



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

**FACULTAD DE PSICOLOGÍA**

**EFFECTOS DEL ESTRÉS CRÓNICO A  
LARGO PLAZO: HACIA UN MODELO  
ANIMAL DE ESTRÉS POSTRAUMÁTICO.**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
**LICENCIADA EN PSICOLOGÍA**

**P R E S E N T A**

**PAULINA TORRES CARRILLO**

DIRECTOR DE TESIS

**DR. HUGO SÁNCHEZ CASTILLO**

REVISOR DE TESIS

**DR. ÓSCAR ZAMORA AREVALO**

Proyecto apoyado por DGAPA-PAPIIT-IN305715

Ciudad Universitaria, Cd. Mx.

Junio, 2016.





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## AGRADECIMIENTOS

A mis padres Gabriel Torres Granados y Patricia Carrillo Arreola por siempre acompañarme en todos los proyectos de mi vida, por el apoyo incondicional en cada decisión que he tomado, por la educación que me brindaron desde casa. Gracias por cada abrazo, palabra de aliento y llamado de atención que me hace ser quien soy.

A mi hermano Gabriel Alejandro Torres Carrillo (**RIP**) porque donde estás me acompañas y eres mi motivo para nunca dejar de hacer las cosas que me gustan, eres la persona que me enseñó lo que es sacrificarse por amor y lo importante que es pertenecer a una familia como la nuestra.

A Francisco Javier Novas Jaimes, por siempre demostrarme que una pareja lo que hace es impulsarte hacia delante. Gracias por ser mi soporte en los momentos en los que sentía que el mundo me aplastaba y no podría levantarme. Gracias por decirme las palabras mágicas que muchas veces me han sacado del atolladero: “Confía en ti”. Gracias por esperarme el tiempo necesario para que terminara mis labores interminables en el laboratorio y darme una sonrisa al verme.

A mi director de Tesis, el Dr. Hugo Sánchez Castillo por la oportunidad y el voto de confianza que me dio desde el comienzo. Por enseñarme que existía la posibilidad de hacer ciencia y compartirla con el mundo. Gracias por el apoyo que me ha brindado, desde las eternas tardes de responderme las dudas que tenía todo el tiempo. Gracias por sentarse a mi lado e impulsarme a terminar este escrito. Gracias por permitirme ser parte de su equipo de trabajo y dejarme hacer ciencia bajo su tutela.

A Diana Berenice Paz Trejo por ser el faro en la oscuridad de mis *baches cognitivos*, por preocuparse por cada uno de los que conformamos el equipo de trabajo, por sus asesorías metodológicas y las palabras de aliento cuando sentía que no había salida del abismo.

A César Méndoza porque sin él habría tardado siglos en terminar este proyecto. Gracias por ser el mejor amigo del laboratorio que hubiese podido tener. Gracias por esos días interminables de trabajo y protocolos experimentales, gracias por las discusiones en el análisis de datos

A mis amigos: Carmen, Estephanie, Joel, Daniel, Eduardo, Gaby, Gris, Fer y Kariz por ser mis eternos mosqueteros y ejemplo a seguir. Cada uno llegó en el momento adecuado a mi vida y a pesar que hemos tomado direcciones distintas seguimos y seguiremos juntos.

Finalmente, quiero agradecer a todas las personas que contribuyeron a que este proyecto fuese posible desde detrás de cámaras, y no por eso menos importantes.

## ÍNDICE GENERAL

	pág.
<b>1. RESUMEN</b>	<b>1</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN</b>	<b>2</b>
<b>3. MARCO TEÓRICO</b>	<b>4</b>
<b>4. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>31</b>
<b>5. OBJETIVOS</b>	<b>33</b>
<b>6. HIPÓTESIS</b>	<b>33</b>
<b>7. MÉTODO</b>	<b>34</b>
<b>8. RESULTADOS</b>	<b>46</b>
<b>9. DISCUSIÓN</b>	<b>57</b>
<b>10. CONCLUSIONES</b>	<b>61</b>
<b>11. REFERENCIAS</b>	<b>62</b>

<b>ÍNDICE</b>		<b>pág.</b>
<b>1. RESUMEN</b>		<b>1</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN</b>		<b>2</b>
<b>3. MARCO TEÓRICO</b>		<b>4</b>
<b>3.1. ESTRÉS</b>		<b>4</b>
3.1.1. Definición y conceptualización		<b>4</b>
3.1.2. Tipos de Estrés		<b>7</b>
3.1.3. Respuesta de Estrés		<b>9</b>
<b>3.2. TRASTORNO DE ESTRÉS POSTRAUMÁTICO</b>		<b>12</b>
3.2.1. Definición		<b>12</b>
3.2.2. Epidemiología		<b>15</b>
3.2.2.1. Prevalencia		<b>15</b>
3.2.3. Etiología		<b>17</b>
3.2.4. Trastornos Comórbidos		<b>21</b>
<b>3.3. CARACTERIZACIÓN DE LAS CEPAS WISTAR, WKY Y SHR</b>		<b>22</b>
3.3.1. Historia/Desarrollo		<b>22</b>
3.3.2. Características en condiciones sin estrés		<b>23</b>
3.3.3. Características en condiciones de estrés		<b>26</b>
<b>4. JUSTIFICACIÓN</b>		<b>31</b>
<b>5. OBJETIVOS</b>		<b>33</b>
5.1. Objetivo General		<b>33</b>
5.2. Objetivos Específicos		<b>33</b>
<b>6. HIPÓTESIS</b>		<b>33</b>
<b>7. MÉTODO</b>		<b>34</b>
7.1. Sujetos		<b>34</b>
7.2. Instrumentos y Materiales		<b>34</b>
7.3. Batería de Estrés Crónico Impredecible		<b>36</b>
7.4. Batería de Evaluación Conductual		<b>37</b>
7.4.1. Laberinto en Y		<b>37</b>
7.4.2. Campo Abierto		<b>39</b>

7.4.3. Reconocimiento de Objetos	40
7.4.4. Nado Forzado	42
7.5. Diseño Experimental	43
7.6. Análisis Estadístico	44
<b>8. RESULTADOS</b>	<b>46</b>
8.1. Laberinto en Y	46
8.1.1. Latencias	46
8.1.2. Errores	47
8.1.3. Índice de Re-Adquisición	49
8.2. Campo Abierto	51
8.2.1. Número de cruces	51
8.2.2. Tiempo de Permanencia	52
8.3. Reconocimiento de Objetos	53
8.4. Nado Forzado	55
<b>9. DISCUSIÓN</b>	<b>57</b>
<b>10. CONCLUSIONES</b>	<b>61</b>
<b>11. REFERENCIAS</b>	<b>62</b>

## 1. RESUMEN

El estrés es uno de los mayores contribuidores en la etiología y patofisiología de diversas psicopatologías. El Trastorno de Estrés Postraumático (TEPT) es uno de los trastornos relacionados con el estrés, sobre el cual se ha tratado de generar modelos animales que permitan una mejor aproximación al fenómeno. Los elementos necesarios para la generación de un modelo animal de Estrés Postraumático son la consideración de las características del diagnóstico clínico para simular la sintomatología observada en pacientes humanos, el cumplimiento de los criterios de prevalencia y la contemplación de las características inherentes a los individuos para establecer distintos fenotipos dentro del TEPT. Por lo anterior, se utilizaron ratas macho de las cepas Wistar (n=10), Wistar Kyoto (WKY, por sus siglas en inglés) (n=8) y Ratas Espontáneamente Hipertensas (SHR, por sus siglas en inglés) (n=10) que fueron evaluadas conductualmente en tres momentos: antes de ser expuestas a una Batería de Estrés Crónico Impredecible, inmediatamente después y 90 días de terminada la exposición a estrés. Los resultados obtenidos demostraron que las ejecuciones en cada una de las pruebas de cada una de las cepas son diferentes previo a la exposición a estrés, y podría ser que debido a estas características inherentes a la cepa los resultados observados después de haber sido expuestas a la Batería de Estrés Crónico Impredecible sean también diferenciales. Estas diferencias entre cepas podrían servir como un modelo que nos permita aproximarnos al estudio de los mecanismos de las diferencias individuales en diversas patologías humanas.

## 2. INTRODUCCIÓN

Hay enormes diferencias individuales para interpretar y responder a lo que es estresante. Así mismo, se marcan diferencias individuales en la susceptibilidad a las enfermedades en las que el estrés puede desempeñar una función (McEwen, 2009). Las predisposiciones genéticas pueden aumentar el riesgo existente de ciertos trastornos. Igualmente, en el proceso de desarrollo, el estrés prenatal o postnatal y las experiencias de vida pueden contribuir a la capacidad de respuesta de las respuestas fisiológicas y conductuales a factores de estrés (McEwen, 2009). Las experiencias a lo largo del curso de la vida que resultan en recuerdos de determinadas situaciones desagradables o agradables, combinadas con las influencias genéticas y el desarrollo, juegan un papel importante para producir grandes diferencias entre los individuos, la forma en que reaccionan al estrés y las consecuencias a largo plazo que puedan presentar (McEwen, 2009).

Uno de los trastornos recientemente relacionados con el estrés es el TEPT que es una patología prevalente, crónica e incapacitante que puede desarrollarse después de una experiencia traumática (American Psychiatric Association, 2013). Dicho trastorno se puede desarrollar aproximadamente en el 15-25% de personas que han experimentado alguna experiencia traumática, sin embargo, la prevalencia puede variar dependiendo de la naturaleza y severidad del evento (Yehuda, 2014).

Los eventos que dan lugar a TEPT suelen incluir la violencia interpersonal (e.g. violación, asalto, delitos violentos y la tortura) o la exposición a los accidentes mortales o desastres (p. ej. incendios y terremotos). Estos eventos pueden resultar en una lesión física grave; sin embargo, la característica definitoria de un evento traumático, como se describe en el contexto del trastorno de estrés postraumático, es su capacidad de provocar una



respuesta psicológica del miedo, impotencia u horror debido a la amenaza de lesión o muerte (Yehuda, 2014). Además, dicho trastorno tiene comorbilidad con depresión mayor, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada y abuso de sustancias (p. ej. alcohol y marihuana) (Yehuda, 2002).

A pesar de la cantidad de estudios acerca del tema, aún no han quedado claras las causas que subyacen el desarrollo del TEPT e incluso dentro de las opciones terapéuticas que existen hoy en día, farmacológicamente hablando, aún no se clarifican las dianas con las que se obtendrían resultados más eficaces.

Actualmente la investigación se ha centrado de manera importante en la etiología y tratamiento del TEPT, sin embargo, se ha puesto poca atención en la participación de las características individuales de las situaciones previas, durante y posteriores a la experiencia traumática (que es necesaria pero no suficiente) como factores relevantes en el desarrollo, intensidad, pronóstico y tratamiento del TEPT.

En ese sentido, el desarrollo y uso de un modelo animal (Daskalakis, Yehuda & Diamond, 2013) tiene ventajas que nos permitirían manipular los distintos factores involucrados en dicho trastorno.

### **3. MARCO TEÓRICO**

#### **3.1 ESTRÉS**

##### **3.1.1 Definición y conceptualización**

El estrés desde tiempos remotos ha sido parte de la vida diaria, sin embargo, se le han atribuido distintos significados en cada disciplina y/o campo de estudio. Así mismo ha sido asociado a una gran variedad de problemas, lo que ha hecho casi imposible que tenga un significado universal.

Richard Lazarus (citado por Fink, 2009) destaca las dificultades de llegar a una definición precisa y global del estrés mediante el establecimiento de los diferentes significados del término: “A pesar de la confusión constante sobre el significado exacto del término, el estrés es ampliamente reconocido como un problema central en la vida humana. Científicos de muchas disciplinas han conceptualizado el estrés, pero cada campo parece tener algo diferente en mente en cuanto a su significado. Para el sociólogo, es el desequilibrio social, que son las perturbaciones en la estructura social dentro del cual viven las personas. Los ingenieros conciben el estrés como una fuerza externa que produce tensión en los materiales expuestos a él. Los fisiólogos hacen frente a los factores de estrés físico que incluyen una amplia gama de condiciones y/o estímulos que son nocivos para el cuerpo” (citado por Fink, 2009).

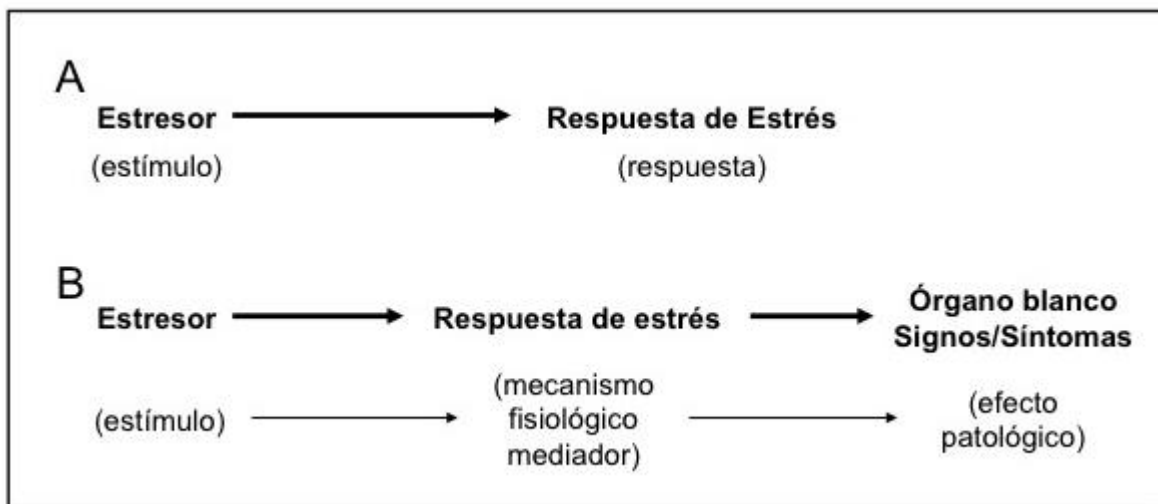
Selye (1976) hizo hincapié en que era más apropiado el uso de la palabra estrés como una respuesta no específica a cualquier demanda. La palabra estrés, utilizada tal como propone Selye, es aceptada en todas las lenguas extranjeras, incluidas en las que la palabra no existía previamente (Fink, 2009).

El cerebro interviene en la adaptación a los cambios en el entorno físico y social a través de los sistemas autonómico, neuroendócrino e inmunológico, así como a través de las respuestas de comportamiento que incluyen, por ejemplo, la lucha o huida, así como la promoción de la salud o las respuestas perjudiciales para la salud (McEwen, 2009). La adaptación a los acontecimientos estresantes o cambios ambientales es un proceso activo que implica la producción de mediadores tales como neurotransmisores y moduladores, así como muchas hormonas y citocinas y quimiocinas del sistema inmune (McEwen, 2009). El objetivo de esta adaptación es mantener la homeostasis y promover la supervivencia del organismo. Sin embargo, el proceso de adaptación también produce un desgaste casi inevitable en el organismo. Dicho desgaste se agrava si hay más de un evento estresante y/o si se desregulan los mediadores que normalmente promueven la adaptación, es decir, cuando son ‘puestos en marcha’ más allá de lo que se necesita o, por el contrario, no siendo desactivados eficazmente cuando ya no son necesarios (McEwen, 2009). La descripción y el análisis de este escenario ha supuesto la adición de una nueva terminología, como alostasis, y el refinamiento de una cierta terminología clásica, como la homeostasis y el estrés (McEwen, 2009).

Hace varias décadas Selye (1976) definía al estrés como la respuesta no específica del cuerpo ante cualquier demanda. Sin embargo, en la actualidad esta definición se vuelve obsoleta ya que no abarca la complejidad de la respuesta al estrés (Figura 1). Mientras que McEwen (2009) dice que el estrés se puede definir como una amenaza verdadera o interpretada a la integridad fisiológica o psicológica de un individuo que da lugar a respuestas fisiológicas y/o conductuales. En biomedicina, el estrés a menudo se refiere a las situaciones en las que los glucocorticoides y catecolaminas adrenales son elevadas debido a

una experiencia. El estrés también es una experiencia subjetiva que puede o no corresponder a las respuestas fisiológicas (McEwen, 2009).

Actualmente se han propuesto definiciones que en términos generales concuerdan en lo siguiente: el estrés es una respuesta fisiológica que sirve como mecanismo mediador entre cualquier estresor y su efecto en el organismo (Everly & Lating, 2013).



**Figura 1. Definiciones de estrés**

Componentes de las definiciones de estrés. **A** Primeras definiciones. **B** Definiciones actuales. Tomado y modificado de Everly & Lating (2013).

Carrasco *et al.* (2003) mencionan que los estresores pueden ser definidos como las condiciones que pongan o parezcan poner en peligro la supervivencia de un individuo. En general, los estresores pueden ser agrupados en tres categorías: psicológicos, están basados en una respuesta aprendida a la amenaza de una condición adversa inminente (p. ej. miedo, ansiedad, exposición a un entorno novedoso y/o incontrolable); físicos, consisten en un estímulo físico y tienen un componente psicológico (p. ej. dolor, shock eléctrico, inmovilización) y; aquellos que pongan en riesgo la homeostasis cardiovascular se refieren a una hemorragia, tensión ortostática, ejercicio, exposición al calor.

Todos estos tipos de estrés pueden producir respuestas de comportamiento y provocar consecuencias fisiológicas, tales como el aumento de la presión arterial, la frecuencia cardíaca elevada, el aumento de los niveles de cortisol, el deterioro de la función cognitiva y la alteración del metabolismo (McEwen, 2009).

### **3.1.2 Tipos de estrés**

Dependiendo de las condiciones, el estrés es asociado con efectos positivos o negativos (Selye, 1976). Sin embargo, hay que reconocer la importancia del estrés como un proceso que permite la sobrevivencia y adaptación en situaciones en donde se ve amenazada la supervivencia del individuo, su descendencia, su territorio o la especie entera (Sánchez-Castillo, Paz-Trejo, Vazquéz, Zarate-González & Migliaro, 2014). El resultado dependerá de factores individuales, de la situación y de las experiencias previas.

En la vida diaria se distinguen dos tipos de estrés: el eustrés y el distrés. El eustrés, proveniente del Griego *eu* o bueno (como euforia, elogio, eufonía; en inglés *euphory*, *eulogy*, *euphony*), siendo un concepto que se aplica al estrés mínimo y es hasta cierto punto benéfico. Mientras que el distrés proviene del Latín *dis* o malo (como disonancia, enfermedad, insatisfacción; en inglés *dissonance*, *disease*, *dissatisfaction*) y hace referencia a las consecuencias perjudiciales y dañinas por un estrés excesivo (Selye, 1976).

Aunado a lo anterior, se ha propuesto una clasificación de acuerdo a la duración de la exposición a los estresores considerando las siguientes:

El estrés agudo se ha propuesto como la exposición única a uno o más estresores (Zafar, Paré & Tejani-Butt, 1997). Dentro de esta categoría existe controversia debido a la falta de claridad en los elementos necesarios para su definición, ya que no se ha establecido

de manera adecuada las características como la cantidad de estresores utilizados durante la exposición más allá de la duración del estresor *per se*.

