUELA DE CIENCIAS SOCIALES

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

2014

Agradecimientos

"Es muy común recordar que alguien nos debe agradecimiento, pero es más común no pensar en quienes le debemos nuestra propia gratitud"

Johann Wolfgang Goethe

“Solo cuando empezamos a agradecer nos damos cuenta de cuanto le debemos a otros”

Héctor Andrés Páez

Una persona orgullosa, suele pensar que construye solo su propio camino, que no necesita de nadie para seguir adelante, que sus logros, sus sonrisas y alegrías son producción suya y que sin ayuda los consiguió.

Una persona orgullosa tiene una vida en donde sus errores son producto de los demás, en donde los demás son los culpables de cualquier fallo, y encuentran justificación a todo lo que pasa a su alrededor.

Llega un punto en la vida de todos donde es necesario evaluar algunos pasos que hemos dado y son aquellas consecuencias presentes las que nos permiten valorar como buena o mala una experiencia. Y son esas experiencias las que transforman a los orgullosos en seres humildes, capaces de vislumbrar sus errores, y la presencia de los demás en sus logros, es el punto en donde cualquiera ve la necesidad, la obligación moral de agradecerle a todos los que participaron.

Este espacio lo quiero usar justo para eso, para admitir que en diversas ocasiones he cometido errores, para agradecer a las personas que han estado conmigo de diferentes maneras, intentando con esto que nadie quede fuera.

Agradecerles a mis papás, a mis hermanos, a mi familia; agradecer a mis profesores, a mis amigos; a todos los conocidos que de una forma u otra participaron en la realización de mi trabajo de grado y de mi carrera.

Un agradecimiento especial a las personas del laboratorio de Neurociencias y Comportamiento Uis-Upb.

En especial agradezco a la Dra. Silvia Botelho, a Laura Jaimes, a Jairo Avila, Jairo Cantillo, a Sebastián Parra y a Sonia Dallos, quienes me han acompañado a lo largo de muchos procesos de formación con su apoyo y amistad.

“Hay distintas maneras de acompañar a alguien, no es fácil abandonarlo completamente a su suerte”

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	7
ABSTRACT	8
JUSTIFICACIÓN.....	9
OBJETIVOS.....	10
HIPÓTESIS	17
REFERENTE CONCEPTUAL	18
DEPRESIÓN.....	18
ANHEDÓNIA.....	20
MODELOS ANIMALES.....	21
HORMONAS GONADALES – EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-GÓNADAS	24
METODOLOGÍA.....	28
DISEÑO	28
ANIMALES	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
INSTRUMENTOS.....	29
PROCEDIMIENTO.....	29
ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	31
RESULTADOS	32

DISCUSIÓN.....	43
CONSUMO.....	43
EFEECTO DEL AISLAMIENTO SOCIAL Y DE LA CASTRACIÓN SOBRE EL PESO DE LAS GLÁNDULAS ADRENALES DE LAS RATAS COMO INDICADOR FISIOLÓGICO DE LA RESPUESTA DE ESTRÉS.....	50
PESO PROMEDIO DURANTE EL PERIODO EXPERIMENTAL DE LOS ANIMALES EXPERIMENTALES Y GRUPO CONTROL	54
CONCLUSIONES.....	56
RECOMENDACIONES	57
REFERENCIAS	57

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. DISTRIBUCIÓN DE LOS GRUPOS EXPERIMENTALES Y GRUPOS DE CONTROL.

TABLA 2. REGRESIÓN LINEAL VARIABLES QUE AFECTAN EL PROMEDIO DE CONSUMO DE SACAROSA.

TABLA 3. REGRESIÓN LINEAL VARIABLES QUE AFECTAN EL CONSUMO DE SACAROSA DEL DÍA 3.

TITULO: EFECTOS DEL AISLAMIENTO SOCIAL CRÓNICO SOBRE EL CONSUMO DE SACAROSA DE RATAS ADULTOS JÓVENES ORQUIDECTOMIZADOS (ORX).

AUTOR(ES): Héctor Andrés Páez Ardila

FACULTAD: Facultad de Psicología

DIRECTOR(A): Silvia Botelho de Oliveira

RESUMEN

Teniendo en cuenta que diversos estudios han explorado la participación de la testosterona (T) en el trastorno depresivo, el presente estudio se enfocó en valorar los efectos del aislamiento social crónico de ratas adultos jóvenes orquidectomizados (Orx) sobre el consumo de una solución de sacarosa al 32% para probar la validez endocrina de la variable “consumo aumentado de soluciones de sacarosa de alta concentración” como medida operacional de anhedonia en ratas. Para esto se utilizaron 49 ratas machos de la Cepa Wistar, entre los 3-5 meses de edad, que fueron divididas en 4 grupos, 2 experimentales y dos de control, 24 ratas fueron sometidas al proceso de castración, posteriormente, doce ratas castradas y 12 intactas fueron alojadas de manera individual por un periodo de veintiún días, tras los cuales se expusieron a la prueba de consumo de sacarosa (32%), durante tres días, una hora diaria. Al finalizar el periodo de consumo, las ratas fueron sacrificadas y se registró el peso de las glándulas adrenales. No se encontró efecto de la T sobre el consumo de una solución de sacarosa (32%) en ratas Wistar adultos jóvenes; no obstante, las ratas intactas sometidas al aislamiento social crónico consumieron más de la solución de sacarosa al 32 % que las ratas intactas agrupadas. De manera general, la castración de ratas adultas jóvenes no favorece el comportamiento “de tipo anhedónico” evaluado por medio del consumo aumentado de la solución de sacarosa al 32%.

PALABRAS CLAVES:

Estrés, depresión, anhedonia, aislamiento social, consumo de sacarosa, orquidectomía, testosterona.

TITLE: EFFECTS OF CHRONIC SOCIAL ISOLATION ON THE CONSUMPTION OF SUCROSE FROM CASTRATED YOUNG ADULT (ORX) RATS.

AUTHOR(S): Héctor Andrés Páez Ardila

FACULTY: Facultad de Psicología

DIRECTOR: Silvia Botelho de Oliveira

ABSTRACT

Several studies have explored the role of testosterone (T) in depressive disorder, this study focused on evaluating the effects of chronic social isolation on sucrose consumption in young adult rats orchidectomized (Orx) to probe the endocrine validity of the variable “increase sucrose consumption of high concentration” as an operational measure of anhedonia in rats. For that, 49 male rats of the Wistar strain between 3-5 months of age were use, were divide into 4 groups, two control and two experimental. 24 rats were subjected to the process of castration , then twelve and castrated rats 12 intact were housed individually for a period of twenty one days, after which the sucrose consumption test (32 %) were exposed for three days , one hour a day. At the end of the consumption period, the rats were sacrifice and the weight of the adrenal glands were record. Effects of the T on the consumption of a solution of sucrose (32%) were not found in young adult Wistar rats; however, intact rats subjected to chronic social isolation consumed more of the sucrose solution 32% that grouped intact rats. In general, the castration of young adult rats does not favor the behavior "of type anhedonic" evaluated by means of the consumption increased to 32% from the sucrose solution.

KEYWORDS:

Stress, depression, anhedonia, social isolation, sucrose consumption, orchietomy, testosterone

JUSTIFICACIÓN

Según la Organización Mundial de Salud (OMS, 2012), la depresión afecta a más de 350 millones de personas de todas las edades y en todas las comunidades, contribuyendo de modo significativo a la carga mundial de morbilidad. Adicionalmente, la depresión es considerada distinta de las variaciones habituales del estado de ánimo, y se caracteriza por una sensación persistente de tristeza durante dos semanas o más, que interfiere con las actividades laborales, escolares o domésticas. Particularmente, está asociada con la presencia de ideas suicidas que, en muchos de los casos, culminan en acciones suicidas (Aradilla, Sábado & Gómez, 2014; Kleiman, 2014; Tsou, 2013).

En Colombia el 15% de la población ha tenido un trastorno del ánimo a lo largo de la vida (12.1% depresión mayor, 1.8% trastorno depresivo menor y 0.7% distimia), 6.9% en los últimos 12 meses y 2.1% en el último mes (Estudio Nacional de Salud Mental, 2003). A pesar que se dispone de tratamientos eficaces contra la depresión, el acceso a ellos es reducido en la mayoría de los países. En algunos, solo el 10% de las personas que lo necesitan pueden acceder al tratamiento (OMS, 2012). Adicionalmente, algunos pacientes no responden al tipo de tratamiento farmacológico y/o terapéutico disponible (Pérez & García, 2001). Dichos hallazgos ponen de manifiesto una problemática de salud en el país, justificando la necesidad de realización de estudios que pueden favorecer la comprensión de este trastorno, bien como el desarrollo de tratamientos antidepresivos efectivos.

Considerando todo lo anterior, diferentes estudios han estado interesados en investigar los mecanismos neurobiológicos subyacentes a la depresión con el fin de aportar a la calidad de vida de los que la padecen. Muchos de los esfuerzos han sido dedicados, sin embargo, todavía comprensión es limitada. Por lo anterior, es necesario contar con

herramientas confiables cuya variable medida sea la expresión más fidedigna del fenómeno estudiado para favorecer la realización de estudios de esta naturaleza.

En este contexto, el propósito del presente estudio fue aportar a la comprensión de los mecanismos neurobiológicos asociados al consumo aumentado de sacarosa al 32%, con miras a encontrar información relevante sobre los mecanismos involucrados en el síntoma anhedónico, uno de los síntomas claves para el diagnóstico positivo para la depresión DSM-IV TR (2002).

Por otra parte, la realización del presente estudio fortalecerá aún más la línea de investigación del grupo de Neurociencias y Comportamiento de la UPB titulada Neurobiología de la Ansiedad y Depresión. Igualmente, favorecerá la formación en investigación de estudiantes de la Facultad de Psicología.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Evaluar los efectos del aislamiento social crónico de ratas adultos jóvenes orquidectomizados (Orx) sobre el consumo de una solución de sacarosa al 32% para probar la validez endocrina de la variable “consumo aumentado de soluciones de sacarosa de alta concentración” como medida operacional de anhedonia en ratas.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Comparar el efecto del aislamiento social crónico sobre el consumo de una solución de sacarosa al 32% en ratas adultos jóvenes intactos y orquidectomizados.

Comparar el efecto del aislamiento social crónico sobre el peso de las glándulas adrenales de ratas adultos jóvenes intactos y orquidectomizados.

FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

Los modelos de experimentación animal han sido usados, tradicionalmente, en Psicología para intentar entender y explicar la conducta normal y anormal de las personas y animales (Harlow & Suomi, 1970; Overmier & Seligman, 1967; Pavlov, 1927; Wolpe, 1958). La utilización de los mismos encuentra justificación en la teoría Darwiniana (1859) que cita un ancestro común para distintas especies, lo que permite encontrar modelos análogos de comportamiento (Laborda, 2009). Sin embargo, uno de los principales retos en los estudios relacionados con la neurobiología de los diferentes trastornos psicopatológicos es contar con un modelo capaz de simular la etiología y patogenia de los mismos, ya que en su mayoría, los modelos responden mucho más al estudio de la patogenia de los trastornos en detrimento de la misma etiología, tal como señalaron algunos científicos en la década de los 90 (Auriacombe, Reneric, & Le Moal, 1997).

En este sentido, si bien se cuenta con una gran cantidad de estudios que han demostrado que la exposición a estresores crónicos moderados impredecibles es una de las formas más efectivas de simular la etiología de la depresión, fundamentada en la importancia de los eventos adversos de la vida temprana en la vulnerabilidad al trastorno depresivo (Pothion, Bizot, Trovero, & Belzung, 2004), una de las mayores dificultades ha sido encontrar una medida operacional efectiva del fenómeno que se quiere evaluar.

Particularmente, se han realizado investigaciones que intentan definir los mecanismos que se ven implicados en la depresión, siendo importante destacar que uno de

los criterios de validación del mismo debe ser la inducción de déficits que, de alguna forma, son similares a los observados en los pacientes con la mencionada enfermedad (Escorihuela & Fernández-Teruel, 1998, p. 166). Dentro de los modelos animales de depresión se encuentran la prueba de nado forzado la cual permite inducir, en los roedores, la desesperanza aprendida (Martínez-Mota, Herrera-Pérez, Olivares & Fernández-Guasti 2012). Sin embargo, uno de los inconvenientes que tiene este modelo, es que genera cansancio en el roedor, pudiendo esto manifestarse en una alteración motora (De Pablo, Parra, Segovia & Guillamon 1988).

Por otro lado, teniendo en cuenta que el aislamiento social en mamíferos a edades tempranas afecta el desarrollo del cerebro produciendo en las ratas alteraciones comportamentales y neuroquímicas que tienen relevancia en la aparición de trastornos tales como la esquizofrenia y la depresión (Fone & Porkess, 2008), el modelo de aislamiento social crónico ha sido ampliamente utilizado para simular uno de los factores etiológicos más importantes de dicha psicopatología que es la exposición crónica a un estresor. Dicho modelo está basado en trabajos clásicos que demuestran que en etapas de la vida temprana, la privación materna o social puede generar en niños (Bowlby, 1960), primates (Harlow & Suomi, 1974) y roedores (Crawley, 1985) comportamientos característicos del “síndrome de aislamiento”, que se caracteriza por cambios en sus sistemas emocionales entre otros (Becerra, 2003; Xiaohong et al, 2009). Gran parte de los estudios que utilizan este modelo como estresor, garantizan la separación social entre los compañeros de jaula, pero se preserva el contacto olfativo, visual y auditivo entre los mismos (Pederse, et al., 1995; Roberts, Clarke & Greene, 2001; Roberts & Greene. 2005; Weiss, Pryce, Jongen, Nanz-Bahr, & Feldon, 2004).

Por otro lado, la prueba de consumo de sacarosa ha sido utilizada tradicionalmente como un modelo para evaluar uno de los síntomas cardinales de la depresión que es la anhedonia. Considerando la glucosa como una fuente apetitiva primaria, el consumo de sacarosa ha sido utilizado como un indicador del estado hedónico del animal. En este contexto, la anhedonia ha sido definida operacionalmente como una baja sensibilidad a la recompensa (Brenes & Fornaguera, 2008, 2009; Grippo, Trahanas, Zimmerman, Porges, & Carter, 2009; Hall et al. 1997; Katz, 1992; Willner, 2005; Sammut et al. 2002). De esta manera, la mayoría de los trabajos ha recurrido a una solución de sacarosa de baja concentración (al 0,7 y 1%) y demostrado que roedores sometidos a estresores crónicos presentan un bajo consumo de dicha solución, lo que ha sido interpretado como comportamiento de tipo anhedónico (Grippo, Cushing, & Carter, 2007; Herrera-Pérez, Martínez-Mota & Fernández-Guasti, 2010, Malatynska, et al; 2012). Sin embargo, otros estudios han demostrado que soluciones de sacarosa más concentradas (ej. al 32 y 34%) son consumidas en mayor cantidad por los animales sometidos al estrés crónico, principalmente por aquellos sometidos al aislamiento social crónico (Hall, Humby, Wilkinson & Robbins, 1997; Ruetti, Pellegrini, Mustaca, & Muzio, 2004; Díaz, Franco, Martínez, López, & Aguilera, 2009; Sammut, Bethus, Goodall & Muscat, 2002).

En concordancia a lo anterior, estudios desarrollados en el laboratorio de Neurociencias y Comportamiento de la Universidad Pontificia Bolivariana, utilizando el modelo de privación social como estresor crónico y la prueba de consumo de sacarosa para evaluar comportamiento anhedónico, han demostrado, sistemáticamente, que los animales sometidos al aislamiento social crónico no solo consumen más de la solución de sacarosa al 32% sino que muestra una mayor preferencia por el consumo de dicha solución cuando puede escoger entre otras (4, 8 y 16 %), en comparación con el control, lo que ha sido

interpretado igualmente como una baja sensibilidad a la recompensa, ratificando la importancia relacionada con los umbrales de placer. Según los autores, el estímulo debe tener un valor de recompensa altamente reforzador para motivar el consumo, lo que los lleva a preferir soluciones más concentradas (Botelho et al., 2005; Botelho, Martínez & Conde, 2008; Botelho, Rodríguez, Santos & Conde, 2009; Botelho, Díaz, León & Conde, 2010).

Diferentes estudios han estado destinados a investigar diferentes procesos relacionados con la depresión. Cada uno de ellos han podido demostrar que dicha patología está asociada a un componente genético importante (Ruge, 2007), a una alteración de los sistemas neurotransmisores noradrenérgico (Brunello et al, 2002), serotoninérgico (Montes, 2004) entre otros, en particular del sistema dopaminérgico en los procesos anhedónicos (Goodale & Tucker, 2007). Adicionalmente, se ha demostrado un papel bastante importante de las hormonas gonadales en la regulación del estado de ánimo, bien como en la respuesta a los fármacos antidepresivos (Martínez-Mota, et al., 2012).

