



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

**“Efecto del estrés temprano por separación
materna sobre la conducta tipo impulsiva en
ratas”**

Tesis que para obtener el grado de Licenciado en
Psicología presenta:

Alfonso Fajardo Valdez

Director: Dr. Oscar Prospéro García

Revisora: Dra. Alejandra Evelyn Ruiz Contreras

Sinodales:

Dra. Silvia Morales Chainé

Dr. Rodrigo Pedroza Llinás

Dra. Laura Elisa Ramos Languren



Cd Universitaria. Cd.Mx., 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Reconocimiento

Se agradece calurosamente a la UNAM por los donativos, apoyos y becas otorgados al **proyecto DGPA-PAPIIT IN218316** que han permitido la realización de este trabajo de investigación.

Agradecimientos

Extiendo mis agradecimientos a la Facultad de Psicología, a la Facultad de Medicina y a al Laboratorio de Canabinoides por ser los lugares que han contribuido a mi formación en los últimos años.

Al jurado de esta tesis, por corregirla y aportar su opinión y sus sugerencias para mejorarla.

A todos los profesores que durante la carrera me han alentado a pensar de manera diferente y a tener una visión más profunda de la psicología y las neurociencias.

A los doctores y tutores del laboratorio Oscar, Alejandra y Mónica, así como a todos los compañeros del laboratorio por su ardua labor de discusión científica y de formación académica.

A todo el personal del laboratorio y de la facultad de medicina, a la gente encargada del mantenimiento de los equipos del laboratorio, y a los encargados del cuidado de los animales en los bioterios por facilitar mi labor con tesista y aprendiz de investigador.

Por último, me gustaría agradecer a *Pyrex* por la excelente calidad de sus prensas francesas, y también a todas las personas involucradas en la industria de producción y comercialización del café mexicano. Sin ellos no sé si habría podido completar esta tesis, o al menos lo habría hecho con una calidad inferior a la deseada.

Dedicatorias

A mis padres y a toda mi familia nuclear por su apoyo, comprensión y afecto.

A mi familia extendida. Mis tías, tíos, abuelos y primos.

A mis amigos del INAM, Martín, Trix e Irving con quienes he compartido innumerables machotardes.

A mis amigos los Vengadores, Paola y Miguel: Simplemente el grupo más divertido de amigos que alguna vez haya tenido.

Al Clan de los Simios, por todas esas discusiones científicas y filosóficas, y por compartir su conocimiento, experiencia y trabajo conmigo.

A todos mis otros amigos favoritos de la Facultad de Psicología por hacer muy divertida la licenciatura.

A Lya Katarina, entrañable amiga, cuya tesis me inspiró enormemente para esforzarme más en la mía.

A Josué, Vicente y Jonathan, los estudiantes más apasionados por la ciencia que conozco, por compartirme artículos interesantes, y darme mucha identidad de grupo, buenos momentos y apoyo.

A Gabi, por estar siempre en mis peores momentos (creo que me das mala suerte) y por siempre intentar entenderme.

A Talía por brindarme su amistad y por alentarme a escribir y terminar esta tesis en los momentos más oscuros.

A cualquier estudiante que por asomo se le ocurra revisar un día esta tesis. Si he de darles un consejo sería este: *“¡No se enrollen demasiado con la tesis de licenciatura como yo he hecho! Mejor hagan posgrados”*

“Trabajo dedicado especialmente a todas las ratas Wistar y unas cuantas Long Evans que me ayudaron en estos años a introducirme en las actividades científicas y del laboratorio. Debemos a ellas y a los modelos animales casi todo lo poco que entendemos sobre el cerebro y día con día son las protagonistas en la generación del conocimiento proveniente de la investigación básica.”

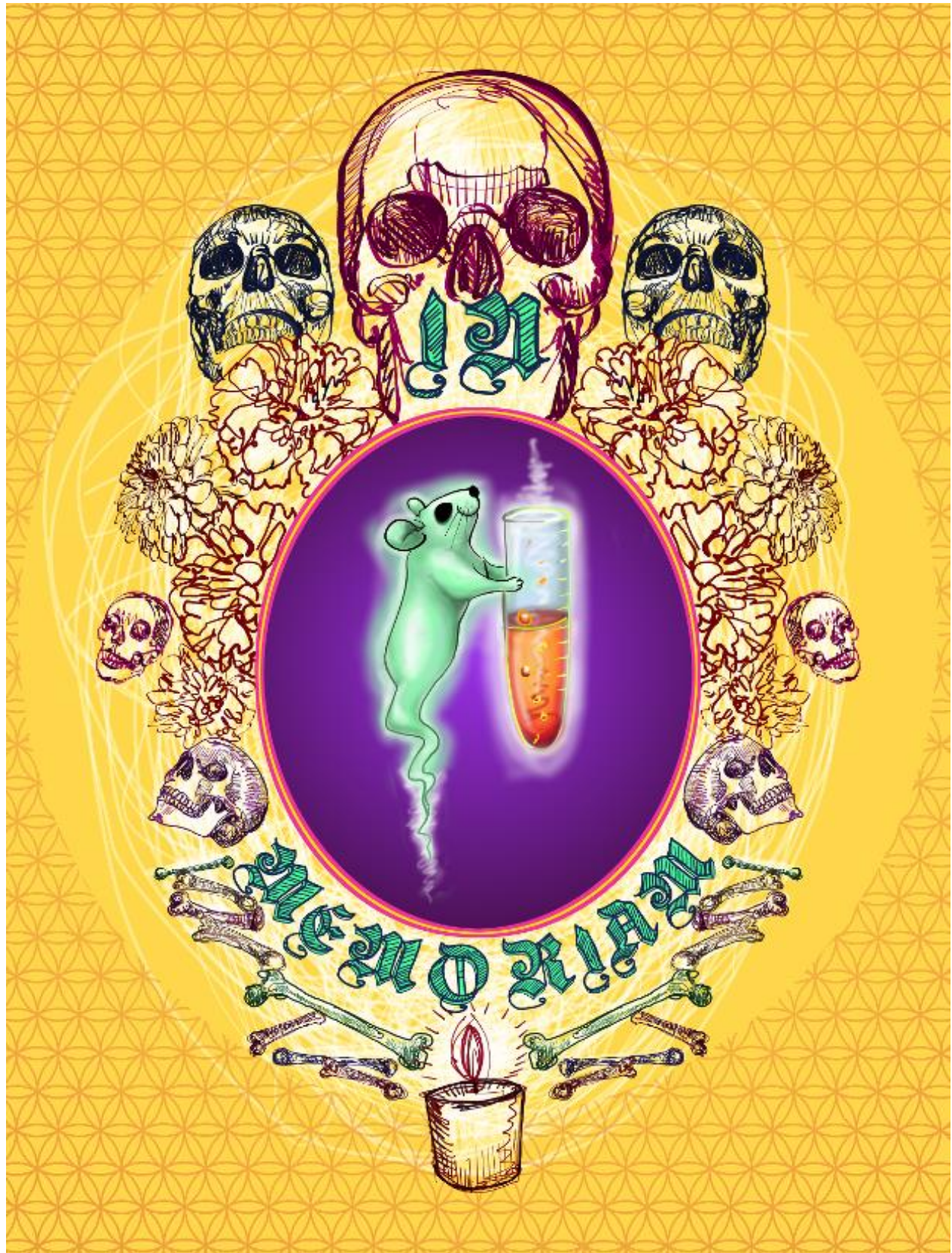


Ilustración realizada por Marcia X. Fajardo

Índice

Listado de abreviaturas.....	8
Resumen:	9
Capítulo 1: Estrés, estrés temprano y separación materna.....	10
¿Qué es el estrés?	10
Breve historia sobre el estudio del estrés	12
Fisiología Básica del estrés	16
El estrés temprano	18
Estrés temprano por separación materna en roedores	20
Separación materna y trastornos psiquiátricos	22
Separación materna y depresión.....	23
Separación materna y consumo de sustancias	24
Capítulo 2 sobre la impulsividad	28
Impulsividad: ¿Qué es?	28
Tareas empleadas para la medición de impulsividad en humanos y animales	32
Tareas de inhibición de respuesta.....	35
Mediciones de impulsividad cognitiva.....	36
Tareas empleadas para medición en roedores	37
Paradigma de 5-CSRTT	37
Tareas empleadas para medición en roedores	38
Paradigma de 5-CSRTT	38
Neurobiología básica de la impulsividad	40
El papel del estriado y otras estructuras en la impulsividad.....	44
Neuroquímica básica de la impulsividad.....	47
La relación entre la impulsividad y el consumo de sustancias.	50
Capítulo 3: Metodo experimental	56
Planteamiento del problema	56
Pregunta de investigación.....	57
Objetivo.....	57
Hipótesis.....	57
Diseño Experimental.	57
Materiales y Métodos	57
Procedimiento de estrés por separación materna.....	58

Paradigma de 5-CSRTT	59
Esquema de la tarea	59
Habitación inicial	61
Habitación al aparato	62
Fases de entrenamiento	63
Línea Base (LB)	63
Sesión adicional con Intervalos Entre ensayo variables (IEEV)	64
Análisis Estadístico	65
Capítulo 4: Resultados	67
Respuestas correctas	67
Respuestas incorrectas	68
Omisiones de Respuesta	69
Precisión	69
IEEV - Respuestas correctas	70
IEEV - Respuestas incorrectas	71
IEEV - Omisiones de respuesta	72
IEEV - Precisión	73
IEEV - Respuestas Prematuras	73
Tiempos de respuesta	74
Capítulo 5: Discusión y conclusiones	77
Los resultados obtenidos	77
Coherencia externa del estudio	82
Conclusiones	84
Referencias	85

Listado de abreviaturas

- **5-CSRTT:** 5-choice serial reaction time task
- **ACTH:** hormona adrenocorticotrópica
- **AFR:** *animal facility reared*
- **AMG:** amígdala
- **AMS:** área motora suplementaria
- **ANOVA:** análisis de la varianza
- **ATV:** área tegmental ventral
- **AVP:** arginina-vasopresina
- **BIS-11:** escala Barrat de impulsividad, 11^{va} edición
- **CCA:** corteza del cíngulo anterior
- **COF:** corteza orbitofrontal
- **CPF:** corteza prefrontal
- **CPFdl:** corteza prefrontal dorsolateral
- **CPFvm:** corteza prefrontal ventromedial
- **CPFm:** corteza prefrontal medial
- **CRF:** factor liberador de corticotropina
- **DPN:** día posnatal
- **DREEAD:** designer receptor Exclusively Activated by Designer Drugs
- **DSM, DSM – III, – DSM – V:** manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales, 3^{ra} y 5^{ta} eds
- **EV:** estriado ventral
- **GFID:** giro frontal inferior derecho
- **HIP:** hipocampo
- **HPA:** eje hipotálamo-pituitaria-adrenal
- **IEEV:** intervalo entre ensayos variable
- **IIE:** intervalo entre ensayos
- **IL:** región infralímbica
- **LB:** línea base
- **LC:** locus coeruleus
- **LH:** limit hold
- **M1:** área motora 1
- **NAC:** núcleo accumbens
- **NPV:** núcleo paraventricular
- **NS:** no separadas
- **NST:** núcleo subtalámico
- **PLd:** prelímbica dorsal
- **PLv:** prelímbica ventral
- **POMC:** proopiomelanocortina
- **SM:** separación materna
- **Sn:** sustancia nigra
- **SNpc:** sustancia nigra *pars compacta*
- **TDAH:** trastorno por déficit de atención e hiperactividad
- **TEPT:** trastorno de estrés postraumático
- **Tm:** tálamo

Resumen:

El estrés temprano y los eventos traumáticos infantiles pueden ocasionar secuelas permanentes en la salud de quienes los padecen. Diversos estudios han apuntado a que, en roedores, el estrés por separación materna, altera de manera permanente la respuesta del eje HPA, lo cual se asocia con que estos animales muestran una notable preferencia por el consumo de alcohol y otras drogas de abuso comparado con sujetos controles. Por otra parte, otra de las variables relacionadas al consumo de sustancias es la impulsividad, pero la relación entre separación materna e impulsividad es aún desconocida. Esclarecer esta relación podría ayudar a entender y generar mejores modelos animales de adicciones.

El objetivo de la presente investigación fue evaluar si las ratas sometidas a estrés temprano por separación materna, presentaban durante la etapa adulta patrones de conducta tipo impulsiva exacerbados en comparación con aquellas ratas que no habían sido separadas de su madre. Para ello se empleó el paradigma 5-CSRTT, en el cual ratas separadas ($n = 11$) y ratas no separadas ($n = 10$) aprendieron la tarea. Posteriormente se realizaron tres sesiones de línea base, y finalmente se realizó una sesión adicional con intervalos entre ensayo variables para precipitar un mayor número de respuestas impulsivas.

Los resultados obtenidos no mostraron diferencias entre grupos en la cantidad de respuestas impulsivas a lo largo del paradigma. No obstante, se obtuvieron diferencias entre grupos al evaluar otros indicadores de impulsividad como los tiempos de reacción y la cantidad de respuestas correctas. Los resultados obtenidos sugieren que las ratas separadas podrían comportarse de manera más impulsiva. No obstante, aún es necesario explorar la existencia de esta relación usando otros métodos para evaluar impulsividad y otras consideraciones metodológicas.

Capítulo 1

“Estrés, estrés temprano y separación materna”

Una psicóloga trataba de enseñar a una audiencia acerca del afrontamiento al estrés. En cierto momento de la presentación sacó un vaso y lo llenó con cierta cantidad de agua. La mayoría de las personas que se encontraban escuchando la plática, naturalmente pensaron que acto seguido, se preguntaría a alguien del público si el vaso le parecía “medio vacío” o “medio lleno”. Sin embargo, esto no ocurrió así. Tras levantar el vaso con una mano lanzó la pregunta a los asistentes: ¿Cuánto pesa este vaso con agua? Segundos después se escucharon en la audiencia muchas voces y cada una de ellas sugería y especulaba una magnitud particular. El rango de especulación acerca del peso del vaso era muy variado y hubo quien le calculó unos veinte gramos, quien calculó doscientos cincuenta gramos y hasta quien sugirió medio kilogramo.

Después de unos instantes, la psicóloga prosiguió su discurso más o menos de la siguiente manera: “El peso absoluto del vaso realmente no importa. Todo depende de cuánto tiempo intenten sostenerlo. Si lo sostengo durante un minuto no habrá ningún problema. Si lo sostengo durante una hora, tendré dolor en mi brazo. Si lo sostengo durante un día entero, tendrán que llamar una ambulancia. En cada caso el vaso es el mismo, pero mientras más lo sostengo, más pesado se torna”. Finalmente concluyó: “¡Y esa es la naturaleza del estrés! Si llevamos una carga todo el tiempo, conforme la carga se vuelva más pesada, tarde o temprano, ya no seremos capaces de soportarla. Como con el vaso de agua, deben dejar la carga por un tiempo y descansar antes de llevarla otra vez. Cuando nos sentimos reanimados, podemos lidiar mejor con las demandas de la vida”.



¿Qué es el estrés?

Resulta paradójico que un término tan comúnmente empleado en la vida cotidiana y en las ciencias biológicas y sociales no pueda encontrar una definición acotada y concreta. En términos etimológicos, la palabra estrés proviene de una mezcla del francés normando y el anglo-sajón que dio origen a la palabra "stress". Este término, a su vez deriva del francés medieval *destresse*, el cual a su vez proviene del latín "*strictus*" que significa "comprimido" o "estrechado" (Lehrer, Woolfolk, & Sime, 2007). El empleo del término *estrés* data probablemente desde el siglo XVI,

periodo en el cual se le relacionó con duración, tensión, adversidad o aflicción al someter algún ente a presión o esfuerzos que conllevan un “trabajo excesivo” o (González & Ruiz, 2012; Lehrer et al., 2007)

A partir de sus orígenes el concepto ha evolucionado y se ha diversificado. En las ciencias del comportamiento, por ejemplo, estrés se refiere a la percepción de amenaza, la cual resulta en ansiedad, incomodidad, tensión emocional y dificultad para el cambio (Fink, 2016). En situaciones de grupo, la definición abarca una falta de estructura o pérdida de anclaje de los miembros del grupo, lo cual torna difícil o imposible mantener la cohesión de los miembros y afrontar las demandas (Fink, 2010, 2016). En física e ingeniería, el término se ha empleado desde el siglo XIX para referirse a la aplicación de fuerzas que son capaces de causar deformación o daño en algún material (González & Ruiz, 2012; Kim, Diamond, Haven, & Blvd, 2002; Lehrer et al., 2007).

Existe también, desde el punto de vista neuroendocrinológico una definición que abarca conceptos puramente biológicos en la cual el estrés es cualquier estímulo que active: 1) el eje Hipotálamo-Pituitaria-Adrenal (HPA), disparando la liberación de hormona Adrenocorticotrópica (ACTH) y glucocorticoides suprarrenales y 2) el sistema simpático-adreno-medular con la consecuente liberación de adrenalina y noradrenalina. (Fink, 2016). En el campo de la psicología Lazarus y Folkman (1986) desarrollaron su modelo de estrés centrado en los mecanismos psicosociales y cognitivos como los principales moduladores de la percepción de un estímulo como estresante, así como también de los correspondientes mecanismos de afrontamiento al estrés. Este modelo se basa en la idea que un estímulo puede ser estresante dependiendo de la percepción e interpretación del individuo, y, por lo tanto, el grado de estrés provocado depende de los mecanismos cognitivos del individuo. Por ejemplo, en las sociedades contemporáneas, algunas personas experimentan una gran cantidad de estrés y ansiedad cuando deben hablar ante una gran

audiencia, mientras que otras personas pueden considerarlo lejos de estresante, una actividad relajante y placentera (Kim et al., 2002).

La primera definición formal de estrés fue dada por Hans Hugo Bruno Selye, quien definió el fenómeno como aquellas respuestas no específicas en el cuerpo ante cualquier demanda hecha sobre éste (Fink, 2010; Selye, 1973). En este caso, *respuesta no específica* es toda aquella respuesta que no sea provocada por una característica particular del agente estresor, sino que más bien es una respuesta propia del organismo realizada con el fin de resistir a la perturbación y restablecer el equilibrio previo a ella (Selye, 1973). La definición de Selye ha generado cierto grado de desaprobación entre los expertos, debido a que algunos la consideran demasiado general y que no abarca todos los aspectos importantes del estrés. A pesar de ello y de la heterogeneidad de definiciones en diferentes disciplinas, la mayoría de ellas acepta que el estrés implica la perturbación de un equilibrio u homeostasis y que existen mecanismos propios del organismo que buscan reestablecer dicho equilibrio (Miller & O'Callaghan, 2002; Sandi & Haller, 2015).

Para fines prácticos de este escrito he optado por referirme al estrés desde un punto de vista que incluye tanto aspectos biológicos como aspectos de la conducta. Desde esta perspectiva, el estrés es la activación coordinada de respuestas neurofisiológicas en la periferia y el cerebro - es decir el sistema nervioso simpático y el eje HPA- para restaurar la homeostasis perturbada por las demandas ambientales o estresores, y dicha activación coordinada sirve de preparación al organismo para la lucha o huida ante una o varias amenazas (Carlson, 2014; Sandi & Haller, 2015 ;Torres & Baillés, 2014).

Breve historia sobre el estudio del estrés

El auge en el estudio del estrés se desató después de las guerras mundiales, especialmente después de la segunda. En esas épocas, se había observado que los soldados de la primera guerra

mundial padecían una serie síntomas que en su momento fueron llamados neurosis de guerra o fatiga de batalla. Fue hasta después de la segunda guerra mundial cuando empezó a reconocerse que estas secuelas podrían tener un trasfondo psicológico y emocional. Debido a los tiempos de guerra, la investigación en el campo de estrés debía de proveer respuesta a dos preguntas importantes: ¿Cómo deberían ser seleccionados los hombres para el combate de forma que se garantizara su resistencia al inevitable estrés de la batalla? y ¿Cómo podían ser entrenados los soldados para afrontar más efectivamente el estrés y sus efectos deletéreos? (Lazarus, 2006).

En 1939 El fisiólogo Walter Cannon a pesar de que muy infrecuentemente usó el término *estrés*, originó el concepto biomédico moderno de estrés, el cual involucra una perturbación en un equilibrio hemostático debido a amenazas externas que provocan la movilización de los recursos del organismo para contender con la amenaza (Lehrer et al., 2007).

A principios del siglo XX, Selye, considerado el padre del estrés, llevó a cabo los primeros estudios científicos de este fenómeno. Observó a nivel clínico que varios de los pacientes a su cargo, a pesar de que tenían diferentes enfermedades, presentaban diversos signos y síntomas en común. Sin importar la enfermedad que padeciera cada paciente, Selye notó que la mayoría presentaban pérdida de apetito y de fuerza muscular, pérdida de su ambición de lograr algo, disminución en el peso corporal y cambios en la expresión facial que delataba la presencia de enfermedad (Selye, 1973).

Años más tarde, Selye se encontraba haciendo experimentos con animales en el departamento de bioquímica de la universidad de McGill con el propósito descubrir una nueva hormona. Inyectó para ello diferentes extractos de ovarios de ganado a ratas y observó si sus órganos mostraban cambios impredecibles que no pudiesen ser atribuidos a hormonas ya conocidas. Para sorpresa de Selye, la mayoría de los extractos impuros produjeron exactamente los

mismos efectos en los órganos de las ratas: Aumento en el tamaño en las glándulas suprarrenales, encogimiento del bazo, del timo, y los ganglios linfáticos, y aparición de úlceras en la mucosa gástrica (figura.1.1). La conclusión del estudio fue que sin importar la naturaleza de los agentes nocivos que se hubiesen inyectado, siempre se producían una serie de efectos comunes en algunos de los órganos de la rata. A partir de ello, se concibió la idea de que los efectos observados en los órganos internos eran provocados por el propio organismo en un intento por restablecer su estado previo a la perturbación. Poco después Selye formuló la hipótesis del síndrome de adaptación general (GAS), hipótesis precursora de la teoría moderna del estrés. El modelo o hipótesis de GAS consta de tres etapas o fases: a) fase de reacción de alarma en la cual el organismo inicia mecanismos para luchar contra la amenaza, b) fase de resistencia en la cual el organismo busca reestablecer el equilibrio previo a la perturbación, y c) fase de agotamiento en la que se entra si el estrés se prolonga por demasiado tiempo, y en ella se manifiestan inevitablemente síntomas de enfermedad que pueden conducir a la muerte del organismo (Pilnik, 2010; Selye, 1973).