El estrés crónico se ha definido como la exposición a uno o más estresores por un periodo igual o mayor a siete días continuos (Joëls & Baram, 2009; Malkesman, Maayan, Weizman & Weller, 2006). La problemática que se hace evidente dentro de esta clasificación es que no es clara la temporalidad lineal en la que se pueda disectar específica y concretamente el momento en que el estrés agudo se convierte en estrés crónico. De igual forma, no se considera la cantidad, cualidad y duración de cada uno de los estresores, así como si la exposición es repetida dentro de un mismo día.

Dentro de lo considerado como estrés crónico existen dos variantes: el estrés crónico impredecible (CUS, por sus siglas en inglés) y el estrés crónico impredecible moderado (CUMS, por sus siglas en inglés). El CUS es considerado como la exposición aleatoria a diferentes estresores por un periodo aproximado de entre siete y diez días (Zafar, Paré & Tejani-Butt, 1997; Pastor-Ciurana, J., Rabasa, Ortega-Sánchez, Sanchís-Ollè, Gabriel-Salazar, Ginesta, Belda, Daviu, Nadal & Armario, 2014; Flak, Jankord, Solomon, Krause & Herman, 2011; Cruz, Marin, Leão & Planeta, 2012), aunque en algunos protocolos la exposición es durante periodos mayores (Larsen, Mikkelsen, Hay-Schmidt & Sandi, 2010; Che, Zhou, Shu, Zhai, Zhu, Gong, Cui & Wang, 2015). Mientras que el CUMS se considera como la exposición en orden aleatorio a diferentes estresores por un periodo aproximado igual o mayor a 21 días (Filho, Jesse, Donato, Giacomeli, del Fabbro, da Silva Antunes, de Gomes, Goes, Boeira, Prigol & Souza, 2015; Xing, Zhang, Shi, Bi & Chen, 2015; Li, Yang, Ma & Qu, 2013). Sin embargo, existen protocolos en los que se exponen a diferentes estresores por menos días (Bekris, Antoniou, Daskas &

Papadopoulou-Daifoti, 2005; Lopes, Lemes, Melo-Thomas, Schor, de Andrade, Machado, Horta-Júnior, Céspedes & Viana, 2016). El CUMS se ha utilizado de forma repetida como un modelo para inducir depresión (Bekris, Antoniou, Daskas & Papadopoulou-Daifoti, 2005; Filho, Jesse, Donato, Giacomeli, del Fabbro, da Silva Antunes, de Gomes, Goes, Boeira, Prigol & Souza, 2015; Li, Yang, Ma & Qu, 2013).

### **3.1.3 Respuesta de estrés**

Al ser expuestos los organismos a condiciones hostiles (estresores) se inician una serie de respuestas organizadas que aumentan la probabilidad de sobrevivir. Esas respuestas son conocidas como respuesta al estrés, la cual consiste en cambios conductuales, funciones autonómicas y la secreción de múltiples hormonas (Carrasco & van de Kar, 2003).

Las respuestas neuroendocrinas a estresores son consideradas mecanismos importantes para la supervivencia durante la exposición al estímulo que pone en riesgo la vida (Carrasco & van de Kar, 2003). Hay dos características importantes de la respuesta al estrés fisiológico: la primera se refiere al inicio o activación de la respuesta; la segunda es detener la respuesta cuando ya no se necesita (McEwen, 2009).

De acuerdo a Carrasco y van de Kar (2003), entre los cambios fisiológicos asociados con la respuesta a estrés, se incluyen: 1) movilización de energía para mantener el funcionamiento cerebral y muscular; 2) focalización de la atención en la amenaza percibida; 3) incremento de la irrigación sanguínea y disponibilidad de glucosa al cerebro; 4) mejora en la redistribución del flujo sanguíneo incrementando la entrega de energía en músculos y cerebro; 5) modulación de la función inmune; 6) inhibición de la conducta sexual y; 7) disminución del apetito.

Durante la respuesta de estrés participan de manera importante varios sistemas, tales como el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA) y el sistema nervioso autónomo (Mucio-Ramírez, 2007).

En términos generales, durante la respuesta de estrés, la estimulación de las células del núcleo paraventricular del hipotálamo (PVN) inicia la activación del eje HPA. Estas neuronas liberan la hormona o factor liberador de corticotropina (CRH o CRF) y la arginina vasopresina (AVP), que viajan a través del sistema porta-hipofisiario a la pituitaria. Las células de la pituitaria secretan la hormona adrenocorticotropa (ACTH) que posteriormente se libera al torrente sanguíneo teniendo como diana las glándulas suprarrenales donde se sintetiza y se libera el cortisol (humanos) y corticosterona (roedores) (Doczy, Seroogy, Harrison & Herman, 2009; Carrasco & Van de Kar, 2003; McEwen, 2009; Duval, González & Rabia, 2010). El factor liberador de corticotropina coordina las respuestas endocrinas, autónomas, conductuales e inmunes al estrés y funciona como un neuromodulador en la amígdala, núcleo del Rafé, hipocampo y locus coeruleus que integran los sistemas y estructuras que participan en la respuesta al estrés (Carrasco & Van de Kar, 2003). Así mismo, el estrés promueve la liberación de catecolaminas y glucocorticoides que facilitan la producción de células del sistema inmune (Mucio-Ramírez, 2007).

Sin embargo, el exceso de estrés, o un funcionamiento ineficaz de las respuestas agudas al estrés, puede causar el desgaste y exacerbar los procesos hacia un estado patológico (McEwen, 2009).

Además de proporcionar la primera definición de estrés, Hans Selye fue también el primero en reconocer que la homeostasis no podría por sí sola garantizar la estabilidad de los sistemas del cuerpo bajo estrés. Acuñó el término heterostasis (del Griego *heteros* u



otros) como el proceso por el cual un nuevo estado de equilibrio se alcanza mediante el tratamiento con agentes que estimulan los mecanismos fisiológicos adaptativos. La heterostasis podría considerarse como el precursor del concepto de alostasis, propuesto por Peter Sterling y Joseph Eyer en la década de 1980. La homeostasis ha dominado el pensamiento fisiológico y médico desde el siglo XIX, siendo considerada como la «estabilidad a través de la constancia». La alostasis, por el contrario, ofrece «estabilidad a través del cambio» provocada por la regulación del sistema nervioso central que ajusta los parámetros fisiológicos para cumplir con la respuesta de estrés (Fink, 2009). La alostasis se refiere al proceso que mantiene la homeostasis y reconoce que los valores de ajuste y otros límites de control pueden cambiar dependiendo de las condiciones ambientales. El término alostasis permite aclarar la ambigüedad inherente a la homeostasis y distingue entre los sistemas que son esenciales para la vida (homeostasis) y los que mantienen estos sistemas en equilibrio (alostasis) (McEwen, 2009).

La desactivación de la respuesta al estrés conduce a un retorno a los valores basales de cortisol y de las catecolaminas, lo que normalmente ocurre cuando el peligro ha pasado. Por su parte, si la respuesta perdura durante semanas, meses o incluso años, la exposición a niveles elevados de hormonas de estrés (estado alostático) puede resultar en una carga y/o sobrecarga alostática, resultando en consecuencias fisiopatológicas (McEwen, 2009).

Todo este conocimiento ha permitido la asociación de la disfunción del sistema de estrés, que se caracteriza por la hiperactividad y/o hipoactividad sostenida, a varios estados fisiopatológicos que atraviesan los límites tradicionales de las disciplinas médicas. Estos incluyen una variedad de trastornos psiquiátricos, endocrinos e inflamatorios y/o la susceptibilidad de presentarlos (Chrousos & Gold, 1992).

## **3.2 TRASTORNO DE ESTRÉS POSTRAUMÁTICO**

### **3.2.1 Definición**

Dicho trastorno se define oficialmente en el año 1980, en la tercera versión del Manual Diagnóstico de los Trastornos Mentales (DSM-III) de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA, por sus siglas en inglés), y es colocado dentro de los trastornos de ansiedad (Córdoba, Galindo, Hernández, Platas, Verdusco, 2011). Sin embargo, actualmente para su diagnóstico se consideran los criterios de la quinta edición del Manual Diagnóstico de los Trastornos Mentales (DSM-V) y la décima edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) (APA, 2013; OMS, 2015).

El Trastorno de Estrés Postraumático se caracteriza por desencadenarse ante la exposición a una o más experiencias traumáticas y la presentación en el paciente de un deterioro significativo en el funcionamiento social, escolar o laboral y personal. El concepto de TEPT ha evolucionado desde la idea de una reacción que sucede universalmente hasta la visión del trastorno como un tipo específico de respuesta a un evento que ocurre en ciertas circunstancias (Córdoba, Galindo, Hernández, Platas, Verdusco, 2011).

De acuerdo con la décima edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), el TEPT es un trastorno que surge como respuesta tardía o diferida a un acontecimiento estresante o a una situación (breve o duradera) de naturaleza excepcionalmente amenazante o catastrófica, que causarían por sí mismos malestar generalizado en casi todo el mundo (p. ej. catástrofes naturales o producidas por el hombre, combates, accidentes graves, el ser testigo de la muerte violenta de alguien, el ser víctima de tortura, terrorismo, de una violación o de otro crimen) (OMS, 2015). La presencia de

ciertos rasgos de personalidad pueden ser factores predisponentes y hacer que descienda el umbral para la aparición del síndrome o para agravar su curso, pero estos factores no son necesarios ni suficientes para explicar la aparición del mismo (OMS, 2015). El comienzo sigue al trauma con un período de latencia cuya duración varía desde unas pocas semanas hasta meses, sin embargo, es poco probable que supere los seis meses (OMS, 2015). A pesar de que el curso del trastorno es fluctuante, se puede esperar la recuperación en la mayoría de los casos. En una pequeña proporción de los enfermos, el trastorno puede tener un curso crónico y evolucionar hacia una transformación persistente de la personalidad (OMS, 2015). Los síntomas típicos (Tabla 1) incluyen la re-experimentación del trauma (p. ej. recuerdos intrusivos (flashbacks) y/o sueños), evitación de circunstancias que recuerden o aparenten recordar el trauma (p. ej. lugares, personas, etc.), cambios en el estado de ánimo (p. ej. estallidos de ira, miedo, pánico y/o agresividad), además de presentar hiperexcitación autonómica (p. ej. respuesta de sobresalto exagerada, dificultad para dormir, hipervigilancia, etc.) (OMS, 2015).

**Tabla 1. Criterios usados para el diagnóstico del TEPT.**

DSM V	CIE 10
<p><b>A.</b> La exposición a uno (varios) evento(s) traumático(s) de manera directa e indirecta.</p> <p><b>B.</b> Síntomas intrusivos (uno o más):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a. Memorias relacionadas al evento traumático.</li><li>b. Sueños relacionados al evento traumático.</li><li>c. Reacciones disociativas.</li><li>d. Malestar psicológico intenso o prolongado a causa de señales que simbolizan o asemejan al evento traumático.</li><li>e. Marcadas reacciones fisiológicas a señales que simbolizan o aparentan al evento traumático.</li></ul> <p><b>C.</b> Evitación persistente de estímulos asociados con el evento traumático (uno o ambos):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a. Pensamientos, memorias o sentimientos relacionados al evento traumático.</li><li>b. Recordatorios externos relacionados al evento traumático.</li></ul> <p><b>D.</b> Alteraciones negativas en cognición y ánimo (dos o más):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a. La incapacidad para recordar un aspecto importante del evento traumático.</li><li>b. Creencias o expectativas negativas persistentes y exageradas acerca de uno mismo, los demás o el mundo.</li><li>c. Cogniciones distorsionadas de manera persistente sobre la causa o las consecuencias del evento traumático que conducen al individuo a culpar a sí mismo/misma o a los demás.</li><li>d. Estado emocional negativo persistente.</li><li>e. Disminución significativa en el interés o la participación en actividades significativas.</li><li>f. Sentimientos de desapego o enajenación de los demás.</li><li>g. Incapacidad persistente de experimentar emociones positivas.</li></ul> <p><b>E.</b> Alteraciones marcadas en la activación y reactividad asociada con el evento traumático (dos o más):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a. Comportamiento irritable y arranques de ira.</li><li>b. Comportamiento imprudente o autodestructivo.</li><li>c. Hipervigilancia.</li><li>d. Respuesta de sobresalto exagerada.</li><li>e. Problemas con la concentración.</li><li>f. Alteración del sueño.</li></ul> <p><b>F.</b> Duración de las perturbaciones (B, C, D y E) durante más de 1 mes.</p> <p><b>G.</b> La alteración provoca malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral u otras áreas importantes.</p> <p><b>H.</b> El trastorno no se debe a los efectos fisiológicos.</p>	<p><b>A.</b> Exposición a un evento o situación estresante de una naturaleza altamente amenazante o catastrófica de corta o larga duración.</p> <p><b>B.</b> Persistente re-experimentación intrusiva del estresor:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a. "Flashbacks".</li><li>b. Memorias.</li><li>c. Pesadillas.</li><li>d. Malestar psicológico causado por una exposición a una circunstancia que se aparenta o está asociada al estresor.</li></ul> <p><b>C.</b> Evitación persistente de circunstancia que aparentan o están asociadas con el estresor.</p> <p><b>D.</b> Cualquiera de los siguientes debe estar presente:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a. La inhabilidad de recordar, parcial o completamente, unos de los aspectos importantes de la exposición al estresor.</li><li>b. Alteraciones persistentes en la activación y reactividad.<ul style="list-style-type: none"><li>i. (a) Dificultad para dormir.</li><li>ii. (b) Comportamiento irritable y arranques de ira.</li><li>iii. (c) Dificultad</li><li>iv. (d) Hipervigilancia.</li><li>v. (e) Respuesta de sobresalto exagerada.</li></ul></li></ul> <p><b>E.</b> Todos los criterios (B, C y D) deben cumplirse dentro de 6 meses después del evento estresante o al final de un período de estrés.</p>

Criterios usados para el diagnóstico de Estrés Postraumático considerados en el DSM-V y en el CIE-10 (OMS, 2015; APA, 2013).

Actualmente, la quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM–V, por sus siglas en inglés) define al TEPT como un trastorno en el que la característica esencial es el desarrollo de síntomas característicos posterior a la exposición de uno o más eventos traumáticos (Tabla 1). Dichos síntomas pueden ser de carácter intrusivo (p. ej. memorias y/o sueños relacionados al evento traumático), de evitación persistente a los estímulos asociados al evento traumático (p. ej. pensamientos, memorias, sentimientos y/o recordatorios externos), alteraciones negativas en la cognición y ánimo (p. ej. incapacidad para recordar aspectos relevantes del evento traumático, creencias o expectativas negativas persistentes y exageradas, cogniciones distorsionadas de manera persistente sobre la causa o consecuencia del evento traumático, estado emocional negativo persistente, anhedonia, sentimientos de desapego o enajenación, incapacidad persistente de experimentar emociones positivas), alteraciones en la reactividad (p. ej. irritabilidad y arranques de ira, hipervigilancia, respuesta de sobresalto exagerada, alteración del sueño, problemas para concentrarse, comportamiento autodestructivo) (APA, 2013).

### **3.2.2 Epidemiología**

#### **3.2.2.1 Prevalencia**

El Trastorno de Estrés Postraumático, se puede desarrollar aproximadamente en el 15-25% de personas que han experimentado alguna experiencia traumática, sin embargo, la prevalencia puede ser alta o baja dependiendo de la naturaleza y severidad del evento (Yehuda, 2014), la etapa del desarrollo, raza, ubicación geográfica (APA, 2013) y por los criterios diagnósticos utilizados (Ursano, Bell, Eth, Friedman, Norwood, Pfefferbaum, Pynoos, Zatzick & Benedek, 2004).

Se estima que un 50 a 90% de la población general ha estado expuesta a uno o más eventos traumáticos alguna vez en su vida. La naturaleza del evento traumático puede variar por género, edad o grupo étnico. No obstante, muchos de los sujetos expuestos no llegarán a desarrollar TEPT (Kessler, Sonnega, Bromet, Hughes & Nelson, 1995, citado por Ursano, Bell, Eth, Friedman, Norwood, Pfefferbaum, Pynoos, Zatzick & Benedek, 2004).

En Estados Unidos la prevalencia de TEPT, de acuerdo con la National Comorbidity Survey, es de 7.8% y a nivel mundial se ha estimado que es del 8.0%. Esta prevalencia aumenta en presencia de trastornos comórbidos, personas que han sido víctimas de ataques sexuales y experiencias adversas durante la niñez. La prevalencia de presentar TEPT después de estar expuesto a un evento traumático es mayor en mujeres (10.4%) que en hombres (5.0%) (Kessler, Sonnega, Bromet, Hughes & Nelson, 1995, citado por Ursano, Bell, Eth, Friedman, Norwood, Pfefferbaum, Pynoos, Zatzick & Benedek, 2004).

En México, los resultados de la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica (ENEP), reportan que el 68% de la población adulta ha estado expuesta al menos a un evento estresante durante su vida. La prevalencia para el desarrollo de TEPT, en dicho documento, fue de 1.45%, con una mayor prevalencia en mujeres (2.3%) y de 0.49% en hombres (Medina-Mora, Borges-Guimaraes, Lara, Ramos-Lira, Zambrano & Fleiz-Bautista, 2005). Por otra parte, la encuesta de Salud Mental Adolescente estima una prevalencia de TEPT, en una población de 12 a 17 años, de 0.3% en hombres y de 1.7% en mujeres (Benjet, Borges-Guimaraes, Medina-Mora, Méndez, Feliz, Rojas & Cruz, 2009).

El pronóstico varía en gran medida según el tipo de estresor que generó la respuesta traumática. Asimismo, el impacto de los sucesos estresores depende de factores previos,

durante y posterior a la victimización, lo que muestra la complejidad de este problema (Medina-Mora, Borges-Guimaraes, Lara, Ramos-Lira, Zambrano & Fleiz-Bautista, 2005).

### **3.2.3 Etiología**

Los eventos que dan lugar a TEPT suelen incluir la violencia interpersonal (p. ej. violación, asalto, delitos violentos, tortura, tráfico de personas, secuestro) o la exposición a accidentes mortales (p. ej. accidentes severos automovilísticos), desastres naturales (p. ej. incendios y terremotos) o desastres provocados por el hombre (p. ej. guerras, ataques terroristas) (Yehuda, 2014; APA, 2013). Estos eventos pueden resultar en una lesión física grave; sin embargo, la característica definitoria de un evento traumático, como se describe en el contexto del trastorno de estrés postraumático, es su capacidad de provocar una respuesta psicológica del miedo, impotencia u horror debido a la amenaza de lesión o muerte (Yehuda, 2014). El impacto de un trauma puede durar desde algunos segundos hasta meses, la ocurrencia puede ser única o reiterada y las consecuencias podrán ser físicas, psicológicas y sociales tanto a nivel individual como colectivo. Así mismo, el evento traumático puede desencadenar los más variados cuadros clínicos (Carvajal, 2002). Sin embargo, no todas las personas, sea cual sea el agente estresor, experimentan el TEPT ni tampoco lo sufren con la misma intensidad (Echeburúa, de Corral & Amor, 1998; Paris, 2002). La reacción psicológica ante la situación vivida depende, entre otras variables, de la intensidad del trauma, de las circunstancias del suceso, de la edad, del historial de agresiones previas, de la estabilidad emocional anterior, de los recursos psicológicos propios, de la autoestima, del apoyo social y familiar y de las relaciones afectivas previas al evento estresante (Echeburúa, Corral & Amor, 1998; Paris, 2002; Medina-Mora, Borges-Guimaraes, Lara, Ramos-Lira, Zambrano & Fleiz-Bautista, 2005). Todos los elementos

anteriores interactúan de forma variable en cada caso y configuran las diferencias individuales que se constatan entre las víctimas de un mismo hecho traumático (Echeburúa, Corral & Amor, 1998; Paris, 2002).