Bajo la importancia de estudiar la utilidad del consumo aumentado de soluciones de sacarosa al 32% como una medida operacional válida del estado anhedónico del animal y considerando que el sistema neurotransmisor dopaminérgico ha sido demostrado estar asociado a eventos anhedónicos en el sistema mesolímbico dopaminérgico y que receptores serotoninérgicos pueden mediar la inhibición de la liberación de dopamina en el núcleo accumbens y área tegmental ventral, se ha estado explorando, en nuestro laboratorio, la participación del sistema mesolímbico dopaminérgico y serotoninérgico en el procesamiento de este patrón de consumo tanto a nivel farmacológico (Botelho & Conde, 2012; datos no publicados) como a nivel bioquímico (Duque, Conde & Botelho, 2012; datos no publicados).

Como abordaje adicional, considerando que la ausencia de testosterona en ratas macho viejos puede producir comportamientos de “tipo depresivo” reversibles por la administración de testosterona junto al antidepresivo desipramina (Bernardi et al., 1989), que esta hormona gonadal, por sí sola, no tiene efectos antidepresivos evaluados en la prueba de nado forzado (Justel, Bentosela, & Ruetti, 2010), y que en pacientes masculinos deprimidos, especialmente aquellos con hipogonadismo, VIH o adultos mayores, la testosterona parece tener efectos antidepresivos, asociados a la ruta de acción de la T en el organismo (Zarrouf, Artz, Griffith, Sirbu & Kommor, 2009), se han utilizado diferentes maneras de explorar la influencia de la T en el comportamiento, algunos por medio del estudio de la conducta sexual directa (Fernández-Guasti, Roldán-Roldán & Saldívar, 1989; Freidin, Jamenetzky & Mustaca, 2005), otros por la administración de T y la de sus metabolitos directamente en el cerebro (Aikey, Nyby, Anmuth & James, 2002; Edinger & Frye, 2007) y, finalmente, por la depleción de la T, ya sea por la castración de los animales o por fármacos que inhiben su producción (Edinger & Frye, 2004; Fernández-Guasti & Martínez-Mota, 2003, 2005).

En este contexto, se ha encontrado una correlación negativa entre los niveles de testosterona en pacientes hipogonadales y la aparición y persistencia de los síntomas depresivos (Yesavage, Davidson, Widrow & Berger, 1985; Schweiger et al., 1999). Particularmente, el envejecimiento incluye cambios en varios sistemas neuroendocrinos que han sido asociados con depresión (Lamberts, Van der Beld & Van der Lely, 1997; Perry, 1999; Smith Betancourt & Yuxiang, 2005), entre ellos, la producción de testosterona es uno de los procesos afectados, ya que, durante esta fase del desarrollo se presenta una reducción constante de la producción de dicha hormona, debido a una alteración en el eje hipotálamo-hipófisis-gonadas (Lamberts et al., 1997).

Se ha encontrado además que en adultos mayores la reducción de T, es un predictor para la aparición de depresión (Shores, Mocery, Sloan, Matsumoto & Kivlahan, 2005). Este papel de la testosterona se ha evaluado en estudios transversales con pacientes entre los 50-89 años, los cuales cursaban con trastorno depresivo; en estos pacientes se encontró que había una disminución en la biodisponibilidad de hormonas sexuales, tales como, la T, la dihidrotestosterona y el estradiol y una relación entre la baja biodisponibilidad de T y el ánimo depresivo (Barrett-Connor, Mühlen, & Silverstein, 1999). En estudio realizado por Wang et al. (1996), se encontró que pacientes con deficiencia en la producción de T, presentaban síntomas de estado de ánimo negativos (ira, irritabilidad, nerviosismo, entre otros), los cuales desaparecían después de realizar un tratamiento de restitución hormonal. Según Orrego (1984), la T es capaz de recuperar la respuesta sexual en las ratas macho orquiectomizadas; se pensó que este efecto se debía a la transformación de la T en estrógenos; sin embargo, en posteriores análisis se demostró que dicha acción también aparecía al usar andrógenos sintéticos, que no se transformaron en estrógenos y estas hormonas sintéticas resultaban incapaces de unirse a receptores estrogénicos.

Se ha propuesto, que en diferentes modelos animales, la orquidectomía produce cambios en la regulación de los comportamientos de tipo afectivo (Bernardi et al., 1989; Bitran et al., 1993) y en modelos de ansiedad, tales como el laberinto en cruz elevado y el campo abierto. En concordancia, ratas castradas entre 3 y 4 meses, mostraron un aumento en las respuestas de tipo ansiosa (Edinger & Frye, 2005; Fernández-Guasti & Martínez-Mota, 2003; Frye & Edinger, 2004).

Por otra parte, algunos estudios han demostrado que en ratas adultas jóvenes sometidas a castración, no se modificaban los comportamientos de tipo depresivo en la prueba de nado forzado (Martínez-Mota & Fernández-Guasti, 2004). Igualmente, Herrera-

Pérez, Martínez-Mota, Chavira y Fernández-Guasti (2012), utilizando estresores moderados crónicos, junto a la prueba de consumo de sacarosa al 1%, encontraron que la orquidectomía no reducía el consumo de dicha solución. Según Orrego, 1984, la orquidectomía elimina los depósitos hipotalámicos de gonadotropinas (GnRH), pero al realizar la restitución hormonal, estas acumulaciones en el hipotálamo se restablecen. Esta información sugiere que los niveles de T en machos son inversamente proporcionales a la vulnerabilidad a la depresión, y que el tratamiento de restitución hormonal puede revertir de cierta manera esta patología.

Considerando las diferentes controversias encontrada en la literatura respecto a la medida operacional del comportamiento de “tipo anhedónico” y el papel de la T en la depresión, el presente estudio pretendió evaluar la participación de la testosterona en la respuesta aumentada al consumo de una solución de sacarosa al 32% respondiendo a la siguiente pregunta:

¿Cuál es el efecto del aislamiento social crónico sobre el consumo de sacarosa en ratas adultos jóvenes orquidectomizados (Orx)?

HIPÓTESIS

Las ratas macho adultas jóvenes castradas, sometidas a aislamiento social crónico, no presentaran diferencias en el consumo de una solución sacarosa al 32% respecto de los animales no castrados alojados individualmente.

REFERENTE CONCEPTUAL

DEPRESIÓN

De acuerdo con el National Institute of Mental Health (2004) la depresión es un trastorno que afecta el cerebro y la manera de pensar, se caracteriza por no ser un estado pasajero de tristeza ya que, sin tratamiento, los síntomas pueden durar semanas, meses e incluso años. Desde el punto de vista sintomatológico, descrito en el DSM IV-TR, la depresión está asociada con un estado de ánimo deprimido o irritable, pérdida del interés o capacidad para experimentar el placer en todas o casi todas las actividades habituales (anhedonia), pérdida o aumento significativo de peso o del apetito, insomnio o hipersomnia, agitación o enlentecimiento psicomotor, fatiga o pérdida de energía, sentimiento excesivo de inutilidad o culpa, disminución de la capacidad de pensar y concentrarse, ideas repetidas de muerte o actos suicidas (American Psychiatric Association, 2002).

Según Guadarrama, Escobar y Zhang, (2006) existen dos tipos básicos de depresión, la exógena o reactiva y la endógena; la depresión exógena tiene una causa externa bien definida (perder a un ser amado, una enfermedad, etc.), mientras que en la endógena no hay una causa manifiesta que genere el episodio, en este caso se puede asociar fuertemente a factores genéticos o biológicos, que lo estarían mediando.

En este sentido, la depresión se ha relacionado con distintos cambios en la neurobiología del sistema nervioso entre los cuales se encuentran: disfunciones del sistema de liberación de corticotropina (Montes, 2004), sistemas neuroquímicos como el de norepinefrina (Owens & Nemeroff, 1994) y serotonina (Vilalta & Carreño, 2007), cambios

en el volumen hipocampal, disminución en la actividad de la corteza cingular anterior y en el córtex prefrontal dorsolateral (Rot, Mathew, & Charney, 2009).

Una de las hipótesis que se ha planteado al momento de explicar la neurobiología de la depresión, es la monoaminérgica, la cual formula que la patología se debe a una deficiencia en la neurotransmisión de algunas monoaminas, tales como la serotonina, la noradrenalina y la dopamina (Naismith, Norrie, Mowszowski, & Hickie, 2012 ;Retamal, 2001; Willner, Scheel-Krüger, & Belzung, 2012). Esta hipótesis se ha fortalecido gracias a los estudios farmacológicos que han asociado a los inhibidores de la recaptación de la serotonina 5-HT con una mejoría clínica en los pacientes depresivos, lo cual le ha conferido a dicho neurotransmisor un papel fundamental en la neuroquímica del trastorno (Hill, Hellemanse, Vermad, Gorzalkae, & Weinbergd, 2012; Montes, 2004). Se han realizado estudios farmacológicos que han permitido evidenciar el rol de la noradrenalina, a través de fármacos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina, con los cuales se ha visto una mejoría de los síntomas en los pacientes depresivos (Bondi, Jett, & Morilak, 2010; Brunello et al, 2002), existiendo, según Téllez (2000), una relación directa entre una baja producción de noradrenalina en el locus ceruleus y la depresión mayor. Goodale y Tucker (2007), asociaron la actividad dopaminérgica con anhedonia, pérdida de interés y problemas en la motivación, ya que las vías mesocorticolímbicas de la dopamina, en particular en el núcleo accumbens, están relacionadas con funciones reguladoras del placer, mientras que el estriado ventral y el córtex pre-frontal, parecen ser regiones dopaminérgicas relacionadas con el afecto.

De acuerdo a lo anterior, se puede decir que la depresión no es el resultado, únicamente, de un proceso hereditario, ni de un evento vital traumático; es un trastorno sistémico que involucra distintos sistemas de neurotransmisión además, de diferentes

hormonas y vías neuronales (Sadek & Nemeroff, 2000). Adicionalmente, la evidencia sugiere que la depresión es resultado de un desequilibrio entre sistemas del cerebro anterior involucrados en el procesamiento de información y la respuesta afectiva a dichos estímulos (Willner et al., 2012). Según dichos autores, este desequilibrio puede aumentar la respuesta de estrés, la cual se ha visto vinculada a la aparición de la depresión, provocando daños en el hipocampo, que es el blanco de acción de algunos fármacos antidepresivos (Willner et al., 2012). Coherentemente, se ha demostrado que en humanos, niveles altos de estrés, usualmente, contribuyen a la manifestación y mantenimiento de trastornos de ansiedad (Pego, Sousa, Almeida & Sousa, 2010) y depresión mayor (Holzel, Harter, Reese, & Kriston, 2011).

Se ha hipotetizado, que el estudio de procesos o síntomas individuales, permite entender de mejor manera los mecanismos biológicos específicos alterados durante un trastorno que el estudio del trastorno en su totalidad. Esta aproximación es consistente con las investigaciones realizadas en modelos animales, con los que se espera evaluar síntomas específicos de diferentes trastornos, desde diferentes abordajes metodológicos, tales como el farmacológico, endocrino, comportamental entre otros (Geyer & Markou, 2002).

ANHEDÓNIA

Desde 1896, filósofos griegos como Epicuro, ya habían hecho referencia a la ausencia del placer como una condición opuesta al placer. Pero fue en 1896, que Ribot propuso el nombre de anhedonia para referirse a la inhabilidad para sentir placer (Citado por Treadway & Zald, 2011). Según la *American Psychology Association* (APA, 2002), la anhedonia ha sido descrita como la disminución o incapacidad de sentir placer, en todas o

casi todas las situaciones que antes eran placenteras. Es considerada como uno de los síntomas claves para el diagnóstico de trastornos como la depresión mayor y la esquizofrenia, además de otras neuropatologías, como la Enfermedad de Parkinson y el Alzheimer (Der-Avakian & Markow, 2012).

Este síntoma ha sido medido en humanos a través de reportes que evalúan la habilidad para sentir placer en escalas como la *Snaith-Halmlton Pleasure Scale* (Snaith, et al., 1995), *Chapman Anhedonia Scale* (Chapman, Chapman & Raulin, 1976), *Scale of Negative Symptoms* (Andreasen, 1982), entre otras. Sin embargo, dichas escalas parecen enfocarse en medir la experiencia de placer, pero no una disminución en la motivación, lo que según Treadway y Zald (2011) conlleva a que la definición de anhedonia en humanos no contemple otros aspectos de los comportamientos de la recompensa.

En animales, por el contrario, la anhedonia ha sido definida operacionalmente como la disminución en la sensibilidad a la recompensa (Willner, 1995), por lo que se han diseñado modelos para evaluar el síntoma anhedónico, a través del consumo de solución sacarosa y de la preferencia por el consumo, donde, la disminución del consumo o la preferencia por una solución más concentrada ha sido correlacionada con estado anhedónico (Der-Avakian & Markou, 2012).

MODELOS ANIMALES

Los modelos animales pretenden simular, tanto síntomas psicológicos/conductuales normales como síntomas psicopatológicos y neuropatológicos humanos y, de esta manera, conocer los mecanismos psicológicos y neurobiológicos a ellos subyacentes (Escorihuela, Fernández-Teruel, 1998). Tradicionalmente, han sido usados, tanto para entender el

funcionamiento de los organismos, como para la búsqueda de tratamientos farmacológicos efectivos para las diferentes patologías.

En Psicología, los modelos son usados como una herramienta para comprender los diferentes comportamientos, ya sean normales o “anormales” (Laborda, 2009). Un modelo animal supone la simulación de fenómenos análogos a desórdenes comportamentales que ocurren espontáneamente (Abramson & Seligman, 1977), y permite relacionar diferentes tipos de factores (sociales, ambientales o biológicos) con la aparición de los síntomas o el trastorno (Morrison & McKinney, 1977).

Las investigaciones alrededor de la depresión se han realizado, principalmente, con base en estudios clínicos y modelos animales. Para la simulación con animales se presume que una de las alteraciones que debe producir la exposición a un estresor crónico, uno de los factores etiológicos más importantes de la depresión, es la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), generando un aumento de la producción y liberación del factor liberador de corticotrofina (CRF) y adrenocorticotrofina (ACTH), provocando, a su vez, un aumento en los niveles basales de cortisol (Silva, 2002). Según la literatura, la exposición crónica a esta hiperactividad del sistema HHA genera vulnerabilidad a la depresión (Heim, & Nemeroff, 1999). Una de las maneras que permite evaluar la activación del eje HHA es a través del peso y análisis histológico de las glándulas adrenales; diferentes estudios han demostrado que los animales que son sometidos a estresores crónicos como, el aislamiento social, poseen glándulas, adrenales más pesadas que el control agrupado (Carnevali, et al., 2012; De Miguel, Nutt, Hutt & Davies, 2012; Stetler & Miller, 2011).

Basado en estos supuestos, se construyeron dos de los modelos etológicos más utilizados: desesperanza aprendida, entendida como el estado psicológico generado por una

percepción de los eventos como inevitables (inescapables), en donde el sujeto cree no tener ningún control sobre dichos sucesos (Vinaccia, Contreras, Restrepo, Cadena, & Amaya, 2005) y el aislamiento social crónico o privación social que según Weiss, Pryce, Jongen, Nanz-Bahr, y Feldon (2004), consiste en privar al sujeto del contacto físico con otros miembros de su especie bajo condiciones ambientales estables, donde los animales se ubican en la misma habitación por lo que se mantiene el contacto olfativo, visual y auditivo (Becerra, 2003; Fabricius, Helboeb, Steiniger-Brachc, Fink- Jenseid, & Pakkenberge, 2010) con sus congéneres generando, así, comportamientos animales compatibles con la sintomatología depresiva observada en humanos. Este modelo no solo ha sido usado para simular sintomatología de tipo depresiva (Botelho, et al., 2010; Carnevali, et al., 2012, Wainwright, Lieblich, & Galea, 2011) sino también ha sido utilizado, en estudios sobre esquizofrenia (Watson, Marsden, Millan & Fone, 2012; Witten, et al., 2014; Jiang, Rompala, Zhang, Cowell, & Nakazawa, 2013), manía (Mizuno, et al., 2013) y obesidad (Jahng.Yoo, Ryu & Lee, 2012).

En los estudios del trastorno depresivo también se ha utilizado la prueba de consumo de sacarosa para evaluar los procesos neurobiológicos subyacentes al síntoma anhedónico (Rygula et al. 2005; Sammut et al, 2002; Willner, 2005). Considerando dicho síntoma provoca alteraciones del metabolismo de la glucosa, produciendo posibles cambios en áreas relacionadas con trastornos como el estrés, la ansiedad y la depresión (Pizzagalli, et al, 2004), la prueba de consumo de sacarosa evalúa en el roedor la respuesta a la recompensa, midiendo la preferencia por las soluciones de sacarosa o agua pura (Botelho, Cortes, & Conde, 2005) como indicador del estado hedónico del animal. De esta manera, ha sido empleada con éxito en el estudio de la neurobiología de la depresión (Carnevali, et al.,

2012; Botelho, et al., 2009; Botelho, et al., 2010; Herrera-Perez, et al., 2012; Malatynska, et al., 2012; Recamier, Estrada, Reyes & Fernandez-Guasti, 2012).