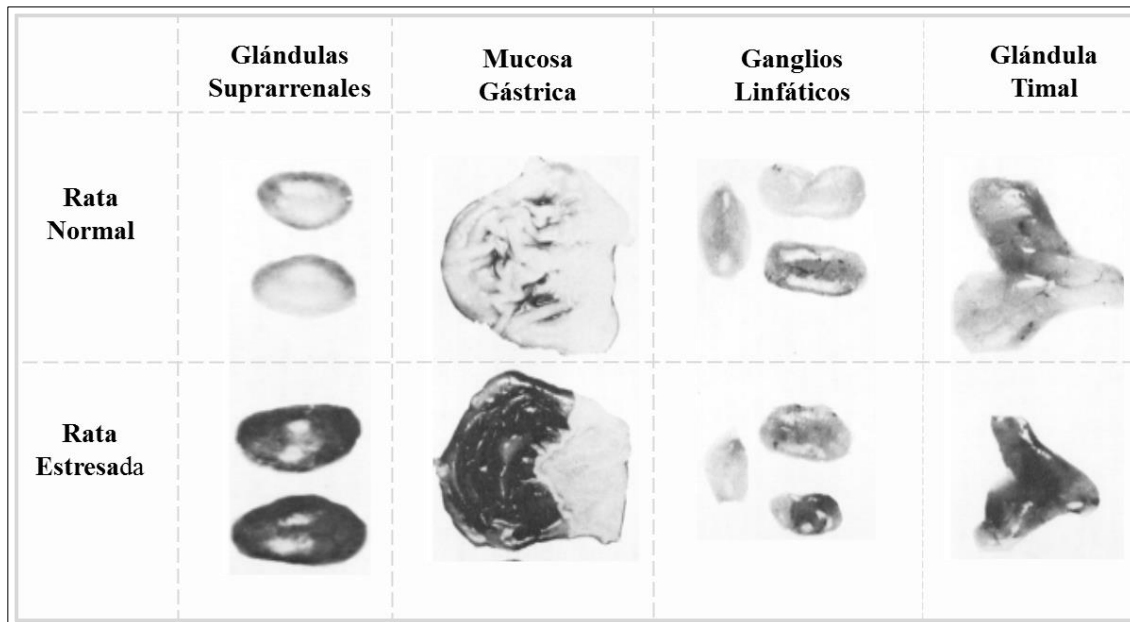


Figura 1.1 Efectos de la inyección de los extractos de ovario de ganado en ratas sobre los órganos. En comparación con aquellas ratas que no recibieron la inyección puede apreciarse oscurecimiento de los órganos, aumento de tamaño en las glándulas suprarrenales, disminución de tamaño del timo, los ganglios linfáticos y aparición de úlceras en la mucosa gástrica. (Tomada y modificada de Selye, 1973)

Aunque subsecuentemente se ha demostrado que la hipótesis de GAS tiene varias imprecisiones, es importante mencionar que esto permitió a Selye reconocer que la homeostasis no resulta suficiente para la adaptación del organismo, por lo que acuñó posteriormente el término "heterostasis", concepto que es considerado el precursor del concepto moderno de alostasis (Fink, 2016). El concepto de alostasis fue incorporado al modelo de estrés por McEwen (1998) y enfatiza las múltiples y complejas funciones de los glucocorticoides y las catecolaminas. El término literalmente significa mantenimiento de la estabilidad a través del cambio. Este es un proceso que apoya a la homeostasis y se diferencia de manera práctica de la siguiente manera: homeostasis son los sistemas esenciales para la vida, mientras que alostasis son aquellos procesos que mantienen a estos sistemas en equilibrio a medida que el ambiente y las etapas de la vida cambian (Ewen & Wingfield, 2003). Esto quiere decir que el organismo es capaz de cambiar de manera dinámica su equilibrio homeostático para adaptarse a las demandas del entorno. Cuando un sistema sobrepasa su capacidad de adaptación, se habla de que existe una carga alostática. La carga alostática es el desgaste que sufre el cuerpo y el cerebro como resultado de la hiperactividad crónica o inactividad de los sistemas fisiológicos involucrados en la adaptación a las demandas ambientales (McEwen, 1998). Este concepto se refiere en términos generales a un malfuncionamiento de los sistemas orgánicos que mantienen el equilibrio, y que, como consecuencia, acarrea síntomas de enfermedad o inadaptabilidad al entorno. Es importante considerar que muchas de los efectos nocivos del estrés se deben a la presencia de carga alostática, más que a la sola propia presencia de estresores en el entorno. Como se enuncia en la ley de Yerkes y Dodson, bajo los niveles óptimos de estrés se pueden desempeñar las funciones de manera óptima. Sin embargo, cuando se exceden estos niveles, naturalmente se presentará un deterioro en estas funciones. Como ejemplo de lo anterior, la teoría ha sugerido que la capacidad de aprendizaje de un individuo con diferentes niveles de estrés es una función con forma de "U" invertida: con bajos niveles de estrés el resultado del aprendizaje

será pobre, con los niveles óptimos de estrés se obtendrá el mejor aprendizaje posible, mientras que con altos niveles de estrés el aprendizaje se verá deteriorado (Salehi et al., 2010).

Fisiología Básica del estrés

La respuesta básica de estrés involucra una serie de reacciones endócrinas y fisiológicas llevadas a cabo mediante la coordinación entre el sistema nervioso simpático-adrenomedular y el sistema nervioso central - Hipotálamo, glándula Pituitaria o Hipófisis, y la corteza suprarrenal (eje HPA) - que tienen como objetivo restaurar la estabilidad dentro del cuerpo y también promover la actividad del organismo para sobreponerse ante una amenaza. Un aspecto crítico de estos sistemas es la movilización de recursos energéticos para su uso inmediato, al tiempo que se inhiben otras funciones del organismo que no resultan indispensables en ese momento para la supervivencia. Por consiguiente, se produce una elevación de la tasa cardíaca, la presión sanguínea y los niveles de glucosa en la sangre, mientras que procesos como los digestivos o reproductivos se restringen. Una respuesta característica del estrés, es una fuerte activación del sistema inmune de manera inmediata para promover la defensa, lo que puede conllevar cierto daño o depresión inmune posteriormente. Además de estas reacciones, también ocurren cambios conductuales como el incremento en los estados atencionales y de vigilancia para que el organismo pueda apreciar mejor las amenazas en el ambiente. La respuesta de lucha-huida, es caracterizada por su iniciación a través de los componentes simpático-adrenomedulares, que sirven como primera respuesta para preparar al cuerpo para la movilización de recursos energéticos requerida. Después de la experimentación de una situación estresante o amenazante, el sistema nervioso simpático se activa y se promueve una respuesta de liberación de catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) al torrente sanguíneo.

La acción de estas catecolaminas tiene como resultado una serie de cascadas fisiológicas que llevan a efectos como aumento de la frecuencia respiratoria y de la tasa cardíaca, inicio del proceso de

conversión de glucógeno en glucosa, vasoconstricción en las extremidades, etcétera. La coordinación de los procesos endócrinos posteriores involucra la participación del sistema nervioso; Por ello, cuando una amenaza es percibida la información es procesada y relevada a la población de neuronas parvocelulares del núcleo paraventricular del hipotálamo (NPV). La porción parvocelular del NPV inicia la actividad endócrina a través de la síntesis de dos sustancias principales: el factor liberador de Corticotropina (CRF) y el nonapéptido Arginina Vasopresina (AVP). Los axones de estas neuronas proyectan a la zona externa de la eminencia media del hipotálamo la cual a su vez está conectada con la glándula pituitaria. Al llegar a la pituitaria, la unión de estos péptidos a los receptores a CRF y AVP, estimula la síntesis y secreción de ACTH. Aunque se considera al CRF como el principal factor disparador de la liberación de ACTH, se ha encontrado que AVP participa de manera sinérgica y ayuda a potenciar este efecto (Rivier & Vale, 1983). La ACTH es una hormona que se sintetiza a partir de Proopiomelanocortina (POMC). Una vez que la pituitaria la secreta y llega al torrente circulatorio, la ACTH encuentra receptores en la corteza de las glándulas suprarrenales en donde promueven la secreción de glucocorticoides. Los glucocorticoides, en roedores corticosterona, y en humanos y algunos mamíferos cortisol, ejercen importantes funciones que favorecen la movilización conductual y metabólica. Por ejemplo, al liberarse cortisol al torrente sanguíneo se produce una potente respuesta antiinflamatoria con el fin de favorecer una mayor actividad muscular y del sistema simpático Adrenomedular (Carlson, 2014; Conrad, 2011; Steckler, 2005).

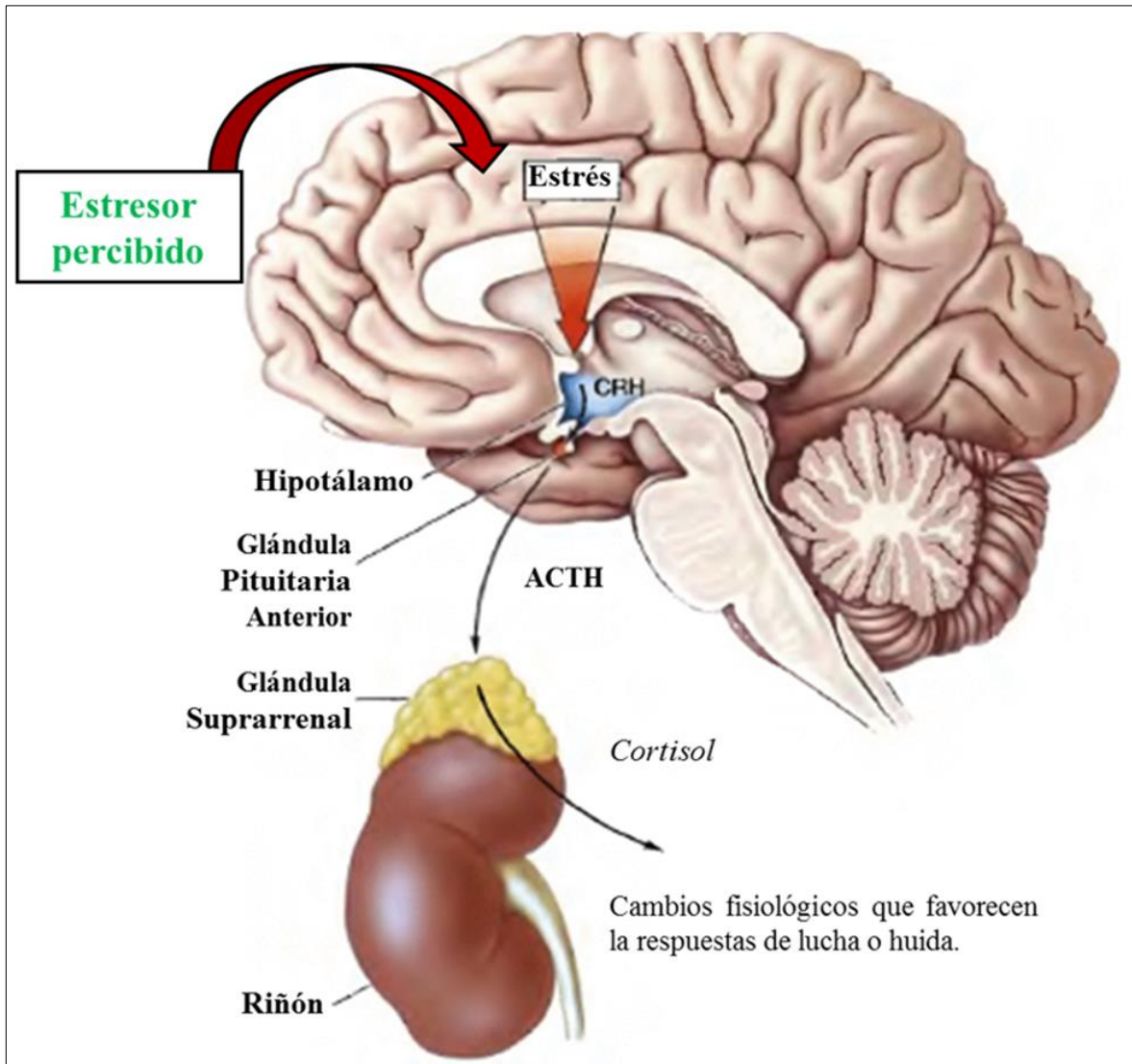


Figura 1.2. Representación gráfica del eje HPA, el cual se encarga de desencadenar la respuesta de estrés ante amenazas particulares. La respuesta de estrés se desencadena ante la percepción de una amenaza, lo cual estimula la síntesis de CRF en el hipotálamo, que a su vez promueve la posterior liberación ACTH de la glándula pituitaria hacia el torrente sanguíneo. La ACTH al llegar a la glándula suprarrenal promueve la síntesis de cortisol. Este esteroide promoverá cambios fisiológicos necesarios para que el organismo huya o luche contra la amenaza (tomada y modificada de Bear et al., 2016)

El estrés temprano

Como he mencionado con anterioridad, la exposición prolongada y excesiva a situaciones estresantes termina por producir cambios, que más allá de promover una respuesta de adaptación del organismo, le provocan enfermedad o conductas que no resultan no adaptativas. El periodo postnatal es una etapa particularmente sensible del desarrollo. En los primeros años de vida del

humano, y en los primeros días posnatales de los roedores, el cerebro se encuentra en pleno desarrollo y ocurren procesos como la mielinización y el refinamiento de las conexiones sinápticas (para una revisión consultar Andersen, 2003). Como consecuencia, los eventos adversos ocurridos durante este periodo, tales como abuso físico emocional o sexual, o ser criado en un ambiente de bajo status socioeconómico, pueden impactar de manera permanente la configuración del sistema nervioso y se asocian con mayor probabilidad de enfermedad en etapas posteriores de la vida (Krugers et al., 2017).

Diversos estudios científicos reportan la existencia de secuelas a largo plazo en la salud de aquellas personas expuestas a algún evento traumático, generalmente en algún momento de la infancia (Schultz, 2016). La exposición a situaciones de guerra, terrorismo, accidentes, desastres naturales, enfermedad, violencia física y psicológica, abuso sexual y la pérdida de uno de los cuidadores primarios, son algunas de las circunstancias más frecuentemente mencionadas como eventos traumáticos (Alisic et al., 2011). Las consecuencias en la salud ocurridas semanas, meses o años posteriores al evento traumático, pueden manifestarse en un conjunto de signos y síntomas, los cuales, a partir de 1980 fueron incluidos en la tercera edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM – III) con el nombre de Trastorno por Estrés Postraumático (TEPT). Estos síntomas son: 1) Re-experimentación del evento, que se refiere a recuerdos indeseados del evento que se manifiestan en forma de imágenes mentales angustiantes, pesadillas, o *flashbacks* 2) Aversión hacia estímulos recordatorios del evento que implica síntomas de aversión y constantes en intentos de evadir estímulos elusivos al evento, incluyendo personas, lugares o pensamientos asociados con el incidente 3) Hiperalertamiento, el cual engloba manifestaciones fisiológicas tales como insomnio, irritabilidad, deterioro en la concentración, hipervigilancia e incremento en las respuestas de sobresalto (Yehuda, 2002). La caracterización

del TEPT actual y algunos otros tipos de estrés temprano indica circunstancias en las cuales el estrés es capaz de producir alteraciones permanentes en la salud física y mental (Nishi et al., 2014).

Algunos de los trastornos que presentan alta comorbilidad con la exposición a estrés temprano son el trastorno de depresión mayor, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada y los diversos trastornos relacionados al uso de sustancias o drogas de abuso (Ventriglio et al., 2015). Por ejemplo, un estudio realizado en una muestra poblacional holandesa reportó que el haber experimentado abuso físico y/o psicológico, negligencia emocional o abuso sexual antes de los 16 años, se asocia con un incremento en la prevalencia de trastornos de ansiedad, depresión o el padecimiento de ambos al mismo tiempo, llegando a incrementarse esta proporción hasta en 400%, dependiendo de la severidad del evento traumático (Hovens et al., 2010). Adicionalmente, Anda et al. (2006) encontraron que otros males de la salud que también incrementan su prevalencia debido a la vivencia de experiencias traumáticas en la infancia son los ataques de pánico, alteraciones en la calidad del sueño, presencia de alucinaciones, obesidad severa y otros síntomas somáticos. Se ha indicado también una relación entre el estrés temprano y el uso de sustancias ilícitas en momentos posteriores de la vida (Dube et al., 2003). Los datos de la encuesta nacional de adolescentes de los Estados Unidos (*National Survey of Adolescents*), reportan que aquellos adolescentes que han experimentado abuso físico o sexual son tres veces más propensos a reportar abuso de sustancias en comparación con aquellos sin historia de trauma (National, Traumatic, & Network, 2008).

Estrés temprano por separación materna en roedores

Debido al impacto de las investigaciones mencionadas en el párrafo anterior y a la necesidad de entender mejor las consecuencias del trauma en la infancia, han surgido modelos animales de estrés temprano. Algunos de los modelos animales más populares de estrés temprano en roedores

son estrés prenatal, aislamiento social después del destete, estrés crónico por derrota social, estrés físico crónico, y estrés por separación materna (Sandi & Haller, 2015).

El modelo de separación materna (SM) en roedores usualmente tiene lugar en las primeras dos semanas posteriores al nacimiento de la camada, las cuales corresponden con el periodo lactante. Durante este periodo se retira a la madre del cuidado de las crías por una cantidad de tiempo determinada al día (generalmente tres horas diarias; ver figura 1.3) dejando a la camada sin la alimentación y el calor corporal correspondientes, lo cual desencadena una respuesta fisiológica de estrés (Nylander & Roman, 2013). Además, también se ha indicado que el cuidado materno en sí mismo, es un factor que favorece el óptimo desarrollo cerebral y cognitivo. Por ejemplo, en un estudio realizado por Koehl et al (2012) se asignó de manera aleatoria a crías recién nacidas de ratón, a madres de una cepa de ratón de *altas cuidadoras*, o bien a madres de una cepa de ratón que eran *bajas cuidadoras*. Cuando los ratones crecieron, fueron sometidos a un programa operante de auto-administración de cocaína. Los resultados mostraron que aquellos ratones del grupo de menor cuidado materno consumieron una mayor cantidad de cocaína. Adicionalmente, se observó que el tipo de cuidado materno (alto o bajo) es capaz de influir en la tasa de neurogénesis adulta en el giro dentado, y aun cuando la magnitud de esta tasa tiene un fuerte componente de determinación genética particular en cada cepa de ratón, el cuidado materno es un factor suficiente para modificar la tasa de neurogénesis. En este caso, los ratones con bajo cuidado materno presentaron una tasa mayor de neurogénesis adulta, probablemente como compensación a un posible detrimento cognitivo (no evaluado en este estudio; Koehl et al., 2012). Siguiendo esta línea de pensamiento, existe un consenso general en la literatura científica respecto a que la separación materna es una condición que propicia diferencias conductuales y fisiológicas al compararse animales que nunca fueron separadas (comúnmente referidas como *Animal Facility Reared* o AFR). Por ejemplo, un estudio conducido por Veenema et al. (2007) reportó que aquellos ratones que habían sufrido

separación materna presentaban una menor frecuencia en la conductas de interacción social con otros de su misma especie, y que en estos roedores se favorecía una mayor de presencia de conductas agresivas hacia sus congéneres.



Figura 1.3: Fotografía hembra de rata Wistar cuidando a sus crías en los primeros días posnatales. En la fotografía superior derecha se muestran a estas mismas las crías aisladas y privadas del cuidado de la madre y en la foto inferior derecha se muestra a las ratas alrededor del día posnatal quince.

Separación materna y trastornos psiquiátricos

La SM se ha encontrado útil para modelar los efectos del trauma y estrés muy intenso en la infancia y también para el estudio de diversos trastornos psiquiátricos como trastorno de ansiedad generalizada, trastorno por estrés postraumático, depresión mayor, déficit en la conducta social, entre muchos otros (Graham et al., 1999; Nishi et al., 2014; Sandi & Haller, 2015).

Separación materna y ansiedad

Al evaluar a los animales con SM en paradigmas de medición de conducta tipo ansiosa como el laberinto elevado en cruz, se observa que las ratas separadas pasan más tiempo en los

brazos cerrados del laberinto en comparación con las AFR (Daniels et al., 2004). Efectos similares han sido encontrados en otros paradigmas de miedo y ansiedad; por ejemplo en un estudio en el cual se evaluó el desempeño de ratas previamente sometidas a SM o AFR en un paradigma de condicionamiento al miedo, se reportó que durante el *test*, aquellas ratas que habían sido separadas pasaron de manera significativa más tiempo en congelamiento que las ratas del grupo AFR, y que la cantidad de días que tardaban en extinguir esta conducta era considerablemente mayor (Diehl et al., 2014). En cuanto a los aspectos fisiológicos de la ansiedad, se han encontrado alteraciones en la secreción de hormonas del Eje HPA (Plotsky & Meaney, 1993). Por ejemplo, las ratas separadas durante tres horas diarias en los primeros catorce días posnatales, presentan durante la adultez niveles basales de mayores ACTH y Corticosterona que las ratas AFR (Daniels et al., 2006; Jahng et al., 2010). Niveles basales mayores de CRF en ratas con separación materna también han sido documentados (Marais et al., 2008). Un aspecto que también se reporta con frecuencia es que probablemente debido a la función anormal del eje HPA en ratas separadas, estos animales manifiestan mayor reactividad fisiológica y conductual ante eventos de estrés agudo (Jhang et al., 2010, Marais et al., 2008).

Separación materna y depresión

Existen numerosos reportes de asociación de estrés por separación materna y conductas tipo depresivas (Desbonnet et al., 2010; Graham et al., 1999; Marais et al., 2008; Millstein & Holmes, 2007). Se ha documentado que en la prueba de nado forzado, las ratas con SM adquieren más rápidamente el desamparo y permanecen más tiempo en estado de inmovilidad (Lee et al., 2007; Marais et al., 2008; Sung et al., 2010). También, aunque existen ciertas inconsistencias, en la prueba de consumo de sacarosa, se ha reportado que las ratas con SM muestran menor preferencia por la botella de solución azucarada en comparación con las ratas AFR, indicador de anhedonia

en fenotipos del tipo depresivos en modelos con roedores (Amini-Khoei et al., 2017). Como correlato neurobiológico de la conducta tipo depresiva observada en animales con SM, se han observado como en el caso de pacientes que sufren depresión, alteraciones en el sistema serotoninérgico. Un estudio reportó niveles de serotonina disminuidos en el hipocampo y una menor cantidad del ARNm del transportador de serotonina en el tallo cerebral en ratas separadas (Sung et al., 2010). Este transportador también parece presentar alteraciones en su expresión en diversas regiones del hipotálamo y la amígdala (Vicentic et al., 2006). Braun et al (1999) reportaron una menor cantidad de inervaciones monoaminérgicas en la corteza prefrontal medial (CPFm) en degües que fueron sometidos a estrés por SM y aislamiento social. Otro estudio que apoya la expresión de fenotipo tipo depresivo (anhedonia) causado por la SM reportó que en un paradigma de auto-estimulación eléctrica intracerebral, tras un episodio de estrés agudo, las ratas separadas disminuyen su sensibilidad a la sensación de reforzamiento, ya que aparentemente requieren de una corriente eléctrica mayor para estabilizar su respuesta de palanca en este paradigma (Der-Avakian & Markou, 2010).