El desarrollo del TEPT ha sido asociado con anormalidades en el sistema de respuesta al estrés del cuerpo, el eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA), el sistema noradrenérgico y el sistema nervioso simpático (Sah, Ekhtor, Strawn, Sallee, Baker & Horn, 2009; Lee, Shim, Lee, Yang & Hahm, 2009; Morales-Medina, Dominguez-Lopez, Gobbi, Beck-Sickingerd & Quirion, 2012).

Las teorías que buscan explicar la etiología de este trastorno se han propuesto desde la perspectiva del aprendizaje, en donde se postula que los síntomas del TEPT parten de un aprendizaje *mal-adaptativo* que ocurre durante y después del evento traumático (Lissek & van Meurs, 2014) desde un enfoque asociativo y no asociativo:

Dentro del enfoque de un aprendizaje asociativo parten de una resistencia a la extinción, déficits en el aprendizaje, exceso de generalización y la incapacidad de inhibir la respuesta de miedo:

En el TEPT al principio hay una asociación entre una respuesta de miedo (respuesta condicionada) y la configuración de los estímulos ambientales (estímulo condicionado) que rodeaban al evento traumático, sin embargo, la fuerza asociativa permanece aún en la ausencia de las señales de peligro (estímulo condicionado). De esta manera la *resistencia a la extinción* es la persistencia de la respuesta de miedo ante señales del ambiente que ya no denotan peligro. Se han propuesto explicaciones específicas para esta postura:



- *Incremento de la respuesta al miedo:* Las personas con TEPT tienen una mayor tendencia a formar asociaciones aversivas, es decir, una fuerte respuesta de miedo ante los recuerdos o estímulos que se asemejen al evento traumático, lo que da como resultado una resistencia a la extinción de la respuesta (Lissek & van Meurs, 2014).
- *Incubación:* postula que el incremento en la intensidad respuesta de miedo es por sí misma lo suficientemente aversiva para servir como un sustituto del evento traumático. Por ende, la respuesta de miedo se sigue viendo reforzada impidiendo su extinción (Lissek & van Meurs, 2014).
- *Aprendizaje en dos etapas:* se propone que existen dos etapas de aprendizaje. En personas con TEPT o con riesgo de desarrollar el trastorno se presenta una mayor respuesta de miedo (Etapa 1), dicha respuesta motiva y refuerza la evitación de lo que se asemeje o recuerde al evento traumático (Etapa 2). Esta evitación no permite que se dé un proceso de extinción al no poderse presentar el estímulo condicionado (hechos relacionados al evento traumático) en ausencia del estímulo incondicionado (peligro en el ambiente) (Lissek & van Meurs, 2014).
- *Reducción de la inhibición de miedo:* Las personas con TEPT tienen un deterioro en la capacidad de inhibir el miedo a hechos relacionados con el evento traumático previamente, empero no al presentarse como señal de peligro lo que lleva a un bloqueo o un retardo en el proceso de extinción (Lissek & van Meurs, 2014).

Los *déficits en el aprendizaje asociativo y ansiedad sostenida* proponen que el deterioro en la capacidad para establecer relaciones entre las señales ambientales (estímulo condicionado) y peligro (estímulo incondicionado) no permite a las personas con TEPT

reconocer plazos de seguridad, dando lugar a una ansiedad crónica. Adicionalmente, la falta de discriminación de señales de peligro lleva a la persona a asociar otros estímulos aversivos con el medio ambiente en el que se presentó el evento traumático y eso deriva en la falta de discriminación entre ambientes seguros y no seguros (Lissek & van Meurs, 2014).

Por otra parte, el *exceso de generalización* menciona que las personas con TEPT tienen una mayor tendencia a tener una respuesta de miedo a los estímulos que se asemejen al evento traumático, esta sobre-generalización lleva a las personas con TEPT a responder de forma excesiva a los estímulos que contengan características similares al evento traumático sin poder evitarlo (Lissek & van Meurs, 2014).

*La incapacidad de inhibir el miedo ante la presencia de señales de seguridad* postula que la capacidad para suprimir la respuesta de miedo en presencia de señales de seguridad se encuentra comprometida, por lo tanto, la respuesta de miedo se vuelve persistente en personas con, o en riesgo de desarrollar, TEPT (Lissek & van Meurs, 2014).

Desde un enfoque de aprendizaje no-asociativo existen tres teorías que se han relacionado con la presencia de síntomas de hiper-excitabilidad en pacientes con TEPT. Dichas teorías son el *fallo en el proceso de habituación*, la presencia de una *sensibilización al estrés* y la *activación amigdalina*:

El *fallo en la habituación* menciona que el trauma induce un deterioro en la capacidad de adaptarse de forma automática o habituarse a los estímulos ambientales novedosos o que podrían denotar peligro (se asemejen o no a las características del evento traumático) entre las personas con TEPT (Lissek & van Meurs, 2014).

La *sensibilización al estrés* postula que el evento traumático induce hiperexcitabilidad autonómica (sensibilización de la respuesta al estrés) a estímulos novedosos que denoten peligro sin importar si se asemejan o no a aspectos del evento traumático (Lissek & van Meurs, 2014). Dentro de esta postura se maneja una variante:

- La *activación amigdalina* mantiene que la experiencia traumática estimula el circuito del miedo a través de la activación de la amígdala haciendo que el circuito del miedo sea hiper-excitable ante cualquier trauma futuro o estímulos que denoten peligro (Lissek & van Meurs, 2014).

Adicionalmente, se han propuesto otras explicaciones respecto a la etiología de este trastorno postulando como factores de riesgo una previa disfunción en las funciones ejecutivas, es decir, las personas que presentan una disfunción en funciones ejecutivas asociadas a la corteza prefrontal tienen mayor riesgo de padecer TEPT (Aupperle, Melrose, Stein & Paulus, 2012). Dichas disfunciones en la inhibición de la respuesta y la incapacidad para ‘desenganchar’ la atención de lo relacionado al trauma pueden derivar en los síntomas observados en personas con TEPT (Aupperle, Melrose, Stein & Paulus, 2012).

### **3.2.4 Trastornos Comórbidos**

En muchos casos el Trastorno de Estrés Postraumático presenta, además, una alta comorbilidad con diagnósticos como la depresión mayor, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada, abuso de sustancias (p. ej. alcohol, marihuana) (Yehuda 2002; Medina-Mora, Borges-Guimaraes, Lara, Ramos-Lira, Zambrano & Fleiz-Bautista, 2005; APA, 2013) y trastornos de personalidad (Paris, 2002).

### **3.3 CARACTERIZACIÓN DE LAS CEPAS WISTAR, WKY Y SHR**

#### **3.3.1 Historia/Desarrollo**

Las ratas de la cepa Wistar fueron criadas y distribuidas por el Instituto Wistar a partir de 1906 a través de la década de 1940. En 1942 se concedió la primera patente para un laboratorio de ingeniería genética por animales del Instituto Wistar, quien tomó medidas para proteger sus derechos comerciales en ratas Wistar y limitar el uso del nombre Wistar a las ratas producidas por el Instituto (Tocher, 1993).

El desarrollo de la cepa de ratas espontáneamente hipertensas (SHR, por sus siglas en inglés: Spontaneously Hypertensive Rat) comenzó a crearse en el año de 1963 en la Universidad de Kyoto (Okamoto & Aoki, 1963; Rivera, Hernández & Marin, 2013). Okamoto y Aoki (1963) midieron la presión sanguínea de un grupo de ratas Wistar usando la técnica de pletismógrafo sin anestesia encontrando un macho y una hembra con presiones sistólicas elevadas (145-175mmHg y 130-140mmHg respectivamente) siendo seleccionados para el apareamiento. La descendencia de esta pareja de ratas fue monitoreada para el apareamiento entre hermanos presentando de manera sostenida los valores elevados en la presión sistólica (Okamoto & Aoki, 1963). Durante el apareamiento de las siguientes generaciones la presión sanguínea continuó incrementándose hasta llegar a una meseta en la sexta generación (Okamoto & Aoki, 1963). Estas ratas comenzaron a presentar las lesiones observadas en el desarrollo de la enfermedad de hipertensión humana, por consiguiente, Okamoto y Aoki las propusieron como un modelo para el estudio de esta patología y la cepa fue nombrada como Ratas Espontáneamente Hipertensas (SHR) (Okamoto & Aoki, 1963). Finalmente, en octubre de 1969 después de varias generaciones de apareamiento entre sujetos seleccionados por haber presentado valores de presión

sistólica por encima de 150mmHg, fue obtenida la cepa (Okamoto & Aoki, 1963; Rivera, Hernández & Marin, 2013).

La cepa Wistar Kyoto (WKY) fue originada en los laboratorios Kyoto debido a la necesidad de tener un control adecuado para la cepa SHR, misma que se consiguió en 1971 en Japón (Hendley, Wessel, Atwater, Gellis, Whitehorn & Low, 1985; Rivera, Hernández & Marin, 2013).

### **3.3.2 Características en condiciones sin estrés**

La cepa WKY se ha propuesto como un modelo de depresión (Jiao, Paré & Tejani-Butt, 2003; Will, Aird & Redei, 2003) mientras que la cepa SHR se ha utilizado como un modelo de hipertensión (Okamoto & Aoki, 1963; Rivera, Hernández & Marin, 2013).

Respecto a la cepa WKY se ha reportado que presentan un patrón conductual de inmovilidad y congelamiento en pruebas como campo abierto y laberinto elevado en cruz, lo que se ha atribuido como conductas de tipo depresivas y ansiosas y una pobre conducta motora (Braw, Malkesman, Dagan, Bercovich, Lavi-Avnon, Schroeder, Overstreet & Weller, 2006a; Li, Lu, Antonio, Mak, Rudd, Fan & Tew, 2007; Pardon, Gould, Garcia, Phillips, Cook, Miller, Mason & Morilak, 2002). Por otra parte, la cepa SHR conductualmente es más activa, es decir, presenta mayor actividad motora (Hendley, Wessel, Atwater, Gellis, Whitehorn & Low, 1985; Hinojosa, Spricigo, Izidio, Brüske, Lopes & Ramos, 2006; Hsieh & Yang, 2008; Li, Lu, Antonio, Mak, Rudd, Fan & Tew, 2007; Pardon, Gould, Garcia, Phillips, Cook, Miller, Mason & Morilak, 2002).

Drolet *et al.* (2002) realizaron un estudio donde se comparó a ratas de las cepas Wistar, WKY y Wistar-Kyoto-derived Hyperactive (WKHA) en medidas de actividad

motora, y los efectos de la administración de 1.0, 2.0 y 5.0 mg/Kg de metilfenidato. Encontraron que la cepa WKY presentaba menor actividad motora en comparación con las otras cepas, siendo la cepa Wistar en la que se observó la mayor actividad motora. El incremento de la actividad motora fue dosis-dependiente durante la administración de metilfenidato (Drolet, Proulx, Pearson, Rochford & Deschepper, 2002).

En estudios han encontrado que la cepa SHR tiene déficits en tareas *win-shift* (“gano-permanezco”), sin embargo, no se han atribuido a problemas de memoria *per se* sino a déficits en la inhibición de respuesta (Clements & Wainwright, 2006; Robertson, Clements & Wainwright, 2008; Clements & Wainwright, 2010). Del mismo modo las ratas de la cepa SHR muestran alteraciones en tareas de preferencia condicionada (CCP, por sus siglas en inglés: *conditioned cue preference*) y mejor desempeño en tareas *win-stay* sugiriendo que la cepa puede tener alteraciones en el funcionamiento de la corteza prefrontal, amígdala, el estriado dorsal y probablemente en hipocampo (Clements & Wainwright, 2007; Clements & Wainwright, 2010). Por otra parte, en la evaluación de ratas de la cepa WKY y SD en el laberinto de agua de Morris, reportando que las ratas WKY tienen mayores latencias en comparación con la cepa SD, atribuyendo déficit de memoria de trabajo en la cepa WKY (Grauer & Kapon, 1993). Por otra parte en la comparación de las cepas SHR y WKY encontraron que las ratas de la cepa SHR tienen mayores latencias en que las ratas de la cepa WKY en la tarea de laberinto de Morris (Li, Lu, Antonio, Mak, Rudd, Fan & Tew, 2007).

Se ha reportado previamente que la cepa SHR muestra un decremento en la expresión de receptores nicotínicos para acetilcolina, Gattu *et al.* (1997) evaluaron a las cepas Wistar, WKY y SHR en una tarea de laberinto de Morris y midieron la expresión de

los receptores centrales nicotínicos para acetilcolina; encontrando que las latencias para encontrar la plataforma en los ensayos que correspondían a la fase de aprendizaje eran mayores en la cepa SHR comparada con las otras dos cepas. Adicionalmente, cuando la plataforma fue cambiada de locación las ratas de la cepa SHR tuvieron latencias más largas para encontrar la plataforma en comparación con las dos cepas (Gattu, Pauly, Boss, Summers & Buccafusco, 1997). Dicho decremento en los receptores se ha relacionado con los déficits en el desempeño en tareas de aprendizaje y tareas que evalúan memoria (Gattu, Pauly, Boss, Summers & Buccafusco, 1997). Sin embargo, el decremento de los receptores nicotínicos no fue asociado con la presencia de hipertensión en la cepa SHR (Gattu, Terry, Pauly & Buccafusco, 1997).

En esta misma línea se ha reportado en estudios de radioligando que las ratas WKY presentan diferencias en el receptor D1 de Dopamina (DA) comparados con la cepa Wistar donde se usó el antagonista selectivo [<sup>3</sup>H]-SCH23390 (Novick, Yaroslavsky & Tejani-Butt, 2008). Específicamente, la cepa WKY presenta una disminución en Núcleo Accumbens y en los Núcleos Caudado y Putamen, mientras que existe un incremento en la región de la Sustancia Nigra, y no se encontraron diferencias en amígdala (Novick, Yaroslavsky & Tejani-Butt, 2008). Un estudio similar en donde se usó [<sup>3</sup>H]-GBR12935, un ligando con gran afinidad por el transportador de dopamina (DAT) donde reportan que hay un decremento en la unión del ligando en Núcleo Accumbens (NAc), amígdala, el Área Ventral Tegmental (VTA) y en la sustancia nigra, mientras que hubo un incremento en hipocampo e hipotálamo en la cepa WKY comparado con la cepa Wistar y SD (Jiao, Paré & Tejani-Butt, 2003). Esas diferencias en la densidad de DAT en regiones mesolímbicas

podrían estar relacionadas con las conductas tipo depresivas observadas en esta cepa (Jiao, Paré & Tejani-Butt, 2003).

Los niveles de 5-HT en la cepa WKY son más bajos en amígdala basolateral (BLA), en hipotálamo lateral y dorsal, en núcleo accumbens comparado con la cepa Wistar y SD (Scholl, Renner, Forster & Tejani-Butt, 2010). Mientras que los niveles de DA no hubo diferencias significativas (Scholl, Renner, Forster & Tejani-Butt, 2010). Los niveles Norepinefrina (NE) en el núcleo accumbens de las ratas WKY son menores en comparación con la cepa SD (Scholl, Renner, Forster & Tejani-Butt, 2010). Mientras que en el estriado los niveles son más bajos en comparación con la cepa Wistar (Scholl, Renner, Forster & Tejani-Butt, 2010).

### **3.3.3 Características en condiciones de estrés**

Se ha observado que las ratas de la cepa WKY son menos activas que otras cepas en tareas como Campo Abierto mientras que la cepa SHR son más activas, se ha reportado que la actividad motora puede cambiar de acuerdo a las condiciones ambientales en las que sea expuesto (Ramos, Kangerski, Basso, Da Silva Santos, Assreuy, Vendruscolo & Takahashi, 2002). Así mismo permanecen menos tiempo en el área central del campo abierto que ha sido considerado como la parte más estresante del aparato y por consiguiente se ha atribuido como una conducta de tipo ansiosa (Courvosier, Moisan, Sarrieau, Hendley & Mormède, 1996; Zafar, Paré & Tejani-Butt, 1997). Otra de las características atribuida a esta cepa ha sido la presentación de conductas tipo ansiosas que se han validado en otras tareas como el laberinto elevado en cruz, al tener menos entradas a los brazos abiertos y pasar menos tiempo en ellos (Courvosier, Moisan, Sarrieau, Hendley & Mormède, 1996; Paré, 1992) mientras que la cepa SHR tiene más entradas a los brazos abiertos y permanece



más tiempo en ellos (Ramos, Berton, Mormède & Chaouloff, 1997). Mientras que en la tarea de caja luz-obscuridad la cepa WKY pasa menos tiempo en el compartimento iluminado y tiene menos entradas (Ramos, Kangerski, Basso, Da Silva Santos, Assreuy, Vendruscolo & Takahashi, 2002; Ramos, Berton, Mormède & Chaouloff, 1997). En un estudio donde se comparó la reactividad al estrés midiendo la actividad de la renina (índice indirecto de la actividad del sistema nervioso simpático) y los niveles de corticosterona (índice de la reactividad del eje HPA) después de 10 minutos de exposición a un ambiente novedoso de la cepa WKY con la cepa WKHA; se reportó que las ratas WKY tuvieron niveles altos de corticosterona y mayor actividad de la renina (Courvosier, Moisan, Sarrieau, Hendley & Mormède, 1996).

Clements & Wainwright (2010) realizaron un estudio en el que compararon la presencia de genes de expresión temprana después de utilizar el nado forzado como estresor en distintas estructuras en las cepas SHR, WKY y SD, usando como control a sujetos que no fueron expuestos a la prueba de nado forzado de las mismas cepas, reportando que durante la prueba de nado forzado las ratas de la cepa WKY se mantienen más tiempo inmóviles en comparación de la cepa SD, mientras que las SHR pasan más tiempo inmóviles que la cepa SD empero menos que la cepa WKY (Clements & Wainwright, 2010). Con respecto a la presencia del gen de expresión temprana (Zif268), Clements & Wainwright (2010) encontraron diferencias en la corteza prefrontal, donde la cepa SHR tuvo mayor expresión, así como en el estriado dorsal e hipocampo, mientras que observaron una menor expresión en el núcleo accumbens y en la amígdala basolateral, en comparación con las otras cepas y con el grupo SHR no estresado. Esos resultados sugieren que la cepa

SHR tiene alteraciones en la respuesta de estrés comparadas con la cepa control (Clements & Wainwright, 2010).