HORMONAS GONADALES – EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-GÓNADAS

Las hormonas gonadales son hormonas sexuales que, además de moduladoras esenciales de la conducta sexual, cumplen con un papel bastante importante en el sistema nervioso central (SNC), tanto organizacional como activacional (Pilgrim & Hutchinson, 1994). La función organizacional, según McEwen (1999) y Rhodes y Rubin (1999) se caracteriza por generar cambios permanentes en el SNC (diferencia en los caracteres sexuales primarios y secundarios, en la anatomía y en las funciones), así como en la actividad motora, conducta afectiva y la cognición (Janowsky, 2006). La función activacional, se caracteriza por ser transitoria, y depender de los niveles de hormonas gonadales circundantes (Justel, et al, 2010) ejerciendo acciones neurales durante la etapa adulta (Redolat & Carrasco, 2007).

La exposición crónica al estrés produce una serie de alteraciones, entre ellas, de la actividad reproductora, debido a que las vías que estimulan la producción y liberación de las hormonas implicadas en la respuesta de estrés y sexual, tienen su inicio en el hipotálamo (Ferrin 1999, Wingfield, & Sapolsky, 2003). Lo anterior concuerda con Martínez-Mota, et al. (2012), quienes han demostrado que algunas hormonas sexuales tienen participación en la regulación del estado de ánimo en varones y en la respuesta a los fármacos que actúan en trastornos tales como la depresión. A pesar de esto, son pocas las investigaciones que han evaluado dicha interacción (Martínez-Mota, et al., 2012).

Una de las principales hormonas involucradas en la respuesta sexual es la testosterona (T), la cual es producida por los testículos como consecuencia de la activación del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas (HHG) debido a un proceso de retroalimentación gónadas-hipotálamo (Valdespino, Martínez-Mota, García-Feria, & Martínez-Romero, 2007). La activación del eje HHA inducida por estrés medía en la activación del eje HHG, provocándole una inhibición (Rivier & Riviest, 1991). En un estudio realizado por Vreeburg, de Greef, Ooms, Wouw y Weber (1984), usando inyecciones de ACTH en animales intactos y castrados, reportaron una disminución en la actividad del eje HHG, lo que según Lemaire et al (1997), sugiere que los componentes centrales del HHA están relacionados con la inhibición del HHG, y no las glándulas adrenales.

Se ha demostrado también que la testosterona afecta las monoaminas implicadas en enfermedades mentales (McHenry, Carrier, Hull, & Kabbaj, 2013). A favor de lo anterior, Alderson y Baum (1981) reportan una mejoría en la liberación de dopamina en el sistema mesolímbico, gracias a la testosterona, lo que podría proteger contra la anhedonia inducida por la disminución de la neurotransmisión dopaminérgica en vías neuronales relacionadas con la recompensa. Adicionalmente, se ha encontrado que la administración intranasal de testosterona incrementa la liberación de dopamina y serotonina en el neostriato y en el núcleo accumbens (de Souza Silva, Mattern, Topic, Buddenberg, & Huston, 2009) mientras que la castración disminuye los niveles basales de dopamina en el núcleo accumbens y el núcleo septal (Alderson & Baum, 1981). De esta manera, la testosterona puede actuar durante el desarrollo y en la adultez, para amortiguar la respuesta al estrés (McHenry, et al, 2013), tanto que ha sido demostrado que hasta las mujeres tratadas con testosterona mostraron una supresión del estrés en comparación con un grupo control (Hermans, et al, 2007).

Una de las formas de reducir experimentalmente los niveles de T es a través de un procedimiento quirúrgico denominado orquidectomía u orquiectomía. El proceso consiste en realizar la castración de animales, a través de la extracción parcial o total de los testículos, lo que es utilizada, en algunos casos, es usado para controlar sobrepoblación en un ecosistema (Fossum, 2009).

En un estudio recientemente realizado por Martínez-Mota et al. (2012), un grupo de ratas Wistar macho adultas jóvenes fueron forzadas a nadar en dos sesiones, la primera de 15 y la segunda de 5 minutos (estresor). En primer lugar se buscaba evaluar el efecto de los antidepressivos, fluoxetina y desipramina en animales sometidos a la castración y en animales intactos. Como resultados, los animales no castrados tratados con fluoxetina presentaron reducción de la inmovilidad, aumento en las conductas de nado y en el escalamiento, siendo estas, las conductas que se establecieron como respuestas antidepressivas; mientras que el tratamiento con desipramina produjo reducción de la inmovilidad, aumento en el escalamiento, pero no mostró cambios en el nado. Por otro lado, las dosis farmacológicas que fueron efectivas en los animales intactos, no produjeron cambios en las respuestas medidas en los animales castrados, o sea, no disminuyeron la inmovilidad, no aumentaron el nado, ni en el escalamiento, aún después de utilizar una dosis más alta. En segundo lugar, Martínez-Mota et al (2012), buscaban evaluar el efectos de las hormonas testosterona y estradiol, sobre el desempeño en el nado forzado. Para esto se usaron únicamente ratas macho castradas donde el grupo experimental recibió tratamientos con testosterona y estradiol el grupo control fue tratado con aceite de maíz (solución en que se prepararon los fármacos). De manera general, se encontró que el tratamiento con estradiol indujo acciones antidepressivas en los machos castrados caracterizadas por una reducción en la conducta de inmovilidad y aumento en las conductas

de escalamiento y de nado; no obstante, no se evidenciaron cambios en las ratas macho castradas que recibieron tratamiento con testosterona.

Finalmente, estos autores buscaban evaluar el efecto de las hormonas y de los antidepresivos sobre el desempeño en el nado forzado de ratas castradas. Para esto se usó otro grupo de animales castrados, los cuales fueron divididos en las combinaciones testosterona-desipramina, testosterona-fluoxetina, estradiol-fluoxetina y estradiol-desipramina. El estradiol recuperó los efectos de la fluoxetina y de la desipramina, siendo estos similares a los encontrados en las ratas intactas en la primera parte del experimento; mientras que la testosterona recuperó los efectos antidepresivos de la desipramina, pero no los de la fluoxetina.

En concordancia, O'Connor, Archer, Hair, y Wu (2002), demostraron que en animales castrados, se han evidenciado una mayor cantidad de respuestas de tipo ansiedad, miedo, dolor y depresión. En esta línea, para probar el efecto de la testosterona en la depresión, Bernardi, et al., (1989), utilizaron tratamientos antidepresivos con desipramina en ratones previamente castrados los cuales habían sido sometidos a la prueba de nado forzado y la prueba de suspensión por la cola. Tanto los animales castrados como intactos fueron tratados con testosterona (T)—además de la desipramina—de manera crónica, encontrándose que en los animales castrados hubo mayor respuesta de inmovilidad asociada a desesperanza aprendida, comportamiento que pudo ser revertido con la administración de testosterona (T) junto al antidepresivo.

Metodología

Diseño

Para el presente estudio se implementó un diseño de corte experimental puro con grupo control, de tipo factorial (2 x 2), en donde la variable independiente “A” es el tipo de alojamiento (aislamiento social o en grupo) y la “B” es la castración (castrados y no castrados), generando así cuatro grupos, según la tabla 1 (Hernández, Fernández & Baptista, 1991); bajo un enfoque cuantitativo, se pretendió evaluar los efectos comportamentales de tipo “anhedonia” en ratas orquidectomizadas (Orx) y, posteriormente, sometidas al aislamiento social crónico, utilizando un muestreo probabilístico simple, en el que cualquier animal seleccionado tuvo la probabilidad de ser incluido en cualquiera de los grupos experimentales y de control (Hernández, et al., 1991).

Sujetos

Fueron utilizadas 49 ratas Wistar macho, provenientes de la Universidad Industrial de Santander (UIS), entre los 49 y 56 días post-natales y con un peso entre 200 y 250 gr. Los sujetos fueron manipulados de acuerdo a los criterios éticos de experimentación animal (ley 84 de diciembre de 1989, artículo 23) bajo un esquema de luminosidad controlada (ciclo de 12 horas claro/oscuras), y una temperatura ambiente de 22°. Durante su permanencia en el laboratorio, las ratas tuvieron acceso libre a comida y agua, además, solo fueron manipuladas según las necesidades de suministro de comida, agua y aseo de sus jaulas vivero.

Instrumentos

Cajas de acrílico (23 x 23 x 34 cm): Fueron usadas durante el procedimiento post-habitación para el alojamiento individual de un grupo de animales.

Cajas de acero inoxidable (40 x 33 x 16 cm): Fueron usadas para alojar a los animales durante el periodo de habitación y durante el experimento en un total de seis (6) animales por caja, durante todo el experimento.

Prueba de Consumo de Sacarosa (Katz, 1992; Willner, 2005): Con esta prueba se evalúa en el roedor la respuesta a la recompensa, midiendo la preferencia por las soluciones de sacarosa o agua pura, ofrecidas simultáneamente en bebederos con capacidad de 270 gr.

PROCEDIMIENTO

La investigación fue desarrollada en cuatro (4) fases, distribuidas de la siguiente forma: 1) Orquidectomía 2) Aislamiento social crónico (AIS) 3) Neofobia y prueba de consumo de sacarosa, 4) Remoción post-mortem de las glándulas adrenales.

Fase 1 (Orquidectomía): Las ratas fueron sometidas a un procedimiento quirúrgico para realizar la orquidectomía (extirpación quirúrgica del testículo) en la Universidad Industrial de Santander. En, en primer lugar, los animales fueron inyectados con un tranquilizante (Xilacina) en una dosis de 10mg/kg, seguida de una dosis de 60mg/kg del

anestésico (ketamina). Posteriormente, se realizó una incisión de aproximadamente 1 cm. en el área ventral y se procedió a extraer los testículos de la rata. Una vez extraídos, se suturó la herida y se limpió con isodine para evitar riesgo de infección. Terminada la orquidectomía, por vía intramuscular en una de las patas traseras, se administró el antibiótico (Tripen 8) en una dosis de 1ml/kg. En la otra pata trasera se inyectó 0,02 ml del analgésico Vetalgina, independientemente del peso del animal; de ser necesario se repitió la dosis en los animales que mostraron signos de dolor post-quirúrgico. Finalmente, las ratas fueron suturadas alojadas en una caja limpia para su recuperación (Limón, 2011) durante una (1) semana, antes de iniciar el experimento (Herrera-Pérez, Martínez-Mota, Chavira, & Fernández-Guasti, 2012) de a tres (3) animales por jaula.

Posterior a un período de una semana de recuperación los animales fueron trasladados al laboratorio de Neurociencias y Comportamiento de la UPB donde pasaron por un período de habituación de seis (6) días.

Fase 2 Aislamiento social crónico (ASC): En este periodo los animales fueron alojados individualmente (AIS, n=24) o agrupados de a 6 por jaula (AGRU, n=24) durante 21 días.

Tabla 1. Distribución de los grupos experimentales y grupos de control.

Grupos	Total de ratas
Aislados Castrados (AIS-C)	13
Aislados Intactos (AIS-I)	13
Agrupados Castrados (Agru-C)	12
Agrupados Intactos (Agru-I)	11

Fase 3:

a) Neofobia: Una vez terminado el período de 21 días de alojamiento individual o en grupo, los animales fueron sometidas a un periodo de 13 horas (06:00pm – 07:00am) a una solución sacarosa al 0,7%, con el fin de habituar los animales al consumo de sacarosa y evitar una posible neofobia (Hall, et al., 1997). Los bebederos que se utilizaron fueron los mismos donde los animales consumieron agua, durante todo el tiempo del experimento.

b) Prueba de consumo de sacarosa: Para la fase del consumo, los animales de los grupos fueron trasladados a una sala experimental, donde se alojaron durante una hora en una caja de acrílico, igual a las usadas para el alojamiento individual; para las mediciones del consumo, se usó una solución sacarosa al 32% Vs. agua pura, en los bebederos usados para la neofobia y consumo de agua durante todo el proceso; los bebederos se pesaron antes y después del consumo. La prueba de consumo de sacarosa fue realizada durante dos días consecutivos. Las pruebas de consumo fueron realizados durante tres (3) días.

Fase 4: Una vez terminado el segundo día de exposición a la prueba de consumo de sacarosa, los animales fueron sacrificados inmediatamente después de finalizada la hora de consumo para realizar la remoción de las glándulas adrenales (izquierda y derecha) y el respectivo pesaje de las misma.

ANÁLISIS DE RESULTADOS

Para evaluar los efectos de la castración sobre el consumo de sacarosa, en los días 1 (D1), 2 (D2) y 3 (D3), de ratas sometidas al aislamiento social crónico y en grupo, fueron utilizadas Análisis de Varianza de dos factores donde el factor uno estuvo relacionado con el tipo de alojamiento (aislados Vs agrupados); y el factor dos con el procedimiento (castrados Vs no castrados), seguidas, siempre que necesario, del test *t* de Bonferroni para comparaciones múltiples. Además, para evaluar el efecto de la castración en ratas sometidas al aislamiento social crónico sobre el peso total de las glándulas adrenales, y para evaluar el efecto del aislamiento, el peso del día experimental 1 y 2, y el consumo de agua del día 1, sobre el promedio de consumo de solución sacarosa, se utilizó un análisis de regresión lineal. Para todos los casos se utilizó una $P < 0,05$.

RESULTADOS

Diferencias En El Consumo De Solución Sacarosa Al 32% De Los Animales Experimental Y Grupo Control

El análisis de varianza de dos factores realizado para evaluar el efecto del tipo de alojamiento (Factor 1) y el procedimiento (Factor 2), sobre el consumo promedio de una solución sacarosa al 32%, reveló que no hubo diferencias estadísticamente significativas

con relación a los factores 1 ($F_{[1,48]} = 2,725$; $p=0,106$) y 2 ($F_{[1,48]} = 0,765$; $p=0,386$), ni interacción entre los dos factores ($F_{[1,48]} = 0,000282$; $p=0,987$);

Sin embargo, el mismo análisis evidenció (Figura 1) una diferencia estadísticamente significativa en el consumo de una solución sacarosa en el primer día de experimentación, con respecto al factor 1 ($F_{[1,48]} = 7,701$; $p=0,008$). Los animales expuestos al aislamiento social crónico mostraron un aumento en el consumo de la solución de sacarosa al 32% (t de Bonferroni) frente a los animales que fueron alojados en grupo ($t=2,775$).

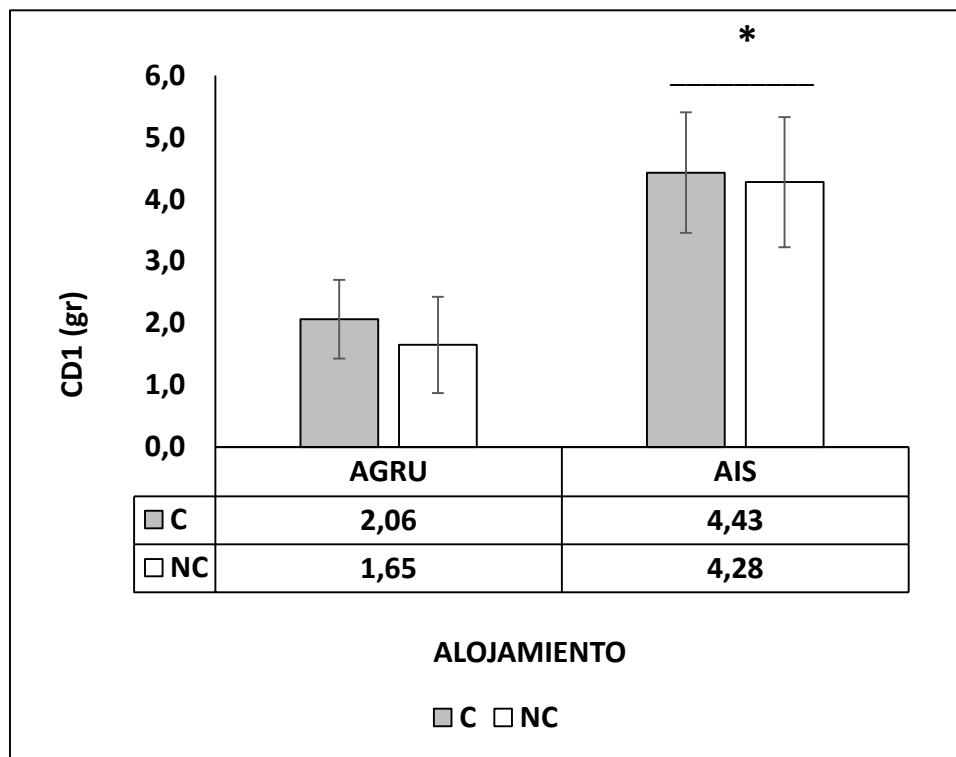


Figura1. Consumo de solución sacarosa al 32% en el D1 (CD1) de ratas agrupadas (AGRU) y aisladas (AIS); castradas (C) y no castradas (NC); *, AIS > AGRU (ANOVA de dos factores seguida del test *t de Bonferroni*, $P<0,050$).

Para calcular el tamaño del efecto de cada variable sobre el PROMCS se realizaron varios modelos de regresión múltiple, de los cuales se encontró que el más adecuado explicó el 28% de la varianza ($R^2 = 0,288$):

$$\text{PROMCS} = 3,915 + (4,414 * \text{ESTRESOR}) + (0,197 * \text{Peso D1}) - (0,198 * \text{Peso D2}) - (2,506 * \text{CAD1})$$

Dónde:

Tabla 2. Regresión lineal variables que afectan el promedio de consumo de sacarosa

<i>Variables</i>	<i>Coficiente</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
PROMCS			
Constante	3915	0,729	0,47
ESTRESOR	4414	3,023	0,004
PESO D1	0,197	2,655	0,011
PESO D2	-0,198	-2,691	0,01
CAD1	-2506	-2,673	0,01

N = 49; R = 0,563; Rsqr = 0,288; F = 17,305. PROMCS = Promedio de consumo de solución sacarosa al 32%; CAD1 = Consumo de agua día 1.