Separación materna y consumo de sustancias

Algunos estudios han encontrado que las ratas adultas que fueron separadas consumen mayores cantidades de alcohol en comparación con las ratas que no fueron expuestas a este tipo de estrés (Cruz et al., 2008; Huot et al., 2001; Romano-López et al., 2012). Romano et al. (2012) encontraron que aquellas ratas que fueron separadas durante 360 min en las primeras dos semanas posnatales, tienen un mayor consumo de alcohol voluntario y forzado de alcohol durante la adultez. Adicionalmente Daoura et al. (2011) reportaron que existe un mayor efecto de consumo de alcohol en animales separados durante su adolescencia. La preferencia exacerbada por sustancias de abuso en las ratas separadas también se ha observado al evaluar el consumo de morfina (Hays et al., 2012;

Naudon et al., 2013) y la búsqueda de metanfetamina (Lewis et al., 2013). Por ejemplo Vazquez, et al. (2006) encontraron que la separación materna exagera significativamente el consumo vía oral de anfetamina y morfina. También ha sido reportado que las ratas separadas consumen más cocaína en paradigmas de auto-administración (Matthews et al.,1999).

Aunque aún no está claro si las ratas separadas manifiestan un consumo exacerbado de canabinoides, se ha reportado que el sistema endocanabinoide presenta alteraciones en los animales que fueron sometidos a separación materna (Delavari et al., 2016; Romano-López et al., 2012). Un aspecto interesante de este sistema es que está relacionado con el reforzamiento, la sensación subjetiva de placer y la búsqueda de recompensas.(Solinas et al., 2008 ; Zanettini et al., 2011). Por ejemplo, al bloquear el receptor canabinoide tipo I (CB₁), se elimina el efecto de búsqueda por alimentos apetitosos (Méndez-Díaz et al., 2012). El mismo bloqueo reduce de manera considerable la búsqueda de heroína en paradigmas de auto-administración (Fattore et ., 2011; Solinas et al., 2003). También se ha observado que la SM produce cambios en los niveles de expresión del receptor canabinoide tipo I (CB₁) en estructuras del sistema de motivación-recompensa, aumentando en el núcleo accumbens (Nac) y disminuyendo en la Corteza Prefrontal (CPF) e hipocampo (Reyes Prieto et al., 2012; Romano-López et al., 2012). En resumen, el sistema endocanabinoide constituye sin duda un blanco de estudio para entender mejor por qué las ratas separadas tienen mayor tendencia a consumir sustancias de abuso.

Además de las alteraciones en el sistema endocanabinoide, también se han reportado alteraciones en el sistema dopaminérgico de ratas sometidas a SM. Jahng et al (2010), por ejemplo, reportaron que las ratas separadas tienen menores niveles de dopamina en el área tegmental ventral (ATV), La sustancia nigra (Sn) y en el Nac. Este mismo estudio también reportó menores niveles de serotonina en los núcleos Rafe (Jahng et al., 2010).

También, el estudio de los cambios morfológicos en el cerebro puede contribuir al entendimiento de la propensión de las ratas separadas a consumir sustancias. Existe una inmensa cantidad de trabajos que reportan “daño” y alteraciones en la morfología y la plasticidad de cerebros sometidos a estrés temprano. Por mencionar algunos ejemplos, se han encontrado alteraciones en la expresión de factores tróficos, disminución de la neurogénesis adulta, cambios en la actividad glial y neuronal, alteraciones en la expresión de moduladores de la plasticidad neuronal en hipocampo, CPF, Nac, entre muchas otras estructuras (Fang et al., 2011; Francis & Meaney, 1999; Hulshof et al., 2011; Koehl et al., 2012; Lajud, et al., 2012; Marco et al., 2013; Raceková et al., 2009). Monroy et al (2010) encontraron que las neuronas piramidales de la CPF de ratas separadas presentan reducción en el número de espinas dendríticas en las dendritas apicales y en las neuronas espinosas medianas del Nac. Resultados complementarios obtenidos por Romano-López et al (2016), indican que las ratas separadas presentan una disminución del árbol dendrítico en las neuronas de la CPF y aumento en la arborización en las neuronas del Nac (figura 1.4). Por lo anterior, una posible explicación de la proclividad de las ratas separadas por al consumo de sustancias, podría ser por una disminuida actividad neural de la CPF y/o una actividad neural exacerbada del Nac.

Como hemos explorado un poco a lo largo de este capítulo el estrés temprano es uno de los factores que pueden influir en que los individuos desarrollen en etapas posteriores de la vida ciertos trastornos psiquiátricos como depresión y dependencia a sustancias. Esta asociación ha sido corroborada a través diversos estudios en humanos que han sufrido estrés postraumático o algún tipo de trauma infantil. Los modelos animales, principalmente en roedores, también parecen apuntar a la existencia de esta asociación. No obstante, los mecanismos que propician la aparición de estos trastornos o de estas conductas poco adaptativas, han sido apenas explorados y por lo se

tiene un vago entendimiento sobre ellos. Los mecanismos subyacentes podrían estar mediados por la interacción entre aspectos biológicos y factores psicosociales del individuo. Uno de los factores que pueden deberse a dicha interacción es la conducta impulsiva, que como veremos más adelante, es una característica capaz de predecir la preferencia por drogas de abuso, en una forma similar al estrés temprano.

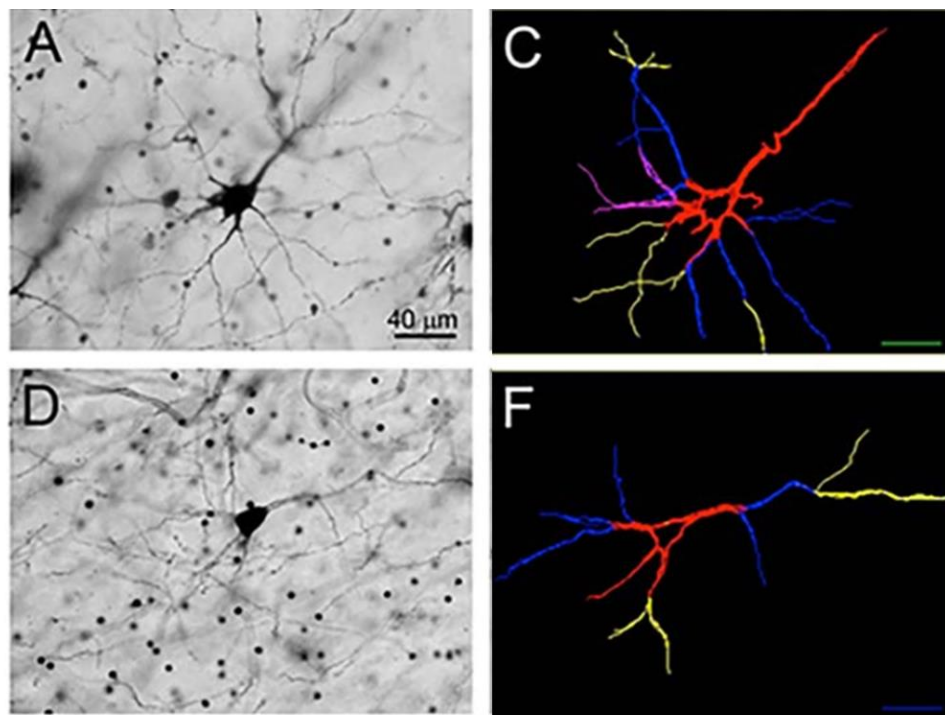


Figura 1.4. El estrés por separación materna produce cambios en la morfología de las neuronas de la corteza frontal de ratas. En los paneles A y D se observan microfotografías de neuronas de la CF de animales AFR y SM respectivamente. En los paneles C y F se muestran reconstrucciones de las neuronas, que ejemplifican la reducción del árbol dendrítico en los animales que fueron sometidos a estrés por SM (Tomada y modificada de Romano – López et al., 2016)

Capítulo 2

“Sobre la impulsividad”

En la década de mil novecientos sesenta, Walter Mischel, psicólogo de la universidad de Stanford realizó un experimento para evaluar la capacidad de los niños para esperar una recompensa. De manera individual, hizo pasar a una pequeña habitación, a niños de entre tres y seis años, dándoles a todos exactamente las mismas instrucciones. Los sentaba frente a una mesa alargada y colocaba sobre de ella un par de galletas y decía al niño o niña en turno que él debía ausentarse unos minutos de la habitación. No obstante, indicaba y enfatizaba que si al momento de su regreso, la golosina se encontraba ahí de manera intacta, se le darían al niño una mayor cantidad de golosinas, como recompensa por haber esperado. Seguido de estas instrucciones, el investigador abandonaba la habitación dejando al niño solo con aquellos dulces frente a él y volvía en el momento en el que el niño lo solicitara o un máximo quince minutos después de haber abandonado la sala. Dejaba en la habitación diversos juguetes para que los niños se

entretuvieran y pudieran resistir la espera. Sin que ellos lo supieran, todas las acciones eran documentadas a través de una cámara de Gesell de manera que era fácil observar desde afuera lo que hacían los niños en ausencia del investigador. El estudio reveló que aquellos niños de mayor edad lograban de manera más exitosa esperar el tiempo necesario para recibir la recompensa que aquellos niños de menor edad. No obstante, uno de los hallazgos más impresionantes del estudio, fue que años después, quienes habían logrado esperar sin comerse la golosina, tenían mayor éxito en la vida, eran mejores en la escuela y habían alcanzado un alto nivel de escolaridad y mejores puntajes para ser aceptados en distintas universidades. En contraste, aquellos niños con dificultades para esperar se habían convertido en estudiantes de menor rendimiento y experimentaban dificultades para ser admitidos en instituciones de educación superior.



Impulsividad: ¿Qué es?

En el día a día, la mayoría de la gente se comporta de manera impulsiva. Comer un alimento con una alta cantidad de calorías cuando se está intentando perder peso, responder de manera ruda o descortés a alguien que nos ha hecho enojar, o gastar una cantidad significativa de dinero no contemplada en un artículo que hemos visto en el aparador de una tienda, constituyen algunos ejemplos y demostraciones de que la mayoría de las personas nos dejamos llevar con cierta

frecuencia por nuestros impulsos. Por ello, “impulsividad” es un término de uso frecuente en la lengua española y en otras lenguas. La Real Academia Española, define algo de carácter impulsivo de la siguiente manera:

“De impulso.
1. *adj. Que impulsa o puede impulsar.*
2. *adj. Dicho de una persona: Que suele hablar o proceder sin reflexión ni cautela, dejándose llevar por la impresión del momento. U. t. c. s.*
3. *adj. Propio de una persona impulsiva”.* (www.rae.es, consultado el 20 de noviembre de 2016)

Por su parte el diccionario Oxford en inglés define el término “*impulsive*” de la siguiente forma:

1. *“Actuar u obrar sin previsión*
2. *“Actuar como un impulso.”*
(<https://en.oxforddictionaries.com>, consultado y traducido el 2 de marzo de 2017)

En el terreno científico, en contraste, la impulsividad tiene relativamente poco tiempo de haber despertado mayor interés, y aún existe un grado alto de desacuerdo científico sobre su definición y el tipo de instrumentos o tareas que deben emplearse para medirla. Por consiguiente, debido a las dificultades para definirla y evaluarla a nivel conductual, existen también dificultades para entender la impulsividad en otros niveles como el neurobiológico (Evenden, 1999). A continuación, veremos algunas definiciones y enfoques comunes a través de los cuales se aborda este concepto.

En psicología, el concepto de impulsividad abarca un amplio rango de acciones que son pobremente concebidas, expresadas de manera prematura o anticipada, excesivamente arriesgadas, e inapropiadas para la situación social, que con frecuencia llevan a resultados indeseables o negativos (Evenden, 1999). La impulsividad es una característica multifacética en los humanos y otras especies de mamíferos y es generalmente referida como una predisposición para actuar de

manera rápida pero frecuentemente de manera prematura y sin la apropiada premeditación (Dalley & Robbins, 2017). En términos de neuropsicología y neurología, “impulsividad” suele emplearse para referirse a fallas en la inhibición de impulsos propiciada por anomalías en los circuitos y regiones cerebrales encargadas de la inhibición del comportamiento (Aron, 2007). Desde la perspectiva de la neuroeconomía y la economía conductual, la impulsividad está definida como un conjunto de elecciones y acciones del organismo, que conducen a resultados subóptimos (peores de lo deseado) y a menudo se considera que las estrategias empleadas por los organismos son insuficientes o fracasan en prever y obtener los mejores resultados a lo largo del tiempo (Kim & Lee, 2011). La economía conductual ha estudiado la impulsividad desde el punto de vista de una toma de decisiones inadecuada, en la cual el sujeto a menudo cede y actúa prefiriendo la obtención de una gratificación inmediata a pesar de saber que esa elección a largo plazo puede resultar perjudicial o inadaptativa (Vuchinich & Heather, 2003).

Otro aspecto importante es que la impulsividad es un rasgo que se asocia con diversas patologías. Muchos trastornos psiquiátricos y aspectos del comportamiento patológico como los trastornos de la personalidad, manías, la ludopatía, el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y los trastornos de consumo de sustancias, están asociados con una pobre capacidad de las personas que los padecen, para controlar o inhibir sus impulsos (Verdejo-García et al., 2008). El DSM desde ediciones anteriores hasta la actual define que los trastornos de control de impulsos presentan las siguientes características: 1) Falla para resistir un impulso, un instinto o tentación, realizando un acto que es dañino para el paciente o para otros. Puede existir o no resistencia consciente a este impulso. El acto puede ser premeditado o no; 2) Sensación incrementada de tensión y alerta antes de actuar; y 3) Se experimenta ya sea placer, gratificación o sentimiento de liberación al momento de cometer el acto. Después de cometer el acto puede existir arrepentimiento o culpa (Stein et al.,

1993). En el DSM – V en la sección de trastornos destructivos del control de impulsos se incluyen el trastorno negativista desafiante, trastorno explosivo intermitente, trastorno de la personalidad antisocial, piromanía, cleptomanía, entre otros. De acuerdo con lo dicho en el manual, algunas de las características persistentes en este tipo de trastornos son actitudes desafiantes, fácil irritabilidad, violencia o agresión hacia personas o animales de manera injustificada, actitud vengativa, destrucción de propiedad, e incumplimiento grave de leyes o normas (American Psychiatric Association, 2013). Si bien, la impulsividad es una característica que presenta algunos aspectos “positivos”, con frecuencia se destacan más aquellos aspectos negativos del comportamiento y generalmente se comprende como un fenómeno que causa disfuncionalidad y se asocia con acciones que pueden ser criminales y/o violentas. (Dickman, 1990; Verdejo-García et al., 2008). Desde el enfoque de modelos de la personalidad. Eysenk (1985), famoso por identificar las tres dimensiones de la personalidad: extraversión, neuroticismo y psicosisismo, encontró a través de escalas de autoreporte que ciertos ítems de los cuestionarios son capaces de retratar cierto grado de impulsividad en estas dimensiones de la personalidad, y debido a que el grado de neuroticismo, extraversión y psicosisismo varía de un individuo a otro, el modelo permite explicar la existencia de diferencias individuales en la personalidad que hacen que ciertos individuos sean más impulsivos que otros (Eysenck, 2012).

Dickman (1990) ideó un modelo de impulsividad en el que divide el fenómeno en aquellos aspectos funcionales o adaptativos y aquellos negativos o disfuncionales. Desde esta visión, se señala que la impulsividad es la tendencia a reflexionar menos que la mayoría de la gente de aptitudes iguales antes de realizar una acción, por lo cual esta falta de reflexividad trae como consecuencia una visión negativa sobre el funcionamiento cognitivo del individuo. Pese a la apreciación general de detrimento de las capacidades cognitivas de un individuo debido a su

impulsividad, no todo es necesariamente negativo. Por ejemplo, en tareas cognitivas de laboratorio, cuando la tarea experimental resulta muy sencilla, los *altos impulsivos* tienen una respuesta rápida con bajo costo en los errores y, en general, cuando el tiempo que se tiene para tomar una decisión es extremadamente breve, la impulsividad de hecho permite actuar de manera más acertada (Dickman, 1990). La conclusión de Dickman es que la impulsividad puede ser funcional o disfuncional dependiendo de los resultados que se obtengan de esa conducta.

Todos los anteriores, son algunos de los enfoques a través de los cuales se ha abordado la impulsividad. La lista de definiciones y enfoques podría continuar en innumerables líneas y párrafos; sin embargo es importante precisar que la mayoría de las disciplinas que estudian el fenómeno, entre ellas las neurociencias, no lo han hecho bajo la visión de algún enfoque teórico particular, y más bien se ha estudiado de manera fragmentada e intuitiva en algún sentido (Evenden, 1999).

Tareas empleadas para la medición de impulsividad en humanos y animales

En humanos, una de las maneras más rápidas y sencillas para evaluar la impulsividad es a través de cuestionarios autoplicables, que además también muestran un alto grado de correlación con otras tareas de laboratorio que miden impulsividad (Moeller et al., 2002). Como he mencionado, la impulsividad se ha evaluado de manera fragmentada y en diferentes dimensiones del individuo. La escala de autoreporte más usada por excelencia es la Escala Barratt de impulsividad (BIS – 11). Esta escala de 33 reactivos evalúa la impulsividad en tres dimensiones: Cognitiva, motora o de inhibición de respuesta, y de planeación. La tabla 2.1 esquematiza algunos ejemplos de los reactivos para evaluar cada una de estas dimensiones. Además de la BIS – 11, otras escalas de autoreporte usadas son la *Escala de impulsividad-osadía-empatía de Eysenk*, la *Escala UPPS de comportamiento impulsivo*, el *Inventario de temperamento y carácter*, entre muchas

otras (Verdejo-García et al., 2008). Las escalas de autoreporte constituyen mediciones explícitas de la impulsividad, ya que la evaluación se realiza de manera indirecta y preguntándole al participante su opinión sobre sí mismo. No obstante, debido al creciente interés y la asociación de la impulsividad con diferentes aspectos del comportamiento se han diseñado tareas implícitas que buscan evaluarla de manera directa (implícita).

Tabla 2.1. Ejemplos reactivos presentes en la escala BIS -11 para evaluar la impulsividad en diferentes dimensiones

Tipo de impulsividad	Ejemplo de ítem
Cognitiva	<ul style="list-style-type: none"> - Me concentro con facilidad - Pienso las cosas cuidadosamente - Soy una persona que piensa sin distraerse
Motora o de inhibición	<ul style="list-style-type: none"> - Digo cosas sin pensarlas - Me muevo con rapidez - Se me hace difícil estar quieto por largos periodos
De planeación	<ul style="list-style-type: none"> - Ahorro con regularidad - Me interesa más el presente que el futuro - Planifico mis actividades con antelación

Las tareas de laboratorio comúnmente empleadas evalúan de manera fragmentada diversos aspectos de la impulsividad de los cuales los más estudiados son aquellos relacionados con impulsividad decisional, e impulsividad motora. En la dimensión de impulsividad decisional se pueden medir objetivamente tres tipos: De descuento temporal, Descuento probabilístico e impulsividad refleja. En cuanto a impulsividad motora las tareas más usadas son la *Stop signal task* y la *Go/ No-go task*, las cuales evalúan la capacidad de los individuos para resistir e inhibir una respuesta antes de que transcurra un intervalo de tiempo determinado (Dalley & Robbins, 2017). Otra clasificación incluye también un tipo de impulsividad cognitiva para la cual se utilizan tareas que permiten identificar el grado implícito de impulsividad en procesos atencionales y otras funciones ejecutivas; tal es el caso del *Matching familiar figure test* o la *information sampling test*. También, dentro de esta dimensión se encuentran las tareas de apuesta como el test de apuesta de

Iowa y la tarea de ganancias riesgosas en las que el individuo debe tener la suficiente habilidad para detectar las condiciones con mejores probabilidades de ganancia y resistirse a ofertas atractivas pero riesgosas que conllevan pérdidas a largo plazo. (Verdejo-García et al., 2008).

Impulsividad decisional a través de la función de descuento temporal

En el descuento temporal es la disminución del valor actual de una recompensa con demora para recibirla (Odum, 2011). Se evalúa la preferencia por recompensas pequeñas e inmediatas *versus* recompensas más grandes pero demoradas. La elección impulsiva en tareas de descuento temporal es reflejada en la preferencia por la recompensa pequeña y más inmediata (Dalley & Robbins, 2017). Esta preferencia suele obtenerse haciéndole preguntas a los participantes del tipo: “¿Qué preferiría usted? ¿\$35,000 en este momento o \$100,000 dentro de 10 meses?” (figura 2.2, C). Dentro del paradigma se realiza de manera sistemática esta pregunta, incrementando progresivamente la demora de la recompensa grande hasta que se obtiene un punto en el cual el sujeto cambia de preferencia (punto de indiferencia) y comienza elegir la recompensa pequeña e inmediata. De esta información se obtiene una medida de la disminución del valor de la recompensa grande para el individuo (llamada también decaimiento del valor subjetivo) conforme se incrementa la demora para recibir la misma. La relación entre el valor subjetivo y la demora es inversamente proporcional (a mayor demora, más devaluación subjetiva de la recompensa). El modelo matemático más popular para estudiar el decaimiento del valor subjetivo en función del incremento en la demora es la función de descuento hiperbólico de Mazur, la cual corresponde a la siguiente ecuación: $V = A / (1 + kD)$. En dicha ecuación, V representa el valor subjetivo de la recompensa, A representa el valor **real** de la recompensa, 1 el valor mínimo para que el divisor nunca sea igual a cero, k la constante de descuento temporal del sujeto (obtenida experimentalmente) y D la demora de la recompensa (figura 2.1).

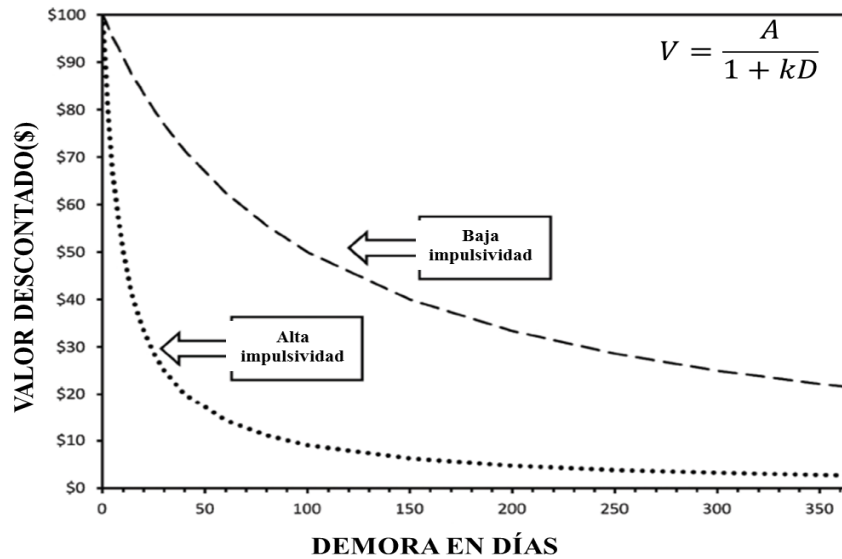


Figura 2.1. Ilustración de la función de descuento hiperbólico de Mazur. El eje de las abcisas representa la demora para recibir una suma de dinero y el eje de las ordenadas representa el valor descontado por el individuo. Líneas con decaimiento más abrupto corresponden a tasas de descuento temporal mayor y se asocian con mayores niveles de impulsividad.