De La Garza & Mahoney (2004) hicieron un perfil neuroquímico de los niveles de catecolaminas y de serotonina en diversas estructuras cerebrales de la cepa WKY en condiciones de estrés agudo y no estrés, comparándolas con la cepa Wistar. Estos autores encontraron que en la corteza prefrontal ambas cepas exhiben niveles similares de dopamina (DA), serotonina (5-HT) y norepinefrina (NE) en condiciones normales, mientras que después de la exposición a estrés agudo incrementan estos niveles en la cepa WKY y en la cepa Wistar sólo incrementan los niveles de NE (de la Garza & Mahoney, 2004). En el estriado la cepa WKY presentan mayor DA en la condición control comparados con la cepa Wistar; mientras que en la condición de estrés las ratas WKY presentan mayores niveles de 5-HT comparado con las ratas Wistar. En el caso de los niveles de NE, las ratas WKY muestran mayores niveles en la condición de estrés, contrario al decremento observado en las ratas Wistar (de la Garza & Mahoney, 2004). En el núcleo accumbens las ratas WKY muestran mayores niveles de DA comparado con la cepa Wistar; en la condición de estrés estos niveles de DA en la cepa WKY se ven decrementados mientras que los niveles de 5-HT se ven incrementados (de la Garza & Mahoney, 2004). En la amígdala se observaron diferencias para los niveles de 5-HT, donde las ratas Wistar tuvieron mayores niveles en la condición estrés y las ratas WKY niveles bajos (de la Garza & Mahoney, 2004). Las marcadas diferencias neuroquímicas entre las cepas en corteza prefrontal y el núcleo accumbens demuestran que no sólo se presentan diferencias conductuales sino también neuroquímicas frente a un mismo estresor (de la Garza & Mahoney, 2004; O'Mahony, Clarke, Gibney, Dinan & Cryan, 2011).

Con respecto a los niveles de corticosterona en condiciones de estrés no existieron diferencias entre las cepas, sin embargo, en condiciones de estrés agudo se observó que las ratas WKY exhiben una liberación prolongada de corticosterona después de la exposición a un estresor agudo (de la Garza & Mahoney, 2004).

En ratas Wistar bajo condiciones de estrés crónico impredecible moderado se ha observado una disminución en el consumo de sucrosa lo que indica anhedonia (Bekris, Antoniou, Daskas & Papadopoulou-Daifoti, 2005). De igual forma se observó un incremento de la actividad dopaminérgica y decremento de la actividad serotoninérgica en la corteza prefrontal (Bekris, Antoniou, Daskas & Papadopoulou-Daifoti, 2005). Un incremento de la actividad serotoninérgica en el hipocampo; mientras que en el hipotálamo hubo un incremento en la actividad tanto serotoninérgica como dopaminérgica (Bekris, Antoniou, Daskas & Papadopoulou-Daifoti, 2005).

Se ha reportado que después de la exposición a nado forzado, la cepa SHR se mantuvo activa mientras que la cepa WKY tuvo mayor tiempo de inmovilidad durante la prueba (Armario, Gavaldà & Martí, 1995; Martí & Armario, 1996). En otros estudios se ha reportado que la cepa WKY tuvo mayores niveles de inmovilidad en comparación con la cepa Wistar (Paré & Kluczynsky, 1997; Will, Aird & Redei, 2003).

En la comparación entre los niveles de corticosterona después del estresor nado forzado se encontró que después de la exposición al estresor la cepa WKY tuvo mayores niveles en comparación con la cepa SHR, sin embargo, no hubo diferencias en las mediciones basales entre las cepas (Armario, Gavaldà & Martí, 1995; Rittenhouse, López-Rubalcava, Stanwood & Lucki, 2002). Otro estudio en el que se expuso a estrés crónico (aislamiento social por 7 días) se observó que la cepa WKY tuvo mayores niveles de

corticosterona que las ratas de la cepa Wistar (Malkesman, Maayan, Weizman & Weller, 2006). Después de la restricción de movimiento los niveles de norepinefrina y epinefrina en plasma aumentaron, siendo más altos en la cepa SHR en comparación con ratas de la cepa WKY (McCarty, Kventnansky, Lake, Thoa & Kopin, 1978).

#### 4. JUSTIFICACIÓN

La necesidad de tener un modelo animal del Trastorno de Estrés Postraumático traslacional, es decir, considerando las características del diagnóstico clínico para simular la sintomatología observada en pacientes humanos y que cumpla con los criterios de prevalencia (Siegmund, 2006; Cohen, 2011; Holmes, 2012; Daskalakis, 2013) se ha vuelto crítica para lograr el entendimiento que subyace la etiología del TEPT y poder avanzar un paso más hacia la implementación de diseños experimentales en los que se involucre las herramientas necesarias para alcanzar un tratamiento que se adecúe eficazmente a las particularidades del trastorno.

Por otra parte, la implementación de un modelo animal de TEPT, nos permitiría modular el factor etiológico (Cohen, 2011; Holmes, 2012), es decir, controlar la calidad, intensidad y tiempo de exposición a estresores que pueden desencadenar el desarrollo de conductas tipo-TEPT. Otro motivo importante para la implementación de un modelo animal de Estrés Postraumático es el hecho de poder utilizar herramientas y técnicas que nos permitan observar las estructuras, indagar en el funcionamiento y manipular, de una manera más directa, los circuitos de neurotransmisión implicados en dicho trastorno. Lo anterior sin dejar a un lado las limitantes significativas en la réplica de particularidades observadas en la especie humana (e.g. el reporte verbal de síntomas, pensamientos, etc.) (Cohen, 2011; Berardi, 2014).

Sabiendo que el estrés y los eventos traumáticos impactan de manera diferencial a los individuos (Adamec, Toth, Haller, Halasz & Blundell, 2012), son poco conocidos los sustratos moleculares, neurales, cognitivos y conductuales de las diferencias individuales previas, durante y posteriores al evento traumático en la respuesta al estrés y la intensidad

de la misma (Echeburúa, Corral & Amor, 1998; Paris, 2002; Medina-Mora, Borges-Guimaraes, Lara, Ramos-Lira, Zambrano & Fleiz-Bautista, 2005 Adamec, Toth, Haller, Halasz & Blundell, 2012). Aunado a lo anterior es casi nula la atención que se le ha dado a las posibles implicaciones y usos como predictores que todas estas diferencias individuales mencionadas anteriormente tienen o podrían tener en el desarrollo, intensidad, pronóstico y respuesta al tratamiento del TEPT (Echeburúa, Corral & Amor, 1998; Paris, 2002; Medina-Mora, Borges-Guimaraes, Lara, Ramos-Lira, Zambrano & Fleiz-Bautista, 2005). Por lo que en este estudio lo que se pretende es caracterizar las diferencias del fenotipo conductual de tres cepas de ratas en condiciones sin estrés, inmediatamente después y noventa días posterior a la exposición de estrés, entendiéndose como fenotipo conductual las conductas observadas en pruebas conductuales que evalúan flexibilidad cognitiva, memoria de reconocimiento e índices de ansiedad y conductas tipo depresivas. Todo ello para poder contribuir a completar la explicación del sistema que involucra los blancos estructurales que afecta el TEPT y dar nuevas herramientas y/o proponer nuevas direcciones en la investigación actual acerca del TEPT.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1 Objetivo General**

Identificar cuáles son los efectos de una exposición a estrés crónico impredecible en diferentes cepas de ratas mediante una batería de evaluación conductual.

### **5.2 Objetivos Específicos**

1. Identificar si existen diferencias en el desempeño de las tareas conductuales entre las cepas Wistar, WKY y SHR en condiciones basales.
2. Identificar cuáles son los efectos a corto plazo (24h después) de la exposición a estrés crónico impredecible en las cepas Wistar, WKY y SHR.
3. Identificar cuáles son los efectos a largo plazo (90 días después) de la exposición a estrés crónico impredecible en las cepas Wistar, WKY y SHR.
4. Observar e identificar el fenotipo conductual que presentan las cepas Wistar, WKY y SHR después de ser expuestas a estrés crónico impredecible.

## **6. HIPÓTESIS**

1. En condiciones previas a la exposición de los estresores, se espera que exista una ejecución diferencial en las tareas en las tres cepas.
2. La exposición a estrés generará efectos diferenciales a corto plazo (24h después) en las distintas cepas: Wistar, WKY y SHR.
3. La exposición a estrés generará efectos diferenciales a largo plazo (90 días después) en las tres cepas: Wistar, WKY y SHR.
4. Se observarán fenotipos conductuales distintos entre las cepas Wistar, WKY y SHR.

## 7. MÉTODO

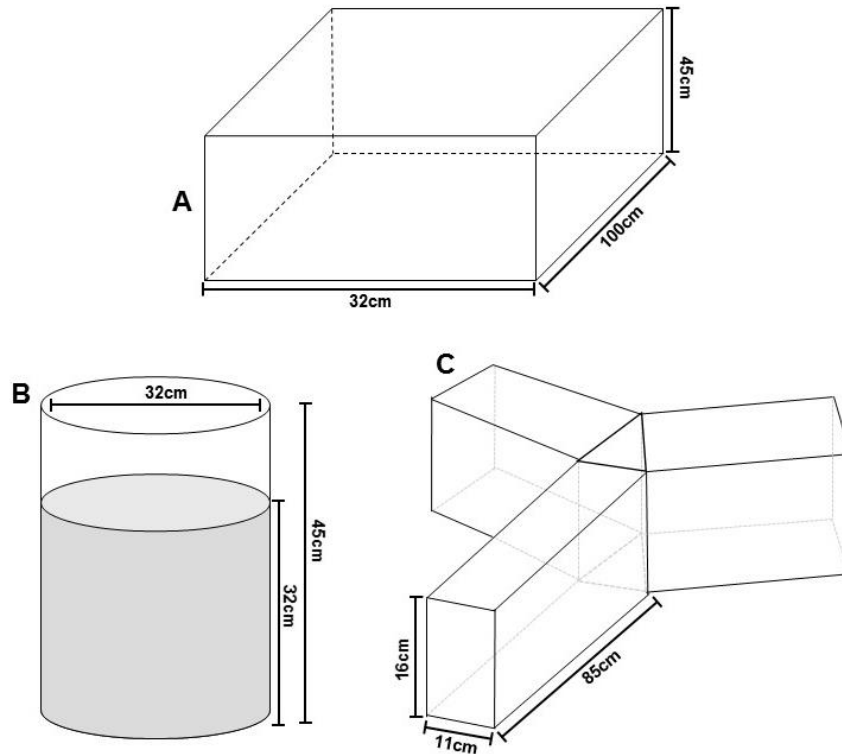
### 7.1 Sujetos

Se utilizaron 38 ratas macho de las cepas Wistar (n=10), Wistar Kyoto ([WKY], n=8) y Ratas Espontáneamente Hipertensivas ([SHR, por sus siglas en inglés], n=10) de aproximadamente 12 semanas de edad con un peso de 200-340 g. al inicio del experimento. Las ratas se mantuvieron alojadas en cajas-habitación comunales (5 ratas por caja) bajo un ciclo de luz-obscuridad invertido de 12h (las luces se encendían a las 8:00h), con temperatura constante de  $22 \pm 2$  °C. Alimento restringido a una hora al día y agua *ad libitum* durante todo el experimento.

### 7.2 Instrumentos y Materiales

- Restrictores de Movimiento. Cilindros de policarbonato con tapas en los extremos (20cm x 5cm x 5cm; largo x ancho x alto), tienen aberturas que permiten la respiración del animal.
- *Laberinto en Y*. Consta de tres brazos desmontables (85cm x 11cm x 16cm; largo x ancho x altura) y una plataforma central conformada por un triángulo equilátero (11cm) y puertas desmontables de acrílico (17cm x 10cm; largo x ancho) para restringir el acceso a los brazos de laberinto. Cada brazo posee una tapa de acrílico rojo para disminuir la influencia de estímulos ambientales (Figura 2).
- Reforzadores. Cereal sabor chocolate de la marca NESQUIK<sup>®</sup>.
- Arena de campo abierto de policarbonato (100cm x 100cm x 45cm; largo x ancho x altura) (Figura 2).





**Figura 2. Medidas de los Instrumentos**

Esquema de los instrumentos utilizados en las diferentes pruebas de evaluación conductual con sus respectivas medidas. **A** Arena de Campo Abierto. **B** Cilindro de Nado Forzado y **C** Brazos desmontables de Laberinto en Y.

- **Objetos:**
  - Dos cubos de madera (6cm x 6cm x 6cm, largo x ancho x altura) pintados con pintura acrílica roja.
  - Un cilindro de madera (3cm x 6cm, diámetro x altura) pintados con pintura acrílica azul.
  - Un prisma rectangular de madera (1.5cm x 2cm x 10cm, largo x ancho x altura) pintado con pintura acrílica verde.
  - Una taza de porcelana color naranja (8.5cm x 7.5cm, diámetro x altura).
- Cilindro de Nado forzado (32cm x 45cm; diámetro x altura) con agua a hasta una altura de 32cm a una temperatura de  $26 \pm 2^\circ\text{C}$  (Figura 2).

- Videgrabadora de la marca PANASONIC® modelo LUMIX DMC-G3.
- Computadora laptop de la marca TOSHIBA® modelo Satellite C55B.
- Cámara Web de la marca Microsoft® modelo LifeCam HD-3000.

### **7.3 Batería de Estrés Crónico Impredecible**

Los sujetos fueron expuestos a un Batería de Estrés Crónico Impredecible (CUSB, por sus siglas en inglés) con duración de diez días consecutivos desarrollado en el Laboratorio de Neuropsicofarmacología y Estimación Temporal de la Facultad de Psicología, UNAM (Rosemberg-García, Torres-Carrillo, Ruiz-García, Paz-Trejo & Sánchez-Castillo, 2013; Ruiz-García, Torres-Carrillo, Rosemberg-García, Paz-Trejo & Sánchez-Castillo, 2013; Sánchez-Castillo, Torres-Carrillo, Rojas-Lita, Mendoza-Rosales, Migliaro, Paz-Trejo, Solís & Hong, 2015). La batería consiste en la presentación aleatoria de distintos estresores con el fin de evitar la predicción del orden de presentación y, por consiguiente, no generar habituación en los sujetos experimentales. Los estresores consistieron en la restricción de movimiento durante 20min. (3 veces al día); nado forzado en agua fría ( $16\pm 1^{\circ}\text{C}$ ) durante 5min.; cama inclinada ( $45^{\circ}$ ) durante 3h o toda la noche (12h); cama mojada durante 3h o toda la noche (12h); luces prendidas toda la noche (12h); y, privación de agua durante la noche (12h). En la Tabla 2 se muestra en orden los días, secuenciación y horario de presentación de los estresores.

**Tabla 2. Batería de Estrés Crónico Impredecible (CUSB)**

Día	Estresores
1	Restricción de movimiento 20 min (9:00h; 14:00h; 19:00h).
2	Cama mojada 3h (12:00h); Luces prendidas toda la noche 12h (20:00h).
3	Restricción de movimiento 20 min (9:00h; 14:00h; 19:00h).
4	Cama inclinada 45° 3h (12:00h); Cama mojada toda la noche 12h (20:00h).
5	Agua fría 16°C 5 min (13h); Luces prendidas toda la noche 12h (20:00).
6	Cama mojada 3h (12:00h); Privación de agua toda la noche 12h (20:00h).
7	Restricción de movimiento 20 min (9:00h; 14:00h; 19:00h).
8	Cama inclinada 45° 3h (12:00h); Cama mojada toda la noche 12h (20:00h).
9	Agua fría 16°C 5 min (13h); Luces prendidas toda la noche 12h (20:00).
10	Restricción de movimiento 20 min (9:00h; 14:00h; 19:00h).

La CUSB consta de la presentación aleatoria de distintos estresores a lo largo de 10 días. Desarrollada en el Laboratorio de Neuropsicofarmacología y Estimación Temporal de la Facultad de Psicología, UNAM (Rosemberg-García, Torres-Carrillo, Ruiz-García, Paz-Trejo & Sánchez-Castillo, 2013; Ruiz-García, Torres-Carrillo, Rosemberg-García, Paz-Trejo & Sánchez-Castillo, 2013; Sánchez-Castillo, Torres-Carrillo, Rojas-Lita, Mendoza-Rosales, Migliaro, Paz-Trejo, Solís & Hong, 2015).

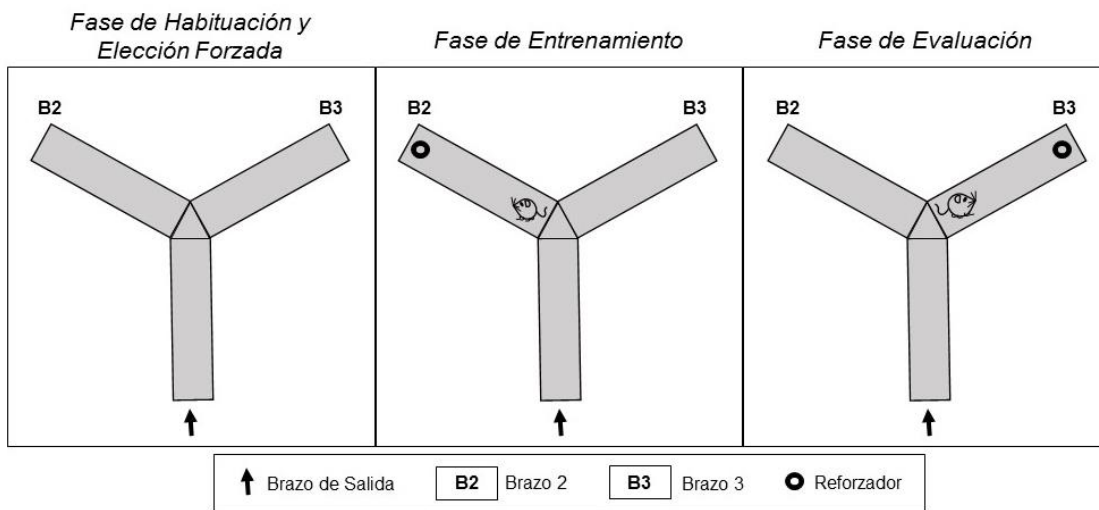
## 7.4 Batería de Evaluación Conductual

### 7.4.1 Laberinto en Y

La tarea conductual de Laberinto en Y (Figura 3) evalúa flexibilidad cognitiva y se divide en las tres fases que se describen a continuación:

- *Fase de habituación y elección forzada.* Consiste en dos sesiones por día. En la primera sesión, con duración de 5 minutos, se coloca al sujeto en el brazo de salida y se registra el número de veces que entra a cada brazo. Lo anterior para determinar, en función del mayor número de entradas, si existe preferencia por alguno de los brazos distintos al brazo de salida (análisis de Alternancia Espontánea). Durante la segunda sesión se realizan diez ensayos de elección forzada donde se restringe la entrada al brazo que no está asociado al reforzador por medio de una puerta de acrílico transparente.