El PROMCS aumenta en 4,414gr cuando se presenta la variable estresor se presenta (ESTRESOR=1). Asimismo, el peso en gramos aumentará el promedio de consumo, es decir, un animal que reporte un peso alto en el día experimental 1, incrementar el consumo, por ejemplo, una rata con un peso en el día experimental bajo aumentará su consumo en

69,9 gramos ($0,197 \times 355\text{gr} = 69,93$), mientras que un peso de 490 gramos (puntuación máxima), ampliará el PROMCS en 96,53.

Es importante mencionar que los coeficientes negativos, tienden a disminuir el promedio de consumo; es por esto que al tener en cuenta el peso del segundo día experimental disminuirá el promedio de consumo siendo 65,3 la mínima disminución y 97,21 la máxima (331gramos y 491 gramos, respectivamente), es decir, a mayor peso en el día 2, menor consumo y viceversa. Igualmente la relación del consumo de agua en el día 1 es inversa al consumo promedio de la solución sacarosa, es decir, un CAD1 alto disminuirá en mayor proporción el consumo promedio de sacarosa, y el bajo consumo en menor proporción.

Además se calculó el tamaño del efecto de cada variable sobre el CSD3 y el análisis de regresión múltiple arrojó que la variable CSD2, explicaba el 37% de la varianza ($R^2=0,375$):

$$\text{CSD3} = 3,397 + (0,723 * \text{CSD2})$$

Dónde:

Tabla 3. Regresión lineal variables que afectan el consumo de sacarosa del día 3

Variables	Coeficiente	t	P
CSD3			
Constante	4.035	4.035	<0,001
CSD2	0,723	5.306	<0,001

N = 49; R = 0,612; Rsqr = 0,375; F = 28.153. CSD3 = Consumo de solución sacarosa al 32% día 3; CSD2 = Consumo de solución sacarosa al 32% día 2.

Efecto Del Aislamiento Social Y De La Castración Sobre El Peso De Las Glándulas Adrenales De Las Ratas Como Indicador Fisiológico De La Respuesta De Estrés.

El análisis utilizado para evaluar el efecto del factor 1 y el factor 2 sobre el peso de las glándulas adrenales no encontró interacción entre los dos factores tanto para la adrenal izquierda ($F_{[1,48]} = 1,620$; $p = 0,21$) como para la derecha ($F_{[1,48]} = 0,778$; $p = 0,382$). Sin embargo, al calcular el efecto de los factores por separado, se encontraron diferencias atribuibles al aislamiento para la glándula adrenal derecha ($F_{[1,48]} = 10,085$; $p = 0,003$) y a la castración para las adrenales derecha y la izquierda ($F_{[1,48]} = 14,242$; $p < 0,001$; $F_{[1,48]} = 7,736$; $p = 0,008$, respectivamente).

El análisis *Post-Hoc* (*t de Bonferroni*) mostró que los animales castrados tuvieron mayor peso de la glándula adrenal izquierda ($t = 2,781$) que las ratas adultos jóvenes intactos (Figura 2). Los animales alojados individualmente presentaron glándulas adrenales derecha más pesadas que los animales agrupados ($t = 3,176$) y los animales castrados glándulas adrenales derecha más pesadas que los no castrados (intactos) ($t = 3,774$) (Figura 3).

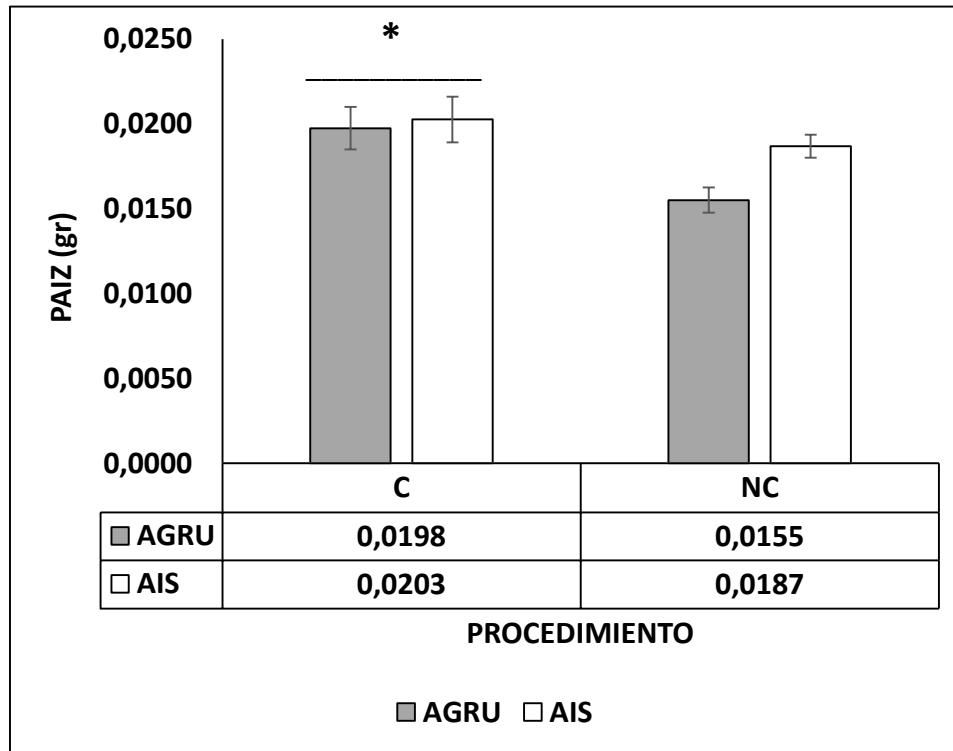


Figura 2. Peso de la glándula adrenal izquierda (PAIZ) de ratas agrupadas (AGRU) y aisladas (AIS), castradas (C) y no castrados (AIS-NC); *, C > NC (Anova de dos factores seguida del test *t de Bonferroni*, $P < 0,050$).

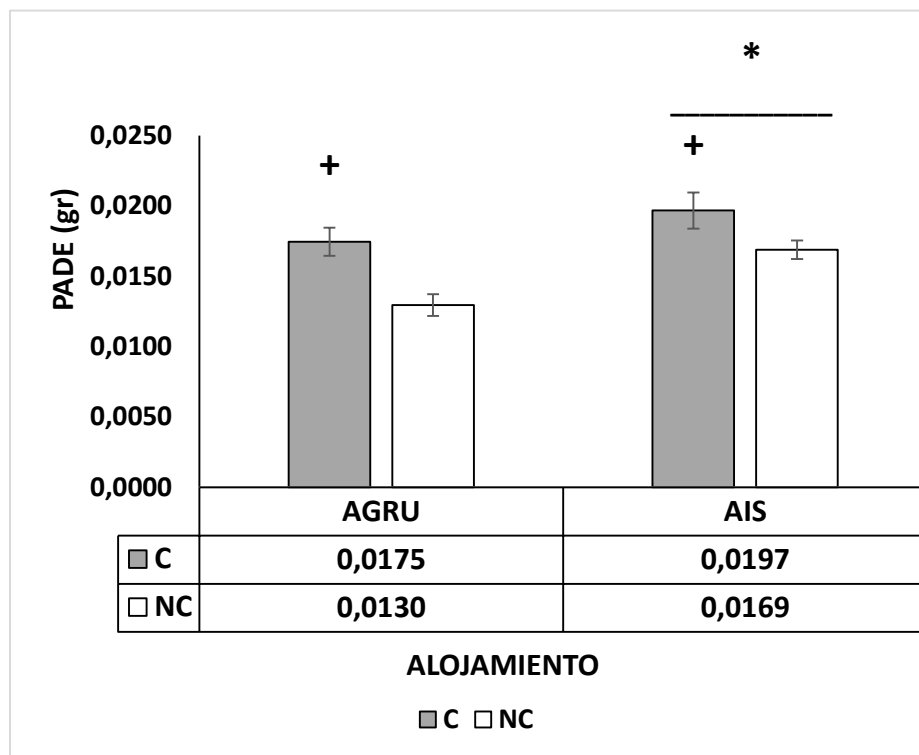


Figura 3. Peso de la glándula adrenal derecha (PADE) de ratas agrupadas castradas (AGRU-C), agrupadas no castradas (AGRU-NC) y aisladas castradas (AIS-C) y, aisladas no castradas (AIS-NC); *, AIS > AGRU; +, C > NC (Anova de dos factores seguida por el test *t de Bonferroni*, $P < 0,050$).

El Anova de dos factores utilizado para evaluar el efecto del factor 1 y del factor 2, sobre el peso total de las glándulas adrenales reveló que existen diferencias estadísticas atribuibles tanto al aislamiento, ($F_{[1,48]} = 12,804$; $p < 0,001$) como a la castración ($F_{[1,48]} = 22,781$; $p < 0,001$). El test *t de Bonferroni* (Figura 4) para comparaciones múltiples mostró que los animales sometidos al aislamiento social crónico presentaron un aumento en el peso total de las glándulas adrenales, frente al grupo control que fue agrupado ($t = 3,578$). Adicionalmente, el grupo de animales sometidos a la castración presentó un aumento del peso total de las glándulas adrenales frente a los animales que no estuvieron expuestos a la castración ($t = 4,773$).

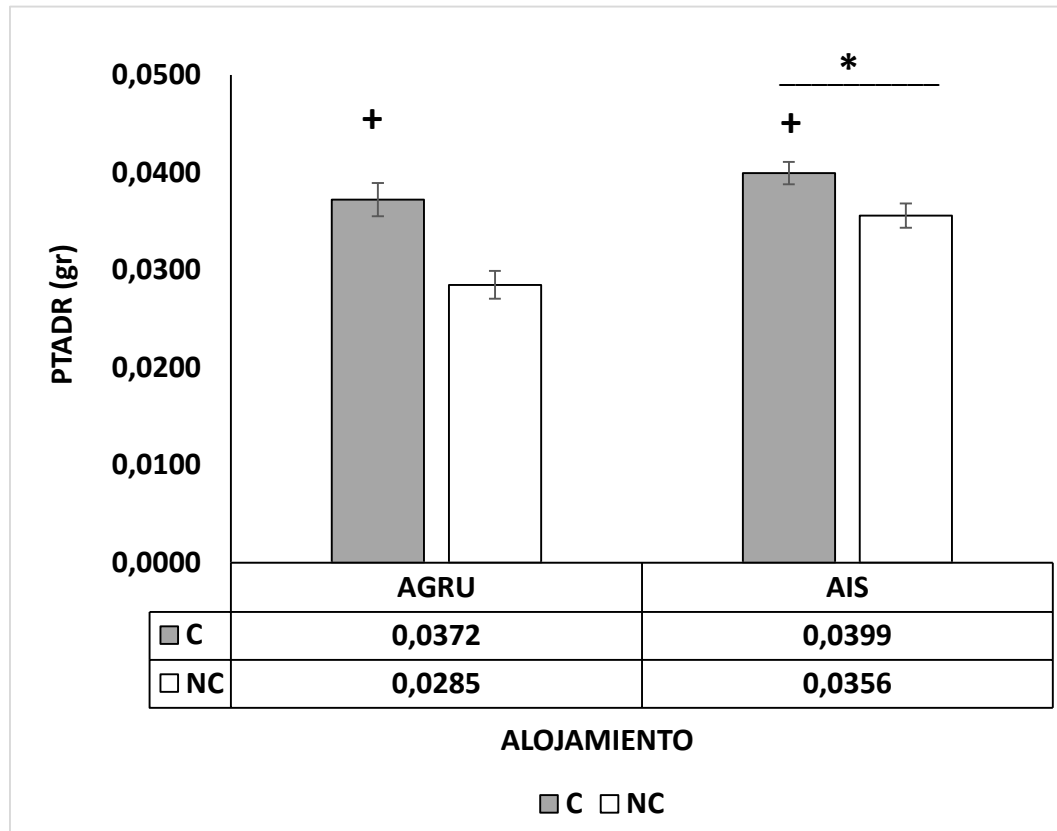


Figura 4. Peso total de las glándulas adrenales (PTADR) de ratas agrupadas (AGRU) y aisladas (AIS); castradas (C) y no castradas (NC); *, AIS > AGRU; +, C > NC (Anova de dos vías seguida de la prueba *t de Bonferroni*, $P < 0,050$).

Adicionalmente se aplicó el análisis de regresión múltiple, para calcular el efecto de cada variable sobre el PTADR. En cuanto al peso total de las glándulas adrenales, se encontró que hay un grupo de variables que explica el 43% de la varianza ($R^2 = 0.655$):

$$\text{PTADR} = 0.0410 + (0.00496 * \text{Alojamiento}) + (0.00642 * \text{Procedimiento})$$

Dónde:

Tabla 4. *Regresión lineal variables que afectan el peso total de las glándulas adrenales.*

	Coefficiente	t	P
PTADR			
Constante	0,041	34.648	<0.001
Alojamiento	0,00496	3.557	<0.001
Procedimiento	0,00642	4.607	<0.001

N = 49; R = 0,655; Rsqr = 0,429; F = 4.44.

Para este caso es importante resaltar que a las variables alojamiento y procedimiento se les asignó valores de 1, cuando se presentaba el aislamiento y el animal había sometido a castración; y se les asignó 0 (cero) cuando el alojamiento era en grupo y los animales permanecían intactos (sin Orx); los coeficientes Beta asociados a alojamiento y procedimiento fueron positivos (0,00496 y 0,00642, respectivamente), indicando que cuando los valores para alojamiento y procedimiento fueron 1 (uno) (aislamiento social y castración, respectivamente) el peso total de las glándulas adrenales aumentaba en 0,00496 para alojamiento y en 0,00642 para el procedimiento.

Peso Promedio Durante El Periodo Experimental De Los Animales Experimentales Y Grupo Control

Por otra parte, al aplicar el Anova de dos vías para evaluar el efecto del factor 1 y 2 sobre el peso de los animales, se encontró que había un efecto tanto del factor 1 ($F_{[1,48]} = 13,908$; $p < 0,001$), como del factor 2 ($F_{[1,48]} = 4,378$; $p = 0,042$) para el segundo día experimental (Figura 5). La prueba *t* de Bonferroni evidenció un mayor peso en los animales aislados frente a los agrupados ($t = 3,729$), y de los animales no castrados respecto

a los castrados ($t= 2,092$); pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al combinar los dos factores ($F_{[1,48]} = 1,993$; $p=0,165$).

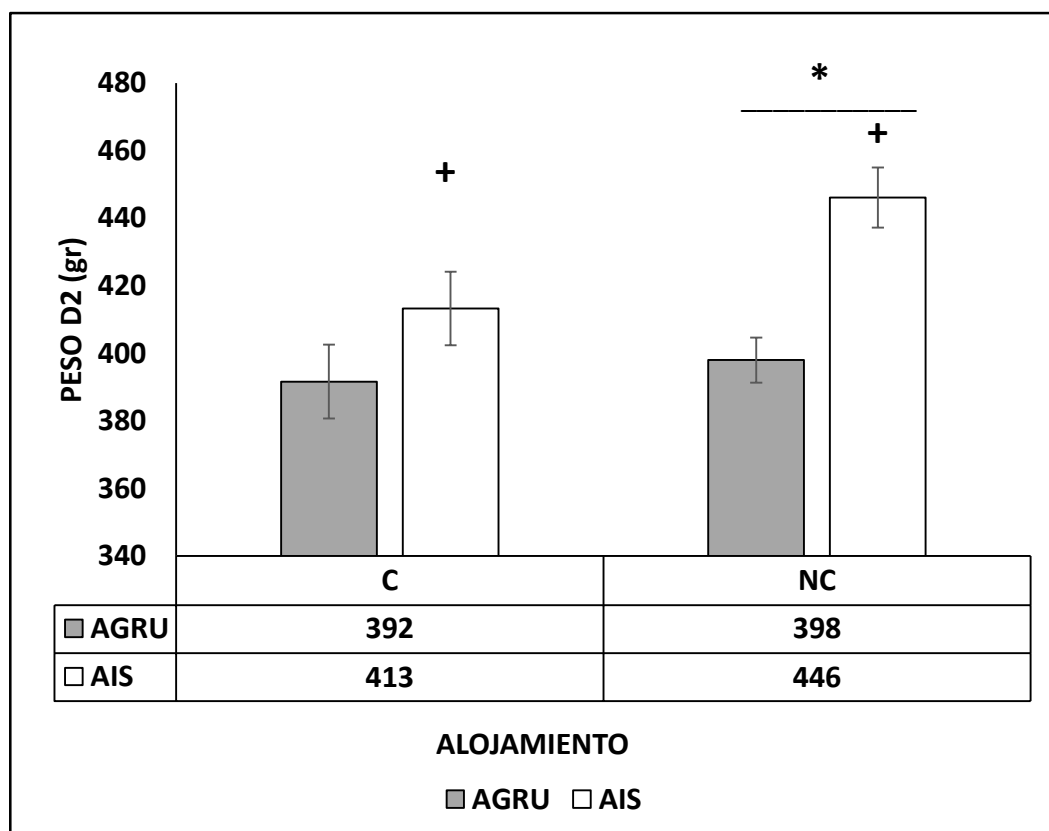


Figura 5. Peso (gramos) en el D2 de ratas agrupadas (AGRU) y aisladas (AIS); castradas (C) y no castradas (NC); *, NC > C; +, AIS > AGRU (Anova de dos factores seguida del test *t de Bonferroni*, $P<0,050$).