Tareas de inhibición de respuesta

Tarea *Go/No-go*

La tarea *Go/No-go* es una tarea de tiempo de reacción simple, en la que los individuos deben dar una respuesta de presión de un botón o tecla tan rápido como les sea posible, justo después de la aparición de un estímulo objetivo en una pantalla (estímulo *Go*), y omitir su respuesta cuando de manera no prevista, dada su baja probabilidad de ocurrencia, aparece un estímulo distinto del estímulo objetivo (estímulo *No-go*). Como indicadores de la capacidad de inhibición se obtiene un puntaje considerando los aciertos y errores, el tipo de ensayo, y también se analizan los tiempos de reacción (Perales et al., 2009; Torres et al., 2013).

Tarea *Stop signal*

La tarea de *Stop signal* (figura 2.2, B) es una tarea con un 75% de ensayos *Go* y un 25% de ensayos *No-go* presentados de manera aleatoria. en los ensayos *Go* los sujetos deben hacer una rápida respuesta en el botón que indica la dirección de una flecha que se muestra en pantalla. Sin embargo, en un ensayo *No-go* aparece la flecha en pantalla y unos cuantos milisegundos después suena un breve tono que indica que el sujeto debe evitar responder. La inhibición, es indicada, por consiguiente, mediante una señal de alto, y las personas más “impulsivas” suelen tener una capacidad de inhibición de respuesta reducida en comparación con aquellos “no impulsivos”. Los indicadores de impulsividad utilizados en esta tarea son los errores, la proporción de ensayos en los que hubo inhibición exitosa, los tiempos de reacción en los ensayos tipo *Go*, y los tiempos de reacción en los errores (Logan et al., 1984).

Tarea de *Stroop*

En la tarea de *Stroop* (figura 2.2, A) los sujetos deben mirar palabras escritas con nombres de colores y deben nombrar el color en que está escrita esa palabra inhibiendo la lectura de ésta. Puede haber ensayos congruentes en los que el color de la tinta corresponda con el color que representa la palabra, y puede haber ensayos incongruentes en los que el color de la tinta no corresponda con el significado de la palabra. La diferencia en los tiempos de reacción entre ensayos congruentes e incongruentes arroja un puntaje que permite inferir la capacidad de inhibición de los sujetos (MacLeod, 1991).

Mediciones de impulsividad cognitiva

Algunos autores diferencian la impulsividad cognitiva de la impulsividad decisional mientras que otros no lo hacen. La impulsividad cognitiva se refiere a un área particular de las acciones impulsivas en el terreno de la toma de decisiones y la atención. Un elemento característico de la impulsividad cognitiva es la impulsividad reflexiva la cual se refiere a la tendencia a acumular

y evaluar información antes de hacer decisiones complejas, por lo cual puede existir y un procesamiento deficiente de la información recolectada Verdejo – García et al., 2008). De acuerdo con Verdejo-García et al (2008), las tareas de apuesta están incluidas en este rubro. En la tarea de apuesta de Iowa, los sujetos hacen 100 elecciones de entre cuatro mazos de cartas. Los mazos A y B ofrecen recompensas grandes, pero pérdidas aún más grandes a lo largo del tiempo. Los mazos C y D ofrecen recompensas de menor magnitud, pero pérdidas más pequeñas, lo que resulta en una ganancia a lo largo del tiempo (figura 2.2, E). Los sujetos impulsivos prefieren las opciones jugosas y riesgosas sobre las opciones seguras, o pueden fallar en adquirir una preferencia normal por los mazos seguros a lo largo del tiempo (para ver el protocolo detallado consulte Bechara et al., 2000). Otra tarea similar de apuesta es la tarea de ganancias riesgosas (figura 2.2, D) en la cual a los sujetos se les presentan tres ganancias potenciales de manera secuencial (20,40,80). Una respuesta cuando se muestra el 20 produce una ganancia de 20 puntos, una respuesta en cuando se muestran 40 u 80 puede ganar o perder esa cantidad de puntos, y por lo tanto éstas son elecciones riesgosas. Así, los resultados pequeños y seguros tienen mayor ganancia a lo largo del tiempo que los resultados más grandes pero inciertos (Paulus et al., 2003).

Tareas empleadas para medición en roedores

Paradigma de 5-CSRTT

Existen principalmente dos tipos de tareas para evaluar la impulsividad en roedores. La primera de ellas evalúa una impulsividad de inhibición motora (“impulsividad de frenar”) y es conocida con el nombre *5-Choice serial reaction time task* (5-CSRTT). Fue diseñada originalmente para probar la atención sostenida y dividida de los roedores en una tarea de desempeño continuo, basándose en tareas similares para monitorear la atención en sujetos humanos. Sin embargo, uno de los principales usos de esta tarea es la medición de la capacidad de inhibición motora en los

roedores. Esta tarea consiste en una caja operante en la cual el animal debe responder en una de 5 aberturas de respuesta, únicamente cuando una luz estímulo se enciende e ilumina dicha abertura. Después del inicio del ensayo y antes de la aparición de dicho estímulo, hay un intervalo entre ensayos de 5s durante el cual el animal debe abstenerse de responder en cualquier abertura.

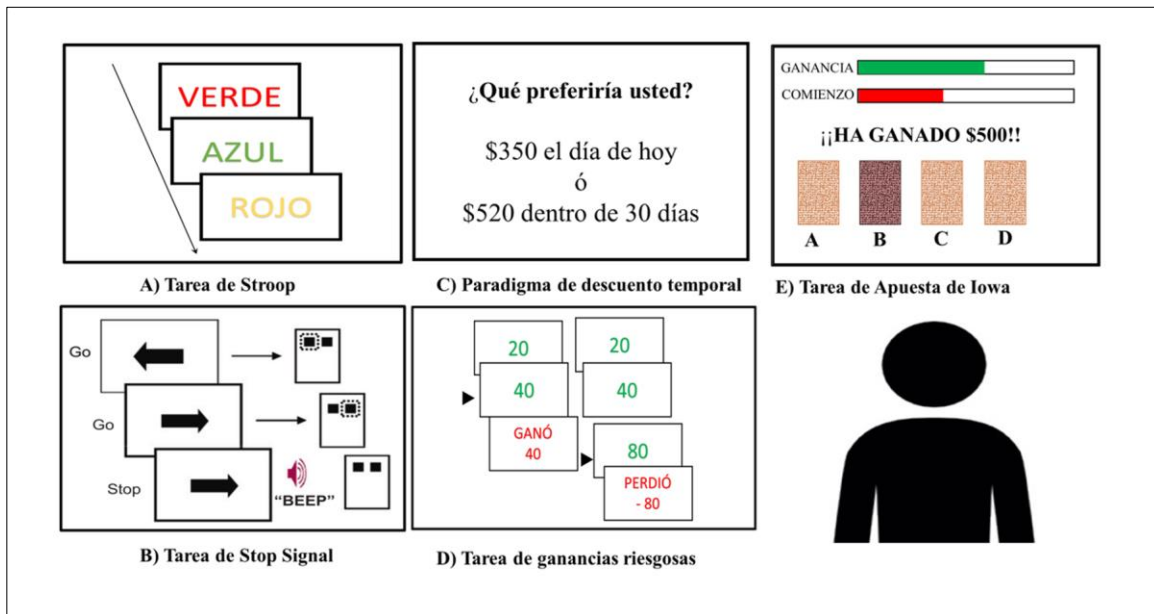


Figura 2.2. Ilustración de las principales tareas empleadas en humanos para la medición de impulsividad empleadas en humanos. Representación de un ensayo en las tareas A) *Stroop*, B) *Stop Signal*, C) Descuento temporal, D) Ganancias riesgosas y E) Tarea de apuesta de Iowa (Tomada y modificado de Verdejo-García et al., 2008).

Tareas empleadas para medición en roedores

Paradigma de 5-CSRTT

Existen principalmente dos tipos de tareas para evaluar la impulsividad en roedores. La primera de ellas evalúa una impulsividad de inhibición motora (“impulsividad de frenar”) y es conocida con el nombre *5-Choice serial reaction time task* (5-CSRTT). Fue diseñada originalmente para probar la atención sostenida y dividida de los roedores en una tarea de desempeño continuo, basándose en tareas similares para monitorear la atención en sujetos humanos. Sin embargo, uno de los principales usos de esta tarea es la medición de la capacidad de inhibición motora en los roedores. Esta tarea consiste en una caja operante en la cual el animal debe responder en una de 5

aberturas de respuesta, únicamente cuando una luz estímulo se enciende e ilumina dicha abertura. Después del inicio del ensayo y antes de la aparición de dicho estímulo, hay un intervalo entre ensayos de 5s durante el cual el animal debe abstenerse de responder en cualquier abertura. Cualquier respuesta dada en este intervalo es considerada una respuesta prematura y es castigada cancelando el ensayo, y con ello la oportunidad de ganar un reforzador (Winstanley et al., 2006).

Paradigmas de descuento temporal

Los paradigmas de descuento temporal son versiones análogas de las que se realizan en humanos y se utilizan para evaluar la capacidad del sujeto para tomar las mejores decisiones a largo plazo (impulsividad de espera). Ya sea en una caja operante con dos palancas o en un laberinto con dos brazos, al animal se le presentan dos opciones de elección: una de magnitud pequeña e inmediata y otra de magnitud grande pero entregada con cierta demora. Al igual que en el caso de los humanos, los animales impulsivos suelen presentar intolerancia a la demora en el reforzamiento (Winstanley et al., 2006).

Versión del test de *Iowa*

Van den Bos et al (2014) publicaron una primera versión del test de apuesta de *Iowa* para roedores. Como se ha descrito previamente, esta tarea consiste en un juego de apuesta con dos opciones de apuesta pequeña segura y dos opciones de apuesta grande, pero con alto riesgo de pérdida a largo plazo. En la tarea en roedores, Van den Bos et al. (2014) desarrollaron una caja de elección en la que en uno de los brazos se colocaba un pellet azucarado en el 80% de las ocasiones en las que el animal visitaba ese brazo de la caja y otro brazo entregaban tres pellets azucarados, pero en sólo el 10% de las ocasiones en las que el roedor visitaba ese brazo. De esta forma la tarea introduce una situación de conflicto entre ganancias a corto y largo plazo, tal como en el test para humanos (Van den Bos et al., 2014).

Neurobiología básica de la impulsividad

Debido a que la impulsividad se divide en subtipos o rasgos, es esperable que se hayan reportado sustratos neurológicos y neuroquímicos diferentes para cada uno de estos subtipos, aunque es también cierto que se han propuesto sustratos comunes para las diversas variedades de conducta impulsiva (Evenden, 1999). Quizás el caso más emblemático en las neurociencias en referencia a los sustratos neurológicos de la impulsividad, se encuentra relatado por Antonio Damasio (1996) en su libro “El error de Descartes”, en el cual se describe el caso de Phineas Gage. Phineas Gage era un trabajador de veinticinco años que se encargaba de volar rocas para la construcción de vías de ferrocarril en Cavendish, Vermont, en los EE.UU del siglo XIX. Cotidianamente preparaba detonaciones en las rocas con explosivos, un detonador, arena y todo ello lo aglutinaba con una barra de hierro para producir la explosión. Cierta día, probablemente debido a que se olvidó de colocar la arena, una chispa hizo contacto con la barra de hierro y la detonación la expulsó con tal fuerza, que la barra atravesó el cráneo de Gage, lesionando gravemente su lóbulo frontal izquierdo (figura 2.3). A pesar de la fatalidad de este suceso, Gage logró sobrevivir y recuperarse del accidente. Sin embargo, las lesiones frontales que sufrió su cerebro, cambiaron para siempre el comportamiento y la personalidad de Phineas. De ser considerado un hombre responsable y benevolente, a partir del accidente se le describió más bien como una persona impaciente, agresiva, explosiva en cuanto a sus emociones y con dificultades para tomar buenas decisiones: En otras palabras, se convirtió en un hombre incapaz de controlar sus emociones y de refrenar sus impulsos (Damasio, 1996). Este es, por tanto, uno de los casos que mejor retrata la importancia de los lóbulos frontales en el control inhibitorio de la conducta y los impulsos. Al día hoy, gracias a los estudios neuropsicológicos, los modelos animales y el desarrollo de técnicas de neuroimagen, el conocimiento sobre las áreas frontales del cerebro que se encargan de modular el control inhibitorio de la conducta, la planeación, y la toma de decisiones, ha

aumentado significativamente y se ha hecho más específico. Bechara et al (2000), por ejemplo, evaluaron el desempeño en el test de apuesta de Iowa en personas con lesiones específicas en la corteza prefrontal ventromedial (CPFvm) y observaron que dichas personas tienden a elegir aquellas opciones desventajosas y riesgosas en mucha mayor proporción que las personas que no padecen esta lesión. Apoyando este resultado, un estudio de neuroimagen reveló que personas con problemas de ludopatía, y consideradas como altamente impulsivas, al realizar la tarea de *Stroop* dentro del resonador presentaban un decaimiento en la actividad CPFvm en comparación con apostadores no patológicos (Potenza et al., 2003).

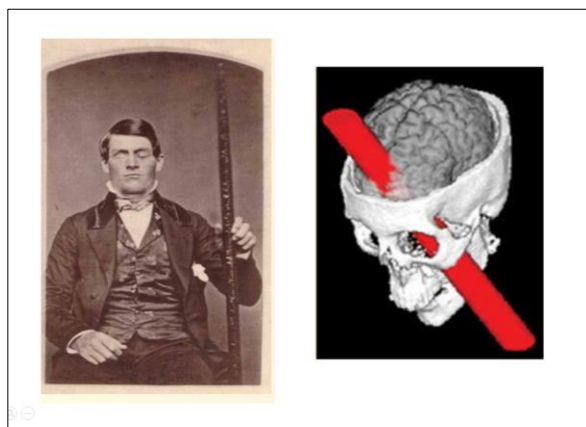


Figura 2.3. Ilustración y recreación de la trayectoria de la barra de hierro que atravesó en el cráneo de Phineas Gage. Puede apreciarse el severo daño producido en el lóbulo frontal izquierdo. (Tomada y modificada de Bear et al (2016).

Esto sugiere también que la CFP no está solamente implicada en la elección de la opción impulsiva y riesgosa sino también en las fallas de inhibición de procesos automatizados y respuestas motrices (Ridderinkhof et al., 2004). Otra de las áreas frontales del cerebro relacionadas con la toma de decisiones impulsiva es la corteza orbitofrontal (COF). Soloff et al., (2017) encontraron que el desempeño en la tarea *Go/No-go* correlaciona de manera positiva con las

actividades de las áreas frontales (a un mejor desempeño corresponde mayor grado de activación) como la corteza del cíngulo anterior (CCA), los ganglios basales, una pequeña porción de la CPF dorsolateral (CPFdl) y de la COF. En este estudio, se encontró también que la actividad de la COF correlaciona de manera negativa con la historia de agresividad de personas diagnosticadas con trastorno límite de la personalidad, de manera que a mayor cantidad de eventos de agresividad menor actividad de la COF se mostraba en el resonador (Soloff et al., 2017). Estudios realizados en modelos animales también han asociado la función de la CPF en el control inhibitorio de impulsos y en diversas tareas de elección. Al realizar lesiones o inactivaciones de la CPFm, específicamente en la región infralímbica (IL) se observó que las ratas considerablemente aumentaban la cantidad de respuestas prematuras en la tarea de 5-CSRTT y a su vez disminuían la precisión al responder (Chudasama et al., 2003; Murphy et al., 2012). La lesión particular en la COF no produce aumento de las respuestas prematuras en el 5-CSRTT, pero sí se ha documentado que produce en esta misma tarea un aumento en las respuestas perseverativas o compulsivas por obtener el reforzador, aun cuando este no está ya disponible (Chudasama et al., 2003). Feja & Koch (2014), encontraron al igual que otros estudios previos, que la inhibición de la región IL de la CPFm con el agonista al receptor GABA A Muscimol, promueve el aumento de las respuestas impulsivas y compulsivas en la tarea 5-CSRTT. No obstante, dicha región no parece estar implicada en la “impulsividad de espera”, la cual fue evaluada mediante un paradigma de descuento temporal en el laberinto en T (Feja & Koch, 2014; Mitchell et al., 2011). Aunque por sí sola la inactivación o lesión de la CPFm parece no producir efectos sobre la impulsividad en los paradigmas de descuento temporal, al inactivar la CPFm y el núcleo basolateral amigdalino de manera simultánea, se observa que las ratas reducen su preferencia por la recompensa grande y demorada y eligen con mayor frecuencia la recompensa pequeña e inmediata (Churchwell et al., 2009). Con base en estos resultados y algunos otros, se ha sugerido que las elecciones y acciones

impulsivas requieren de la interacción y malfuncionamiento simultáneo de varias estructuras cerebrales (Churchwell et al., 2009; Whelan et al., 2012). Esta interacción ha sido sugerida también entre CPF y el estriado ventral (EV; Floresco et al., 1997). Como ejemplo de ello, un estudio reciente reportó mediante el uso de técnicas de DREADD (*Designer Receptor Exclusively Activated by Designer Drugs*), que la inhibición de la COF o la sobreexcitación del Nac por sí solas, no producen cambios observables en la supresión conductual de respuestas en una tarea para roedores similar a la “*Stop signal task*”. Sin embargo los efectos resultan significativos cuando se inhibe la actividad neuronal de la COF y se sobreexcita al Nac de manera simultánea, haciendo que los roedores disminuyan su capacidad de supresión de respuesta: otra evidencia más de que la conducta impulsiva está mediada por una interacción compleja entre varias estructuras cerebrales (Meyer & Bucci, 2016).

En cuanto a los paradigmas de descuento temporal, se han guiado diversos experimentos para explorar el papel de la COF. La COF es un área de la corteza frontal que se ha relacionado con la jerarquización de las opciones y la asignación de valor hedónico de los reforzadores en las situaciones de elección (Murray et al., 2007). Al lesionar la COF y probar a las ratas en paradigmas de descuento temporal en cajas operantes se observan cambios notables en los parámetros de sensibilidad a la demora, y por lo tanto, la elección de la recompensa grande y demorada es elegida con menor frecuencia (Mobini et al., 2002; Roesch et al., 2006). Mobini et al. (2002) interpretan que la lesión en la COF produce que se elija la recompensa inmediata con mayor frecuencia debido a que el valor subjetivo de la recompensa ajustado en la función de descuento hiperbólico de Mazur presenta un decaimiento más abrupto que el del grupo *Sham*. Esta interpretación, que en términos globales indica una devaluación del reforzador más grande en sujetos con malfuncionamiento de la COF, tiene sentido puesto que la COF se asocia con la asignación del valor hedónico de los

reforzadores (Murray et al., 2007; Rudebeck et al., 2006). Por otra parte, al igual que en los paradigmas de descuento temporal en cajas operantes, Rudebeck et al. (2006) encontraron que, tras la lesión de la COF, las ratas eligen en mayor proporción la opción impulsiva en una tarea de descuento temporal en laberinto en T, lo cual indica que los efectos de lesionar la COF no dependen del tipo de respuesta o tarea. Sin embargo, también existen algunas inconsistencias al respecto. Mariano et al. (2009), por ejemplo, no reportaron efectos de la lesión de la COF sobre la elección de la opción impulsiva. Esto ha abierto la puerta a la idea de que la manifestación de la conducta impulsiva depende de subáreas específicas de la COF. Por ejemplo, al lesionar la COF medial, las ratas exhiben de manera significativa un mayor descuento temporal que las ratas a las que se les lesionó la COF lateral. Al lesionar toda la COF no siempre hay efectos visibles (Mar et al., 2011). En conclusión, debido a las inconsistencias reportadas en la literatura, necesitan esclarecerse de manera más específica las contribuciones de las subregiones de la COF y su interacción con otras estructuras para entender de mejor manera el proceso de modulación del autocontrol y la impulsividad. Además, también se ha reportado que la elección *no impulsiva* en los paradigmas de descuento temporal, requiere del funcionamiento y la actividad del hipocampo y otras estructuras. lo cual deja en evidencia la complejidad del fenómeno y el reclutamiento e interacción entre estructuras cerebrales como correlato (Cheung & Cardinal, 2005; Mariano et al., 2009).

El papel del estriado y otras estructuras en la impulsividad

Aunque de los lóbulos frontales son importantes para el control de impulsos, existen otras estructuras cerebrales que también participan, como aquellas encargadas de la regulación de las emociones (Dalley et al., 2008). Un estudio reportó que la actividad de la CPFvm aumenta su actividad cuando las personas deben resistir un *deseo impulsivo*, y que esta activación trae como consecuencia una disminución en la actividad de estructuras relacionadas a las emociones como el

ATV y el Nac (Diekhof & Gruber, 2010). Otro estudio conducido por Lopez et al (2014) reportó que el incremento en la actividad del Nac predice las fallas de las personas para resistirse a ciertos deseos como consumir cierto tipo de alimentos o llevar a cabo conducta sexual en circunstancias riesgosas. Por otro lado, en este trabajo, nuevamente se implicó la actividad de la CPF- en este caso la del giro frontal inferior izquierdo – en el éxito de las personas para resistir a estas tentaciones (Lopez et al., 2014). También, en pacientes con trastorno límite de la personalidad, en comparación con personas sanas, se ha observado una menor actividad del EV durante una tarea de descuento temporal con recompensas monetarias, interpretando así que estos pacientes experimentan menor placer ante la recompensas, y es esto lo que los lleva a buscar conductas más riesgosas y reforzadores más intensos (Herbort et al., 2016). Adicionalmente, la actividad neuronal medida en el resonador y el desempeño en las tareas de laboratorio de impulsividad de personas con este trastorno correlacionan positivamente de manera significativa con las con las puntuaciones obtenidas en la BIS-11 (Herbort et al., 2016; Soloff et al., 2017). Los estudios realizados en roedores también han encontrado un papel del Nac en la impulsividad. Por ejemplo, la lesión en ratas de la región *Core* del Nac favorece que los animales elijan con menor frecuencia la recompensa grande y demorada en paradigmas de descuento temporal (Cardinal et al., 2009). Estos efectos parecen ser dissociables de los de la lesión de la porción *Shell* del Nac, pues mientras que inactivar el Nac *Core* se produce una disminución en la elección de la magnitud grande y demorada, cuando se realiza una inactivación en el Nac *Shell* no se observan diferencias con respecto al grupo control (Pothuizen et al., 2005). Un aspecto interesante y contrastante es que ambas regiones del Nac parecen asociarse de manera diferencial con cierto tipo de impulsividad. Al probar a las ratas en la tarea de 5-CSRTT, tras la inhibición con Muscimol del Nac *Shell* se observa un considerable aumento de respuestas impulsivas en la tarea de 5-CSRTT con respecto al grupo control, mientras

que la inhibición del Nac *Core* no produce cambios en la cantidad de respuestas impulsivas en esta tarea (Feja & Koch, 2014).