- *Fase de entrenamiento.* Consta de sesiones de 10 ensayos por día. Durante esta fase se coloca al sujeto en el brazo de salida y el brazo que haya tenido menos entradas en la sesión de habituación será asociado al reforzador.
- *Fase de evaluación.* Consta de sesiones de 10 ensayos por día. Durante esta fase se coloca al sujeto en el brazo de salida, sin embargo, el brazo asociado al reforzador es el contrario a la fase de evaluación.



**Figura 3. Fases de la tarea Laberinto en Y**

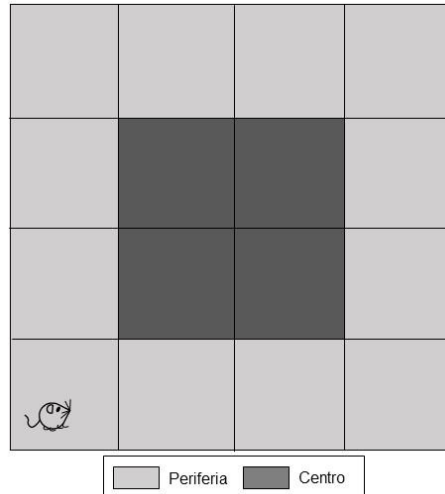
Esquema del laberinto en las tres fases de la tarea. El Brazo de Salida se mantuvo constante a lo largo del experimento. Se numeraron los brazos del laberinto del 1 al 3 siguiendo el sentido de las agujas del reloj para realizar el análisis de Alternancia Espontánea en la sesión de habituación. El brazo asociado al reforzador en la *fase de evaluación* fue el contrario con respecto al utilizado en la *fase de entrenamiento*.

El cambio de la *fase de entrenamiento* a la *fase de evaluación* está dado por un criterio establecido: cumplir con el 80% de respuestas correctas durante tres días consecutivos. Una entrada se definirá cuando el 50% del sujeto (porción anterior) se encuentre en el interior de uno de los brazos. Durante las *fases de entrenamiento* y *evaluación* se registró la latencia, el número de errores por sesión y el número de sesiones que tardaron en cumplir el criterio en cada fase. Con el número de sesiones que tardan en

cumplir el criterio en cada fase se obtuvo un Índice de Re-Adquisición a partir de la siguiente fórmula:  $(SC_1 - SC_2) / (S_T)$ , donde:  $SC_1$  corresponde al número de sesiones que tardaron en cumplir el criterio de la *fase de entrenamiento*;  $SC_2$  corresponde al número de sesiones que tardaron en cumplir el criterio de la *fase de evaluación*; y,  $S_T$  corresponde a  $SC_1+SC_2$ . Los valores cercanos a 1 indica que los sujetos tardaron menos sesiones en la fase de entrenamiento, es decir, para aprender la tarea; mientras que valores cercanos a -1 indica que los sujetos tardaron menos sesiones en la fase de evaluación, es decir, para establecer el cambio de estrategias utilizadas ante las nuevas demandas del entorno para alcanzar un objetivo. Este índice nos permite establecer la relación entre las sesiones que se requirieron para que cada uno de los sujetos cumpliera con los criterios en cada una de las fases de la tarea y de esta forma hacer inferencias acerca de la flexibilidad cognitiva que tienen cada una de las cepas evaluadas.

#### **7.4.2 Campo Abierto**

Esta tarea brinda información acerca de la presencia de conductas tipo ansiosas y motora. Consiste en una sesión única. En la base de la arena de campo abierto se trazan 16 cuadrantes de dimensiones iguales y se coloca al sujeto experimental en el centro de la caja, permitiéndole la exploración en la misma durante 5 minutos (Figura 4).



**Figura 4. Campo Abierto**

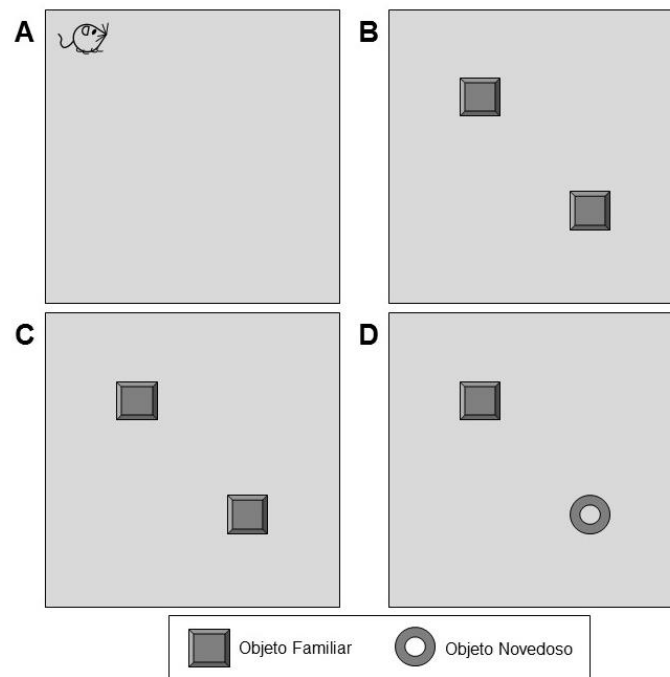
Esquema de la tarea de Campo Abierto. Se muestran los cuadrantes que se consideran parte de la periferia y centro. El tiempo de permanencia en esas áreas se consideran como indicadores de ansiedad. El número de cruces totales se asocia a la actividad motora.

La sesión fue grabada para su posterior análisis. Se registran el número de cruces, tiempo de permanencia en la periferia y en la zona central, así como conductas de acicalamiento, micción y defecación.

### 7.4.3 Reconocimiento de Objetos

Esta tarea se usa para evaluar memoria de reconocimiento. Está conformada por cuatro sesiones. La primera sesión es de habituación en la caja sin objetos para prevenir neofobia; se coloca al sujeto en el centro de la caja y se le permite la exploración. En la segunda y tercera sesión se le permite al sujeto la exploración de dos objetos idénticos (cubos de madera de 6cmx6cm color rojo) ubicados de forma equidistante en esquinas opuestas de la caja. La cuarta, y última, sesión consiste en la exposición del sujeto a uno de los objetos conocidos (cubo rojo de madera) y otro distinto (ver sección de **Instrumentos y Materiales**). Las sesiones se realizaron cada 24h, cada una de ellas con duración de 5 minutos. Los objetos se colocaron en esquinas contrarias a 25cm de distancia de las paredes de la arena de campo abierto contrabalanceando la posición en cada una de las evaluaciones

conductuales e intrasujetos, se adhirieron a la caja para evitar que los sujetos las movieran (Figura 5). Se grabaron las sesiones para su posterior análisis. Se toma en cuenta el tiempo que permanece explorando cada uno de los objetos (objeto familiar y novedoso) en la sesión cuatro. Se considera como exploración que la nariz se encuentre a una distancia  $\geq 1$  cm del objeto o tocando el mismo. Con las medidas registradas en la sesión cuatro de esta tarea se obtiene un Índice de Discriminación que se obtiene a partir de la siguiente fórmula:  $(ON - OF) / (ON + OF)$ , donde: **ON** corresponde al tiempo que exploran el objeto novedoso y **OF** corresponde al tiempo que pasan explorando el objeto familiar.



**Figura 5. Reconocimiento de Objetos**

Esquema de la posición de los objetos en la tarea de Reconocimiento de Objetos. **A** Habitación. **B** y **C** Sesiones de Retención con dos objetos idénticos. **D** Sesión de Prueba donde hay un objeto novedoso y uno familiar. Se registra el tiempo de exploración en cada objeto.

#### 7.4.4 Prueba de Nado Forzado

Esta es una prueba de desesperanza aprendida que se usa para evaluar conductas tipo depresivas. Consiste en sesiones de natación que se llevaron a cabo mediante la colocación de la rata en un cilindro de acrílico transparente (45cm de alto x 32cm de diámetro) que contiene agua (32cm de profundidad) a  $26\pm 2^{\circ}\text{C}$ . Al final de cada sesión las ratas se retiraron del contenedor y se colocaron en una caja hasta que se secaron antes de devolverlos a las cajas de alojamiento. Todas las sesiones fueron grabadas para su posterior análisis.

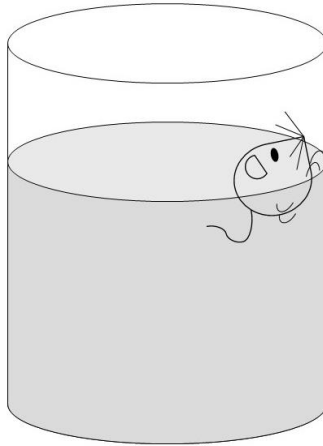
Las particularidades de cada una de las sesiones de FST (Prueba de Nado Forzado, por sus siglas en inglés) son descritas a continuación:

- *Sesión 1.* Se coloca a los sujetos en el cilindro con agua forzándolo a nadar durante 15 minutos.
- *Sesión de Prueba.* Veinticuatro horas después de la primera sesión se coloca a los sujetos en el cilindro con agua para nadar durante 5 minutos.

Durante la *sesión de prueba* se registra la presencia de las siguientes conductas:

- Inmovilidad, que el animal se mantenga flotando sin luchar y haciendo solamente los movimientos necesarios para mantener la cabeza fuera del agua.
- Nado, movimientos activos, es decir, animales en movimiento y el buceo alrededor del contenedor;
- Escalamiento, que las ratas hagan movimientos activos con sus patas delanteras dentro y fuera del agua, por lo general dirigida contra la pared del cilindro.

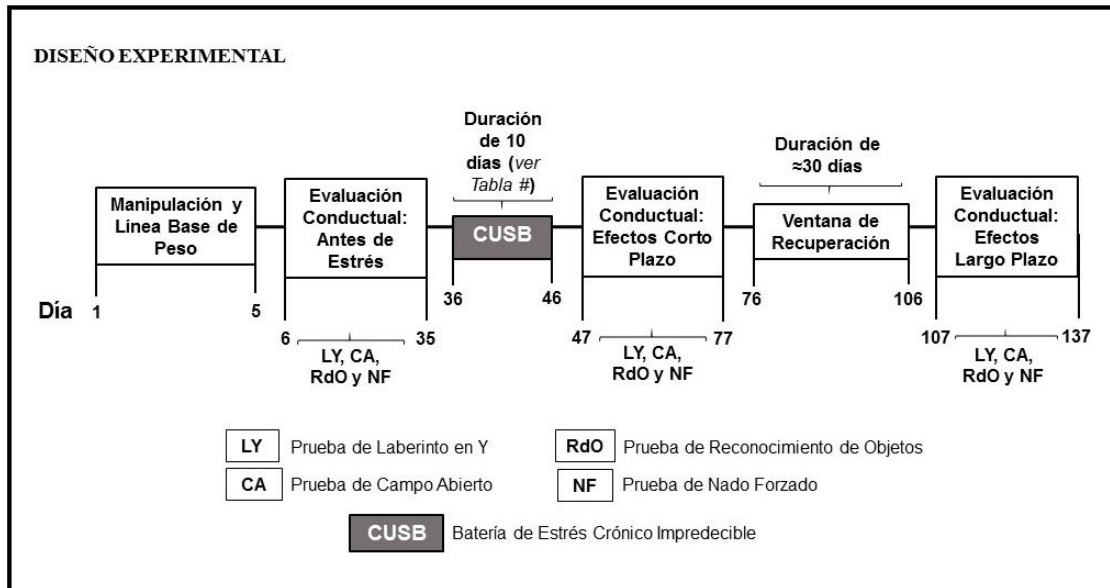




**Figura 5. Nado Forzado**  
Cilindro de Nado Forzado.

### **7.5 Diseño Experimental**

Los sujetos se manipularon durante 10 minutos durante 5 días, previo al inicio del experimento. Durante este periodo se realizó la línea base de peso. Posteriormente se evaluó conductualmente a cada una de las cepas. Las tareas fueron Laberinto en Y, Prueba de Nado Forzado, Reconocimiento de Objetos y Campo Abierto. Una vez concluida la primera evaluación se procedió a exponer a cada una de las capas a la Batería de Estrés Crónico Impredecible (Tabla 2) durante 10 días. Inmediatamente después de terminar la exposición a estrés se evaluaron conductualmente por segunda vez para evaluar los efectos a corto plazo. Se dejó una ventana de recuperación de aproximadamente 30 días. Después de 90 días de terminada la exposición a estrés se realizó la tercera evaluación con el fin de evaluar los efectos a largo plazo (Figura 7). El orden de las tareas fue contrabalancedo inter e intragrupalmente en cada una de las tres evaluaciones conductuales.



**Figura 7. Diseño Experimental**

## 7.6 Análisis Estadístico

Se utilizó el software SigmaPlot versión 11.0 para realizar todos los análisis estadísticos.

En la tarea de Laberinto en Y los datos de *latencia* y *número de errores* de las sesiones de la *fase de entrenamiento* se agruparon en una sola sesión llamada **Fase 1**, mientras que los datos de las sesiones de la *fase de evaluación* se agruparon en bins de dos sesiones. Para el análisis de datos se realizó un ANOVA de 2 vías de medidas repetidas utilizando como factores *cepa x evaluación* para los datos agrupados en la **Fase 1** y los **Bin 1**, **Bin 2** y **Bin 3** obtenidos de la *fase de evaluación*, tanto para las latencias como para el número de errores registradas. Lo anterior debido a que no todos los sujetos alcanzaron los criterios solicitados para completar las fases que componen la tarea así que los **Bin 4**, **Bin 5** observados en las gráficas no fueron considerados en el análisis. Los datos de los **Bin 6**, **Bin 7** y **Bin 8** no fueron graficados.

Para el Índice de Re-Adquisición obtenido a partir de las mediciones realizadas en la tarea de Laberinto en Y se realizó un ANOVA de 2 vías de medidas repetidas usando como factores *cepa x evaluación*.

En la tarea de Campo Abierto se realizó un ANOVA de 2 vías de medidas repetidas usando como factores *cepa x evaluación* para el número de cruces totales, número de cruces en periferia y número de cruces en centro. Mientras que para el porcentaje de tiempo de permanencia en centro y periferia se realizó un ANOVA de 2 vías de medidas repetidas se usaron los factores *cepa x evaluación*.

En la tarea de Reconocimiento de Objetos se obtuvo un Índice de Discriminación con el que se realizó un ANOVA de 2 vías de medidas repetidas usando como factores *cepa x evaluación*.

Finalmente, en el Test de Nado Forzado se realizó un ANOVA de 2 vías de medidas repetidas usando como factores *cepa x evaluación* para cada una de las conductas registradas: escalamiento, nado e inmovilidad.

Todas las comparaciones post-hoc se llevaron a cabo con el test de Tukey.

Los datos son presentados como la Media  $\pm$  Error Estándar.

## 8. RESULTADOS

### 8.1 Laberinto en Y

#### 8.1.1 Latencias

Los resultados del ANOVA de dos vías de medidas repetidas (*cepa x evaluación*) para la **Fase 1** fue estadísticamente significativa en la interacción de los factores [ $F_{4,80} = 5.470$ ,  $p = 0.001$ ]. El análisis post hoc reveló que en la evaluación 1 hubo diferencias entre las cepas SHR y Wistar vs. WKY ( $p < 0.05$ ), en la evaluación 2 no hubo y en la evaluación 3 hubo diferencias entre las cepas SHR vs. WKY ( $p < 0.05$ ). En la cepa SHR hubo diferencias entre la evaluación 1 y 2 vs. la evaluación 3 ( $p < 0.05$ ). Mientras que, en la cepa WKY hubo diferencias en la comparación de la evaluación 1 vs. las evaluaciones 2 y 3 ( $p < 0.05$ ). No hubo diferencias entre las cepas en cada una de las evaluaciones (Figura 8A).

Para el **Bin 1** la interacción entre factores no fue significativa [ $F_{4,80} = 2.196$ ,  $p = 0.084$ ], sin embargo, para el factor *evaluación* si fue significativa [ $F_{2,80} = 5.169$ ,  $p = 0.009$ ]. El análisis post hoc reveló que en la cepa Wistar hubo diferencias significativas en la comparación de la evaluación 1 contra la evaluación 2 y 3 ( $p < 0.05$ ). Por otra parte en la cepa SHR se observaron diferencias entre las evaluación 2 y la evaluación 3. Adicionalmente se observó una tendencia en la comparación de la evaluación 1 y la evaluación 2 ( $p = 0.64$ ). Mientras que en la comparación entre evaluaciones en la cepa WKY no se encontraron diferencias. En el caso de las comparaciones entre cepas se observaron diferencias en la evaluación 3 (Figura 8C) entre la cepa SHR vs. Wistar ( $p < 0.05$ ).

Para el **Bin 2** la interacción entre factores no fue significativa [ $F_{4,80} = 1.221$ ,  $p = 0.315$ ], sin embargo, para los factores por separado si fueron significativas *cepa* [ $F_{2,80} =$

3.561,  $p= 0.041$ ] y *evaluación* [ $F_{2,80}= 11.179$ ,  $p <0.001$ ]. El análisis post hoc arrojó diferencias estadísticamente significativas en la comparación entre evaluaciones en la cepa SHR: en la evaluación 1 vs. Evaluación 2 ( $p <0.05$ ). y en la cepa WKY se observaron diferencias en la comparación entre la evaluación 1 y las evaluaciones 2 y 3 ( $p <0.05$ ). Con respecto a las comparaciones entre las cepas en cada una de las evaluaciones se observaron diferencias en la evaluación 1 (Figura 8A) entre las cepas Wistar vs. la cepa SHR y WKY ( $p <0.05$ ) solamente.

Para el **Bin 3** la interacción entre factores no fue significativa [ $F_{4,77}= 1.217$ ,  $p= 0.317$ ], sin embargo, para el factor *evaluación* [ $F_{2,77}= 5.470$ ,  $p <0.001$ ] si fue significativo. El análisis post hoc reveló diferencias entre las evaluaciones en la cepa SHR y WKY en la comparación de la evaluación 1 vs. la evaluación 2 ( $p <0.05$ , para cada una de las cepas). En la comparación de las cepas en cada una de la evaluaciones sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la evaluación 1 (Figura 8A) en las comparaciones entre las cepas Wistar vs. SHR y WKY ( $p <0.05$ ).

### 8.1.2 Errores

Los resultados del ANOVA de dos vías de medidas repetidas (*cepa x evaluación*) para la **Fase 1** no fue estadísticamente significativo la interacción de los factores [ $F_{4,80}= 2.146$ ,  $p= 0.090$ ] y tampoco para los dos factores por separado (Figura 8D).