El análisis de varianza de dos vías también fue aplicado al peso promedio de los animales (Figura 6) y reveló una diferencia estadísticamente significativa atribuible al factor alojamiento ($F_{[1,86]} = 9,145$; $p=0,004$); pero no se encontró diferencias significativas con respecto al factor procedimiento ($F_{[1,86]} = 9,145$; $p=0,004$). El análisis *Post Hoc* (*t de Bonferroni*) arrojó que los animales expuestos al aislamiento social crónico ganaron un aumento de peso, frente al grupo control ($t = 3,024$).

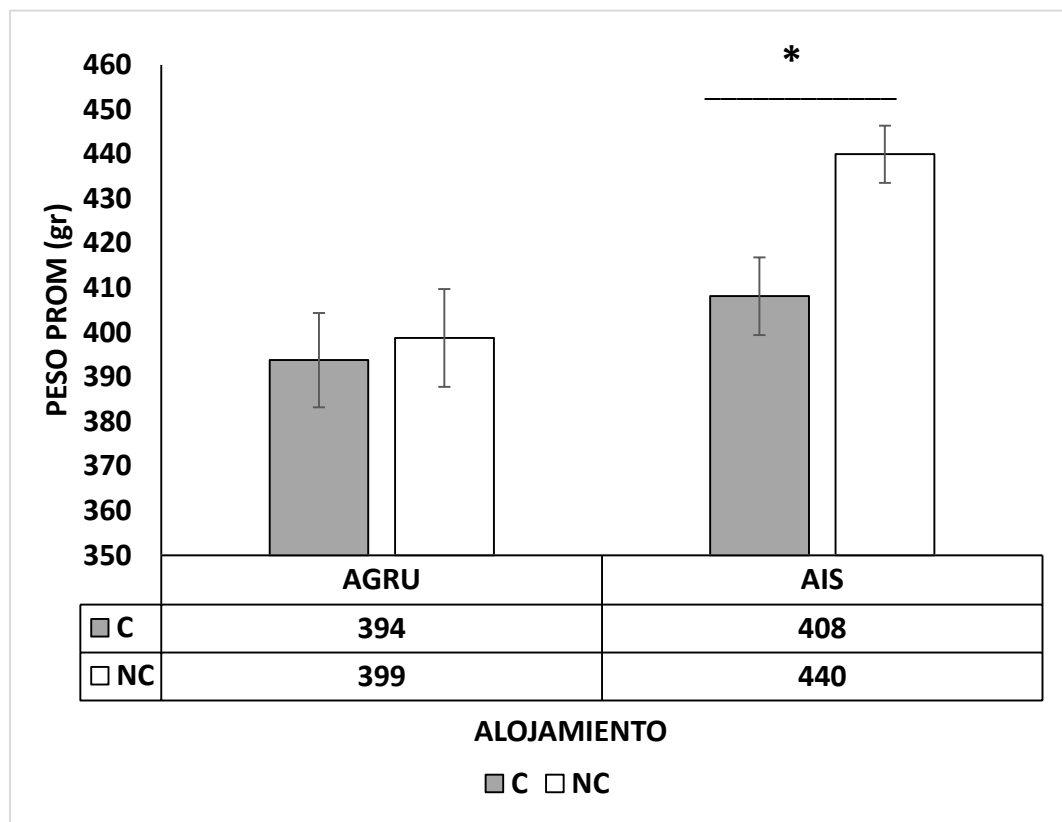


Figura 6. Peso promedio (gramos) durante los días experimentales de ratas agrupadas (AGRU) y aisladas (AIS); castradas (C) y no castradas (NC); *, AIS > AGRU (Anova de dos factores seguida del test *t de Bonferroni* = $P < 0,050$).

DISCUSIÓN

CONSUMO

Los resultados del presente estudio muestran que no hubo diferencias en el consumo de la solución sacarosa al 32% atribuible a la castración de ratas adultos jóvenes aisladas o agrupadas. En concordancia, Herrera-Peréz, et al., (2012), realizaron un estudio donde sometieron ratas Wistar macho entre 3-5 meses a la Orx, una vez concluida la semana de recuperación, los animales fueron expuestos a una solución de sacarosa al 1% por una hora/día durante dos semanas consecutivas, período denominado entrenamiento de consumo. Terminado este período, los animales fueron sometidos al modelo de estrés crónico moderado durante tres semanas. Particularmente, en este estudio, el consumo fue medido una vez a la semana (durante una hora), veinte horas después de haber estado privados de agua y comida. Los animales castrados sometidos o no al estrés crónico moderado no presentaron diferencias en cuanto al consumo de la solución de sacarosa al 1%. Por lo tanto, independiente de las diferencias metodológicas en el presente estudio tales como el modelo de estrés utilizado, el entrenamiento de los animales, la privación de agua y comida anterior a la evaluación de consumo, la concentración de la solución de sacarosa y el esquema de evaluación del consumo, no se encontró diferencias en el consumo de los animales castrados sometidos o no al estrés crónico. Con lo anterior, se podría inferir que la disminución en los niveles de la testosterona en la adultez joven, como resultado de la castración, no favorece la aparición del síntoma anhedónico evaluado tanto por la reducción del consumo de soluciones de baja concentración de sacarosa (Herrera-Peréz, et al., 2012; Martínez-Mota, et al., 2012). Coherentemente lo encontrado en el presente estudio apunta, a que los bajos niveles de T en los animales castrados, tampoco

influyen en el consumo de soluciones de sacarosa altamente concentradas. Huang, Liu, Zhu y Zhou, previamente en 2008, aplicando el modelo de estrés crónico leve a ratas, de la cepa Sprague-Dawley intactas y castradas, encontraron que dicho modelo indujo comportamientos de tipo anhedónico en ratas intactas, pero no en ratas castradas.

A pesar de que el nivel reducido de testosterona en ratas jóvenes no parece producir síntoma anhedónico, dicha hormona cumple en estos animales un papel importante en la acción de fármacos antidepresivos, lo que según Cervo y Samanin (1987) se debe a una disminución en los niveles de dopamina, la cual parece influir en la expresión del efecto antidepresivo de algunos fármacos como la Desipramina. En concordancia, en un estudio realizado por Martínez-Mota, et al. (2012), ratas Orx. fueron expuestas a la prueba de nado forzado (Porsolt, Pichon, & Jalfre, 1977) bajo tratamiento subcrónico (tres inyecciones en un período de 24 horas) con Desipramina o Fluoxetina. La Orx eliminó los efectos antidepresivos de ambos fármacos. Sin embargo, el tratamiento de restitución hormonal con T, recuperó el efecto antidepresivo de la Desipramina al evaluarse en la PNF. Según los autores, dicho efecto podría explicarse con el restablecimiento de los depósitos de dopamina en el área preóptica, los cuales parecen ser disminuidos con la castración (Putnam, Du, Sato & Hull, 2001). Por otro lado, se demostró que la restitución de T no logró restablecer el efecto antidepresivo de la Fluoxetina, probablemente, por una reducción en la densidad de receptores 5-HT₂ en la corteza frontal como consecuencia de la orquidectomía. No obstante, se ha demostrado que el E₂ recupera la densidad de dichos receptores en la corteza frontal (Kendall, Stancel, & Enna, 1982), lo que según Martínez-Mota, et al. (2012), explica la falta de efecto de la Fluoxetina en ratas castradas, aún después de un tratamiento con testosterona.

De otra manera, se han realizado estudios para evaluar los niveles de T en pacientes y su relación con el trastorno depresivo y los niveles de cortisol. Schweiger, et al., (1999) evaluaron los niveles de T, la secreción pulsátil de hormona luteinizante (LH), la hormona folículo-estimulante (FSH) y los niveles de cortisol, durante un periodo de 24 horas, en 15 pacientes masculinos con depresión mayor (moderada a severa); se utilizaron como grupo control 22 hombres sanos entre 22-85 años con el objetivo de evaluar la relación entre la presencia del episodio depresivo mayor y la alteración de la función gonadal. Los autores reportaron diferencia entre los sujetos con depresión y el grupo control con respecto a la edad; en relación a los niveles de T durante la mañana, la noche y la media para la secreción T 24 horas. Adicionalmente, también evaluaron los niveles de LH. Aparentemente, dicha disminución se da particularmente en los menores de 55 años. De esta manera, el comportamiento de LH, podría sugerir la participación de un mecanismo hipotalámico, no excluyendo efectos testiculares adicionales, ni efectos del cortisol en la hipófisis u otros factores potenciales. En concordancia, Steiger, Von Bardeleben, Wiedeman y Holsboer en 1991, al tomar las medidas basales entre las 11pm-3am, encontraron niveles altos de T y bajos de cortisol en pacientes en remisión del episodio depresivo; Además, Yesavage, et al., (1985) evidenciaron una correlación negativa entre la concentración de T en plasma y la severidad de la depresión en pacientes masculinos con depresión. Por otro lado, en un estudio realizado en 1973 por Sachar, Halpern, Rosenfeld, Gallagher y Hellman, no se encontraron diferencias significativas en los niveles de T plasmática entre pacientes con depresión entre 46-78 años, evaluados en la mañana (8:00am).

Por el contrario, Bonilla-Jaime et al. (2010), utilizaron ratas Wistar adultas entre 250-300 gramos (edad aproximada entre 5-7 meses) mantenidas de a 6 por caja con libre

acceso a agua y comida. Dichos animales fueron sometidos a castración y a un período de dos semanas de recuperación anteriores al inicio del experimento y evaluados en la prueba de nado forzado 15, 21, 30, 45 y 60 días posteriores a la recuperación. La prueba de nado forzado fue aplicada en dos momentos, primero por un periodo de 15 minutos como estresor y 4 horas después se evaluó durante 5 minutos los comportamientos de inmovilidad, escalamiento y nado. El aumento del nado, el escalamiento y la disminución de la inmovilidad fueron utilizadas como indicadores de conductas antidepressivas. Los autores no encontraron diferencias estadísticamente significativas con relación a los comportamientos evaluados en los animales que tuvieron un periodo post-quirúrgico de 15, 21, 30 y 45 días; mientras que los animales evaluados 60 días posteriores a la recuperación, aumentaron la inmovilidad y disminuyeron el nado y escalamiento. Dichos resultados fueron discutidos a la luz de los efectos a largo plazo de la depleción de testosterona sobre el desarrollo de conducta de “tipo depresiva” en ratas adultas. Estos resultados coinciden con trabajos que demuestran que en la edad adulta, la baja producción de testosterona podría explicar la alta susceptibilidad a la depresión (Downs & Urbanski, 2006; Harman, Metter, Tobin, Pearson & Blackman, 2001; Herrera-Perez, et al, 2010; Wu, Lin, & Gore, 2009, Wu & Gore, 2010). De manera similar, en estudios donde se ha realizado restitución hormonal con T en ratas de mediana edad y en jóvenes se ha encontrado que el desempeño sexual no se recupera por completo en ratas de mediana edad, pero si en ratas jóvenes (Chambers & Phoenix, 1984, 1986; Chambers, Thomson, & Roselli, 1991; Sato, Shibuya, Adachi, Kato, Horita & Tsukamoto, 1998).

En un estudio realizado por Wainwright, et al. (2011) con ratas Sprague-Dawley se encontró que la castración y exposición a un modelo de estresores crónicos, producían cambios en el peso corporal, incremento en los niveles de corticoesterona, aparición de

comportamientos pasivos en la prueba de nado forzado, proliferación celular disminuida, supervivencia de la células y reducción en la densidad moléculas de adhesión de células neuronales polisialiladas en el hipocampo (PSA-NCAM); estas moléculas cumplen un papel importante en la neurogénesis y en la plasticidad sináptica, la reducción se encuentra asociada al trastorno depresivo, comparado con el grupo que conservó sus testículos. Aparentemente estos resultados sugieren que existe mayor susceptibilidad a desarrollar síntomas de tipo “depresivo”, en ausencia de hormonas testiculares.

A favor de lo anterior, ratas Wistar macho jóvenes (entre 3-5 meses) y adultas (entre 12-15 meses), fueron sometidas al mismo protocolo de entrenamiento utilizado por Herrera-Perez et al. (2012), y en la etapa de medición del consumo tuvieron acceso a un bebedero con solución sacarosa al 1% durante 1 hora cada día; terminado este periodo, el grupo experimental fue sometido a 3 (tres) semanas al estrés crónico variable. El consumo fue registrado semanalmente después de un periodo de privación de agua y comida por 20 horas. Los animales adultos, pero no los jóvenes, sometidos al estrés crónico variable redujeron el consumo de la solución de sacarosa al 1%, el cual estuvo relacionado con menores niveles de testosterona y comportamiento de “tipo anhedónica (Grippe, et al, 2007; Herrera-Pérez, et al., 2010; Malatynska, et al., 2012). Estos resultados concuerdan con los trabajos que demuestran la importancia de la exposición crónica al estresor en la etiología de la depresión (Herrera-Pérez, et al., 2008), así como la susceptibilidad aumentada por la edad que podrían estar asociadas a los bajos niveles de testosterona comúnmente encontrados a partir de la edad adulta (Herrera-Pérez, et al, 2008; Pope, Cohane, Kanayame, Siegel, Judson, 2003).

Las diferencias en los hallazgos encontrados en la literatura, probablemente se deban a diferencias En el estudio realizado por Bonilla-Jaime, et al, 2010, el periodo post-

quirúrgico fue mayor (60 días) y el modelo utilizado para inducir el síntoma depresivo, modela la desesperanza aprendida, otro de los síntomas claves para el diagnóstico de la depresión; mientras que en el realizado por Herrera-Pérez, et al, 2008, la edad de las ratas parece ser la variable determinante a la hora de explicar las diferencias de resultados reportados.

Asimismo, se evidenció una diferencia en el consumo de solución sacarosa entre los animales intactos agrupados y los animales intactos aislados. Es decir, en el primer día de consumo, los animales no castrados sometidos al aislamiento social consumieron más de la solución de sacarosa al 32% que los alojados en grupo. Lo anterior demuestra que independiente de la castración los animales alojados individualmente consumieron más de la solución de sacarosa al 32% que los agrupados. Estos resultados concuerdan con los presentados en diferentes estudios (Botelho, et al., 2005; Botelho, et al., 2008; Botelho, et al., 2009; Botelho, et al., 2010; Botelho & Conde, 2001; Botelho, et al, 2013, datos no publicados; Brenes & Fornaguera, 2008, 2009; Grippo et al. 2009; Hall et al. 1997; Sammut et al. 2002). No obstante, en este estudio las diferencias en consumo no se replicaron en los días siguientes, contrario a lo reportado por diferentes estudios (Botelho et al., 2004; Botelho et al., 2008; Botelho et al., 2009), que encontraron que en el segundo día de evaluación del consumo de la solución sacarosa al 32% se mantuvo (Botelho et al, 2004) o incrementó (Botelho et al., 2008; Botelho, et al, 2009) para los animales sometidos a aislamiento social crónico. En estos estudios el consumo aumentado de sacarosa fue relacionado con comportamientos de tipo anhedónico.

Sin embargo, los trabajos utilizando la solución del 1% de sacarosa demuestran una relación entre el consumo disminuido y los comportamientos de tipo depresivo. En un estudio realizado por Grippo et al (2007), veinte ratones hembras, fueron expuestas al

modelo de aislamiento social crónico durante cincuenta días, tras los cuales, los animales fueron alojados individualmente para realizar las pruebas de consumo de sacarosa, utilizando una solución al 1% vs agua pura durante una hora de consumo; se encontró que los ratones que habían sido expuestas al aislamiento social crónico, consumieron menos de la solución de sacarosa que el grupo control agrupado. El consumo disminuido se relaciona, con la aparición del síntoma anhedónico en los roedores; se descartó que estos resultados tuvieran que ver con un decremento en la ingesta de líquido, ya que no se encontraron diferencias en el consumo de agua pura.

En algunos estudios se han utilizado diferentes concentraciones de solución sacarosa a la hora de evaluar el síntoma anhedónico. Pothion, et al, (2004) utilizaron ratones de 11 cepas diferentes para evaluar el consumo de solución sacarosa al 1%, 2%, 4%, 8%, 16%, 34% y 50% en ratones sometido a estrés crónico impredecible por 7 semanas; el modelo usado fue modificado del usado en ratas (Willner, et al, 1992). Los resultados arrojaron que no había diferencia significativa en el consumo de agua pura para ninguna de los ratones; mientras que se evidenció un consumo aumentado cuando había presencia de sacarosa. El consumo aumentó a medida que la concentración de sacarosa se incrementaba. El máximo consumo, sin embargo, fue registrado para concentraciones de 8% y 16% para todas las cepas. Cabe resaltar que para la cepa 129svPas, no hubo preferencia en soluciones de baja concentración de sacarosa (2 y 4%).