Hasta ahora he descrito brevemente dos de los sistemas que están implicados en la conducta impulsiva. Uno es el sistema cerebral “racional” y de control, comúnmente representado por la CPF y el otro es el sistema “hedónico” el cual comúnmente se representa por el Nac, ATV, entre otras. No obstante, aunque analizar la interacción entre ambos sistemas va más allá del alcance de este trabajo, es importante mencionar que el óptimo control inhibitorio de la conducta implica al menos un sistema que se encargue de la inhibición emocional y cognitiva (elección impulsiva) y otro que se encargue de la inhibición motora (acción impulsiva). Chambers et al (2009) hicieron una revisión exhaustiva de las estructuras involucradas y describen la existencia circuitos particulares y específicos para la impulsividad de *espera* y para la impulsividad de *frenar una acción*”, que se asocian con los sistemas de inhibición cognitiva y motora respectivamente. Como se muestra en la figura 2.4 la CPF es la principal región moduladora en el circuito de impulsividad tanto de “espera” como de “frenar”, y en estos participan otras estructuras de diversas regiones del cerebro basal anterior, del diencéfalo y mesencéfalo y del tallo cerebral. Por tanto, al referirse a los circuitos mediadores de la inhibición debe tomarse en cuenta que la conectividad entre estructuras es compleja, y que diversas alteraciones en estos circuitos moduladores traen como resultado la conducta impulsiva.

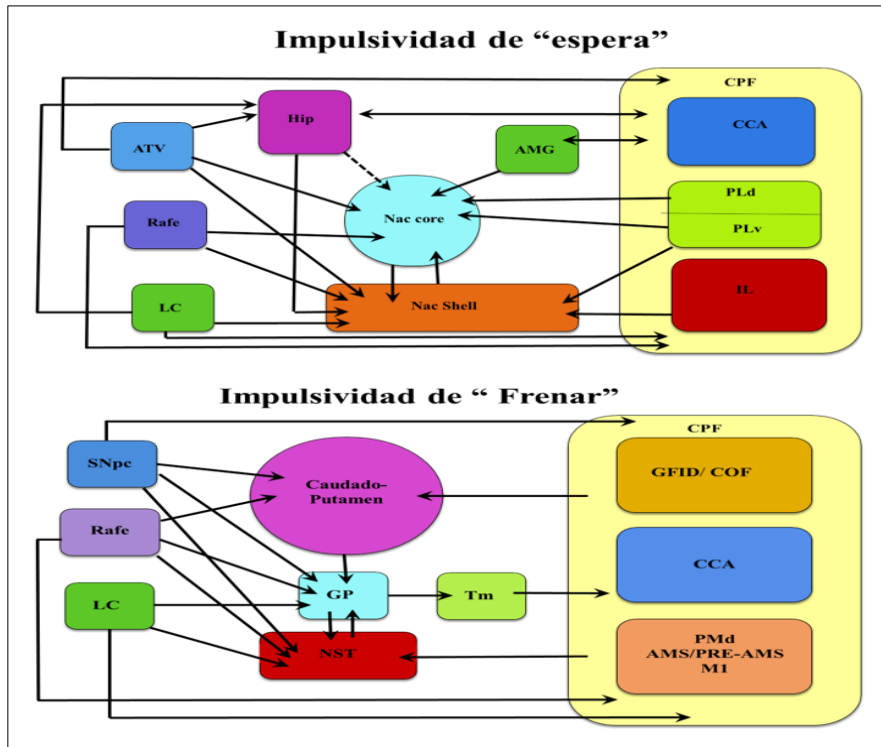


Figura 2.4. La impulsividad de “espera” depende del control Top-Down de las interacciones entre la Corteza prefrontal (CPF) con el hipocampo (HIP), amígdala (AMG), y estructuras en el estriado ventral incluyendo el Núcleo Accumbens (NAC) Core y Núcleo Accumbens Shell (Nac Shell). La Corteza Cingulada Anterior (CCA), la Corteza Prelímbica dorsal (PLd) y ventral (PLv), y la Corteza Infralímbica (IL) hacen diferentes contribuciones a la impulsividad de “espera” a través de *inputs* topográficamente organizados hacia el Nac Core. La impulsividad de “frenar” tiene circuito neuronal que involucra a las áreas motoras (M1, Corteza motora primaria, Área Motora suplementaria y Presuplementaria), giro inferior frontal derecho (GFID), CCA y la Corteza Orbitofrontal (COF), así como la interacción entre el estriado dorsal y otras estructuras de los ganglios basales, incluyendo el Globo Pálido (GP) y el núcleo Subtalámico (NST), el cual proyecta vía Tálamo (Tm) a la CPF. Ambas redes son moduladas por los núcleos dopaminérgicos del mesencéfalo (SNpc y ATV), los núcleos serotonérgicos Rafe y las neuronas noradrenérgicas del Locus Coeruleus (LC). Tomada y adaptada de Dalley et al., 2011)

Neuroquímica básica de la impulsividad

En general, se han implicado dos sistemas de neurotransmisión alterados en los individuos que muestran impulsividad patológica: El sistema dopaminérgico y el sistema serotoninérgico. Se ha documentado que las personas adultas con TDAH, cuyos sistemas monoaminérgicos cerebrales funcionan de manera atípica, presentan capacidad disminuida de inhibir respuestas conductuales en tareas de tipo *Go/No-go* (Castellanos et al., 2006); Sin embargo, el desempeño en este tipo de

tarea mejora cuando los pacientes son tratados con Metilfenidato, fármaco que por excelencia inhibe la recaptura de dopamina y norepinefrina (Aron et al., 2003). El tratamiento con Metilfenidato, incrementa la actividad frontal cortical y del estriado así como la actividad de las conexiones entre la región orbitofrontal y el estriado; estructuras cerebrales que como he mencionado, se ven involucradas en el control inhibitorio de la conducta y la impulsividad (Moizeszowicz et al., 2003). En apoyo a lo anterior, la administración de anfetamina (la cual favorece actividad la dopaminérgica) mejora tanto en humanos como en ratas el desempeño en tareas tipo *Stop signal task*, pero sólo en sujetos que durante la línea base presentaban un pobre desempeño (de Wit et al., 2000; Eagle & Robbins, 2003; Feola et al., 2000). Los efectos de Metilfenidato y los de la anfetamina en la reducción de la impulsividad, también han sido observados al evaluarlos en paradigmas de descuento temporal (Wade et al., 2000; Winstanley et al., 2003). En contraste, la administración de anfetamina incrementa la cantidad de respuestas prematuras en el 5-CSRTT, probablemente debido a que causa hiperactividad dopaminérgica en el Nac. Consecuentemente, este efecto puede ser prevenido cuando se realiza una lesión en el Nac implicando de manera causal las acciones de la dopamina (Cole & Robbins, 1987).

Algunas de las implicaciones del sistema dopaminérgico han sido reportadas a través de la manipulación de los receptores a dopamina. Cuando se bloquea el receptor D₁ de manera sistémica con el antagonista SCH 23390, disminuye la cantidad de respuestas impulsivas en el 5-CSRTT (Harrison, Everitt, & Robbins, 1997). En contraste, el bloqueo sistémico del receptor D₂ induce “elección impulsiva”. Un hecho a destacar es que estos efectos sólo se observan cuando a la rata se le presenta una clave explícita que anuncia que la recompensa grande y demorada será entregada (Dalley & Roiser, 2012). Estas evidencias suponen un efecto bimodal del sistema dopaminérgico en la regulación de la inhibición del comportamiento. No obstante, aún no es muy clara la naturaleza de esta respuesta bimodal. Se ha sugerido que mucho depende de la interacción con

otros sistemas como el noradrenérgico y el serotoninérgico, de la disponibilidad de dopamina en el Nac, así como de la naturaleza de los fármacos y los paradigmas con los que se ha explorado esta relación (Dalley & Roiser, 2012).

En cuanto al sistema serotoninérgico, este también ha sido implicado en la impulsividad. En primera instancia se ha sugerido una interacción con el sistema de dopamina en la generación de este tipo de conductas, aunque también existe una gran cantidad de datos que indican que el sistema de serotonina por sí solo está implicando (Dalley & Roiser, 2012; Puumala & Sirviö, 1998). Por ejemplo, Harrison et al. (1997) observaron que la depleción del sistema serotoninérgico aumenta la cantidad de respuestas prematuras en el 5-CSRTT. Por otra parte el uso de agonistas para los receptores 5HT_{2A} y 5HT_{2C} incrementan la impulsividad tanto en paradigmas de descuento temporal como en paradigmas de impulsividad motora y este efecto es bloqueado por antagonistas al 5HT_{2A} (Evenden & Ryan, 1999; Hadamitzky, Feja, Becker, & Koch, 2009; Koskinen et al., 2000). Otra fuente de información acerca de la participación del sistema de 5-HT proviene de una serie de estudios en las que se ha medido la liberación de serotonina durante la evaluación en tareas de impulsividad (Dalley & Roiser, 2012). Como ejemplo de esto, Dalley et al (2002) reportaron que el aumento en los niveles de serotonina de la corteza infralímbica correlaciona de manera positiva con la cantidad de respuesta prematuras que se comenten en el 5-CSRTT.

En resumen, debido a que la impulsividad no es un constructo unificado pueden encontrarse diversas estructuras cerebrales que participan en los diferentes tipos. Si bien hay una gran cantidad de sustratos neurológicos implicados, la evidencia parece sugerir que diversas regiones de la corteza prefrontal se encargan de procesar la información sobre el control de impulsos, por lo cual esta es una zona cerebral que resulta crucial para entender la impulsividad. En cuanto a los sistemas de neurotransmisión implicados, si bien la excitación e inhibición glutamatérgica y gabaérgica respectivamente, parecen regular la actividad neuronal de las zonas implicadas, se ha atribuido un

papel primordial a los sistemas de monoaminas (Dopamina y Serotonina) como responsables del comportamiento impulsivo (Winstanley et al, 2006; Dalley et al, 2012; Dalley et al., 2011)

La relación entre la impulsividad y el consumo de sustancias.

A pesar de que la impulsividad se asocia frecuentemente con un pobre desempeño de las funciones ejecutivas y cognitivas, quizás el aspecto conductual y social más estudiado es su relación con el abuso de sustancias y las adicciones. El DSM-V (2013) coloca a los trastornos relacionados con consumo de sustancias y trastornos adictivos dentro de la sección de trastornos destructivos del control de impulsos. Dentro de los muchos criterios etiológicos de los trastornos de consumo de sustancias se mencionan al menos tres que se encuentran directamente relacionados con el constructo teórico de impulsividad: 1) Se consume la sustancia con frecuencia en cantidades superiores o durante un tiempo más prolongado del previsto o deseado, 2) Existe un deseo persistente o esfuerzos fracasados de abandonar o controlar el consumo de la sustancia y 3) Se continúa con el consumo de la sustancia a pesar de saber que se sufre un problema físico o psicológico persistente o recurrente probablemente causado o exacerbado por el uso de la sustancia (American Psychiatric Association, 2013). Debido a la descripción y exposición que se hace en el DSM-V sobre la aparente relación positiva entre impulsividad y consumo de sustancias, esto podría ser considerado como un canon dentro de la psiquiatría y la psicología. No obstante, como trasfondo existe una gran cantidad de investigación básica y clínica que apoya y sustenta esta idea. De momento describiré principalmente los resultados obtenidos a partir de la investigación básica. Como definición general, las adicciones son trastornos de recaída crónica caracterizados por *a)* una compulsión por la búsqueda y el consumo de una droga, *b)* pérdida del control para limitar dicho consumo y *c)* el surgimiento de un estado emocional negativo (disforia, ansiedad, irritabilidad) cuando el acceso a la droga es prevenido (Koob & Le Moal, 2008). La teoría ideal de las adicciones es aquella que pueda brindar explicaciones en distintos niveles, acerca de por qué

algunas personas se involucran en conductas que a largo plazo resultan tan poco adaptativas, a pesar de que en muchas ocasiones son conscientes de las consecuencias extremadamente negativas en la salud y a nivel biológico y social que conllevan estas conductas. De esta forma, el estudio de las adicciones ha quedado dividido en cinco grupos de teorías. Un primer grupo de teorías, busca explicar a las adicciones desde un punto de vista fisiológico, conductual y social; El segundo grupo busca explicar por qué ciertas sustancias (o drogas o estímulos) son propensas a causar adicciones; El tercer grupo busca explicar por qué ciertos sujetos son más o menos susceptibles a caer en adicciones; el cuarto grupo de teorías explora las condiciones sociales y ambientales que hacen más o menos probable el surgimiento de una adicción; y por último el quinto grupo de teorías busca explicar la recuperación y la recaída (West, 2001). Probablemente, el estudio de la conducta impulsiva y de sus mecanismos biológicos es capaz de proveer explicaciones dentro de los cinco grupos de teorías. Es por ello que de manera relativamente reciente, los protocolos mencionados de descuento temporal y de tareas de inhibición de respuesta han cobrado mucha relevancia al estudiar sujetos personas que padecen algún tipo de adicción.

En cuanto a los paradigmas de descuento temporal se ha encontrado que aquellos sujetos adictos a alguna sustancia muestran mayor decaimiento del valor subjetivo de las recompensas en función de la demora (Bickel et al., 2007). Por ejemplo, en un estudio (figura 2.5) se comparó la función de descuento hiperbólico de Mazur de una recompensa monetaria de \$1000 USD en personas sanas y en adictos a la heroína, y posteriormente se realizó este mismo paradigma exclusivamente en los consumidores de heroína explorando el decaimiento del valor subjetivo de una dosis de dicho opiáceo en función de la demora. Los resultados de este estudio muestran que en los consumidores de heroína, el valor subjetivo de los \$1000 USD cae alrededor de un 60% cuando la demora es de un año. En contraste, para la misma suma monetaria, en sujetos controles, alcanzan un decaimiento similar del valor subjetivo cuando la demora es de cinco años.

Interpretando laxamente, este es un indicador de mayor impulsividad en los sujetos consumidores; impulsividad que ha sido probablemente provocada por el consumo prolongado de la droga. Además este estudio también reportó que el decaimiento en el valor subjetivo de la dosis de heroína es aún más abrupto que el de la recompensa monetaria, sugiriendo que en estos consumidores existe una mayor intolerancia a la espera cuando se implica el reforzador que produce los síntomas de abstinencia y de uso compulsivo (Madden et al., 1997). Otro estudio realizado en estudiantes de bachillerato reportó que aquellos estudiantes que consumían periódicamente alcohol y/ tabaco tenían mayor descuento temporal que aquellas personas que nunca habían consumido ninguna de estas sustancias. Un hallazgo interesante es que aquellos estudiantes que reportaron haber consumido al menos una vez heroína, presentaban una tasa de descuento temporal aún más alta que los que sólo habían consumido alcohol o nicotina, de manera que es posible que el grado de impulsividad producido por el consumo de una droga este relacionado con el potencial adictivo de ésta , y/o con la frecuencia de su consumo (Bickel & Marsch, 2001; Kirby et al., 2004). En apoyo a esta interpretación, un estudio encontró que el descuento temporal es mayor en consumidores crónicos de cigarrillos que en exfumadores o en personas que nunca habían fumado (Bickel, Odum, & Madden, 1999). Odum et al (2000), por su parte, describieron que personas dependientes de opiodes carecían (o habían perdido la capacidad) de prever las consecuencias adversas relacionadas con altas tasas de descuento temporal, ya que a menudo reportaron haber llevado a cabo conductas riesgosas como compartir jeringas o tener relaciones sexuales de alto riesgo. En cuanto a tareas de inhibición de respuesta, los consumidores de drogas también reportan mayores niveles de impulsividad (Verbruggen & Logan, 2008; citado en Verdejo – García et al., 2008). Por ejemplo, consumidores crónicos de cocaína, ya sea en abstinencia o no, presentan déficit en la *Stop signal task* (Fillmore & Rush, 2002; Li et al., 2006). Resultados similares se han

obtenido al evaluar la toma de riesgos y la inhibición de respuesta en personas con dependencia de alcohol (Lawrence et al., 2009).

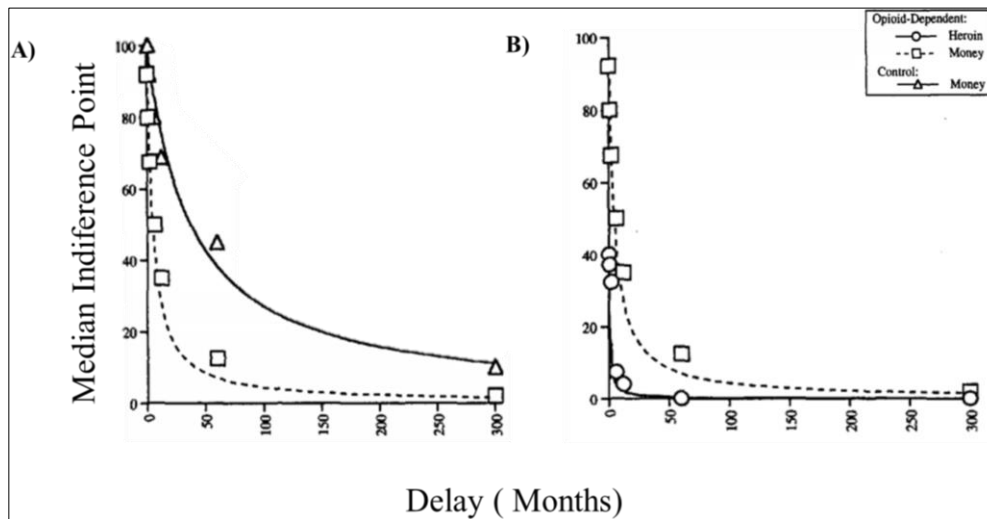


Figura 2.5. en el panel A se muestra que cuando se les pregunta a consumidores de heroína sobre recompensas monetarias, su sensibilidad al aumento de la demora es mucho mayor que la de personas no consumidoras. En el panel B se muestra que la sensibilidad a la demora y la tasa de descuento es mucho mayor cuando el reforzador es cambiado por la sustancia a la que los consumidores son adictos (Tomada y modificada de Madden et al., 1997)

Hasta ahora puede inferirse que el consumo de drogas es capaz de alterar los mecanismos que regulan la inhibición del comportamiento y producir patrones de impulsividad como consecuencia (para una revisión detallada consulte Wit, 2008). No obstante, aún queda la pregunta de si sujetos impulsivos “por rasgo” presentan más probabilidades de iniciar un consumo de drogas. La respuesta a esta pregunta aparentemente parece ser afirmativa. Por ejemplo, como se ilustra en la figura 2.6 en un estudio se utilizó un paradigma de descuento temporal para clasificar un conjunto de ratas en “altas impulsivas” o *bajas impulsivas*. Posteriormente, se entrenó a cada grupo para auto-administrarse infusiones intravenosas de cocaína. Los resultados obtenidos muestran que el 80% de los animales del grupo de *altos impulsivos* logró cumplir con los criterios necesarios para considerar que habían adquirido la auto-administración mientras que sólo el 25% de los individuos

del grupo *bajos impulsivos* cumplieron con estos mismos criterios. Adicionalmente, se observó que el número de infusiones de cocaína obtenidas por el grupo de “altos impulsivos” era significativamente mayor en comparación con los “bajos impulsivos (Perry et al., 2005). Al usar tareas de inhibición en animales, la impulsividad también predice mayor consumo de sustancias. Como se ilustra en la figura 2.6, las ratas que son catalogadas como *altas impulsivas* en la tarea de 5-CSRTT, al ser puestas en un programa de auto-administración obtienen una mayor cantidad de infusiones tanto de cocaína, como de nicotina y realizan un mayor número de presiones de palanca para obtener sacarosa en comparación con los bajos impulsivos (Dalley et al., 2012)

Si bien no es claro el mecanismo a nivel cerebral, se ha documentado que algunas de las regiones implicadas en el autocontrol y la impulsividad también se ven implicadas en la búsqueda de recompensas y en las adicciones (Crews & Boettiger, 2009). El funcionamiento anormal de estas estructuras puede ser la consecuencia de sujetos impulsivos, propensos a la búsqueda de sustancias de abuso. En un elegante estudio Pfarr et al (2015) reportaron que existen ciertas neuronas en la región IL de la CPF que se activan durante el aprendizaje de auto-administración de alcohol. Tras destruir estas neuronas específicas, la cantidad de presiones de palanca aumenta significativamente en un paradigma de recaída, sugiriendo una importancia de la IL en la búsqueda de la recompensa o en la evitación del comportamiento de compulsivo. Otra de las áreas implicadas en la impulsividad y las adicciones es el cuerpo estriado. La sobreexcitación del estriado (dorsal y ventral) está asociada tanto con problemas de inhibición de la conducta como con búsqueda compulsiva de drogas en humanos, monos y en ratas (Caprioli et al., 2013; Nader et al., 2006; Volkow et al., 2009, figura 2.7)

En conclusión, existe una fuerte relación positiva entre adicciones e impulsividad. Esta relación puede ser causal en ambos sentidos. Es decir, tanto el consumo de sustancias es capaz de

desembocar en mayor impulsividad, como también aquellos sujetos impulsivos por naturaleza son más propensos a consumir en algún momento de su vida drogas de abuso y adquirir un trastorno por consumo de sustancias. Parte de la explicación de esto puede residir en que ambos fenómenos tienen sustratos neurológicos y neuroquímicos comunes.