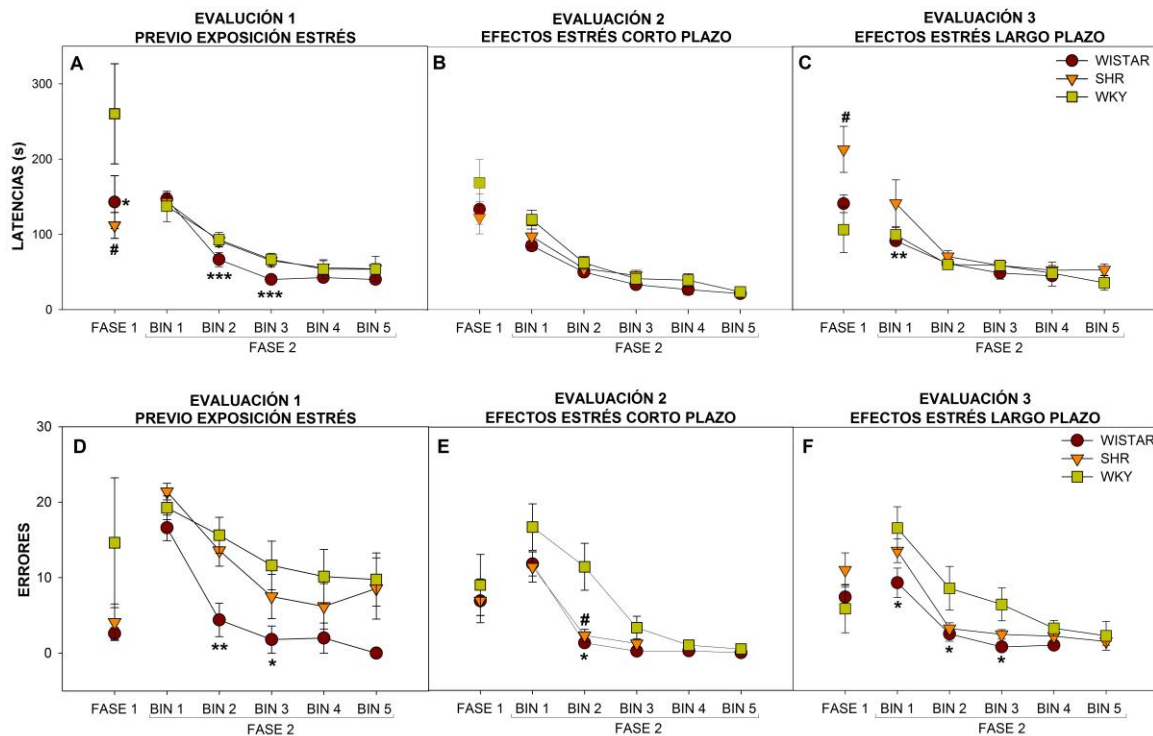
Para el **Bin 1** la interacción entre factores no fue significativa [ $F_{4,80}= 1.589$ ,  $p= 0.193$ ], sin embargo, para el factor *cepa* [ $F_{2,80}= 4.111$ ,  $p= 0.027$ ] y *evaluación* [ $F_{2,80}= 9.597$ ,  $p <0.001$ ] por separado si fueron significativos. El análisis post hoc arrojó diferencias estadísticamente significativas en la comparación de evaluaciones 1 vs. la evaluación 3 en

la cepa Wistar ( $p < 0.05$ ); en la cepa SHR en las comparaciones de la evaluación 1 vs. las evaluaciones 2 y 3 ( $p < 0.05$ ). Mientras que en las comparaciones entre cepas sólo se encontraron diferencias entre las cepas Wistar vs. WKY en la evaluación 3 ( $p < 0.05$ ) (Figura 8F).

Para el **Bin 2** la interacción entre factores fue significativa [ $F_{4,80} = 3.002$ ,  $p = 0.028$ ]. En el análisis post hoc se observaron diferencias significativas en la comparación de las evaluaciones en la cepa SHR entre la evaluación 1 vs. evaluación 3 ( $p < 0.05$ ); mientras que en la cepa WKY las diferencias significativas fueron entre la evaluación 1 y las evaluaciones 2 y 3 ( $p < 0.05$ ). En la comparación de las cepas en las evaluaciones se encontró diferencia entre la cepa Wistar vs. SHR y WKY ( $p < 0.05$  para ambas cepas) en la evaluación 1 (Figura 8D); mientras que en la evaluación 2 (Figura 8E) en la comparación de la cepa Wistar y SHR vs. la cepa WKY ( $p < 0.05$  para cada una de las cepas); y, en la evaluación 3 en la comparación de la cepa Wistar vs. WKY ( $p < 0.05$ ) (Figura 8F).

Para el **Bin 3** la interacción entre factores no fue significativa [ $F_{4,77} = 1.351$ ,  $p = 0.266$ ], sin embargo, para el factor *cepa* [ $F_{2,77} = 6.181$ ,  $p = 0.006$ ] y *evaluación* [ $F_{2,77} = 8.716$ ,  $p < 0.001$ ] si fue significativo. El análisis post hoc reveló diferencias en comparación entre evaluaciones en cada cepa en las comparaciones entre la evaluación 1 y la evaluación 2 en las cepas SHR y WKY ( $p < 0.05$ , para cada una de las cepas). En el caso de las comparaciones entre las cepas en cada una de las evaluaciones se encontraron diferencias significativas entre la cepa Wistar vs. WKY ( $p < 0.05$ ) en y una tendencia en la comparación de las cepas Wistar vs. SHR ( $p = 0.51$ ) en la evaluación 1 (Figura 8D). En la evaluación 3 se encontraron diferencias en la comparación de la cepa Wistar vs. WKY ( $p < 0.05$ ) (Figura 8F).

## LABERINTO EN Y



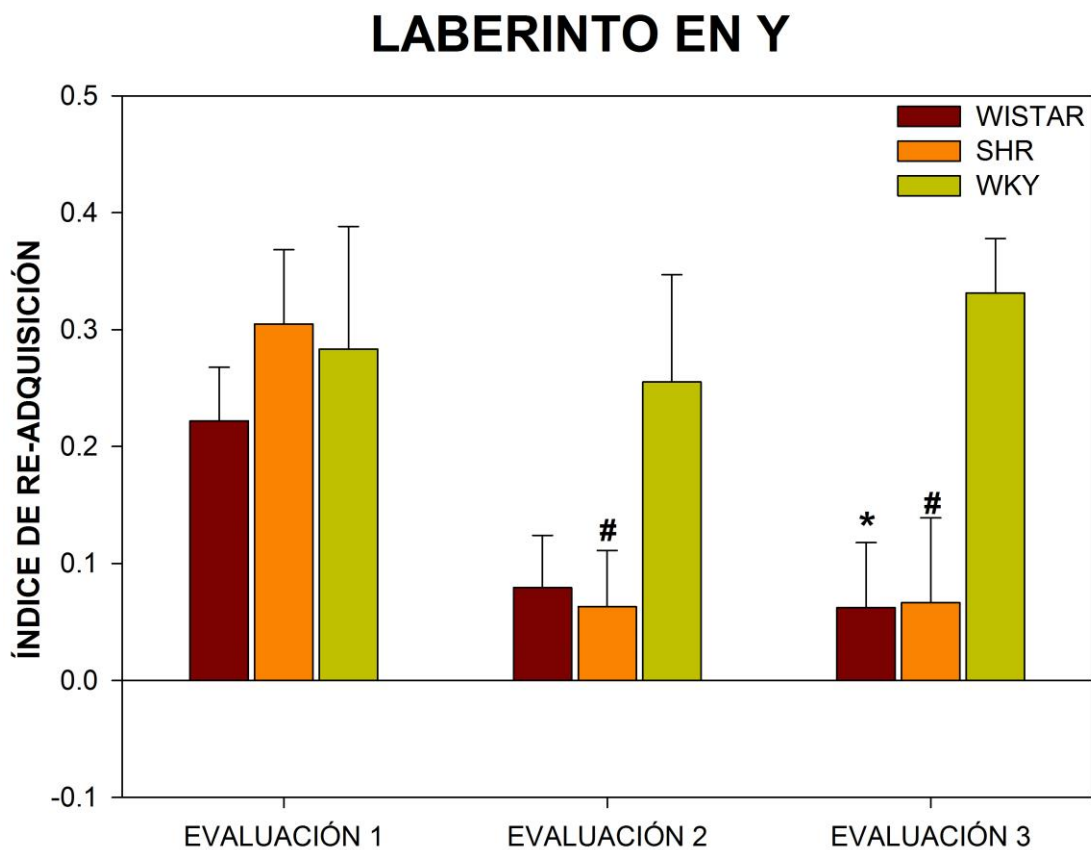
**Figura 8. Laberinto en Y Latencias y Errores**

En esta gráfica se observan las latencias y errores que cepa obtuvo en cada sesión de la prueba de Laberinto en Y. Las sesiones de la *fase de evaluación* se agruparon en Bin de dos sesiones. Los datos de los BIN 4 y 5 no fueron analizados. Mientras que los datos de los BIN 6, 7 y 8, no fueron graficados. **A** Número de cruces en la evaluación previa a la exposición a estrés; **B** Número de cruces en la evaluación inmediatamente después de ser expuesto a la CUSB; **C** Número de cruces en la evaluación después de la ventana de recuperación de 90 días después de la exposición al CUSB; **D** Tiempo de Permanencia en la evaluación previa a la exposición a estrés; **E** Tiempo de Permanencia en la evaluación inmediatamente después de ser expuesto a la CUSB; y, **F** Tiempo de Permanencia en la evaluación después de la ventana de recuperación de 90 días después de la exposición al CUSB. Los datos están expresados como la Media  $\pm$  Error Estándar. \*Wistar vs. WKY  $p < 0.05$ ; \*\*Wistar vs. SHR  $p < 0.05$ ; \*\*\* Wistar vs. SHR y WKY  $p < 0.05$ ; #SHR vs. WKY  $p < 0.05$ .

### 8.1.3 Índice de Re-Adquisición

El ANOVA de 2 vías de medidas repetidas (*cepa x evaluación*) para los **Índices de Re-Adquisición** la interacción de los factores [ $F_{4,76} = 1.726$ ,  $p = 0.162$ ] no fue significativa. Sin embargo, para los factores por separado *cepa* [ $F_{2,76} = 6.878$ ,  $p = 0.004$ ] y *evaluación* [ $F_{2,76} =$

3.227,  $p= 0.049$ ] si fueron estadísticamente significativas. El análisis post hoc reveló diferencias entre las evaluación en la cepa SHR entre las evaluación 1 vs. las evaluaciones 2 y 3 ( $p<0.05$ ) (Figura 9). en el caso de las comparaciones entre cepas se encontró diferencias significativas en la evaluación 2 entre las cepas SHR vs. WKY ( $p<0.05$ ) (Figura 9); por otra parte, en la evaluación 3 las comparaciones entre Wistar y SHR vs. WKY fueron estadísticamente significativas ( $p<0.05$ ) (Figura 9).



**Figura 9. Laberinto en Y Índice de Re-Adquisición**  
 Índice de Re-Adquisición obtenido a partir de los datos registrados en la prueba de Laberinto en Y. Los datos están expresados como la Media  $\pm$  Error Estándar. \*Wistar vs. WKY  $p<0.05$ ; \*\*Wistar vs. SHR  $p<0.05$ ; \*\*\* Wistar vs. SHR y WKY  $p<0.05$ ; #SHR vs. WKY  $p <0.05$ .



## 8.2 Campo Abierto

### 8.2.1 Número de Cruces

El ANOVA de 2 vías de medidas repetidas (*cepa x evaluación*) para el número de cruces **totales** la interacción de los factores no fue estadísticamente significativo [ $F_{4,79} = 0.384$ ,  $p = 0.819$ ] sin embargo, para el factor *cepa* [ $F_{2,79} = 9.869$ ,  $p < 0.001$ ] si lo fue. El análisis post hoc reveló diferencias en la evaluación 1 entre las cepas Wistar y SHR vs. WKY ( $p < 0.05$  en cada una de las comparaciones) (Figura 10D). En la evaluación 2 hubo diferencias entre la cepa SHR vs. WKY ( $p < 0.05$ ) y una tendencia entre las cepas SHR vs. WKY ( $p = 0.050$ ) (Figura 10E). En la evaluación 3 (Figura 10F) se observaron diferencias entre las comparaciones de la cepa Wistar y SHR vs. WKY ( $p < 0.05$  respectivamente).

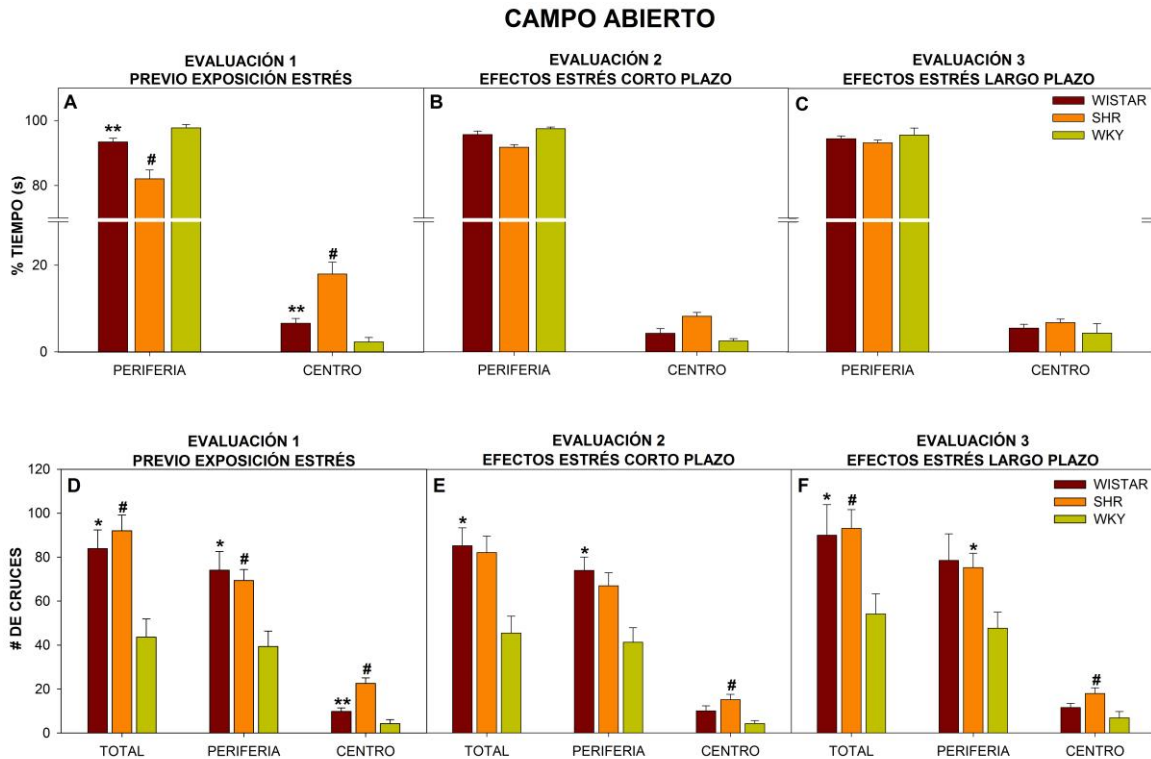
Por otra parte, el ANOVA de 2 vías de medidas repetidas para el número de cruces en **periferia** [ $F_{4,79} = 0.101$ ,  $p = 0.982$ ] y **centro** [ $F_{4,79} = 1.612$ ,  $p = 0.187$ ] la interacción entre los factores no fue estadísticamente significativa, sin embargo, el factor *cepa* fue estadísticamente para el número de cruces en **periferia** [ $F_{2,79} = 9.053$ ,  $p = 0.001$ ] y **centro** [ $F_{2,79} = 19.966$ ,  $p < 0.001$ ]. El análisis post hoc para el número de cruces en **centro** reveló diferencias en la cepa SHR entre la evaluación 1 vs. la evaluación 2 ( $p < 0.05$ ). En el caso de las comparaciones entre cepas en cada evaluación el test de Tukey reveló diferencias en la evaluación 1 entre las cepas Wistar y WKY vs. la cepa SHR ( $p < 0.05$  en cada comparación) (Figura 10D). Mientras que en la evaluación 2 (Figura 10E) y la evaluación 3 las diferencias fueron significativas entre los grupos SHR vs. WKY ( $p < 0.05$  en cada comparación). Por otra parte, el análisis post hoc realizado en el número de cruces en **periferia** se encontraron diferencias en la evaluación 1 entre las cepas Wistar y SHR vs. la cepa WKY ( $p < 0.05$  en cada comparación) (Figura 10D). Mientras que en la evaluación 2

(Figura 10E) y la evaluación 3 (Figura 10F) las diferencias fueron significativas entre los grupos Wistar vs. WKY ( $p < 0.05$  en cada comparación).

### 8.2.2 Tiempo de Permanencia

El ANOVA de 2 vías de medidas repetidas (*cepa x evaluación*) para el tiempo de permanencia en la **periferia** fue estadísticamente significativo [ $F_{4,79} = 6.803$ ,  $p < 0.001$ ]. El análisis post hoc reveló diferencias entre las cepas en las evaluaciones. En la cepa SHR hubo diferencias entre la evaluación 1 y las evaluaciones 2 y 3 ( $p < 0.05$ , para cada comparación). En la evaluación 1 (Figura 10A) hubo diferencias en las comparaciones entre las cepas Wistar y WKY vs. la cepa SHR ( $p < 0.05$  en cada comparación). En la evaluación 2 (Figura 10B) se observa una tendencia entre la cepa SHR y WKY ( $p = 0.072$ ).

Mientras que el ANOVA de 2 vías de medidas repetidas (*cepa x evaluación*) para el tiempo de permanencia en el **centro** fue estadísticamente significativo [ $F_{4,79} = 6.803$ ,  $p < 0.001$ ]. El análisis post hoc reveló diferencias en la cepa SHR en las comparaciones de la evaluación 1 vs. las evaluaciones 2 y 3 ( $p < 0.05$  para cada evaluación). En la evaluación 1 (Figura 10A) se encontraron diferencias en las comparaciones entre la cepa Wistar y WKY vs. SHR ( $p < 0.05$ ). En la evaluación 2 se observa una tendencia entre la cepa SHR y WKY ( $p = 0.072$ ) (Figura 10B).