Igualmente, Botelho, et al, (2008), realizaron un estudio que evaluaba el efecto del aislamiento social crónico (ASC) sobre el consumo de solución sacarosa, utilizando diferentes concentraciones (4, 8, 16 y 32%). Ratas Wistar machos fueron sometidas a ASC por 21 días y posteriormente se evaluó la respuesta anhedónica en la prueba de consumo de sacarosa en cuatro días consecutivos, registrando el consumo durante una hora/día; los

resultados arrojados evidenciaron que las ratas (aisladas y agrupadas) tuvieron mayor preferencia por la solución sacarosa, independiente de la concentración, sobre el agua. Adicionalmente, se evidenció una preferencia por las soluciones más concentradas (32%) en los animales aislados vs los agrupados; estos resultados concuerdan con lo hallado en el presente estudio. Según Botelho et al (2008), la preferencia por soluciones más concentradas por los animales sometidos al aislamiento se asoció a un incremento en el umbral de recompensa, para los cuales el valor de recompensa debe ser muy elevado para llevarlos a consumir, lo que también concuerda con el supuesto de que la anhedonia está asociada a una baja sensibilidad a la recompensa (Willner, 2005).

En favor de lo anterior, se ha demostrado que el sabor y los valores hedónicos de la comida juegan un rol central en el consumo de nutrientes (Park, Kim, Lee & Jahng, 2014); en algunos estudios se ha reportado una fuerte implicación del núcleo accumbens en el mecanismo motivacional para la alimentación (Bassareo, Luca & Chiara, 2002; Kelley, Baldo, Pratt & Will, 2008; Kirkham, Williams, Fezza & Marzo, 2002) y en la ingestión de comida con propiedades hedónicas de sabor (Di Chiara & Bassareo, 2007, Sahr et al., 2008 & Yamamoto, 2008). En ratas, el consumo de sacarosa incrementa proporcionalmente los niveles de dopamina en núcleo accumbens, dependiendo de la concentración de sacarosa (Hajnal, Smith, & Norgren, 2004), sugiriendo una implicación del sistema mesolímbico en el efecto de recompensa del sabor dulce.

EFFECTO DEL AISLAMIENTO SOCIAL Y DE LA CASTRACIÓN SOBRE EL PESO DE LAS GLÁNDULAS ADRENALES DE LAS RATAS COMO INDICADOR FISIOLÓGICO DE LA RESPUESTA DE ESTRÉS.

El peso total de las glándulas adrenales dependió del tipo de alojamiento y del procedimiento de castración, ya que los animales aislados y castrados presentaron adrenales más pesadas que los animales agrupados con y sin castración. El peso aumentado de las glándulas adrenales de ratas castradas sometidas al aislamiento social crónico en relación a los diferentes grupos evaluados podría explicarse por la ausencia de testosterona, ya que su metabolización disminuye la concentración de corticosterona y otras hormonas del estrés (Viau & Meaney, 1996). Adicionalmente, se ha demostrado una interacción opuesta entre el HHA y el HHG (Viau, 2002). En un estudio realizado por Viau y Meaney (1996), ratas castradas de la cepa Long-Evans fueron sometidas al estrés de restricción y se les implantó una capsula de T, que permitió mantener los niveles circulantes de testosterona entre 1-7 ng. La actividad del HHA fue estudiada dos semanas después de haber castrado e implantado las capsulas con T a las ratas. Posterior a la exposición durante 10 minutos al estrés de restricción se tomaron muestras de sangre en diferentes momentos (30sg después de salir de la jaula; al inicio y al final de la restricción; 20, 30 & 60 min después del estresor). De manera general, se encontró una diferencia en los niveles de ACTH y corticosterona con relación a la castración. Los animales castrados con bajos niveles de T presentaron niveles más elevados de dichas hormonas del estrés inmediatamente después de la situación estresante que los intactos. En las medidas posteriores, se evidenció disminución en los niveles de ACTH y corticosterona. Según los autores, estos resultados, indicaron que las respuestas del eje HHA al estrés son sensibles a niveles circulantes de T.

Las diferencias entre niveles de T y corticosterona también han sido evaluadas en otras especies (Fenske, 1996; Klukowski, 2011). Klukowski (2011) mostró que los niveles de testosterona elevados artificialmente en lagartijas están asociadas con una menor respuesta al estrés de confinamiento evidenciada por niveles más bajos de corticosterona

plasmática en comparación con los animales evaluados bajo niveles normales de testosterona. De esta manera, en el presente estudio, se podría inferir que los animales castrados perderían el efecto protector de la T frente al aislamiento social crónico y, por ende, presentaron pesos más elevados de las glándulas adrenales.

Por otro lado, la orquidectomía es, por sí solo, un factor estresante adicional al aislamiento social, lo que perfectamente justificaría el mayor peso de las glándulas adrenales en relación a los animales agrupados y no castrados. En favor de lo anterior, se ha demostrado que la orquidectomía aumenta la concentración plasmática de ACTH y corticosterona en respuesta a diferentes estresores, lo que puede ser revertido por la administración de T o algunos de sus metabolitos (Viau & Meaney, 1991; Handa, et al, 1994).

En situaciones cotidianas de estrés, el eje HHA, se activa, provocando la liberación de glucocorticoides por parte de la glándula adrenal, lo que permite satisfacer la necesidad encontrada; pero cuando se presenta una sobre estimulación debido a estrés crónico, el sistema colapsa produciendo alteraciones neuronales (Sheline, 2000). Según Cannon (1932), el mecanismo de estrés busca la homeostasis del individuo, permite reaccionar frente a situaciones de emergencia, para lograr un proceso de adaptación, buscando con esto, preservar la vida. Hans Selye (1936), llamó a este proceso, Síndrome de Adaptación General, compuesto por tres fases; siendo la primera, reacción de alarma, se produce activación del eje HHA, y liberación de adrenalina y cortisol; en la siguiente fase, conocida como resistencia, hay adaptación temporal al estresor, en caso de que el estresor persista, se desarrollan enfermedades (en algunos casos la muerte), esta fase se conoce como agotamiento. La activación generada en la respuesta de estrés participa en el proceso de adaptación y supervivencia; la liberación de glucocorticoides y otras hormonas, permite al

organismo mantener un estado homeostático y facilita la adaptación del organismo (De Kloet, Oitzl, & Joëls, 1999; McEwen & Wingfield, 2003).

Coherente con el perfil comportamental evidenciado en las ratas aisladas no castradas, el peso total de las glándulas adrenales fue mayor que el de los animales agrupados no castrados. Esto concuerda con los hallazgos que relacionan, el aumento de peso de diferentes órganos, durante situaciones estresantes (Albaine, 1986, Selye, 1974). Lo anterior muestra evidencia fisiológica de activación del eje HHA, verificado por la hiperfunción de las glándulas adrenales (Botelho et al., 2010, Carnevali, et al., 2012; Grippo, et al., 2005; Klein et al., 1992; Lemaire, et al., 1993; Lemaire, et al., 1997; Mormède et al., 1990, Rygula, et al., 2005). También permite evidenciar que la exposición crónica (alojamiento) a un estresor puede producir aumento en el peso de las glándulas adrenales tal como lo demostraron Grippo et al., (2005) cuando sometieron a un grupo de ratas Sprague-Dawley al modelo de estrés crónico moderado por 4 semanas, encontrando que los animales estresados poseían glándulas adrenales más pesadas que los animales del grupo control.

En un estudio realizado por Rygula, et al., (2005) se evaluaron el peso corporal y de las glándulas adrenales en ratas Wistar macho sometidas al estrés crónico de derrota social (Koolhaas, De Boer, Rutter, Meerlo, & Sgoifo, 1997). Paralelamente, evaluaron la actividad motora y exploratoria, preferencia por el consumo de una solución sacarosa al 1% y la respuesta de inmovilidad en la prueba de nado forzado. De manera general, encontraron que las ratas estresadas presentaron una menor actividad locomotora y exploratoria, una disminución en el consumo de la solución de sacarosa al 1% después de la segunda semana de exposición a los estresores y un mayor tiempo de inmovilidad en la

prueba de nado forzado. Adicionalmente, presentaron un menor peso corporal y glándulas adrenales más pesadas que el grupo no sometido al estresor. En conjunto, estos resultados han sido asociados a conductas de tipo “depresivas. En ratones hembras, también se ha reportado aumento de las glándulas adrenales cuando son sometidas a aislamiento social (Brain & Nowell, 1971). El aumento de las glándulas adrenales, resulta ser un indicador de la intensidad del estrés que ocasionan las situaciones estresantes y los modelos que se usan para simular este síntoma.

Los cambios encontrados en relación a la activación del HHA, son similares a los reportados en humanos con depresión, donde los niveles de hormona del estrés se encuentran incrementados. En favor de lo anterior, los niveles elevados de cortisol han sido asociados con sintomatología ansiosa y depresiva en personas jóvenes (De Miguel, Nutt, Hutt & Davies, 2012; Stetler & Miller, 2011). La respuesta fisiológica de estrés puede ser modulada por factores ambientales, culturales, sociales, actitudinales y por rasgos de personalidad (Goldstein & Eisenhofer, 2000).

PESO PROMEDIO DURANTE EL PERIODO EXPERIMENTAL DE LOS ANIMALES EXPERIMENTALES Y GRUPO CONTROL

El tipo de modelo utilizado para simular el factor etológico de la depresión parece tener efecto sobre el peso corporal, aumentando o disminuyendo el peso de los animales. De esta manera, diferentes estudios han utilizado los modelos de derrota social (Cavernali, et al., 2012, Rygula, et al, 2005) o de estresores impredecibles (Wainwright, et Al, 2011). En concordancia con lo anterior, Pothion, et al., (2004) encontraron que la exposición al modelo de estrés crónico impredecible disminuye el peso corporal en diferentes cepas de

ratones. Sin embargo, al utilizar el modelo de aislamiento social, como el utilizado en el presente estudio, el peso de los animales tiende a aumentar. Asimismo Ryu, Yoo, Kang, Lee & Jahng, (2009) encontraron el consumo de comida y el peso corporal aumentado en ratas de 2 meses de edad sometidas a aislamiento social crónico; el aumento fue asociado al impacto emocional del estresor sobre el comportamiento y fisiología de las ratas. De la misma manera, Jahng, You, Ryu y Lee, (2012), encontraron que, en ratas hembras, el aislamiento social crónico, indujo hiperfagia y comportamiento de tipo “depresivo”, lo cual asociaron al aumento de los niveles de corticosterona plasmática, debido a la presencia del estresor.

Por mas de 30 años se ha conocido una relación inversa entre los niveles de serotonina en el cerebro y el consumo de comida y el aumento de peso (Lam, Garfield, Marston, Shaw & Heisler, 2010), Según Halford, Harrold, Lawton y Blundell, (2005), el aumento de la función serotoninérgica a través de fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS), está implicado en la disminución de la ingesta de alimentos en hombres y animales. Mientras que, algunos fármacos según Simansky, (1995), que estimulan los autorreceptores 5-HT_{1A}, incrementan la ingesta de comida, probablemente porque provocan una reducción aguda del disparo de neuronas serotoninérgicas en el cerebro. Se ha asociado la deficiencia genética del receptor 5-HT_{2C} con hiperfagia y obesidad, sugiriendo un rol crucial en la coordinación serotoninérgica para el consumo de comida y el peso corporal. Adicionalmente, concuerdan con lo reportado en la literatura, donde se evidencia que el peso corporal tiende a variar en pacientes con depresión, ya sea produciendo aumento o disminución del peso corporal (Chen, Jiang, & Mao, 2009; de Wit, Van Straten, Van Herten, Penninx, & Cuijpers, 2009). En conjunto, los resultados del presente estudio y los mencionados de la literatura muestran claramente la comorbilidad existente entre depresión

y obesidad (Arterburn, et al., 2012; Carey, et al., 2014, Giabbanelli, Torsney-Weir, & Vijay, 2012). Este debería ser el tema a ser explorado en futuras investigaciones.

CONCLUSIONES

La castración de ratas adultos jóvenes sometidas a aislamiento social crónico, no favorece la aparición de comportamiento de “tipo anhedónico” evaluado por el consumo aumentado de solución de sacarosa al 32%, lo que aporta **evidencia endocrina** que fortalece la utilización del modelo de consumo al 32% como una medida confiable y reproducible de comportamientos de tipo anhedónico en ratas.

Las glándulas adrenales de ratas adultos jóvenes castradas y sometidas al aislamiento social crónico fueron más pesadas que las de los animales agrupados con y sin castración, revelando la **activación del eje HHA**, como consecuencia de la exposición a estresores crónicos.

Los animales sometidos al aislamiento social crónico, tuvieron un mayor peso corporal que los animales alojados en grupo, lo que corrobora con los hallazgos que sugieren la existencia de **comorbilidad entre depresión y obesidad**.

RECOMENDACIONES

De acuerdo a lo encontrado en el presente experimento, se recomienda para futuros estudios, evaluar los efectos de la T en otros modelos, tales como la prueba de nado forzado y el campo abierto. Además, partiendo de lo reportado por la literatura, se recomienda ampliar el tiempo de recuperación de los animales antes de que sean sometidos al modelo estresor.

Se recomienda en los estudios que se realicen, que se evalúen los niveles de T, sanguíneos y/o salivales, tanto en el día como en la noche, para tener medidas fisiológicas de los niveles de hormonas gonadales en ratas.

Se recomienda el diseño de protocolos que puedan ser usados en la evaluación de humanos, ya sea en jóvenes, en adultos mayores o al compararlos para conocer las diferencias que pueden existir entre unos y otros de acuerdo a los niveles de hormonas gonadales, de pacientes con sintomatología depresiva vs un grupo control.

REFERENCIAS

- Abramson, L. Y. & Seligman, M. E. P. (1989). 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: Freeman. Alguacil,
- Aikey, J., Nyby, J., Anmuth, D. & James, P. (2002). Testosterone rapidly reduces anxiety in male house mice (*Mus Musculus*). *Hormones and Behavior*, 42, 448-460.
- 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.
- Alderson, L.M., Baum, M.J., (1981). Differential effects of gonadal steroids on dopamine metabolism in mesolimbic and nigro-striatal pathways of male rat brain. *Brain Res*. 218, 189–206.
- American Psychiatric Association (APA), (2002). Manual Diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM – IV TR. Barcelona: Masson.
- Andreasen, N. (1982). Negative symptoms in schizophrenia: definition and reliability. *Arch Gen Psychiatry*. 39(7). 784-788.
- Aradilla, A., Sábado, J., & Gómez, J. (2014). Associations between emotional intelligence, depression and suicide risk in nursing students. *Nurse Education Today*. 34 (4), 520-525.
- Arterburn, D., Westbrook, E. O., Ludman, E. J., Operskalski, B., Linde, J. A., Rohde, P., ... Simon, G. E. (2012). Relationship between Obesity, Depression, and Disability in Middle-Aged Women. *Obesity Research & Clinical Practice*, 6(3), e197–e206. doi:10.1016/j.orcp.2012.02.007
- Auriacombe, M., Reneric, J.P. & Le Moal, M. (1997). Animal models of anhedonia. *Psychopharmacology* (1997) 134:337–338.

- Barret-Connor, E., Von Mühlen, D.G., & Kritz-Silverstein, D. (1999). Bioavailable testosterone and depressed mood in older men: the Rancho San Bernardo study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84, 573–577.
- Bassareo, V., De Luca, M. A., & Di Chiara, G. (2002). Differential expression of motivational stimulus properties by dopamine in nucleus accumbens shell versus core and prefrontal cortex. *The Journal of neuroscience*, 22(11), 4709-4719.
- 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.
- Bernardi, M., Genedani, S., Tagliavini, S., & Bertolini, A. (1989) Effect of castration and testosterone in experimental models of depression in mice. *Behavioral Neuroscience*, 103 (5), 1148-1150
- Blanchard, J., Horan, W., & Brown, S. (2001) Diagnostic differences in social anhedonia: a longitudinal study of schizophrenia and major depressive disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 110 (3), 363-371, doi: 10.1037/0021-843X.110.3.363
- Bondi, C. O., Jett, J. D., & Morilak, D. (2010). Beneficial effects of desipramine on cognitive function of chronically stressed rats are mediated by alpha1-adrenergic receptors in medial prefrontal cortex. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 34(6), 913–23. doi:10.1016/j.pnpbp.2010.04.016
- Bonilla-Jaime, H., Limón-Morales, O., Arteaga-Silva, M., Hernández-González, M., Guadarrama-Cruz, G., Alarcón-Aguilar, F., & Vázquez-Palacios, G. (2010). Orchiectomy modifies the antidepressant-like response of nicotine in the forced swimming test. *Physiology & Behavior*, 101(4), 456–61. doi:10.1016/j.physbeh.2010.07.011
- Botelho, S. & Conde, C. (2001). Modelos animales para el estudio de la ansiedad y la depresión. *Revista de Salud UIS*, 33, 260–271

- Botelho, S., Conde, C., & Jaimes, L. (2013). *Efectos a largo plazo del episodio depresivo mayor sobre la atención y la memoria de trabajo*. Trabajo de grado no publicado, Universidad Pontificia Bolivariana, Bucaramanga, Colombia.
- Botelho, S., Cortés, M., & Conde, C. (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.
- Botelho, S., Díaz, A., León, P., & Conde, C. (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.
- Botelho, S., Martínez, J., & Conde, C. (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.
- Botelho, S., Rodriguez, J. M., Santos, P. A, Conde, C. (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.
- Bowlby, J. (1960). Grief and mourning in infancy and early childhood. *The Psychoanalytic Study of the Child*, 15, 9–52.
- 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

- Brenes, J. C., Villagra, O. R., & 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
- Brenes, J., & 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
- Brenes, J., & Fornaguera, J. (2009). The effect of chronic fluoxetine on social isolation-induced changes on sucrose consumption, immobility behavior, and on serotonin and dopamine function in hippocampus and ventral striatum. *Behavioural Brain Research*, 198 (1) 199-205.
- Brunello, N., Mendlewicz, J., Kasper, S., Leonard, B., Montgomery, S., Craig, J... Racagni, G. (2002). The role of noradrenaline and selective noradrenaline reuptake inhibition in depression. *European Neuropsychopharmacology*. 12(5), 461-475.
- Cannon, W. B. (1932). *The wisdom of the body*. New York: Norton & Co.
- Carey, M., Small, H., Yoong, S. L., Boyes, A., Bisquera, A., & Sanson-Fisher, R. (2014). Prevalence of comorbid depression and obesity in general practice: a cross-sectional survey. *British Journal of General Practice*, 64(620), e122–e127.
- 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
- Cervo, L., Samanin, R. (1987). Evidence that dopamine mechanisms in the nucleus accumbens are selectively involved in the effect of desipramine in the forced swimming test. *Neuropharmacology*, 26, 1469-1472.