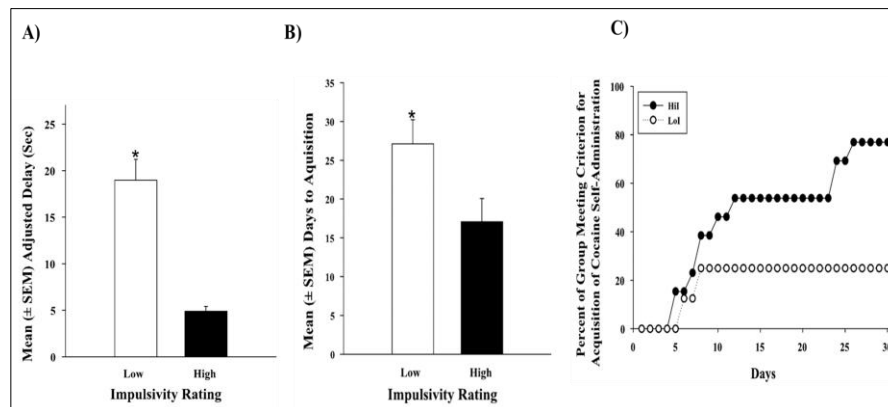


Figura 2.6: El rasgo de “impulsividad” en ratas, es capaz de predecir su preferencia por cocaína. En A) se observa que las “bajas impulsivas” pueden esperar en promedio 20s por una recompensa grande mientras que las “altas impulsivas solo esperan en promedio 5s por la misma recompensa. En el panel B Se observa que las ratas clasificadas como “altas impulsivas” requieren una menor cantidad de sesiones experimentales en adquirir los criterios de auto-administración de cocaína. En C) se observa que el porcentaje de ratas “altas impulsivas” que adquiere estos criterios es mucho mayor que el porcentaje de “bajas impulsivas” que adquiere los criterios de auto-administración. (Tomada de Perry et al, 2005)

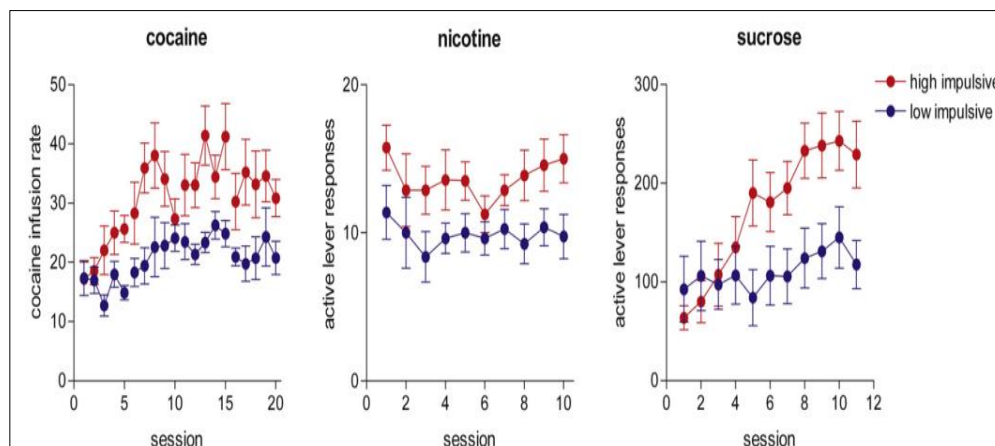


Figura 2.7. El rasgo de “impulsividad” en ratas evaluado mediante la prueba de control de respuestas inhibitorias, 5-CSRTT es predictor de la preferencia por sustancias de abuso. Las ratas catalogadas como “altas impulsivas” se auto-administran significativamente una mayor cantidad de cocaína, nicotina y sacarosa, sugiriendo que poseen un sistema de la recompensa alterado. (Tomada de Dalley et al., 2011)

Capítulo 3 *“Método experimental”*

“La historia de las neurociencias es en gran medida la historia de sus métodos”

– Rafael Yuste



Planteamiento del problema

Pese a las funciones adaptativas que cumple el estrés, si éste se prolonga por mucho tiempo o aparece de manera continua y exacerbada, sobrevienen diversos efectos adversos para el organismo. La literatura científica señala que la separación materna puede ser considerada como un factor de vulnerabilidad para el consumo de sustancias en la etapa adulta, ya que los individuos expuestos a ella, tienden a buscar y consumir en mayor medida, distintas drogas de abuso. De la misma forma, en diversas investigaciones se ha indicado que los organismos que poseen mayores niveles impulsividad y fallas en la inhibición de su comportamiento son más propensos al consumo de sustancias. Además, también algunas de las estructuras cerebrales implicadas en la impulsividad parecen ser afectadas por la exposición a separación materna. Por consiguiente, debido a que tanto el estrés temprano como la impulsividad, son variables que se relacionan con las adicciones, tiene sentido suponer que ambas condiciones puedan estar estrechamente relacionadas entre sí. Esta relación no ha sido explorada de manera sistemática y hacerlo podría ayudar a esclarecer mejor el perfil de aquellos individuos que son vulnerables al consumo de sustancias de abuso.

Pregunta de investigación

¿Es la separación materna una condición que se asocia con mayor impulsividad en la rata adulta?

Objetivo.

Explorar si existen patrones de impulsividad o diferencias en la capacidad de inhibición motora en ratas que fueron y estresadas mediante separación materna durante el periodo lactante.

Hipótesis

Las ratas separadas presentan mayor frecuencia de conducta tipo impulsiva que aquellas que no fueron sometidas a esta manipulación.

Diseño Experimental.

El diseño empleado consistió en una factorial mixto de 2x2. Para ello se formó un grupo experimental de ratas sometidas a estrés por separación materna y un grupo control sin esta manipulación, a los cuales, una vez que llegaron a la edad adulta se les evaluó durante varios días y con dos tipos particulares de sesión experimental en la tarea de 5-CSRTT frecuentemente usada para la categorización de sujetos “impulsivos”. La figura 3.2 ilustra el experimento de manera esquemática.

Materiales y Métodos

Sujetos experimentales

Para el protocolo de Separación materna se obtuvieron varias camadas de rata Wistar, provenientes de hembras gestantes que se solicitaron al *vivarium* de la Facultad de Medicina de la UNAM entre los días 15-18 de gestación. Una vez obtenidas, las hembras fueron colocadas en cajas individuales con agua y comida *ad libitum* en el bioterio de ciclo normal (luz encendida a las 9:00) del Laboratorio de Canabinoides del departamento de fisiología. Tras el parto, se realizó con

las crías el protocolo de estrés por separación materna previamente empleado por Reyes-Prieto et al. (2012) descrito en el apartado siguiente.

Para el experimento y la evaluación de la conducta tipo impulsiva se emplearon dos grupos de ratas macho adultas de la cepa Wistar de entre 270g -320g de peso inicial (aproximadamente al DPN 75), de las cuales uno fue el grupo de ratas separadas (SM, n = 11) y el otro el grupo control de ratas no separadas (NS, n = 10). Una semana antes del inicio de la primera fase del experimento cada rata fue habituada a las condiciones de bioterio de ciclo invertido (luces encendidas a las 21:00) con humedad y temperatura estándares ($21^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$).

Procedimiento de estrés por separación materna

Tras el parto de cada hembra gestante, se determinó el sexo de cada una de las crías de la camada y ese día fue considerado como el día posnatal (DPN) 0. Todas las camadas estuvieron constituidas

por entre 8 y 12 elementos (machos y hembras), de manera que en aquellas camadas en las que la cantidad de crías excedía este rango, se ajustó el número removiendo el número de hembras necesario.

Entre los DPN 2 – 15 se llevó a cabo el protocolo de separación materna usando únicamente las crías machos. La mitad de los elementos de cada camada (por lo general de 2-5 ratas) fue removida de la caja de la madre y colocada de manera individual en un contenedor con una cama de aserrín en la cual permanecieron las tres horas subsecuentes, todo ello entre las 9:30 y las 12:30. Estos animales integraron el grupo de ratas separadas. La otra mitad de la camada permaneció con la madre en todo momento para integrar el grupo de ratas no separadas. Después de concluir el periodo de 14 días de separación materna, entre los DPN 16-20 todas las ratas permanecieron con la madre y no recibieron manipulaciones adicionales a las necesarias para limpieza de las cajas y la colocación de agua y alimento. El DPN 21 ocurrió el destete en el cual todas las crías fueron

separadas de la madre de manera definitiva. Los machos fueron colocados en grupos de 5 a 6 por caja con agua y comida *ad libitum* y se les dejó crecer por aproximadamente dos meses y medio hasta que alcanzaron el peso requerido para el experimento.

Paradigma de 5-CSRTT

Caja operante

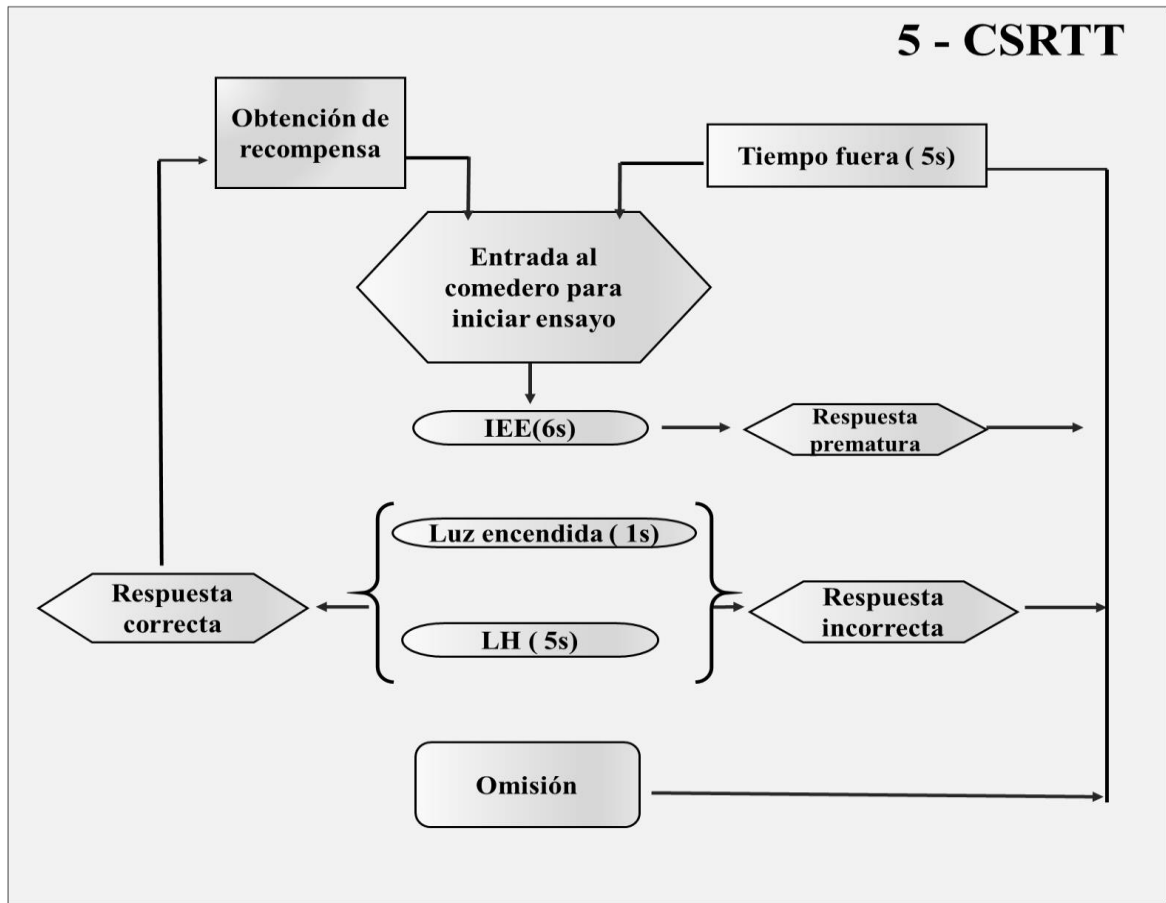
El hardware de la tarea consistió en una caja operante con dimensiones de 25x25x25 cm³ con dos paredes de acrílico y dos paredes de aluminio; de éstas últimas, una de ellas con forma plana, y la otra forma curva, tal como se muestra en las imágenes de la figura 3.1. En la pared curva, a aproximadamente 5 cm del piso de rejilla, se localizaban de manera equidistante 5 aberturas cuadradas o *noseholes* de 2.5 cm de longitud por lado, con aproximadamente 2 cm de profundidad, y cada una de ellas con un respectivo foco led de luz blanca interna (luz estímulo) conectado. En la pared contraria (pared plana) se encontraba un comedero posicionado a 2 cm del piso de rejilla, conectado con un sistema de válvulas fuera de la caja y a un dispensador de líquidos que permitió la entrega de reforzadores a lo largo de la sesión. Tanto los *noseholes*, como el comedero, estaban equipados con sensores infrarrojos para detectar las intromisiones de nariz de la rata. El aparato poseía una luz general de led para toda la cámara (color rojo) y un ventilador para aislar la cámara del ruido externo. Dicho aparato estaba ubicado dentro de una caja más grande de acrílico blanco con una salida para las mangueras del sistema dispensador de líquidos y de los cables del equipo que se conectan a una interfaz, la cual a su vez se enchufó a computadora que permitió controlar el funcionamiento del aparato durante la sesión.

Esquema de la tarea

Se utilizó el esquema clásico de la de la tarea 5-CSRTT (figura 3.1) adaptado de aquél empleado por Bari et al (2008). En éste esquema, después de la intromisión de la cabeza de la rata en el comedero, se inicia un intervalo entre ensayos (IEE) de determinada duración (6.0s cuando

la rata alcanza los criterios finales). Transcurrido el IEE, comienza cada ensayo. Durante el ensayo, la rata debe atender a los cinco diferentes *nosehole* de la pared curva, detectar un estímulo luminoso encendido de manera aleatoria y (usualmente 1.0 s) dentro de cualquiera de las cinco ubicaciones, y dar una respuesta de intromisión de nariz en locación en la que ocurra el estímulo (respuesta correcta) dentro de un periodo de tiempo (Limit Hold) de 5 segundos después de su presentación del estímulo. En caso de que la rata emita una respuesta correcta, se activa brevemente el sistema de válvulas del dispensador que permite la liberación instantánea en el comedero de una gota de solución azucarada (~30µl) como reforzador. En cuanto la rata realiza la captura del reforzador metiendo la cabeza en el comedero, comienza nuevamente un IEE idéntico al anterior, seguido de un nuevo ensayo. Si por el contrario, la rata en vez de haber dado una respuesta correcta, no emitió respuesta durante el Limit Hold (omisión), o bien, la respuesta emitida fue dada en una abertura diferente de aquella en el que se presentó el estímulo (respuesta incorrecta), el ensayo termina inmediatamente sin la entrega de reforzador y la sesión entra en un tiempo fuera de cinco segundos como penalización, tras lo cual la rata debe introducir nuevamente la cabeza en el comedero para indicar el inicio del siguiente ensayo. En el caso particular de que la rata introduzca la nariz en cualquiera de *los nosehole* durante el *IEE* (respuesta prematura), es decir, antes de que el estímulo sea presentando, el programa sigue el mismo curso que el de los casos de omisión de respuesta y de respuesta incorrecta. De cada sesión se obtienen y se analizan las mediciones de **respuestas correctas, incorrectas, omisiones de respuesta, respuestas prematuras, tiempos de reacción y precisión**, y la rata avanza de fase cuando cumple con los criterios específicos de cada fase de estas mediciones (tabla 2). La precisión se obtiene multiplicando por 100 el cociente de respuestas correctas sobre respuestas correctas + respuestas incorrectas y los tiempos de reacción o tiempos de respuesta se refieren a la latencia entre la presentación del estímulo y la intromisión de la nariz del animal en cualquiera de las aberturas.

A)



B)



Figura 3.1 Estructura y composición de un ensayo de la tarea 5-CSRTT. A) Estructura lógica la tarea y B) ejemplo una rata resolviendo la tarea.

Habitación inicial

Se utilizaron once ratas machos separadas y diez ratas macho no separadas de 270g – 300g de peso inicial. Cada rata fue colocada en una caja individual, con una cama de aserrín, con

alimento y agua *ad libitum*; Se les hizo una marca distintiva con plumón en la cola, se les manipuló al menos una vez al día con el fin de disminuir la ansiedad provocada por el contacto con el investigador, y se les permitió habituarse a las condiciones de bioterio de ciclo invertido (luces encendidas a las 21:00) con temperatura fin de disminuir la ansiedad provocada por el contacto con el investigador, y se les permitió habituarse a las condiciones de bioterio de ciclo invertido (luces encendidas a las 21:00) con temperatura y humedad normales ($21^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$). Transcurrida una semana de habituación y medición basal del peso corporal, cada rata fue sometida a una restricción gradual de alimento (dándoles entre 12- 15 g de alimento diariamente), hasta que alcanzaron el 90% de su peso inicial. Usualmente esta pérdida de peso ocurrió entre y cinco y 7 días después del comienzo de la restricción alimenticia. Todas las ratas fueron mantenidas bajo restricción de alimento durante todo el experimento, aunque se permitió que aumentaran de 2g -3g por semana.

Habituación al aparato

Al alcanzar el peso indicado, Las ratas fueron habituadas a la cámara de 5-CSRTT y al reforzador. Para ello, se colocaron en el comedero del aparato 10 gotas ($\sim 500\mu\text{l}$) de solución azucarada (agua + azúcar al 10%) y en cada *nosehole* 2 gotas ($\sim 100\mu\text{l}$) de ésta. El ventilador, la luz general, la luz del comedero y las luces estímulo permanecieron encendidas durante todo el proceso de habituación. Cada rata fue introducida individualmente en la cámara y se le permitió la libre exploración de ésta durante quince minutos. Se implementaron las sesiones de habituación necesarias para observar que los animales hubiesen consumido toda la solución azucarada tanto del comedero como de los *nosehole*, dando así por entendido, que la respuesta de neofobia al reforzador se había extinguido.

Fases de entrenamiento

Todas las sesiones de entrenamiento comprendieron 100 ensayos o 30 minutos de duración. Para cada rata se programó una sesión diaria, y el experimento fue realizado entre las 9:00 y las 15:00 horas. Se implementaron las sesiones necesarias para que los animales cumplieran con los criterios de la fase de final de entrenamiento descritos en la tabla 31. Las características de esta fase comprenden un IEE de 6s y una duración de estímulo 1s, con 5s en total de *Limit Hold*. Para llegar a esta esta fase, la complejidad de la tarea aumenta de manera progresiva a lo largo de las fases anteriores y el rigor de los criterios para avanzar de fase aumenta consecuentemente. (Consultar tabla 2). Es importante mencionar que en cada sesión de entrenamiento los estímulos se presentaron de manera aleatoria, aunque se programó que cada nosehole se encendiera el mismo número de veces a lo largo de la sesión (20 veces cada nosehole).

Línea Base (LB)

Una vez que los animales alcanzaron la fase 7 del entrenamiento, se les mantuvo por al menos tres sesiones adicionales en esta fase para que confiablemente mantuviesen los criterios de inclusión; es decir, al menos 50% de ensayos correctos, 80% de precisión, y menos de 20% de omisiones. Como se mencionó anteriormente, las respuestas prematuras se definen como aquellas emitidas durante el IEE y antes de la presentación del estímulo. Los ensayos correctos son definidos como intromisiones de nariz durante el *Limit Hold*, en el nosehole en el que se presentó el estímulo. Los ensayos incorrectos son definidos como respuestas emitidas durante el *Limit Hold* pero en un *nosehole* en el que el estímulo no fue presentado. Las omisiones de respuesta ocurren si la rata no realiza intromisiones de nariz durante el *Limit Hold* en cualquiera de las cinco aberturas; La precisión se calcula dividiendo el número total de ensayos con respuestas correctas entre el número de ensayos en los que hubo respuesta correcta e incorrecta. Todos los animales corrieron las

sesiones de línea base necesarias hasta que se observó que mantenían los criterios anteriores durante tres sesiones consecutivas.

Tabla 3.1. Características del entrenamiento y criterios para avanzar de fase. Progresivamente se reduce la duración del estímulo, aumentan el intervalo entre ensayos (IEE) y disminuye el limit hold (LH).

FASE	DURACIÓN DE ESTÍMULO (s)	IEE (s)	LH (s)	CRITERIOS PARA AVANZAR
1	30	2	30	≥ 50 Ensayos correctos
2	20	2	20	≥ 50 Ensayos correctos ≥ 80 precisión
3	10	5	10	≥ 50 Ensayos correctos ≥ 80 Precisión ≥ 20% Omisiones
4	5	6	5	≥ 50 Ensayos correctos ≥ 80 Precisión ≥ 20% Omisiones
5	2.5	6	5	≥ 50 Ensayos correctos ≥ 80 Precisión ≥ 20% Omisiones
6	1.25	6	5	≥ 50 Ensayos correctos ≥ 80 Precisión ≥ 20% Omisiones
7	1	6	5	≥ 50 Ensayos correctos ≥ 80 Precisión ≥ 20% Omisiones

Sesión adicional con Intervalos Entre ensayo variables (IEEV)

Transcurridas la línea base se llevó a cabo la manipulación post entrenamiento. En ésta, el esquema de la tarea se mantuvo idéntico al de fase 7 y la línea base, pero con una diferencia en el

IEE. A diferencia de la línea base, se hizo una modificación al programa y se ajustaron nuevos valores del IEE, de manera que ahora los IEEs podían tener duraciones de 5.5s, 7s, 8.5s, 10s, y 11.5s. Al igual que los estímulos de *nosehole*, estas duraciones se programaron para presentarse el mismo número de veces en la sesión (20 veces cada uno) y de manera aleatoria. Una vez terminada esta fase todas las ratas fueron sacrificadas.

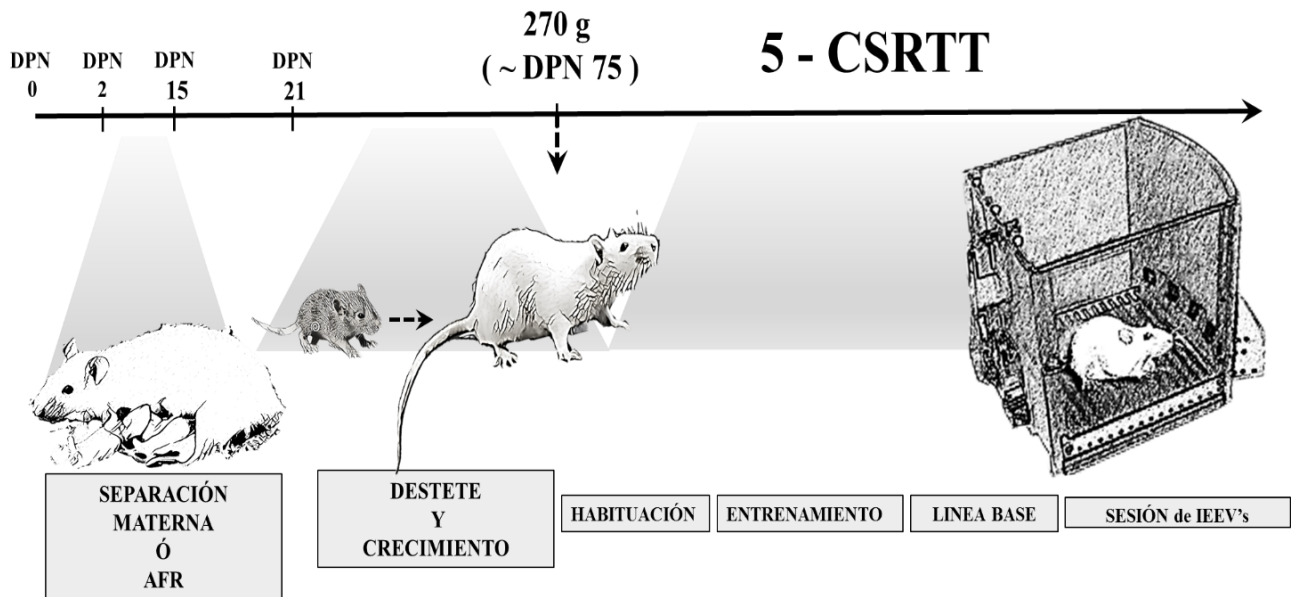


Figura 3.2 Representación esquemática de la línea temporal del experimento desde el día posnatal (DPN) 0, en la cual se incluye el procedimiento de separación materna, el destete, crecimiento, y la evaluación en 5- CSRTT.

Análisis Estadístico

Todos los resultados fueron analizados a través de promedios. Para ello se realizó un análisis de la varianza (ANOVA) mixto para cada variable dependiente de interés. El factor de medidas repetidas fue considerado como las LB (tres sesiones) y la sesión de IEEV, mientras que el factor entre grupos fue la condición de separación materna o no separación. En caso de violación de los supuestos de esfericidad de la varianza evaluada mediante la prueba de McNauthy, el valor estadístico reportado fue sometido a la corrección de Greenhouse-Geisser. La principal variable dependiente de interés fue la cantidad de respuestas prematuras (impulsivas) cometidas en las sesiones LB vs IEEV en los grupos de Ratas Separadas vs Ratas No separadas. Sin embargo, se

realizaron secundariamente comparaciones sobre cantidad de respuestas correctas, incorrectas, la precisión, el número de omisiones y los tiempos de reacción o tiempos de respuesta. Para cada variable se reportaron los efectos principales de condición, tipo de sesión, e interacción entre Condición * Sesión. En caso de que los estadísticos F resultasen significativos para las diferencias entre tipo de sesión entre interacción Condición* Sesión se realizaron contrastes planeados de tipo polinómico para detectar las diferencias entre tratamientos, ajustados con la corrección de Bonferroni. Debido a la presencia de sólo dos grupos en el factor intersujeto no fue necesaria la realización de comparaciones *Pos Hoc* de ningún tipo. Las diferencias fueron consideradas como estadísticamente significativas con un valor de $p < 0.05$. También, se analizaron los efectos del IEEV y su interacción con el estrés temprano. Para ello se realizaron nuevamente una serie de ANOVA mixtos con las mismas condiciones que las anteriormente descritas, pero en este caso el factor de medidas repetidas fue considerado la duración de los IEEs de la sesión en la sesión de IEEV.