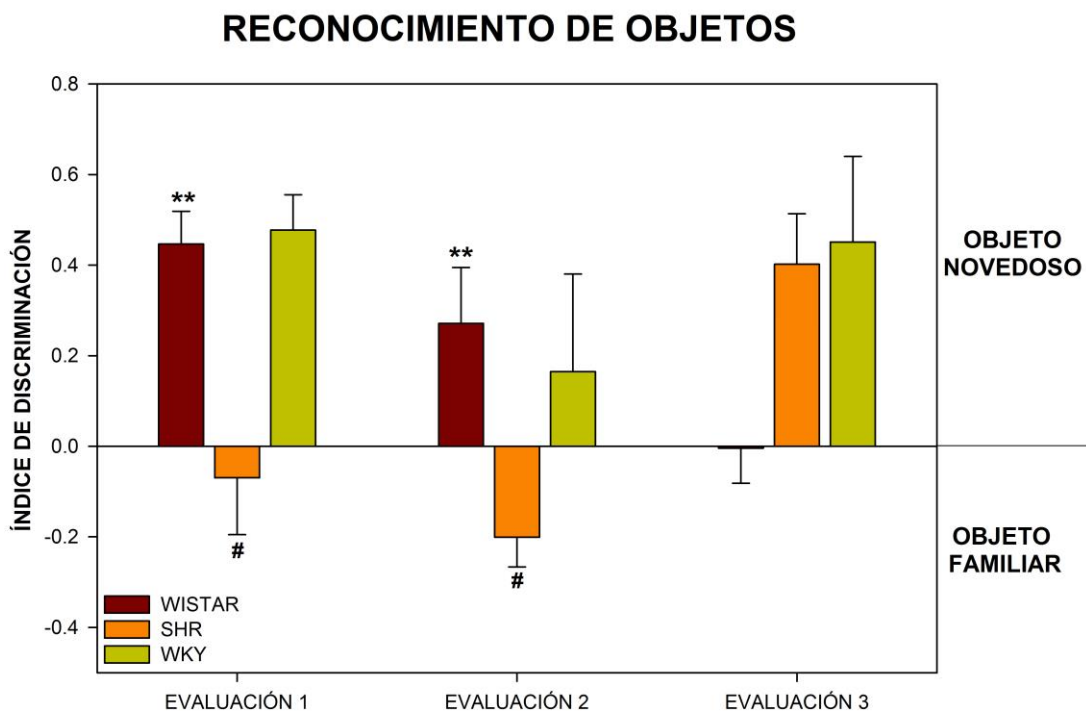
**Figura 10. Campo Abierto**

En esta gráfica se observan los porcentajes del tiempo que cada cepa permaneció en el área de la periferia o centro y el número de cruces en la prueba de Campo Abierto. **A** Número de cruces en la evaluación previa a la exposición a estrés; **B** Número de cruces en la evaluación inmediatamente después de ser expuesto a la CUSB; **C** Número de cruces en la evaluación después de la ventana de recuperación de 90 días después de la exposición al CUSB; **D** Tiempo de Permanencia en la evaluación previa a la exposición a estrés; **E** Tiempo de Permanencia en la evaluación inmediatamente después de ser expuesto a la CUSB; y, **F** Tiempo de Permanencia en la evaluación después de la ventana de recuperación de 90 días después de la exposición al CUSB. Los datos están expresados como la Media  $\pm$  Error Estándar. \*Wistar vs. WKY  $p < 0.05$ ; \*\*Wistar vs. SHR  $p < 0.05$ ; \*\*\* Wistar vs. SHR y WKY  $p < 0.05$ ; #SHR vs. WKY  $p < 0.05$ .

### 8.3 Reconocimiento de Objetos

El ANOVA de 2 vías de medidas repetidas (*cepa x evaluación*) para el **índice de discriminación** obtenidos en la prueba de reconocimiento de objetos la interacción de los factores fue estadísticamente significativo [ $F_{4,79} = 4.954, p = 0.002$ ]. El análisis post hoc reveló diferencias en la cepa Wistar entre la evaluación 1 y 3 ( $p < 0.05$ ). En la cepa SHR las

diferencias se encontraron entre las evaluaciones 1 y 2 vs. la evaluación 3 ( $p < 0.05$  en cada comparación). Por otra parte, en las comparaciones entre cepas en cada evaluación el análisis post hoc de Tukey reveló diferencias significativas en la evaluación 1 en la comparación de los grupos Wistar y WKY vs SHR ( $p < 0.05$  en cada comparación) (Figura 11). Respecto a la evaluación 2 se observaron diferencias entre los grupos Wistar vs. SHR ( $p < 0.05$ ), adicionalmente, se observó una tendencia entre los grupos WKY vs. SHR ( $p = 0.63$ ) (Figura 11). En el caso de la evaluación 3 se observó una tendencia entre los grupos Wistar vs. SHR ( $p = 0.83$ ) (Figura 11).



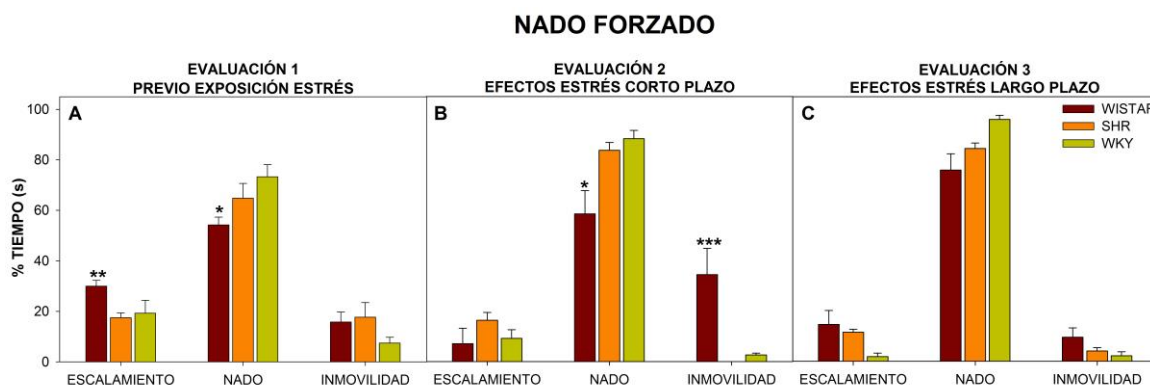
**Figura 11. Índice de Reconocimiento en la prueba de Reconocimiento de Objetos**  
Índice de discriminación obtenido a partir de los datos registrados en la prueba de Reconocimiento de Objetos. Los datos están expresados como la Media  $\pm$  Error Estándar.  
\*Wistar vs. WKY  $p < 0.05$ ; \*\*Wistar vs. SHR  $p < 0.05$ ; \*\*\* Wistar vs. SHR y WKY  $p < 0.05$ ; #SHR vs. WKY  $p < 0.05$ .

#### 8.4 Nado Forzado

El ANOVA de 2 vías de medidas repetidas (*cepa x evaluación*) para el tiempo de permanencia de la conducta **escalamiento** la interacción entre ambos factores fue estadísticamente significativa [ $F_{4,67} = 3.107$ ,  $p = 0.027$ ]. El análisis post hoc reveló diferencias en las comparación entre las evaluaciones en cada cepa. En el caso de la cepa Wistar se observaron diferencias entre la evaluación 1 vs. las evaluaciones 2 y 3 ( $p < 0.05$  en cada comparación). Respecto a la cepa WKY se observaron diferencias entre la evaluación 1 vs. las evaluaciones 2 y 3 ( $p < 0.05$  en cada comparación). Respecto a las diferencias entre cepas en cada evaluación se encontraron en la evaluación 1 en la comparación de los grupos Wistar vs. SHR (Figura 12A).

Mientras que para el tiempo de permanencia de la conducta de **nado** la interacción de los factores no fue estadísticamente significativo [ $F_{4,67} = 0.623$ ,  $p = 0.649$ ], sin embargo, los factores *cepa* [ $F_{2,67} = 9.503$ ,  $p < 0.001$ ] y *evaluación* [ $F_{2,67} = 13.803$ ,  $p < 0.001$ ] si fueron estadísticamente significativos. El análisis post hoc reveló diferencias en la cepa Wistar en la comparación de las evaluaciones 1 y 2 vs. la evaluación 3 ( $p < 0.05$  en cada comparación). En el caso de la cepa SHR y WKY se observaron diferencias entre la evaluación 1 vs. la evaluación 3 ( $p < 0.05$  en cada comparación en cada cepa). Por otra parte, en el caso de las comparaciones entre cepas en cada evaluación el análisis post hoc reveló que en la evaluación 1 existen diferencias entre las cepas Wistar vs. WKY ( $p < 0.05$ ) (Figura 12A). En la evaluación 2 se observaron diferencias entre las cepas Wistar vs. WKY ( $p < 0.05$ ) y además se observó una tendencia en la comparación de las cepas Wistar vs. SHR ( $P = 0.060$ ) (Figura 12B). Respecto a la evaluación 3 se observó una tendencia en la comparación de las cepas Wistar vs. WKY ( $p = 0.82$ ) (Figura 12C).

Por otra parte, para el tiempo de permanencia de la conducta de **inmovilidad** la interacción de ambos factores fue estadísticamente significativa [ $F_{4,67} = 2.665$ ,  $p = 0.049$ ]. En el caso de las diferencias entre las evaluaciones en cada cepa el análisis post hoc reveló que en la cepa Wistar existen diferencias al comparar la evaluación 2 vs. las evaluaciones 1 y 3 ( $p < 0.05$  en cada comparación). En el caso de las comparaciones entre cepas en cada evaluación se observaron diferencias en la evaluación 2 en la comparación de la cepa Wistar vs. SHR y WKY ( $p < 0.05$ ) (Figura 12B).



**Figura 12. Prueba de Nado Forzado**

En esta gráfica se observan los porcentajes del tiempo que cada cepa permaneció en cada conducta evaluada en la sesión de prueba de la tarea de Nado Forzado. **A** Es la evaluación previa a la exposición a estrés; **B** Es la evaluación inmediatamente después de ser expuesto a la CUSB; y, **C** es la evaluación después de la ventana de recuperación de 90 días después de la exposición al CUSB. Los datos están expresados como la Media  $\pm$  Error Estándar. \*Wistar vs. WKY  $p < 0.05$ ; \*\*Wistar vs. SHR  $p < 0.05$ ; \*\*\* Wistar vs. SHR y WKY  $p < 0.05$ ; #SHR vs. WKY  $p < 0.05$ .

## 9. DISCUSIÓN

En la prueba de Laberinto en Y, el desempeño en las latencias de las cepas WKY y SHR son mayores que la cepa Wistar en todas las evaluaciones, lo que nos indica que tardan más tiempo en llegar al reforzador. Por otra parte el número de errores es mayor en la cepa WKY previo a la exposición de estrés indicando dificultades en la adquisición de la tarea que podrían estar relacionados con alteraciones frontales o en los procesos de memoria espacial relacionados con las alteraciones observadas en hipocampo en estudios previos (Clements & Wainwright, 2010) en comparación con las otras dos cepas. Si bien en las evaluaciones después de la exposición a estrés se observa una disminución de los errores de las cepas WKY siguen siendo más altas en comparación a la cepa Wistar y SHR en las evaluaciones posteriores. Para explicar de una forma adecuada los resultados de la prueba, es importante no considerar los indicadores anteriores por separado. Es decir, los cambios observados en los valores de latencias podrían estar teniendo una relación proporcional al número de errores que tienen en cada sesión. Sin embargo, en el caso particular de la cepa SHR lo que se observó es que las latencias disminuían empero el número de errores en la primera evaluación se mantenían elevados, lo que se podría atribuir a entradas incompletas a los brazos no asociados al reforzador del laberinto. Lo que podría reflejar que los sujetos presentan menor flexibilidad cognitiva al no poder cambiar de estrategia (Aupperle, Melrose, Stein & Paulus, 2012), en este caso cambiar la elección del brazo reforzado, para lograr acceder al reforzador.

Respecto al índice de re-adquisición los resultados indican que las tres cepas aprenden satisfactoriamente la tarea en poco tiempo (fase de entrenamiento). Los valores más cercanos a cero indican que el número de sesiones que tardaron en cambiar de

estrategia en la fase de evaluación fue menor, lo que se relaciona con una mayor flexibilidad cognitiva. Las cepas Wistar y SHR después de ser expuestas a estrés tuvieron valores más cercanos a cero que se mantuvieron después de la ventana de recuperación. Mientras que la cepa WKY mantuvo sus valores estables antes y después de la exposición a estrés.

En la prueba de Nado Forzado observamos que la cepa Wistar, previo a la exposición de estrés, pasó más tiempo escalando en comparación con las cepas WKY y SHR. Por otra parte, en la conducta de nado, los sujetos de la cepa WKY permanecieron más tiempo nadando en comparación con las otras cepas, y pasaron menos tiempo inmóviles, lo que es discordante con los resultados de estudios previos. Después de la exposición al estrés el tiempo de inmovilidad en la cepa Wistar implica que el estrés tuvo impacto en esta cepa de manera diferencial en comparación con las otras cepas, ya que incrementó, sin embargo, no se mantuvo después de la ventana de recuperación. Adicionalmente se observa que el tiempo que pasan escalando tiene un decremento después de la exposición a estrés y que no regresan a los valores basales después de la ventana de recuperación. Los datos del tiempo que permanecen nadando se ven incrementados en la cepa SHR después de la exposición a la CUSB lo que es consistente con la exacerbada actividad motora que presenta esta cepa. Por otra parte este mismo patrón se ve observado en la cepa WKY y se podría atribuir a las alteraciones dopaminérgicas en la región mesolímbica (Jiao, Paré & Tejani-Butt, 2003).

Los resultados obtenidos del Índice de Discriminación en la prueba de Reconocimiento de Objetos los valores cercanos a +1 indican que pasan más tiempo explorando el objeto novedoso, mientras que, valores cercanos a -1 indican que pasan



explorando más el objeto familiar. Valores cercanos a cero representan que pasaron el mismo tiempo explorando ambos objetos.

En el caso de la cepa Wistar se observó que pasan más tiempo explorando el objeto novedoso, sin embargo, después de la exposición a estrés el tiempo de exploración decreta hasta no discriminar entre ambos objetos. Por el contrario, la cepa SHR pasó más tiempo explorando el objeto familiar en la evaluación 1 y la exploración del objeto novedoso fue incrementando hasta que en la tercera evaluación el índice tuvo un valor positivo, indicando la exploración por más tiempo del objeto novedoso. La cepa WKY permaneció explorando mayor tiempo el objeto novedoso durante la primera evaluación; este tiempo se vio disminuido después de la exposición a estrés en la segunda evaluación, no obstante, después de la ventana de recuperación en la tercera evaluación regresó a los niveles basales.

Lo anterior se atribuye a que la cepa SHR presenta problemas de memoria de reconocimiento que se ven atenuados después de la exposición a estrés. Mientras que, debido a los resultados de la cepa WKY se podría hablar de deterioro que después de la ventana de recuperación retornó a niveles basales. Por otra parte, los resultados observados en la cepa Wistar podrían atribuirse a la habituación de la tarea, sin embargo, se necesitaría profundizar y/o hacer uso de otras herramientas y pruebas para discernir si los resultados no son debidos a un problema de memoria previo a la exposición a estrés (Clements & Wainwright, 2006; Robertson, Clements & Wainwright, 2008; Clements & Wainwright, 2010).

En el caso de la tarea de Campo Abierto se toman como indicadores de ansiedad el tiempo que permanecen en el área centro/periferia (Hendley, Wessel, Atwater, Gellis,

Whitehorn & Low, 1985; Hinojosa, Spricigo, Izidio, Brüske, Lopes & Ramos, 2006; Hsieh & Yang, 2008; Li, Lu, Antonio, Mak, Rudd, Fan & Tew, 2007; Pardon, Gould, Garcia, Phillips, Cook, Miller, Mason & Morilak, 2002). El permanecer más tiempo en el área de la periferia de la arena de campo abierto se considera como una conducta tipo ansiosas. En caso contrario, si permanecen más tiempo en el centro de la arena se consideran como conductas no ansiosas.

En este estudio se observó que las tres cepas pasan más tiempo en periferia, sin embargo, la cepa SHR en la primera evaluación pasa más tiempo en el centro de la arena de campo abierto, contrario a la WKY que permanece menos tiempo en la misma área a lo largo de todas las evaluaciones. No obstante, después de la exposición a estrés el tiempo de permanencia disminuyó en el caso de la cepa SHR.

El número de cruces totales en la tarea de Campo Abierto fue considerado como indicador de actividad motora se observó que la cepa SHR tienen un mayor número de cruces totales en las tres evaluaciones en comparación con la cepa Wistar, que a su vez tiene mayor número de cruces que la cepa WKY. Aunque después de la exposición a estrés se observa un decremento en el número de cruces de forma general se mantiene ese patrón a lo largo de las tres evaluaciones que es consistente con lo reportado en estudios previos (Braw, Malkesman, Dagan, Bercovich, Lavi-Avnon, Schroeder, Overstreet & Weller, 2006a; Li, Lu, Antonio, Mak, Rudd, Fan & Tew, 2007; Pardon, Gould, Garcia, Phillips, Cook, Miller, Mason & Morilak, 2002).

Otro aspecto que habrá que considerar para investigaciones futuras es que, al margen de las diferencias individuales, se pueden establecer perfiles del TEPT en función de los tipos de estresores sufridos (Echeburúa, Corral & Amor, 1998).

## 10. CONCLUSIONES

Sí existen diferencias conductuales entre las tres cepas previo a la exposición a estrés, no obstante, después de la exposición a estrés crónico impredecible se observan diferencias en la ejecución, en algunos casos se mantiene, en otros casos mejora y otros se ve deteriorada, incluso después de una ventana de recuperación se ven estas discrepancias entre las cepas. Lo anterior permite cuestionarnos los efectos específicos del estrés en presencia de fenotipos conductuales particulares, no sólo a corto sino a largo plazo.

En ese sentido, parece ser que la cepa WKY, aunque por mucho tiempo se han considerado como el control por excelencia de la cepa SHR, las características que prevalecen son la baja actividad motora que se ha relacionado con conductas tipo depresivas. Por otra parte, la cepa SHR parece presentar conductas que podrían considerarse como impulsivas y/o ansiosas, que podrían estar relacionadas con una falta de inhibición de la respuesta. Por lo tanto, eso hace cuestionable su uso como control de la cepa SHR en estudios conductuales particularmente. Sobre todo, si no se considera el uso de varios controles al comparar el desempeño de las cepas SHR o WKY (Scholl, Renner, Forster & Tejani-Butt, 2010).

Tomando en cuenta todos esos antecedentes las diferencias entre las cepas utilizadas como modelos animales, más que considerarse como obstáculos o datos de comparación, podrían utilizarse como una aproximación de las variaciones naturales de la población que nos permitiría examinar los mecanismos que contribuyen a las diferencias individuales en las funciones conductuales y cognitivas en la población humana (Clements & Wainwright, 2007; Robertson, Clements & Wainwright, 2008).