- Chambers, K.C., Phoenix, C.H. (1984). Testosterone and the decline of sexual behavior in aging male rats. *Behav. Neural Biol.* 40, 87–97.
- Chambers, K.C., Phoenix, C.H. (1986). Testosterone is more effective than dihydrotestosterone plus estradiol in activating sexual behavior in old male rats. *Neurobiol. Aging* 7, 127–132.
- Chambers, K.C., Thornton, J.E., Roselli, C.E. (1991). Age-related deficits in brain androgen binding and metabolism, testosterone, and sexual behavior of male rats. *Neurobiol. Aging* 12, 123–130.
- Chapman, L., Chapman, J., & Raulin, M. (1976). Scales for physical and social anhedonia. *Journal of Abnormal Psychology.* 85(4). 374-382
- Chen, Y., Jiang, Y., & Mao, Y. (2009). Association between obesity and depression in Canadians. *J. Womens Health, 18* (10), 1687—1692.
- Crawley, J. (1985) A monoamine oxidase inhibitor reverses the “separation síndrome” in a new hámster separation model of depression. *European Journal of Pharmacology*, 112, 129-133.
- Darwin, C. (1859). *The origen of the species*. London: J. Murray.
- Watson, D., Charles, M., Millan, M., & Fone, K. (2012). Blockade of dopamine D3 but not D2 receptors reverses the novel object discrimination impairment produced by post-weaning social isolation: implications for schizophrenia and its treatment. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 15, pp 471-484. doi:10.1017/S1461145711000435.
- De Kloet, E.R., Oitzl, M.S., Joëls, M., 1999. Stress and cognition: are corticosteroids good or bad guys? *Trends Neurosci.* 22, 422–426.
- De Miguel, B. G., Nutt, D. J., Hood, S. D., & Davies, S. J. (2012). Elucidation of neurobiology of anxiety disorders in children through pharmacological challenge tests and cortisol measurements: a systematic review. *Journal of Psychopharmacology*, 26(4), 431-442.

- De Pablo, J., Parra, A., Segovia, S. & Guillamon, A. (1988). Learned immobility explains the behaviour of rats in the forced swimming test. *Physiology & Behaviour*, 46, 229-237.
- 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
- De Souza Silva, M.A., Mattern, C., Topic, B., Buddenberg, T.E., Huston, J.P., 2009. Dopaminergic and serotonergic activity in neostriatum and nucleus accumbens enhanced by intranasal administration of testosterone. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 19, 53–63.
- De Wit, L.M., van Straten, A., van Hertem, M., Penninx, B.W., Cuijpers, P. (2009). Depression and body mass index, a u-shaped association. *BMC Public Health*.
- De Wu, D., & Gore, A. C. (2010). Changes in androgen receptor, estrogen receptor alpha, and sexual behavior with aging and testosterone in male rats. *Hormones and Behavior*, 58(2), 306–16. doi:10.1016/j.yhbeh.2010.03.001.
- Di Chiara, G., & Bassareo, V. (2007). Reward system and addiction: what dopamine does and doesn't do. *Current opinion in pharmacology*, 7(1), 69-76.
- Díaz F., Franco K., Martínez A., López A., & Aguilera V. (2008) Efectos de variables ambientales sobre la ingesta de alimento en ratas: una revisión histórico-conceptual. *Univ. Psychol*, 8, (2), 519-532.
- Downs, J.L., Urbanski, H.F. (2006). Aging-related sex-dependent loss of the circulating leptin 24-h rhythm in the rhesus monkey. *J. Endocrinol.* 190, 117–127.
- Edinger, K. & Frye, C. (2005). Testosterone's analgesic, anxiolytic, and cognitive enhancing effects may be due in part to actions of its 5 α -reduced metabolites in the hippocampus. *Behavioral Neuroscience*, 118(6), 1352- 1364.

- Escorihuela, R. y Fernández-Teruel, A. (1998). Modelos Animales en Psicopatología y psicofarmacología: Del Análisis Experimental de la Conducta a la Neurogenética. *Psicología Conductual*, 6 (1), 165-191.
- Fabricius, K., Helboeb, L., Steiniger-Brachc, B., Fink-Jensend, A. & Pakkenberge, B. (2010). Stereological brain volume changes in post-weaned socially isolated rats. *Brain Research*, 1345, 233-239.
- Fenske, M. (1996). Role of cortisol in the ACTH-induced suppression of testicular steroidogenesis in guinea pigs. *J Endocrinology*, 154, 407–414.
- Fernández-Guasti, A. & Martínez-Mota, L. (2003). Orchidectomy sensitizes male rats to the action of diazepam on burying behavior latency: Role of testosterone. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 75, 473-479.
- Fernández-Guasti, A. & Martínez-Mota, L. (2005). Anxiolytic like actions of testosterone in the burying behavior test: Role of androgen and GABA-benzodiazepine receptors. *Psychoneuroendocrinology*, 30, 762- 770.
- Fernández-Guasti, A., Roldán-Roldán, G., & Saldívar, A. (1989). Reduction in anxiety after ejaculation in the rat. *Behavioural Brain Research*, 32(1), 23–29. doi:10.1016/S0166-4328(89)80068-3
- Ferrin, M. (1999) Stress and the reproductive cycle. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 84(6), 1768-1774.
- Fone, K., & Porkess, 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
- Forman, L., Tingle, V., Estilow, S. & Carter, J. (1989). Gonadal steroids in the rat affect the response to analgesia testing. *Life Sciences*, 45, 447-454.

- Fossum, T. W. (2009). *Cirugía en pequeños animales*. Elsevier Health Sciences.
- Freidin, E., Jamenetzky, G., & Mustaca, A. (2005). Anxiolytic-like effect of ejaculation upon frustration. *Learning and Behavior*. 33 (3), 277-286.
- Frye, C. & Edinger, K. (2004). Testosterone's metabolism in the hippocampus may mediate its anti-anxiety effects in male rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 78, 473-481.
- Giabbanelli, P. J., Torsney-Weir, T., & Mago, V. K. (2012). A fuzzy cognitive map of the psychosocial determinants of obesity. *Applied Soft Computing*, 12(12), 3711–3724. doi:10.1016/j.asoc.2012.02.006
- Goldstein, D.S., Eisenhofer, G. (2000). Sympathetic nervous system physiology and pathophysiology in coping with the environment. In: B.S. McEwen (Ed.). *Coping with the environment: neural and endocrine mechanisms*. Vol. 4. New York: Oxford University Pres. 21-43.
- Goodale, E. & Tucker, V. (2007). El Papel de la Norepinefrina y de la Dopamina en la Depresión. *Revista de Toxicomanía*, 50, 19-22.
- Goosen, C. (1981). Abnormal behavior patterns in rhesus monkeys: ¿symptoms of mental disease? *Biological Psychiatry*. 16 (8), 697-716.
- Grippe, A., Cushing, B., & Carter, S. (2007). Depression-like behavior and stressor-induced neuroendocrine activation in female Prairie Voles exposed to chronic social isolation. *Psychosomatic Medicine*. 69 (2). 149-157.
- Grippe, A., Trahanas, D., Zimmerman, R., Porges, S., & Carter, S. (2009) Oxytocin protects against negative behavioral and autonomic consequences of long-term social isolation. *Psychoneuroendocrinology*.
- Grippe, A.J., Francis, J., Beltz, T.G., Felder, R.B., Johnson, A.K. (2005). Neuroendocrine and cytokine profile of chronic mild stress-induced anhedonia. *Physiol. Behav.* 84, 697–706.

- Guadarrama, L., Escobar, A., & Zhang, L. (2006) Bases neuroquímicas y neuroanatómicas de la depresión. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*, 49 (2), 66-72.
- Hajnal, A., Smith, G., & Norgren, R. (2004) Oral sucrose stimulation increases accumbens dopamine in the rat. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 286 31–37.
- 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.
- Halford, J. C. G., Harrold, J. A., Lawton, C. L., & Blundell, J. E. (2005). Serotonin (5-HT) drugs: Effects on appetite expression and use for the treatment of obesity. *Current Drug Targets*. Retrieved from <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-15444368875&partnerID=tZOtx3y1>.
- Handa, R. J., Nunley, K. M., Lorens, S. A., Louie, J. P., McGivern, R. F., & Bollnow, M. R. (1994). Androgen regulation of adrenocorticotropin and corticosterone secretion in the male rat following novelty and foot shock stressors. *Physiol Behav*, 55, 117-124.
- Harlow, H. F. & Suomi, S. J. (1970). Nature of love: Simplified. *American Psychologist*, 25, 161-168.
- Harlow, H. F., & Suomi, S. J. (1974). Induced depression in monkeys. *Behavioral Biology*, 12(3), 273-296.
- Harman, S.M., Metter, E.J., Tobin, J.D., Pearson, J., Blackman, M.R. (2001). Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 724–731.
- Heim, C., & Nemeroff, C. (1999). The impact of early adverse experiences on brain systems involved in the pathophysiology of anxiety an affective disorders. *Biological Psychiatry*, 46 (11), 1509-1522.

- Hermans, E.J., Putman, P., Baas, J.M., Gecks, N.M., Kenemans, J.L., van Honk, J. (2007). Exogenous testosterone attenuates the integrated central stress response in healthy young women. *Psychoneuroendocrinology* 32, 1052–1061.
- Hernández, R., Fernández, C., & Baptista, P. (1991) ¿Cómo seleccionar una muestra?. *Metodología de la Investigación* (pp. 207-237), México: McGRAW-HILL.
- Herrera-Pérez, J. J., Martínez-Mota, L., & Fernández-Guasti, A. (2010). Aging impairs the antidepressant-like response to citalopram in male rats. *European Journal of Pharmacology*, 633(1-3), 39–43. doi:10.1016/j.ejphar.2010.01.022
- Herrera-Pérez, J., Martínez-Mota, L., Chavira, R., & Fernández-Guasti, A. (2012) Testosterone prevents but not reverses anhedonia in middle-aged males and lacks an effect on stress vulnerability in young adults. *Elsevier*, 61, 623-630. Doi: 10.1016/j.yhbeh.2012.02.015
- Hill, M. N., Hellems, K. G. C., Verma, P., Gorzalka, B. B., & Weinberg, J. (2012). Neurobiology of chronic mild stress: parallels to major depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36(9), 2085–117. doi:10.1016/j.neubiorev.2012.07.001
- Holzel, L., Harter, M., Reese, C., & Kriston, L. (2011). Risk factors for chronic depression: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*. 129 (1). 1-13.
- Huang, Q., Liu, H., Zhu, H., & Zhou, J. (2008). Castration had no effect on decreased expression of the neural cell adhesion molecule in the prefrontal cortex of rats subjected to chronic mild stress. *Int Clin Exp Med*, 1 (4), 310-318.
- Jahng, J. W., Yoo, S. B., Ryu, V., & Lee, J.-H. (2012). Hyperphagia and depression-like behavior by adolescence social isolation in female rats. *International Journal of Developmental Neuroscience: The Official Journal of the International Society for Developmental Neuroscience*, 30(1), 47–53. doi:10.1016/j.ijdevneu.2011.10.001

- Janowsky, J. (2006). Thinking with your gonads: testosterone and cognition. *Trends in Cognitive Science*, 10 (2), 77-82.
- Jiang, Z., Rompala, G. R., Zhang, S., Cowell, R. M., & Nakazawa, K. (2013). Social isolation exacerbates schizophrenia-like phenotypes via oxidative stress in cortical interneurons. *Biological Psychiatry*, 73(10), 1024–34. doi:10.1016/j.biopsych.2012.12.004
- Justel, N., Bentosela, M., & Ruetti, E.(2010) Testosterona, emoción y cognición: Estudios en animales castrados. *Interdisciplinaria*, 27(2), 191-208.
- Katz, R. J. (1981). Animal models of depression: pharmacological sensitivity of a hedonic deficit. *Pharmacol biochem behave*, 16, 965-968.
- Katz, R.J. (1992). Animal models and human depressive disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 5, 231–277.
- Kelley, A. E., Baldo, B. A., Pratt, W. E., & Will, M. J. (2005). Corticostriatal-hypothalamic circuitry and food motivation: integration of energy, action and reward. *Physiology & behavior*, 86(5), 773-795.
- Kendall, D. A., Stancel, G. M., & Enna S. J. (1982). The influence of sex hormones on antidepressant-induced alterations in neurotransmitter receptor binding. *J Neurosci*, 2,354-360.
- Kirkham, T. C., Williams, C. M., Fezza, F., & Marzo, V. D. (2002). Endocannabinoid levels in rat limbic forebrain and hypothalamus in relation to fasting, feeding and satiation: stimulation of eating by 2-arachidonoyl glycerol. *British journal of pharmacology*, 136(4), 550-557.
- Kleiman, E. (2014). Integrating the interpersonal psychological theory of suicide into the depression/suicidal ideation relationship: a short-term prospective study. *Behavior Therapy*. 45 (2), 212-221.

- Klein, F., Lemaire, V., Sandi, C., Vitiello, S., Van der Logt, L., Laurent, P. E.,... Mormede, P. (1992) Prolonged increase of corticosterone secretion by chronic social stress does not necessarily impair immune functions. *Life Sciences*, 50, 723-731.
- Klukowski, M. (2011). Effects of breeding season, testosterone and ACTH on the corticosterone response of free-ranging male fence lizards (*Sceloporus undulatus*). *General and Comparative Endocrinology*, 173(2), 295–302. doi:10.1016/j.ygcen.2011.06.006.
- Koolhaas, J. M., De Boer, S. F., De Rutter, A. J., Meerlo, P., & Sgoifo, A. (1997). Social stress in rats and mice. *Acta Physiologica Scandinavica. Supplementum*, 640, 69–72.
- Laborda, M. (2009) Modelos Animales en Psicopatología Experimental: Miedo, Tolerancia a las Drogas y Condicionamiento. *Revista de Psicología*, 18 (2), 81-104.
- Lam, D. D., Garfield, A. S., Marston, O. J., Shaw, J., & Heisler, L. K. (2010). Brain serotonin system in the coordination of food intake and body weight. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 97(1), 84–91. doi:10.1016/j.pbb.2010.09.003
- Lamberts, S.W.J., Van den Beld, A.W., & Van der Lely, A.J. (1997). The endocrinology of aging. *Science*, 278, 419–424.
- Lemaire, V., Le Moal, M., & Mormede, P. (1993). Regulation of catecholamine-synthesizing enzymes in adrenals of Wistar rats under chronic stress. *American Journal Of Physiology*, 264(5).
- Lemaire, V., Taylor, T., & Mormede, P. (1997). Adrenal axis activation by chronic social stress fails to inhibit gonadal function in male rats. *Psychoneuroendocrinology*, 22(8), 563–573.
- Limón, O. (2011) *Participación del 17β-estradiol y el receptor 5-HT1A en las alteraciones conductuales en un modelo animal de depresión*. Tesis de maestría no publicada, Universidad Autónoma Metropolitana, Mexico D.F.