Adicionalmente, se realizó un análisis estadístico independiente para los tiempos de respuesta. Para ello se tomaron todos los tiempos de reacción de cada sesión de LB y de la sesión de IEEV dando como resultado el análisis de 6586 puntuaciones. Se realizó un ANOVA de tres factores considerando el tiempo de respuesta como variable dependiente y como factores independientes la variable de condición (NS o SM), El tipo de sesión (LB ó IEEV) y el tipo de respuesta (Correcta o incorrecto). Los criterios de significancia fueron los mismos que en los análisis anteriores.

Capítulo 4 “Resultados”

Cuentan que sucedió hace más de 1500 años. El rey Sheram de la india pasaba los días en su palacio aburrido. Pidió a sus sirvientes que inventaran algún juego para entretenerlo. Los sirvientes presentaban al rey un juego tras otro, pero él continuaba aburriéndose. Cierta día se presentó en el palacio un hombre llamado Sissa quien le presentó por primera vez al rey el juego del ajedrez. El rey quedó fascinado por la naturaleza del juego y pasó días y semanas enteras deleitándose y descubriendo los misterios que entrañaban los trebejos en el tablero a sesenta y cuatro cuadros. Se sintió profundamente agradecido, y para recompensar a aquél hombre le dijo que le pidiese cualquier cosa que él deseara y que se la cumpliría. Sissa tenía noticias de la arrogancia del rey, así que le formuló una petición para darle una lección de humildad. Dijo al rey que quería un grano de trigo por la primera casilla del tablero, dos por la segunda, cuatro por la tercera, ocho por la cuarta, y así sucesivamente, en cada escaque habría de duplicarse la cantidad de granos de trigo y sumarse a la cantidad acumulada, hasta llegar a la casilla

número sesenta y cuatro. El rey pensó que Sissa no era tan inteligente como parecía. En un arranque de arrogancia, le dijo “*Por favor no me pidas sólo eso. Soy muy rico y puedo darte cualquier cosa. Pídeme algo realmente valioso*”. Pero Sissa fue inamovible ante su petición. Mandó entonces el rey, que sus sirvientes calcularan la cantidad de trigo y la dispusieran para entregarla al hombre. Los sirvientes, tardaron días enteros en calcular la cifra total. Cuando finalmente el rey tuvo noticias de la cifra de granos que habría de pagarse, se dio cuenta que había desestimado el resultado del cálculo y que aquel hombre era realmente un sabio. La cantidad de trigo que habría de pagarse era exactamente de 18,446,744,073,709,055,615 granos. No sólo en toda la India no existía tal cantidad de trigo. Aunque se hubiese reunido todo el trigo del mundo la cantidad no habría bastado para pagar lo que Sissa había pedido. Hoy sabemos que para poder cumplir tal demanda, el rey habría tenido que darle a Sissa toda la cosecha de trigo del mundo producida durante dos mil años.



Respuestas correctas

Se comparó la cantidad de respuestas correctas en los grupos de SM vs NS a lo largo de los tres niveles de LB vs IEEV (Figura 4.1). El ANOVA Mixto reveló la existencia de diferencias significativas entre la cantidad de respuestas correctas a lo largo de las 4 sesiones $F_{(1,59,30,34)} = 7.54$, $p < 0.05$. Los contrastes utilizados revelaron que en la sesión de IEEV la cantidad de respuestas correctas disminuyó significativamente con respecto a las tres sesiones de LB; LB1 [$F_{(1,19)} = 31.2$, $p < 0.001$], LB2 [$F_{(1,19)} = 4.64$, $p < 0.05$] y LB3 [$F_{(1,19)} = 43.7$, $p < 0.001$]. Así mismo, al comparar

entre si las puntuaciones en las sesiones de LB no existieron diferencias significativas. En cuanto el afecto de la separación materna, los resultados arrojaron que no existe efecto de la separación materna sobre la cantidad de respuestas correctas $F_{(1,19)} = 0.34$, $p = 0.856$. Los análisis tampoco mostraron diferencias estadísticas en la interacción Condición *Sesión $F_{(1.59,30.34)} = 0.871$, $p = 0.462$.

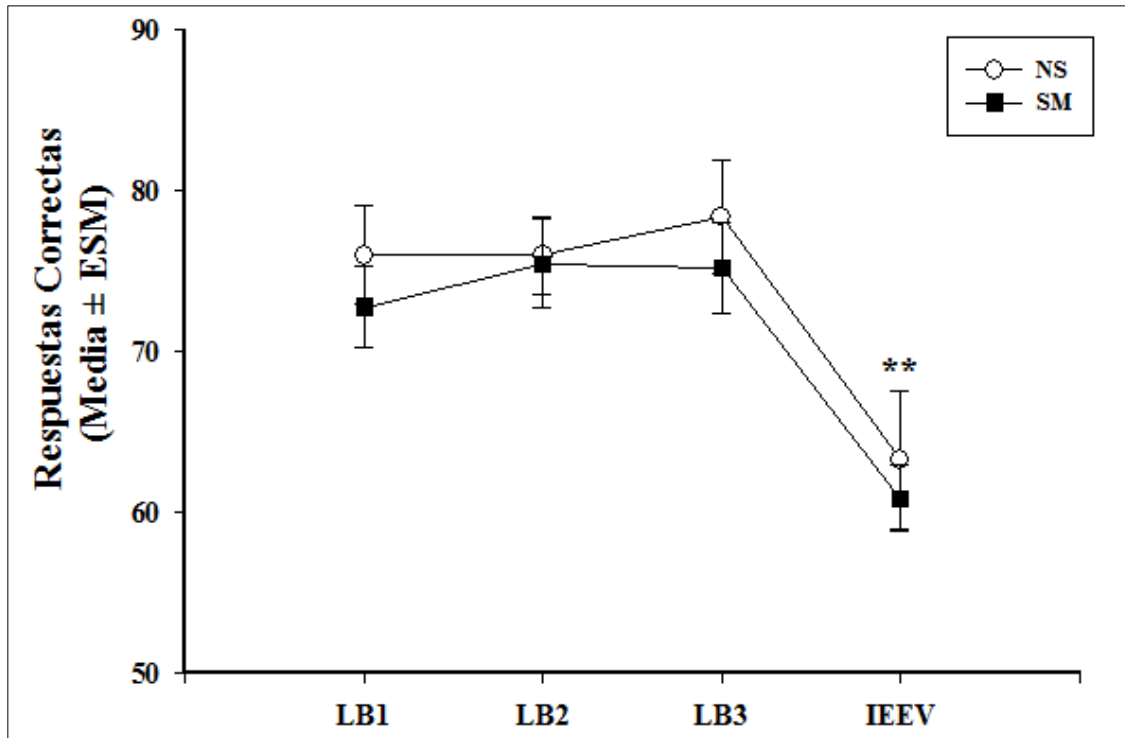


Figura 4.1 Respuestas correctas a lo largo de las tres sesiones de LB y la sesión de IEEV. Los círculos blancos representan al grupo de ratas no separadas mientras que los cuadrados negros representan al grupo con separación materna. ** representa $p < 0.05$ en comparación con LB.

Respuestas incorrectas

El ANOVA mixto no reportó diferencias a lo largo de las sesiones en la medición de respuestas incorrectas $F_{(3,57)} = 0.949$, $p = 0.423$, en el factor intersujetos tampoco se reportaron diferencias debido a la condición $F_{(1,19)} = 0.021$, $p = 0.887$, y tampoco se vio interacción entre ambos factores $F_{(3,57)} = 1.47$, $p = 0.232$.

Omissiones de Respuesta

Al igual que en el caso de las respuestas incorrectas, el análisis no obtuvo diferencias estadísticamente significativas en las respuestas omitidas a lo largo de las diferentes sesiones $F_{(1,98,37.7)} = 0.679$, $p = 0.512$, así como tampoco por el factor intersujetos de condición $F_{(1,19)} = 0.131$, $p = 0.722$, ni tampoco en la interacción entre condición * sesión $F_{(1,98,37.7)} = 0.362$, $p = 0.698$.

Precisión

Como recordaremos una vez más, la precisión se obtuvo dividiendo el número de respuestas correctas entre el número de respuestas incorrectas y multiplicando el resultado por cien. En cuanto a esta medición el análisis no obtuvo diferencias estadísticamente significativas en las a lo largo de las diferentes sesiones $F_{(1,693,57)} = 0.579$, $p = 0.631$; Tampoco por el factor intersujetos de condición $F_{(1,19)} = 0.135$, $p = 0.717$, ni tampoco en la interacción entre condición * sesión $F_{(1,98,37.7)} = 2.80$, $p = 0.11$.

Respuestas Prematuras

La cantidad de respuestas prematuras fue la medición usada como el principal indicador de conducta tipo impulsiva (figura 4.2). En este caso en análisis reveló diferencias estadísticamente significativas debido al tipo de sesión $F_{(1,69,32.2)} = 28.60$, $p < 0.001$. Los contrastes realizados no revelaron diferencias al comparar las sesiones de LB entre sí; Sin embargo se revelaron diferencias entre la sesión de IEEV con cada una de las sesiones LB1 [$F_{(1,19)} = 29.23$, $p < 0.001$], LB2 [$F_{(1,19)} = 32.52$, $p < 0.001$] y LB3 [$F_{(1,19)} = 43.57$, $p < 0.001$]. Por otro lado, no se encontraron efectos debido a la condición de separación materna o no separación $F_{(1,19)} = 0.63$, $p = 0.453$, ni tampoco se reportó interacción significativa entre condición*sesión $F_{(1.6,36.2)} = 0.542$, $p = 0.54$. En términos generales se puede deducir que tal como se predice y se reporta en la literatura científica (Bari et al, 2008) la sesión de IEEV puede ser usada para poner a prueba el autocontrol de los

sujetos. En estudios típicos con este tipo de manipulación, de la cantidad total de animales probados en la tarea suelen seleccionarse los de los extremos opuestos para conformar grupos alta y baja impulsividad.

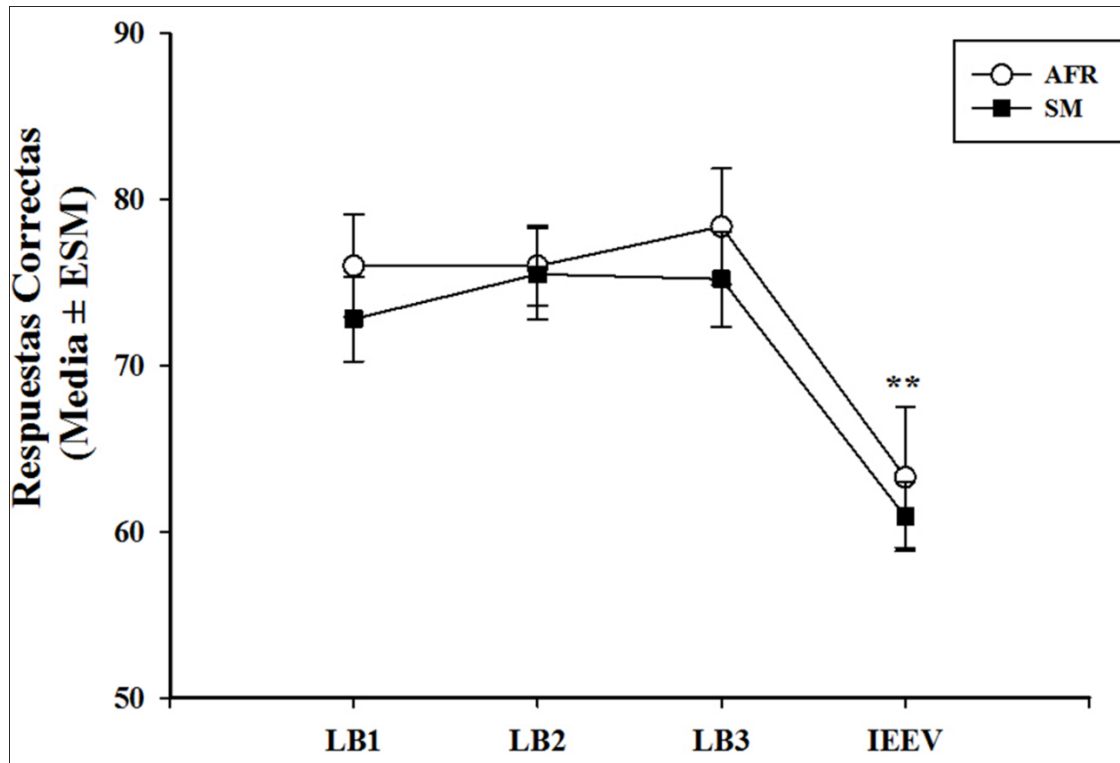


Figura 4.2. Representación de la cantidad de respuestas prematuras en las sesiones Línea Base 1, Línea Base 2, Línea Base 3 y la sesión Intervalos Entre Ensayo Variables. Los marcadores de cuadrado negro representan al grupo Separación Materna ($n = 11$) mientras que los marcadores de círculo blanco representan al grupo *de* ratas no separadas ($n = 10$). Los datos se expresan a través de la media \pm ESM. *** $p < 0.001$ en comparación con niveles con LB1, LB2 y LB3

Efecto de las diferentes duraciones del intervalo en la tarea 5 – CSRRT

Se realizaron análisis mixtos exclusivamente en la sesión de IEEV. En este caso el factor de grupos continuó siendo la condición de SM mientras que el factor para medidas repetidas fue la duración del IEE (5.5s,7s,8.5s,10s,11,5s).

IEEV - Respuestas correctas

Al analizar la cantidad de respuestas correctas (figura 4.3) se encontraron diferencias significativas debido a la duración del IEE $F_{(3.11, 59.1)} = 16.86$, $p < 0.001$. Al utilizar contrastes

simples se reveló que la cantidad de respuestas cuando se presentó IEE más largo de 11.5s es significativamente menor que cuando se presentan los intervalos 5.5 [$F_{(1,19)} = 33.42, p < 0.001$], 7 [$F_{(1,19)} = 36.5, p < 0.001$] y 8.5 [$F_{(1,19)} = 15.8, p = 0.001$]. En suma, se encontraron diferencias significativas al comparar el IEE más corto de 5.5s contra los intervalos de 8.5s [$F_{(1,19)} = 17.1, p < 0.05$] y 10s [$F_{(1,19)} = 33.42, p < 0.001$], lo que en general sugiere una menor ocurrencia de respuestas correctas a medida que aumenta el IEE. Es por ello que también se realizó una correlación de Pearson bivariada entre la cantidad de respuestas correctas durante la sesión de IEEV y la cantidad de respuestas prematuras realizada en la misma sesión. Se encontró significancia estadística en el valor del coeficiente de Pearson $r = -0.87, p < 0.0001$, confirmando así una relación estrecha entre ambas variables. En el panel a) de la figura 4.7 se ejemplifica esta relación. Por otra parte, no se encontraron diferencias significativas debido al factor de condición NS o SM en esta sesión $F_{(1,19)} = 0.255, p = 0.61$. Sin embargo, al analizar la interacción entre condición * tipo de IEE el análisis arrojó diferencias significativas, sugiriendo de esta forma que la separación materna afecta la cantidad de respuestas correctas cuando el IEE tiene determinada duración $F_{(3,1,59,1)} = 2.9, p = 0.037$. Los contrastes revelaron que cuando se presenta el IEE de 7s las ratas con separación materna obtienen significativamente menos reforzadores que las NS $F_{(1,12,6)} = 2.79, p = 0.01$. Por otro lado, las ratas separadas tienen significativamente menor cantidad de respuestas correctas en los IEE de 7s [$F_{(1,19)} = 18, p < 0.001$] y 8.5s [$F_{(1,19)} = 5.4, p < 0.05$] en comparación con el intervalo de 5.5s.

IEEV - Respuestas incorrectas

Al analizar el cambio en las respuestas incorrectas, el análisis no reportó efectos debido a la duración del IEE $F_{(2,2,49,1)} = 0.64, p = 0.64$), ni tampoco debido a la condición $F_{(1,19)} = 2.28, p = 0.16$, ni a la interacción condición * tipo de IEE $F_{(1,19)} = 0.79, p = 0.57$. Sin embargo, se encontró una correlación de Pearson significativa $r = -0.48, p = 0.02$ con la cantidad de respuestas

prematuras en la misma situación (figura) Si bien este resultado es de difícil interpretación, el hecho de que ambas variables estén relacionadas podría sugerir que la duración del IEE favorece la conducta tipo impulsiva en los animales que ocasiona que cometan más errores a lo largo de toda la sesión.

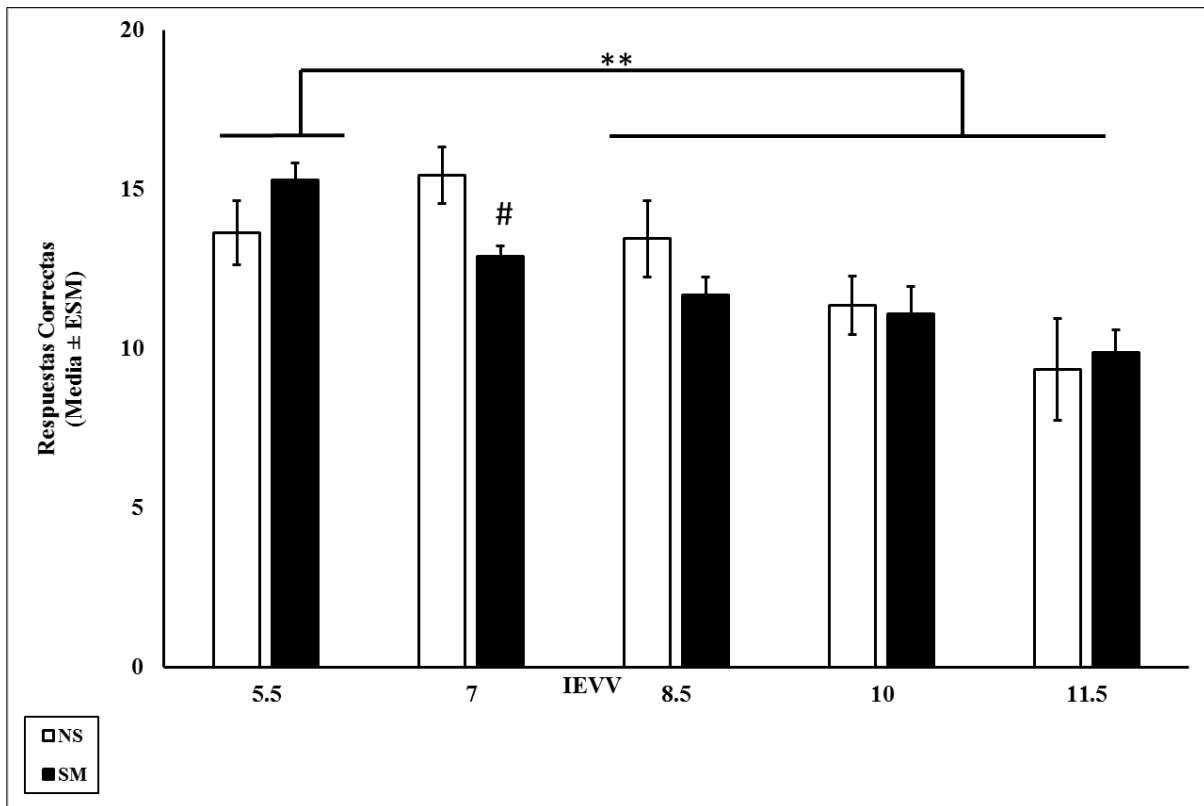


Figura 4.3. Representación de la cantidad de respuestas correctas en las sesiones de IEEV en función de la duración del IEE. Las barras de color negro representan al grupo Separación Materna (n = 11) mientras que las barras de color blanco representan al grupo no separadas. (n = 10). Los datos se expresan a través de la media ± ESM. Se representan ** p < 0.01 y # p < 0.01 al comparar entre SM y NS.

IEEV - Omisiones de respuesta

No se encontraron efectos significativos sobre las omisiones debido al tipo de IEE $F_{(4,76)} = 2.36$, $p = 0.063$, ni tampoco debido a la condición SM o NS $F_{(1,19)} = 0.002$, $p = 0.96$. Sin embargo, el análisis reportó una interacción marginal entre condición * tipo de intervalo $F_{(1,19)} 4.38$, $p = 0.057$. En general, pese a la ausencia de diferencias estos resultados podrían sugerir la tendencia

de las ratas SM a omitir menor cantidad de respuestas en función del intervalo, aunque como vimos en los análisis predecesores estas respuestas no necesariamente sean correctas.

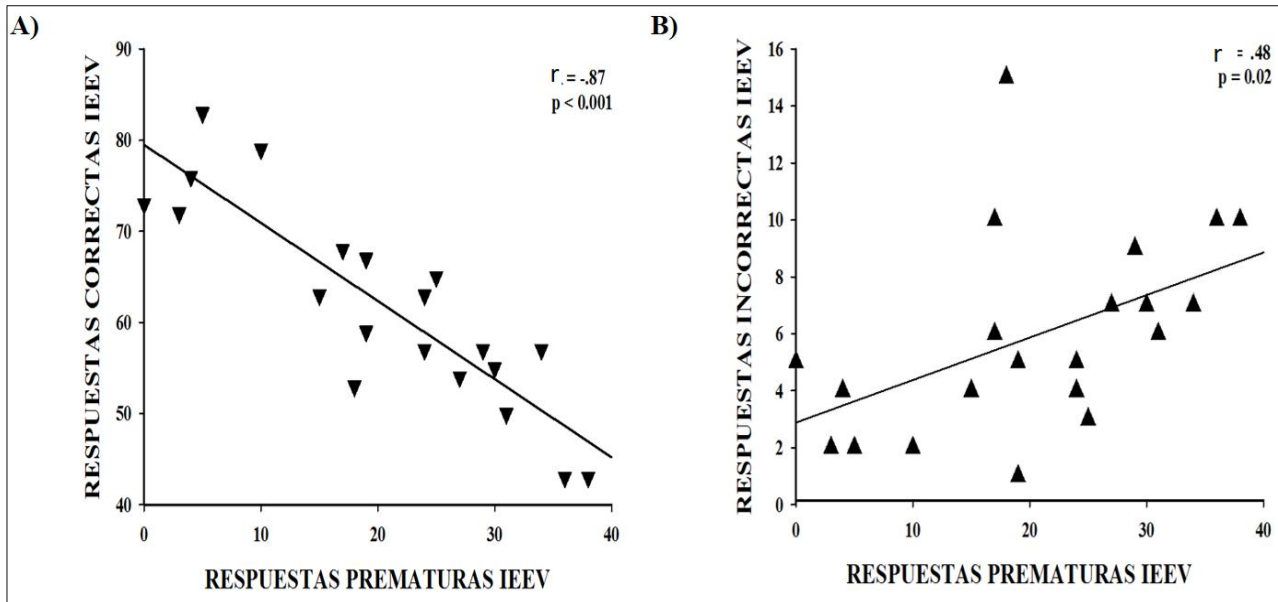


Figura 4.4 Correlaciones estadísticamente significativas en la sesión de IEEV. En A) puede observarse una correlación negativa entre la cantidad de respuestas prematuras, y la cantidad de respuestas correctas en la sesión de IEEV, mientras que en B) se observa una correlación positiva entre la cantidad de respuestas prematuras y la cantidad de respuestas incorrectas en dicha sesión.