## 11. REFERENCIAS

- Adamec, R., Toth, M., Haller, J., Halasz, J. & Blundell, J. (2012) Activation patterns of cells in selected brain stem nuclei of more and less stress responsive rats in two animal models of PTSD – Predator exposure and submersion stress. *Neuropharmacology* 62: 725-736.
- Armario, A., Gavaldà, A. & Martí, J. (1995) Comparison of the behavioral and endocrine response to forced swimming stress in five inbred strains of rats. *Psychoneuroendocrinology* 20(8): 879-890.
- Asociación Americana de Psiquiatría. (2013) *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (5ª ed.). Washington, DC: Autor.
- Aupperle, R.L., Melrose, A.J., Stein, M.B. & Paulus, M.P. (2012) Executive function and PTSD: Disengaging for trauma. *Neuropharmacology* 62: 686-694.
- Bekris, S., Antoniou, K., Daskas, S. & Papadopoulou-Daifoti, Z. (2005) Behavioural and neurochemical effects induced by chronic mild stress applied to two different rat strains. *Behavioural Brain Research* 161: 45-59.
- Benjet, C., Borges-Guimaraes, G., Medina-Mora, M.E., Méndez, E., Feliz, C., Rojas, E. & Cruz, C. (2009) Diferencias de sexo en la prevalencia y severidad de trastornos psiquiátricos en adolescentes de la Ciudad de México. *Salud Mental* 32(2): 155-163.
- Berardi, A., Trezza, V., Palmery, M., Trabace, L., Cuomo, V. & Campolongo, P. (2014) An updated animal model capturing both the cognitive and emotional features of post-traumatic stress disorder (PTSD). *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 8: 1-12.
- Braw, Y., Malkesman, O., Dagan, M., Bercovich, A., Lavi-Avnon, Y., Schroeder, M., Overstreet, D.H. & Weller, A. (2006a) Anxiety-like behaviors in pre-pubertal rats of the Flinders Sensitive Line (FSL) and Wistar-Kyoto (WKY) animal models of depression. *Behavioural Brain Research* 167: 261-269.
- Carrasco, G.A. & Van de Kar, L.D. (2003) Neuroendocrine pharmacology of stress. *European Journal of Pharmacology* 463: 235-272.

- Carvajal, C. (2002) Trastorno por estrés postraumático: aspectos clínicos. *Revista chilena de neuro-psiquiatría* 40(2): 20-34. Revisado el 9 de abril de 2016 en <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272002000600003>
- Cerqueira, J.J., Taipa, R., Uylings, H.B.M., Almeida, O.F.X. & Sousa, N. (2007) Specific configuration of dendritic degeneration in pyramidal neurons of the medial prefrontal cortex induced by differing corticosteroid regimens. *Cerebral Cortex* 17: 1998–2006.
- Che, Y., Zhou, Z., Shu, Y., Zhai, C., Zhu, Y., Gong, S., Cui, Y. & Wang, J.F. (2015) Chronic unpredictable stress impairs endogenous antioxidant defense in rat brain. *Neuroscience Letters* 584: 208-213.
- Chrousos, G.P & Gold, P.W. (1992) The Concepts of Stress and Stress System Disorders: Overview of Physical and Behavioral Homeostasis. *The Journal of the American Medical Association* 267(9): 1244-1252.
- Clements, K.M. & Wainwright, P.E. (2006) Spontaneously hypertensive, Wistar-Kyoto and Sprague Dawley rats differ in performance on a win-shift task in the water radial arm maze. *Behavioural Brain Research* 167: 295-304.
- Clements, K.M. & Wainwright, P.E. (2007) Spontaneously hypertensive, Wistar-Kyoto and Sprague Dawley rats differ in performance on a win-stay task and a conditioned cue preference task in the water radial arm maze. *Behavioural Brain Research* 183: 169-177.
- Clements, K.M. & Wainwright, P.E. (2010) Swim stress increase hippocampal *Zif268* expression in the spontaneously hypertensive rat. *Brain Research Bulletin* 82: 259-263.
- Cohen, H., Kozlovsky, N., Alona, C., Matar, M.A. & Joseph, Z. (2011) Animal model for PTSD: from clinical concept to translational research. *Neuropharmacology* 62(2): 715–24.
- Córdoba, A.C., Galindo, P.Z., Hernández, M.C., Platas, E.C.V. & Verdusco, W.F. (2011) *Diagnóstico y Manejo del Estrés Postraumático*. Secretaría de Salud: México.

Revisado el 17 de noviembre de 2015 de

[http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/515\\_GPC\\_Estres\\_postraumatico/GER\\_EstresPostraumatico.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/515_GPC_Estres_postraumatico/GER_EstresPostraumatico.pdf)

- Courvosier, H., Moisan, M.P., Sarrieau, A., Hendley, E.D. & Mormède, P. (1996) Behavioral and neuroendocrine reactivity to stress in the WKHA / WKY inbred rat strains: a multifactorial and genetic analysis. *Brain Research* 743: 77-85.
- Cruz, F.C., Marin, M.T., Leão, R.M. & Planeta, C.S. (2012) Behavioral and neuroendocrine effects of the exposure to chronic restraint or variable stress in early adolescent rats. *International Journal of Developmental Neuroscience* 30: 19-23.
- Daskalakis, N.P., Yehuda, R. & Diamond, D. (2013) Animal models in translational studies of PTSD. *Psychoneuroendocrinology* 38(9): 1895–911.
- De La Garza, R. & Mahoney, J.J. (2004) A distinct neurochemical profile in WKY rats at baseline and in response to acute stress: implications for animal models of anxiety and depression. *Brain Research* 1021: 209-218.
- Doczy, E.J., Seroogy, K., Harrison, C.R. & Herman, J.P. (2009) Hypothalamo-Pituitary-Adrenocortical Axis, Glucocorticoids, and Neurologic Disease. *Immunol Allergy Clin N Am* 29: 265-284.
- Drolet, G., Proulx, K., Pearson, D., Rochford, J. & Deschepper, C.F. (2002) Comparisons of Behavioral and Neurochemical Characteristics between WKY, WKHA, and Wistar Rat Strains. *Neuropsychopharmacology* 27: 400-409.
- Duval, F., González, F. & Rabia, H. (2010) Neurobiología del estrés. *Revista chilena de neuro-psiquiatría* 48(4): 307-318.
- Echeburúa, E., Corral, P. & Amor, P.J. (1998) Perfiles diferenciales del Trastorno de Estrés Postraumático en distintos tipos de víctimas. *Análisis y Modificación de Conducta* 24(96): 527-555.
- Filho, C.B., Jesse, C.R., Donato, F., Giacomeli, R., del Fabbro, L., da Silva Antunes, M., de Gomes, M.G., Goes, A.T.R., Boeira, S.P, Prigol, M. & Souza, L.C. (2015) Chronic unpredictable mild stress decreases BDNF and NGF levels and Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase

activity in the hippocampus and prefrontal cortex of mice: antidepressant effect of chrysin. *Neuroscience* 289: 367-380.

Fink, G. (2009) Stress: Definition and History. En Fink, G. (Ed.) *Stress Science: Neuroendocrinology* (pp.3-9) San Diego, California: El Sevier.

Flak, J.N., Jankord, R., Solomon, M.B., Krause, E.G. & Herman, J.P. (2011) Opposing effects of chronic stress and weight restriction on cardiovascular, neuroendocrine and metabolic function. *Physiology & Behavior* 104: 228-234.

Gattu, M., Pauly, J.R., Boss, K.L, Summers, J.B. & Buccafusco, J.J. (1997) Cognitive impairment in spontaneously hypertensive rats: role of central nicotinic receptors. I. *Brain Research* 771: 89-103.

Gattu, M., Terry, A.V., Pauly, J.R, Buccafusco, J.J. (1997) Cognitive impairment in spontaneously hypertensive rats: role of central nicotinic receptors. Part II. *Brain Research* 771:104-114.

Grauer, E. & Kapon, Y. (1993) Wistar-Kyoto rats in the Morris water maze: impaired working memory and hyper-reactivity to stress. *Behavioural Brain Research* 59: 147-151.

Hendley, E.D., Wessel, D.J., Atwater, D.G., Gellis, J. Whitehorn, D. & Low, W.C. (1985) Age, sex and strain differences in activity and habituation in SHR and WKY rats. *Physiology & Behavior* 34: 379-383.

Hinojosa, F.R., Spricigo, L., Izídio, G.S., Brüske, G.R., Lopes, D.M. & Ramos, A. (2006) Evaluation of two genetic animal models in behavioral test of anxiety and depression. *Behavioural Brain Research* 168: 127-136.

Holmes, A. & Singewald, N. (2012) Individual differences in recovery from traumatic fear. *Trends in neurosciences* 36(1): 23–31.

Hsieh, Y.L. & Yang, C.C. (2008) Age-series characteristics of locomotor activities in spontaneously hypertensive rats: A comparison with the Wistar-Kyoto strain. *Physiology & Behavior* 93: 777-782.

- Joëls, M. & Baram, T.Z. (2009) The neuro-symphony of stress. *Nature Reviews Neuroscience* 10(6): 304-314.
- Larsen, M.H., Mikkelsen, J.D., Hay-Schmidt, A. & Sandi, C. (2010) Regulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the chronic unpredictable stress rat model and the effects of chronic antidepressant treatment. *Journal of Psychiatric Research* 44: 808-816.
- Lee, B., Shim, I., Lee, H.J., Yang, Y. & Hahm, D.H. (2009) Effects of acupuncture on chronic corticosterone-induced depression-like behavior and expression of neuropeptide Y in the rats. *Neuroscience Letters* 453:151–156.
- Li, L.F., Yang, J., Ma, S.P. & Qu, R. (2013) Magnolol treatment reversed the glial pathology in an unpredictable chronic mild stress-induced rat model of depression. *European Journal of Pharmacology* 711: 42-49.
- Li, Q., Lu, G., Antonio, G.E., Mak, Y.T., Rudd, J.A., Fan, M. & Tew, D.T. (2007) The usefulness of spontaneously hypertensive rat model attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) may be explained by the differential expression of dopamine-related genes in the brain. *Neurochemistry International* 50: 848-857.
- Lopes, D.A., Lemes, J.A., Melo-Thomas, L., Schor, H., de Andrade, J.S., Machado, C.M., Horta-Júnior, J.A.C., Céspedes, I.C. & Viana, M.B. (2016) Unpredictable chronic mild stress exerts anxiogenic-like effects and activates neurons in the dorsal and caudal region and in the lateral wings of the dorsal raphe nucleus. *Behavioural Brain Research* 297: 180-186.
- Mackenzie, L., Nalivaiko, E., Beig, M.I., Day, T.A. & Walker, F.R. (2010) Ability of Predator Odour Exposure to elicit conditioned versus sensitised Post Traumatic Stress Disorder-Like Behaviours, and forebrain  $\Delta$ FosB expression, in rats. *Neuroscience* 169: 733–742.
- Malkesman, O., Maayan, R., Weizman, A. & Weller, A. (2006) Aggressive behavior and HPA axis hormones after social isolation in adult rats of two different genetic animal models for depression. *Behavioural Brain Research* 175: 408-414.



- Martí, J. & Armario, A. (1996) Forced Swimming behavior is not related to the corticosterone levels achieved in the test: a study with four inbred rat strains. *Physiology and Behavior* 39(2): 369-373.
- McCarty, R., Kvetnansky, R., Lake, C.R., Thoa, N.B. & Kopin, I.J. (1978) Sympatho-Adrenal activity of SHR and WKY rats during recovery from forced immobilization. *Physiology & Behavior* 21: 951-955.
- McEwen, B.S. (2009) Stress: Homeostasis, Rheostasis, Allostasis and Allostatic Load. En Fink, G. (Ed.) *Stress Science: Neuroendocrinology* (pp.10-14) San Diego, California: El Sevier.
- Medina-Mora, M.E., Borges-Guimaraes, G., Lara, C., Ramos-Lira, L., Zambrano, J.A. & Fleiz-Bautista, C. (2005) Prevalencia de sucesos violentos y de trastorno por estrés postraumático en la población mexicana. *Salud Pública de México* 47(1): 8-22.
- Morales-Medina, J.C., Dominguez-Lopez, S., Gobbic, G., Beck-Sickinger, A.G. & Quirion, R. (2012) The selective neuropeptide Y Y5 agonist [cPP1-7, NPY19-23, Ala31, Aib32, Gln34]hPP differently modulates emotional processes and body weight in the rat. *Behavioural Brain Research* 233: 298-304.
- Mucio-Ramírez, J.S. (2007) La neuroquímica del estrés y el papel de los péptidos opiodes. *Revista de Educación Bioquímica* 26(4): 121-128.
- Novick, A., Yaroslavsky, I. & Tejani-Butt, S. (2008) Strain differences in the expression of dopamine D1 receptors in Wistar-Kyoto (WKY) and Wistar rats. *Life Sciences* 83:74-78.
- Okamoto, K. & Aoki, K. (1963) Development of a strain of Spontaneously Hypertensive Rats. *Japanese Circulation Journal* 27: 282-293.
- O'Mahony, C.M., Clarke, G., Gibney, S., Dinan, T.G. & Cryan, J.F. (2011) Strain differences in the neurochemical response to chronic restraint stress in the rat: relevance to depression. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 97: 690-699.

- Organización Mundial de la Salud (2015) *Clasificación internacional de enfermedades: Descripciones clínicas y guías de diagnóstico* (10ª ed.). Geneva: Autor. Revisado el 15 de junio de 2016 en <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en>
- Pardon, M.C., Gould, G.G., Garcia, A., Phillips, L., Cook, M.C., Miller, S.A., Mason, P.A. & Morilak, D.A. (2002) Stress reactivity of the brain noradrenergic system in three rat strains differing in their neuroendocrine and behavioral responses to stress: implications for susceptibility to stress-related neuropsychiatric disorders. *Neuroscience* 115(1): 229-242.
- Paré, W.P. (1992) The performance of WKY rats on three test of emotional behavior. *Physiology & Behavior* 51: 1051-1056.
- Paré, W.P. & Kluczynski, J. (1997) Differences in the stress response of Wistar-Kyoto (WKY) rats from different vendors. *Physiology & Behavior* 63(3): 643-648.
- Paris, J. (202) Predisposiciones, Rasgos de Personalidad y Trastorno por Estrés Postraumático. *Revista de Toxicomanías* 31: 21-32.
- Pastor-Ciurana, J., Rabasa, C., Ortega-Sánchez, J.A., Sanchís-Ollè, M., Gabriel-Salazar, M., Ginesta, M., Belda, X., Daviu, N., Nadal, R. & Armario, A. (2014) Prior exposure to repeated immobilization or chronic unpredictable stress protects from some negative sequels of an acute immobilization. *Behavioural Brain Research* 265: 155-162.
- Ramos, A., Kangerski, A.L., Basso, P.F., da Silva Santos, J.E., Assreuy, J., Vendruscolo, L.F. & Takahashi, R.N. (2002) Evaluation of Lewis and SHR rat strains as a genetic model for the study of anxiety and pain. *Behavioural Brain Research* 129: 113-123.
- Rittenhouse, P.A., López-Rubalcava, C., Stanwood, G.D. & Lucki, I. (2002) Amplified behavioral and endocrine responses to forced swim stress in the Wistar-Kyoto rat. *Psychoneuroendocrinology* 27: 303-318.
- Rivera, C.C., Hernández R.G & Marin, H.S. (2013) Manejo reproductivo de las colonias de Rata Espontáneamente Hipertensa (SHR) y su control Normotenso Wistar Kyoto (WKY) en el bioterio del Instituto de Fisiología Celular de la Universidad Nacional Autónoma de México. *Revista Electrónica de Veterinaria* 14(11B): 1-22. Revisado

el 18 de abril de 2016 en

<http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n111113B/111302B.pdf>

Robertson, B.A., Clements, K.M. & Wainwright, P.E. (2008) The working memory capabilities of the spontaneously hypertensive rat. *Physiology & Behavior* 94: 481-486.

Rosemberg-García I.J., Torres-Carrillo P., Ruíz-García A., Paz-Trejo D. & Sánchez-Castillo H., (2013). Contextual memory in rats exposed to chronic stress. Program No. 98.15/Jjj34. Neuroscience 2013 Abstracts. San Diego Ca: Society for Neuroscience, 2013. Online.

Ruíz-García A., Torres-Carrillo P., Rosemberg-García I.J., Paz-Trejo D. & Sánchez-Castillo H. (2013). Conditioning taste aversion after a chronic stress exposure in rats. Program No. 582.10/LLL60. Neuroscience 2013 Abstracts. San Diego Ca: Society for Neuroscience, 2013. Online.

Runnels, P.; New, A.S. & Charney, D.S. (2009) Posttraumatic Stress Disorder: Neurobiology. *Encyclopedia of Neuroscience*: 847-8852.

Sah, R., Ekhtator, N.N., Strawn, J.R., Sallee, F.R., Baker, D.G. & Horn, P.S. (2009) Low cerebrospinal fluid neuropeptide Y concentrations in Posttraumatic Stress Disorder. *Biological Psychiatry* 66: 705-707.

Sánchez-Castillo, H., Paz-Trejo, D.B., Vazqu ez, R.M.; Zarate-Gonz alez, P. & Migliaro, M. (2014) Neurobiology of Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) and its Frontostriatal Implications: a short review. *Actualidades en Psicología*, 28(117): 13-20.

Sánchez-Castillo H., Torres-Carrillo P., Rojas-Lita, B., Mendoza-Rosales, C.E., Migliaro, M., Paz-Trejo D., Solís, V.M. & Hong, E. (2015). Long-term effects caused by the exposure to unpredictable chronic stress. Program No. 812.08/X41. Neuroscience 2015 Abstracts. Chicago, Illinois: Society for Neuroscience, 2015. Online.

Scholl, J.L., Renner, K.J., Forster, G.L. & Tejani-Butt, S. (2010) Central monoamine levels differ between rat strains used in studies of depressive behavior. *Brain Research* 1355: 41-51.

- Selye, H. (1976) Stress in health and disease. Butterworth: Woburn.
- Siegmund, A. & Wotjak, C. (2006) Toward an Animal Model of Posttraumatic Stress Disorder. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1071(1): 324–334.
- Tocher, C.B. (1993) The Wistar rat as a tight choice: establishing mammalian standards and the ideal of a standardized mammal. *Journal of the History of Biology* 26(2): 329-349.
- Ursano, R.J., Bell, C., Eth, S., Friedman, M., Norwood, A., Pfefferbaum, B., Pynoos, R.S., Zatzick, D.F. & Benedek, D.M. (2004) Practice guideline for the treatment of patients with Acute Stress Disorder and Posttraumatic Stress Disorder. American Psychiatric Association (APA): U.S.A. Revisado el 13 de noviembre de 2015 en [http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice\\_guidelines/guidelines/acutestressdisorderpts](http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/acutestressdisorderpts)
- Will, C.C., Aird, F. & Redei, E.E. (2003) Selectively bred Wistar-Kyoto rats: an animal model of depression and hyper-responsiveness to antidepressants. *Molecular Psychiatry* 8: 925-932.
- Xing, H., Zhang, K., Zhang, R., Shi, H., Bi, K. & Chen, X. (2015) Antidepressant-like effect of the water extract of the fixed combination of *Gardenia jasminoides*, *Citrus aurantium* and *Magnolia officinalis* in a rat model of chronic unpredictable mild stress. *Phytomedicine* 22:1178-1185.
- Yehuda, R. (2002) Post-traumatic Stress Disorder. *The New England Journal of Medicine* 346(2): 108-114.
- Yehuda, R. (2014) Posttraumatic Stress Disorder: Overview. Reference Module in Biomedical Sciences, from *Encyclopedia of Neuroscience*: 853-858.
- Zafar, H.M., Paré, W.P. & Tejani-Butt, S.M. (1997) Effect of acute or repeated stress on Behavior and brain norepinephrine system in Wistar-Kyoto (WKY) rats. *Brain Research Bulletin* 44(3): 289-295.