- Malatynska, E., Steinbusch, H. W. M., Redkozubova, O., Bolkunov, A., Kubatiev, A., Yeritsyan, N. B., ... Strekalova, T. (2012). Anhedonic-like traits and lack of affective deficits in 18-month-old C57BL/6 mice: Implications for modeling elderly depression. *Experimental Gerontology*, *47*(8), 552–64. doi:10.1016/j.exger.2012.04.010
- Martínez-Mota, L., & Fernández-Guasti, A. (2004). Testosterone dependent antidepressant-like effect of noradrenergic but not serotonergic drugs. *Pharmacol. Biochem. Behav.* *78*, 711–718.
- 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.
- 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.
- McCormick, C. M., Kehoe, P., & Kovacs, S. (1998). Corticosterone release in response to repeated, short episodes of neonatal isolation: evidence of sensitization. *International Journal of Developmental Neuroscience*, *16*(3-4), 175–185. doi:10.1016/S0736-5748(98)00026-4
- McEwen, B.S. (1999). Permanence of brain sex differences and structural plasticity of the adult brain. *Proceedings of National Academy of Sciences USA*, *96*, 7128-7130.
- McEwen, B.S., Wingfield, J.C. (2003). The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Horm. & Behav.* *43*:2-15.
- McHenry, J., Carrier, N., Hull, E., & Kabbaj, M. (2013). Sex differences in anxiety and depression: Role of testosterone. *Frontiers in Neuroendocrinology*. doi:10.1016/j.yfrne.2013.09.001

- Ministerio de la Protección Social [MPS] (2003). *Estudio Nacional Salud Mental Colombia 2003*. Colombia; Ministerio de la Protección Social y Fundación FES Social / 2005.
- Miró, M., Perestelo-Pérez, L., Pérez, J., RÍvero, A., González, M., de la Fuente, J., & Serrano, P. (2011). Eficacia de los tratamientos basados en mindfulness para los trastornos de ansiedad y depresión: una revisión sistemática. *Revista De Psicopatología Y Psicología Clínica*, 16(1), 1-14.
- Mizuno, T., Omata, N., Murata, T., Mitsuya, H., Maruoka, N., Mita, K., ... Wada, Y. (2013). Mania: not the opposite of depression, but an extension? Neuronal plasticity and polarity. *Medical Hypotheses*, 81(2), 175–9. doi:10.1016/j.mehy.2013.05.012
- Montes, C. (2004). *La depresión y su etiología: una patología compleja*. Recuperado de http://vitae.ucv.ve/pdfs/VITAE_1703.pdf.
- Morgan, M. J., & Einon, D., F. (1975). Incentive motivation and behavioral inhibition in socially isolated rats. *Physio. Behav.* 15, 405-409
- Mormède, R., Lemaire, V., Castanon, C., Dulluc, J., Laval, M. & Le Moal, M. (1990). Multiple neuroendocrine responses to chronic social stress: interaction between individual characteristics and situational factors. *Physiology and Behavior* 47, 1099-1105
- Morrison, H. L., & McKinney Jr, W. J. (1977). Models of psychological dysfunction: ethological and psychiatric contributions. *Ethological Psychiatry: Psychopathology in the Context of Evolutionary Biology*, 61-86.
- Morrow-Tesch, J.; McGlone, J.; & Salak-Johnson, J. (1994). Heat and Social Stress Effects on Pig Immune Measures. *Journal of Animal Science*. 72, 2599-2609.
- Muscat, R., Papp, M. & Willner, P. (1992). Reversal of stress-induced anhedonia by the atypical antidepressants, fluoxetine and maprotiline. *Psychopharmacology*, 109, 433- 438.

- 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.
- National Institutes of Mental Health (2004). Depresión, Public Health Service. 04-3561.
- O'Connor, D., Archer, J., Hair, W., Wu, F. (2002). Exogenous testosterone, aggression, and mood in eugonadal and hypogonadal men. *Physiology & Behavior*, *75*, 557-566.
- Organización Mundial de la Salud [OMS] (2012). La depresión es una enfermedad frecuente y las personas que la padecen necesitan apoyo y tratamiento. Recuperado de http://www.who.int/mediacentre/news/notes/2012/mental_health_day_20121009/es/
- Overmier, J., & Seligman, M. (1967). Effects of inescapable shock upon subsequent escape and avoidance responding. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, *63*, 28-33.
- Owens, M. J. & Nemeroff, C. B. (1994). Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. *Clin. Chem*, *40*, 288-295.
- Park, E., Kim, J. Y., Lee, J., & Janhg, J. W. (2014). Increased depression-like behaviors with dysfunctions in the stress axis and the reward center by free access to highly palatable food. *Neuroscience*. 212 (14), 31-39
- Pavlov, I. P. (1927). *Conditioned reflexes* (g.V. anrep, ed. y trans.). london: oxford University Press.
- Pedersen, C. A., Johns, J. M., Musiol, I., Perez-Delgado, M., Ayers, G., Faggin, B., & Caldwell, J. D. (1995). Interfering with somatosensory stimulation from pups sensitizes experience, postpartum rat mothers to oxytocin antagonist inhibition of maternal behavior. *Behavioral Neuroscience*, *109*(5), 980-990.
- Pérez, M., & García, J. (2001). Tratamientos psicológicos eficaces para la depresión. *Pshicotema*. 13 (3), 493-510.

- Pêgo, J., Sousa, J., Almeida, O., & Sousa, N (2010). Stress and the neuroendocrinology of anxiety disorders. *Behavioral Neuroscience*, 2, 97-117.
- Pilgrim, C. & Hutchinson, J.B. (1994). Developmental regulation of sex differences in the brain: Can the role of gonadal steroids be redefined? *Neuroscience*, 60, 843-855.
- Pinel, J. P. J. (2001). *Biopsicología*. España: Prentice-Hall.
- Piñeres, A. D., & Bolivariana, U. P. (2010). Evaluación del efecto de la administración aguda de Bromocriptina sobre el consumo de sacarosa en ratas. 1, 1–87.
- Pizzagalli, D., et al. (2004) Functional but not structural subgenual prefrontal cortex abnormalities in melancholia. *Molecular Psychiatry*, 9, 325-393, doi: 10.1038/sj.mp.4001501
- Pope, H. G., Cohane, G. H., Kanayama, G., Siegel, A.J., & Hudson, J. I. (2003). Testosterone gel supplementation for men with refractory depression: a randomized, placebo-controlled trial. *J Psychiatry*. 160, 105-111.
- Porsolt, R. D., Le Pichon M., & Jalfre M. (1977). Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature*, 266, 730-732.
- Pothion, S., Bizot, J. C., Trovero, F., & Belzung, C. (2004) Strain differences in sucrose preference and in the consequences of unpredictable chronic mild stress. *Behavioural Brain Research*, 155 (1), 135-146.
- Putnam S. K., Du J., Sato S., & Hull E. M. (2001). Testosterone restoration of copulatory behavior correlates with medial preoptic dopamine release in castrated male rats. *Horm Behav*, 39, 216-224.
- Récamier-Carballo, S., Estrada-Camarena, E., Reyes, R., & Fernández-Guasti, A. (2012). Synergistic effect of estradiol and fluoxetine in young adult and middle-aged female rats in two models of experimental depression. *Behavioural Brain Research*, 233(2), 351–8. doi:10.1016/j.bbr.2012.05.034

- Redolat, R., & Carrasco, C. (2007) Hormonas esteroides y procesos cognitivos. En Martínez, S., & Almela, M. (2007) Hormonas, estado de ánimo y función cognitiva (pp. 183-225). Madrid: Jacaryan, S. A.
- Retamal, P. (2001). Psicofarmacología antidepresiva. *Revista Médica de Chile*, 129 (7), 813-818, doi: 10.4067/S0034-98872001000700016.
- Rhodes, R.L. & Rubin, R.T. (1999). Functional sex differences ('sexual diergism') of central nervous system cholinergic systems, vasopressin, and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in mammals: A selective review. *Brain Research Review*, 30, 135- 152.
- Rivier C., & Rivest, W. (1991). Effect of stress on the activity of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis: peripheral and central mechanisms. *Biol Reprod* 45:523-532.
- Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (1980). Animal models of mania. *Mania: An evolving concept*, 143-216.
- Roberts, L., & Greene, J. R. (2005). Hyperpolarization-activated current (I_h): a characterization of subicular neurons in brain slices from socially and individually housed rats. *Brain Research*, 1040(1-2), 1-13
- Roberts, L., Clarke, K.A., & Greene, J. R (2001). Post-weaning social isolation of rats leads to an abnormal gait. *The European Journal of Neuroscience*, 13(10) 2009-2012.
- Rot, M. Mathew, S. & Charney, D. (2009). Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. *Canadian Medical Association or its licensors (CMAJ)*, 180(3), 305-313.
- Ruetti E., Pellegrini S., Mustaca A., & Muzio R. (2004) Efectos de la cantidad y del tiempo de refuerzo sobre el contraste negativo sucesivo consumatorio (CNS). *Revista latinoamericana de psicología*, Vol. 36, (2), 317-331

- Ruge, E. (2007) *Discriminación de los efectos de fluoxetina y cocaína sobre la ejecución en el test de nado forzado en ratas cepa wistar*. Trabajo de grado no publicado, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.
- Rygula, R., Abumaria, N., Flügge, G., Fuchs, E., Rüter, E., & Havemann, R. U. (2005). Anhedonia and motivational deficits in rats: Impact of chronic social stress. *Behavioural Brain Research*, 162, 127–134.
- Ryu, V., Yoo, S. B., Kang, D.-W., Lee, J.-H., & Jahng, J. W. (2009). Post-weaning isolation promotes food intake and body weight gain in rats that experienced neonatal maternal separation. *Brain Research*, 1295, 127–34. doi:10.1016/j.brainres.2009.08.006
- Sachar, E. J., Halpern, F., Rosenfeld, R. S., Gallagher, T. F., & Hellman, L. (1973). Plasma and urinary testosterone levels in depressed men. *Arch Gen Psychiatry*, 28:15–8.
- Sadek, N., & Nemeroff, C. (2000). Actualización en neurobiología. *Revista de Psiquiatría del Uruguay*. 64 (3).
- Sahr, A. E., Sindelar, D. K., Alexander-Chacko, J. T., Eastwood, B. J., Mitch, C. H., & Statnick, M. A. (2008). Activation of mesolimbic dopamine neurons during novel and daily limited access to palatable food is blocked by the opioid antagonist LY255582. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 295(2), R463-R471.
- Sammur, S., Bethus, I., Goodall, G., & Muscat, R. (2002) Antidepressant reversal of interferon- α -induced anhedonia. *Physiology & Behavior*. 765 – 772.
- Sato, Y., Shibuya, A., Adachi, H., Kato, R., Horita, H., Tsukamoto, T. (1998). Restoration of sexual behavior and dopaminergic neurotransmission by long-term exogenous testosterone replacement in aged male rats. *J. Urol*. 160, 1572–1575.

- Schweiger, U., Deuschle, M., Weber, B., Körner, A., Lammers, C. H., Schmider, J., ... Heuser, I. (1999). Testosterone, gonadotropin, and cortisol secretion in male patients with major depression. *Psychosomatic Medicine*, 61(3), 292–296.
- Selye, H. (1936). A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature*. 138: 32.
- Selye, H. (1976). *Stress without distress* (pp. 137-146). Springer US.
- Sheline, Y. I. (2000). 3D MRI Studies of neuroanatomic changes in unipolar major depression: the role of stress and medical comorbidity. *Society of Biological Psychiatry*, 48, 791-800
- Shores, M., Mocerri, M., Sloan, L., Matsumoto, M., & Kivlahan, R. (2005). Low testosterone levels predict incident depressive illness in older men: effects of age and medical morbidity. *J. Clin. Psychiatry* 66, 7–13.
- Silva, H. (2002) Nuevas perspectivas en la biología de la depresión. *Revista Chilena de Neuropsiquiatría*, 40 (1), 9-20, doi: 10.4067/S0717-92272002000500002.
- Simansky, K. J. (1995). Serotonergic control of the organization of feeding and satiety. *Behavioural Brain Research*, 73(1-2), 37–42. doi:10.1016/0166-4328(96)00066-6
- Smith, R.G., Betancourt, L., Yuxiang, S., 2005. Molecular endocrinology and physiology of the aging central nervous system. *Endocr. Rev.* 26, 203–250.
- Steiger, A., von Bardeleben, U., Wiedeman, K., & Holsboer, F. (1991). Sleep EEG and nocturnal secretion of testosterone and cortisol in patients with major endogenous depression during acute phase and after remission. *J Psychiatr Res*, 25 (1):169–77.
- Stetler, C., & Miller, G. E. (2011). Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosomatic Medicine*, 73(2), 114-126.
- Téllez, J. (2000) La noradrenalina. Su rol en la depresión. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 29(1), 59-73.

- Treadway, M. T., & Zald, D. H. (2011). Reconsidering anhedonia in depression: lessons from translational neuroscience. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(3), 537–55. doi:10.1016/j.neubiorev.2010.06.006.
- Tsou, J. (2013). Depression and suicide are natural kinds: implication for physician-assisted suicide. *International Journal of Law and Psychiatry*.36 (5), 461-470.
- Valdespino, C., Martínez-Mota, R., García-Feria, L., & Martínez-Romero, L., (2007) Evaluación de eventos reproductivos y estrés fisiológico en vertebrados silvestres apartir de sus excretas: evolución de una metodología no invasive. *Acta Zoologica Mexicana*, 23 (3), 151-180.
- Orrego, A. (1984). Testiculos. In H. Velez, J. Borrero, J. Restrepo, & W. Rojas, *Fundamentos de medicina: endocrinología* (Tercera ed.). Medellin: Corporación Para Investigaciones Biológicas.
- Viau, V. (2002). Functional cross-talk between the hypothalamic- pituitary-gonadal and -adrenal axes. *J. Neuroendocrinol.* 14(6), 506—513.
- Viau, V., & Meaney M. J. (1991) Individual differences in the hypothalamic- pituitary-adrenal response to stress: relationship to testosterone. *Sot Neurosci Abstr*, 16.
- Viau, V., & Meaney, M. J. (1996). The inhibitory effect of testosterone on hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress is mediated by the medial preoptic area. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 16(5), 1866–76.
- Vilalta, N., & Carreño, A. (2007) Gonadotropinas (LH y FSH) y corticotropina (ACTH). *Endocrinol Nutr.*, 54(2), 109-117.
- Vinaccia, S., Contreras, F., Restrepo, L. M., Cadena, J., & Anaya, J. M. (2005). Autoeficacia, desesperanza aprendida e incapacidad funcional en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, (5), 129-142.

- Vreeburg, W. J., de Greef, M. P., Ooms, P., van Wouw, R., & Weber. (1984). Effects of adrenocorticotropin and corticosterone on the negative feedback action of testosterone in the adult male rat. *Endocrinology*, 115 977–983
- Wainwright, S. R., Lieblich, S. E., & Galea, L. a M. (2011). Hypogonadism predisposes males to the development of behavioural and neuroplastic depressive phenotypes. *Psychoneuroendocrinology*, 36(9), 1327–41. doi:10.1016/j.psyneuen.2011.03.004
- Wang C., Alexander G., Berman N., Salehian B., Davidson T., & McDonald V., ... Swedloff, R. (1996). Testosterone replacement therapy improves mood in hypogonadal men: a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab.* 81, 3578–83.
- Weiss, I., Pryce, C., Jongen-Rêlo, 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 (9), 279-295.
- Willner, P. (2005). Chronic Mild Stress (CMS) Revisited: Consistency and Behavioural-Neurobiological Concordance in the Effects of CMS. *Neuropsychobiology*, 52(2): 90-110.
- Willner, P., Scheel-Krüger, J., & Belzung, C. (2012). The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. doi:10.1016/j.neubiorev.2012.12.007
- Witten, L., Oranje, B., Mørk, A., Steiniger-Brach, B., Glenthøj, B., & Bastlund, J. F. (2014). Auditory sensory processing deficits in sensory gating and mismatch negativity-like responses in the social isolation rat model of schizophrenia. *Behavioural Brain Research*. doi:10.1016/j.bbr.2014.02.048
- Willner, P., Towell, A., Sampson, D., Sophokleus, S., & Muscat, R. (1987). Reduction of sucrose preference by unpredictable chronic mild stress and its restoration by a tricyclic antidepressant. *Psychopharmacology*. 93, 358-364.

- Wingfield, J., & Sapolsky R. (2003) Reproduction and resistance to stress: when and how. *Journal of Neuroendocrinology*, 15(8), 711-724.
- Wolpe, J. (1958). *Psychotherapy by reciprocal inhibition*. Stanford, Ca: Stanford University Press.
- Wu, D., Lin, G., Gore, A.C. (2009). Age-related changes in hypothalamic androgen receptor and estrogen receptor alpha in male rats. *J. Comp. Neurol.* 512, 688–701.
- Xiaohong, Z., Lei, S., Hongxiao, J., Qingxuan, M., Si, W., Nanxin, L. & Shuchang, H. (2009). Isolation rearing induces social and emotional function abnormalities and alters glutamate and neurodevelopment-related gene expression in rats. *Neuro- Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 19(14), 1377-1380.
- Yamamoto, T. (2008). Central mechanisms of roles of taste in reward and eating. *Acta Physiologica Hungarica*, 95(2), 165-186.
- Yesavage, J. A., Davidson, J., Widrow, L., & Berger, A. (1985). Plasma testosterone levels , depression , sexuality , and age. *Biological Psychiatry*, 20(1), 199–228.
- Zarrouf, F., Artz, S., Griffith, J., Sirbu, C., & Kommor, M. (2009). Testosterone and depression: systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatric Practice*: 15 (4), 289-305.