IEEV - Precisión

Ninguna de las variables tuvo repercusiones sobre la precisión de los animales al realizar la tarea (figura 4.9), al analizar el efecto del tipo de intervalo se obtuvieron diferencias no significativas con valores de $F(4,76) = 0.607$ $p = 0.659$. Al analizar el efecto de la condición de los animales los valores no significativos fueron de $F(1,19) = 2.2$, $p = 0.152$ Por último tampoco se reporta interacción entre condición * tipo de IEE $F(1, 19) = 1.71$ $p = 0.154$

IEEV - Respuestas Prematuras

Al analizar el efecto del tipo de IEE sobre la cantidad de respuestas prematuras(figura) se encontró un efecto estadísticamente significativo por el factor de duración de IEE $F(2,3, 45,2) = 30.83$ $p < 0.001$. Los contrastes revelaron que el IEE de 5.5 s resultó estadísticamente diferente de los

intervalos de 7s [$F_{(1,19)} = 28.2, p < 0.001$], 8.5s [$F_{(1,19)} = 41.6, p < 0.001$], 10s [$F_{(1,19)} = 57.07, p < 0.001$], y 11.5s [$F_{(1,19)} = 52.00, p < 0.001$] son estadísticamente diferentes del IEE DE 5.s. Adicionalmente se encontró que esta significancia se mantiene al comparar todos los intervalos contra el intervalo de 7.5s. en términos generales puede asumirse que a mayor duración del IEE mayor es la cantidad de respuestas prematuras. En cuanto a los efectos de la condición no se reportaron diferencias estadísticamente significativas $F_{(1,19)} = 0.66, p = 0.42$ ni tampoco se observó interacción significativa entre condición * tipo de IEE $F_{(1,19)} = 0.128, p = 0.724$.

Tiempos de respuesta

Al analizar los tiempos de respuesta (figura 4.5) de todas las sesiones experimentales se obtuvieron efectos significativos por el factor de Condición de separación o no separación $F_{(1,6578)} = 21.74, p < 0.001$, efectos por el factor de tipo de sesión $F_{(1,6578)} = 7.00, p < 0.01$, y efectos del tipo de respuesta $F_{(1,6578)} = 1196.3, p < 0.001$. Adicionalmente, se encontraron interacciones significativas entre variables. La interacción de condición*tipo de sesión resultó ser significativa con un valor de $F_{(1,6578)} = 47.3, p < 0.001$; la interacción entre condición * tipo de respuesta tuvo un valor significativo de $F_{(1,6578)} = 25.3, p < 0.01$; la interacción entre tipo de sesión * tipo de respuesta tuvo un valor de $F_{(1,6578)} = 6.09, p = 0.01$. Finalmente, se encontró una interacción significativa entre los factores condición*tipo de respuesta* tipo de sesión con un valor de $F_{(1,6578)} = 50.82, p < 0.001$. los contrastes planeados revelaron que cuando el ensayo es correcto, las ratas con SM tardan significativamente más tiempo en responder [$F_{(1,6578)} = 24.5, p < 0.001, F_{(1,6578)} = 29.36, p < 0.001$]. Por otro lado, cuando el ensayo es incorrecto, durante la sesión de línea base las ratas tardan significativamente más tiempo en responder [$F_{(1,6578)} = 37.67, p < 0.001$], sin embargo durante la sesión de IEEV este resultado se invierte y son las ratas NS las que tardan significativamente más tiempo en responder [$F_{(1,6578)} = 124.5, p < 0.001$]. Estos resultados

indican a nivel general que cuando los animales respondieron de manera incorrecta su tiempo de respuesta fue mayor. En el caso de los efectos por condición, las ratas separadas tardan más en responder, sea su respuesta correcta o incorrecta es mayor en las ratas separadas con respecto a las no separadas, Sin embargo, el tiempo de reacción parece disminuir considerablemente en las ratas separadas cuando durante la sesión de IEEV mientras que en las no separadas aumenta con respecto a la sesión de LB.

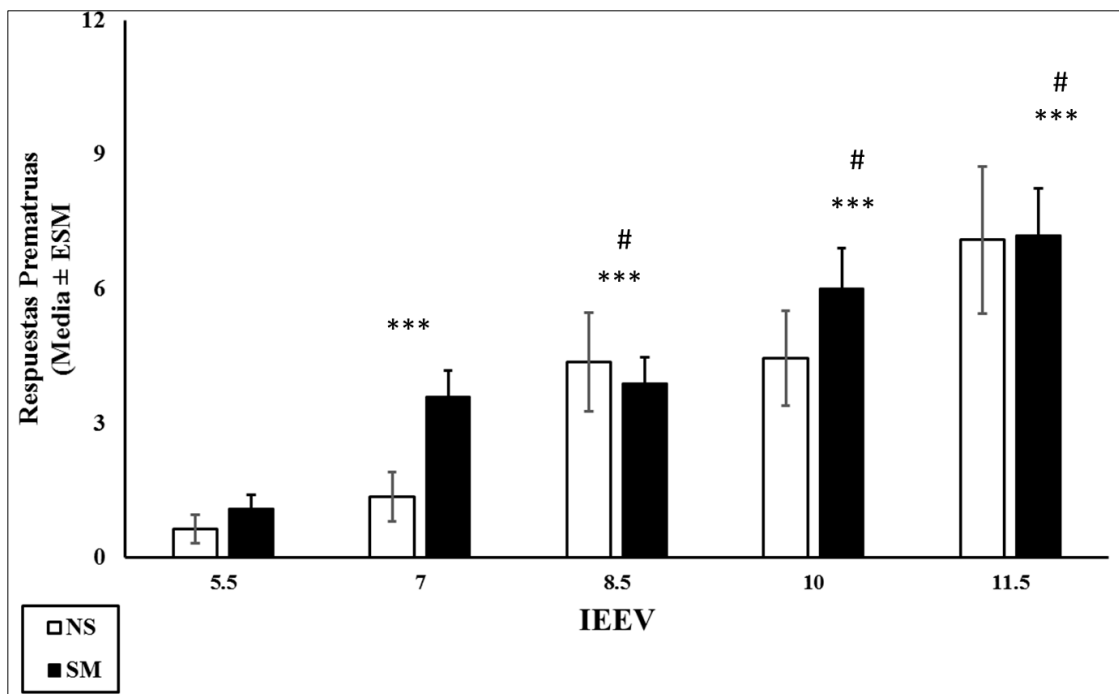


Figura 4.5 Representación de la cantidad de respuestas prematuras en las sesiones de IEEV en función de la duración del IEE. Las barras de color negro representan al grupo Separación Materna (n = 10) mientras que las barras de color blanco representan al grupo de No separadas (n = 11). Los datos se expresan a través de la media ± ESM. *** simboliza $p < 0.001$ en comparación con el intervalo de 5.5s mientras que # simboliza $p < 0.05$ en comparación con el intervalo de 7s.

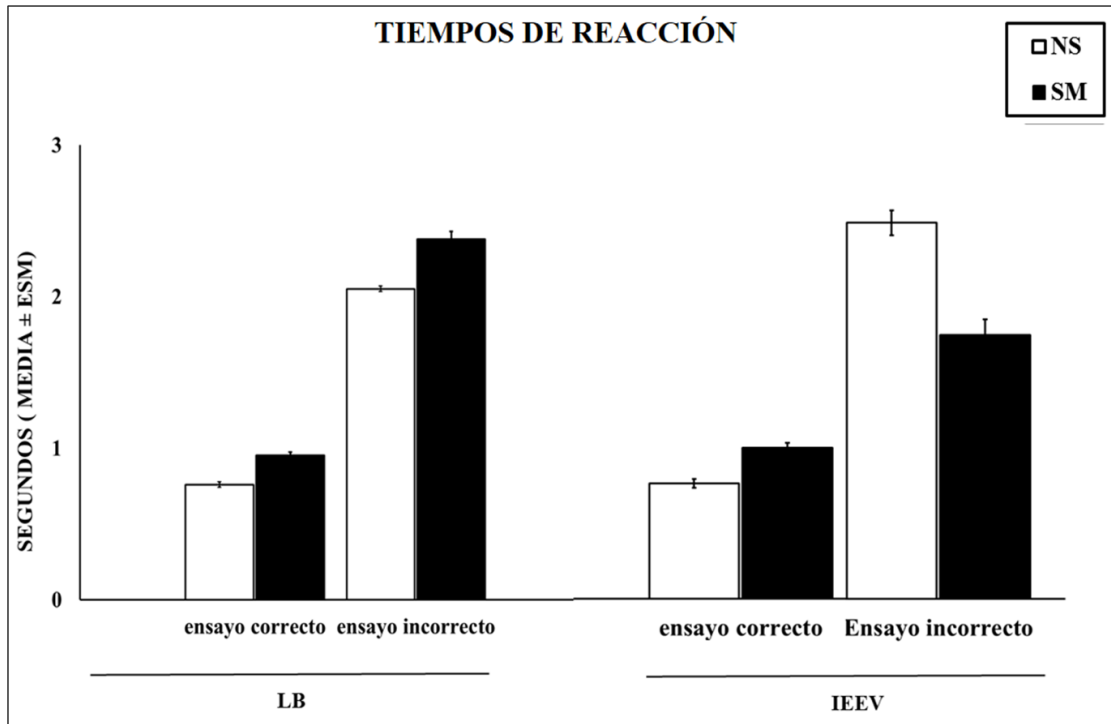


Figura 4.6 Tiempos de reacción en las sesiones de LB e IEEV cuando los ensayos fueron correctos o incorrectos. Las barras negras representan a las ratas con separación materna mientras que las barras blancas representan a las ratas no separadas. Los resultados son reportados a través de la media±ESM. * representa $p < 0.001$ entre tipos de ensayo (correcto o incorrecto) mientras que # representa $p < 0.001$ entre condiciones (SM o NS).

Capítulo 5 “Discusión y conclusiones”

“En la ciencia, con frecuencia ocurre que los científicos dicen, 'Sabes, eso es realmente un buen argumento; mi punto de vista estaba errado’, y luego realmente cambian su mente y nunca vuelves a escuchar de ellos esa vieja perspectiva. Realmente cambian. No ocurre tan frecuentemente como debería, porque los científicos son humanos y el cambio a veces es doloroso. Pero es algo que ocurre todos los días. No puedo recordar la última vez que algo como eso ocurrió en la religión o en la política.”

- Carl Sagan



Los resultados obtenidos

La presente investigación tuvo como objetivo analizar la existencia o no de patrones de impulsividad en ratas sometidas a estrés temprano por separación materna. El principal indicador de conducta tipo impulsiva empleado fue la cantidad de respuestas prematuras en la tarea de 5-CSRTT. Los resultados evaluados mediante esta tarea reportan que la presentación de intervalos entre ensayo variables, aumenta significativamente la cantidad de respuestas prematuras o impulsivas que se cometen a lo largo de la sesión, tal y como se había reportado previamente por Chudasama et al (2003). No obstante, este efecto es indiferenciado de la condición de los animales, por lo cual debe asumirse que la separación materna no se asocia con un aumento o disminución en la cantidad de respuestas impulsivas. Adicionalmente, ninguna de las variables manipuladas tuvo efectos significativos sobre otras mediciones obtenidas de la tarea, tales como la precisión, la cantidad de omisiones, y la cantidad de respuestas incorrectas.

Una de las mediciones que reportaron cambios debido al tipo de sesión experimental, fue la cantidad de respuestas correctas, la cual se vio significativamente disminuida en la sesión de IEEV. Este resultado es hasta cierto punto lógico, puesto que las respuestas prematuras y las respuestas correctas son eventos mutuamente excluyentes, y, por lo tanto, debido al aumento en la cantidad de respuestas prematuras en la sesión de IEEV, la cantidad de respuestas correctas forzosamente debe disminuir. Como confirmación de esta explicación, se obtuvo una correlación significativa de $r = -0.89$ entre la cantidad de respuestas prematuras y la cantidad de respuestas correctas en la sesión de IEEV. Sin embargo, no todos efectos en la disminución en la cantidad de respuestas correctas están explicados por el aumento de respuestas prematuras. El análisis ulteriormente realizado para evaluar el efecto específico de la duración del IEE, reveló que la cantidad de respuestas correctas disminuye conforme aumenta la duración del IEE, y aunque no se reportó efecto de la separación materna por sí solo, sí se encontró una interacción de este factor con el factor de la duración del intervalo, sugiriendo así que el rango de tiempo que las ratas sometidas a separación materna soportan para conseguir inhibir su respuesta, es ligeramente menor que el de las ratas no separadas. Específicamente, las ratas separadas presentan una menor cantidad de respuestas correctas cuando el intervalo es de 7 segundos tras lo cual ya no se observan diferencias entre grupos. En cuanto a la medición directa de impulsividad en IEEs específicos, por cuestiones de formalidad estadística y debido a que el ANOVA no reportó interacción significativa entre factores, no es posible comparar entre grupos la cantidad de respuestas prematuras cometidas en el IEE de 7s. Pese a esto, puede decirse que de manera cualitativa se aprecia que con este intervalo las ratas separadas cometen mayor cantidad de respuestas prematuras. Adicionalmente, podemos observar que, a mayor duración de intervalo, se comete mayor cantidad de respuestas prematuras en ambos grupos, lo que nos habla de que el margen de diferencia en la conducta tipo impulsiva en ratas separadas y no separadas (si es que existe alguno) es muy estrecho. Esta apreciación podría

indicar que el hecho de no haber encontrado efectos de la separación materna sobre la impulsividad, podría deberse a las cuestiones particulares relacionadas con el método o bien a que el efecto de la separación sobre la impulsividad, aunque pudiese existir es pequeño en comparación con las ratas controles. Algunas de estas consideraciones se mencionan a continuación:

Si bien, Bari et al (2008) y algunos otros autores han empleado con éxito el método de la sesión con IEEV para detectar a los sujetos “altos” y “bajos” impulsivos, la mayoría de los estudios emplean solamente una sesión adicional con un aumento único de 2s en el IEE (dando como resultado un IEE de 7s en toda la sesión) el cual resulta suficiente para determinar las diferencias individuales en la capacidad de inhibición conductual (Economidou et al., 2009; Molander et al., 2011). Aunque en este trabajo no se encontraron efectos significativos de la separación materna en cuanto a la conducta tipo impulsiva, esto podría deberse a una n pequeña de ensayos con el intervalo de 7s - el cual en los resultados obtenidos se indica como el intervalo en el que probablemente existan diferencias reales entre grupos - así como también, al hecho de que la N de *animales* empleados en el experimento fue baja para el rasgo que se pretendía estudiar. Hay que recordar que, debido a la naturaleza del constructo teórico de impulsividad, los sujetos que presentan rasgos de impulsividad “altamente disfuncional” son relativamente escasos (Dickman, 1990), por lo que una n de 11 sujetos por grupo podría resultar insuficiente para determinar experimentalmente si el factor de estrés temprano se asocia con este rasgo. De hecho, estudios en los que se emplea esta tarea, emplean como sujetos “altos impulsivos” a solamente dos de cada diez sujetos que realizan el paradigma. Para obtener una mayor cantidad sujetos impulsivos por lo regular se recurre a alguna manipulación más intensa como la lesión de alguna zona particular del cerebro o la administración de algún fármaco. En este estudio se ha querido evaluar la impulsividad “espontánea” de sujetos sometidos a estrés temprano, por lo que es hasta cierto punto esperable que no se aprecie gran

diferencia entre sujetos. Para esclarecer mejor la relación entre estrés temprano e impulsividad, futuros estudios, deberían por consiguiente analizar una cantidad mayor de animales en una sesión experimental y emplear un aumento de duración del intervalo de 2s.

Otro aspecto metodológico a considerar es el método de separación materna empleado. Mientras que la mayoría de los estudios aleatorizan a las crías y las distribuyen entre varias madres para controlar diferencias asociadas a los genes o a la naturaleza de la madre (*Cross-fostering*), en este estudio no se ha realizado ese procedimiento por lo que no puede garantizarse que todas las variables extrañas del experimento hayan sido aleatorizadas. Otra diferencia notable, es que en este protocolo se dividió a la camada en dos mitades, y una de ellas se separó mientras que la otra permaneció con la madre. En contraste, la mayoría de los estudios que emplean el protocolo separan de la madre a la camada entera para obtener a los sujetos experimentales, mientras que para obtener a los sujetos experimentales se deja a la madre con la camada intacta y se le manipula lo menos posible. Este aspecto es importante puesto que, aunque a los controles no se les separe, la constante manipulación puede constituir un estresor lo suficientemente importante para que se altere su desarrollo del sistema nervioso. Por ejemplo, Marais et al (2008) reportaron que las ratas AFR presentan diferencias en algunos aspectos neuroquímicos de las ratas con SM pero también de aquellas ratas que nunca fueron manipuladas. Estudios como el de (Lewis et al., 2013) han empleado como controles a ratas separadas durante solo 15 minutos debido a que se ha documentado que tras pasar este pequeño intervalo de estrés, la madre exagera sus conductas de cuidado materna, tornando la balanza a favor de la neuroprotección.

Un aspecto interesante del estudio fue el análisis de los tiempos de respuesta. Los resultados obtenidos encontraron diferencias debidas tanto al factor de tipo de separación, como al factor de tipo de sesión como a el hecho de que el ensayo haya sido correcto o incorrecto. Los resultados a

nivel global indican que los tiempos fueron mayores cuando la respuesta fue incorrecta. Estos resultados van en contra de la teoría de la impulsividad, ya que por lo regular se menciona que los fallos en una respuesta se deben a que la respuesta se emitió con demasiada rapidez y sin el análisis adecuado de la información. Estos resultados podrían explicarse debido a fallos atencionales o perceptuales los cuales llevan a emitir una respuesta incorrecta. Por otro lado, cuando existen respuestas incorrectas puede observarse que las ratas separadas responden de manera más lenta en la sesión de línea base que las ratas AFR. Sin embargo, resulta curioso que en la sesión de IEEV mientras que las ratas no separadas aumentan su tiempo de reacción cuando la respuesta fue incorrecta, las ratas separadas lo disminuyen. Es difícil obtener una conclusión sobre la causa de este fenómeno; sin embargo, puede argumentarse que la naturaleza más dinámica de la sesión de IEEV es capaz de promover aumento en la impulsividad, que no resulta lo suficientemente significativo para ser detectado en los principales indicadores usados en la tarea.

El análisis de los tiempos de reacción sugiere que existen pequeñas diferencias en el comportamiento de las ratas dependiendo del grupo al que pertenezcan, el tipo de sesión que se lleve a cabo. Esto abre la puerta para pensar que más que una impulsividad de rasgo, podría haber efectos sobre una impulsividad de estado en la cual las ratas separadas se comportan de manera más impulsiva ante situaciones del contexto con el IEEV. De hecho, podría abducirse que la sesión de IEEV induce un estado en el que las ratas separadas responden ligeramente más rápido. Por lo tanto, futuros estudios deben estar guiados a evaluar si las condiciones del contexto en conjunto con la condición de estrés temprano y la ya reportada mayor reactividad al estrés y ansiedad en estos organismos, favorecen una impulsividad de estado más que de rasgo. Otra posibilidad por lo tanto es que debido a que las diferencias en los tiempos de reacción resultan imperceptibles a simple vista, la tarea empleada no haya sido lo suficientemente sensible para detectar si existe alguna

diferencia entre grupos en cuanto a otros parámetros como la cantidad de respuestas prematuras. De cualquier modo, ha de considerarse que se obtuvieron algunos indicadores que hacen pensar que la relación entre estrés temprano y conducta tipo impulsiva podría existir a pesar no haberse detectado en este trabajo.

En general no se obtuvieron diferencias en la precisión de los animales al realizar la tarea. Un aspecto estudiado frecuentemente en la literatura es la asociación del estrés temprano con baja capacidad cognitiva en etapas posteriores. Aunque es muy claro que existen diferencias estructurales y neuroquímicas en los cerebros de animales que fueron sometidos a estrés temprano, diversos estudios como el de Huot et al (2002) han fallado en encontrar un correlato conductual y cognitivo consecuente en ratas macho con SM. En este estudio, se reportó que las ratas con SM presentan una menor densidad de fibras musgosas del hipocampo, sin embargo son capaces de realizar la tarea de laberinto acuático de Morris con la misma eficiencia que los controles (Rebecca L Huot et al., 2002). Por lo tanto, existen aún huecos o piezas faltantes para comprender por qué a pesar de tener cerebros estructuralmente diferentes, en muchos casos las ratas que fueron sometidas a estrés temprano pueden desempeñarse de la misma forma que las ratas que no han sido sometidas a este tipo de estrés.

Coherencia externa del estudio

Existen unos cuantos estudios en la literatura científica que han buscado responder la misma pregunta de investigación que en este estudio. En el estudio más recientemente publicado se probó a las ratas con separación materna en la tarea 5-CSRTT. En los resultados se reportó que las ratas separadas tienen ante diversas condiciones una mayor cantidad de omisiones de respuesta y mayor dificultad para responder ante intervalos cortos (~ 2s), lo cual sugiere deterioro en las capacidades atencionales. Sin embargo, los datos recabados indican que la separación materna no tuvo efecto

sobre la cantidad de respuestas prematuras con respecto al grupo control (ratas no manipuladas), ni si quiera cuando se administró una dosis de alcohol antes de comenzar la sesión; Este mismo estudio sí reportó una mayor compulsión de búsqueda por el reforzador (respuestas preservativas) en las ratas separadas (Boutros et al., 2017). En general los resultados del estudio de Boutros et al (2017), son los mismos reportados aquí en cuanto la impulsividad, aunque parece el caso de su estudio reportaron la existencia de diferencias en mediciones relacionadas con los procesos atencionales, la cual no fue explorada de manera profunda en este estudio.

En otro estudio conducido por Colorado et al (2006) reportaron mayores niveles de impulsividad en ratas separadas ya que en una prueba de campo abierto muestran mayor ambulación y una aparente “hiperactividad” al moverse en la prueba de campo abierto. Si bien esto es un indicador de impulsividad, es una medición no directa de impulsividad y debe considerarse como un indicador secundario de la presencia de la misma, ya que frecuentemente puede ser confundido con mayores niveles de ansiedad como se ha reportado en otros estudios (Daniels et al., 2004; Huot et al., 2001). Un aspecto contrastante es que un estudio reportó impulsividad en un paradigma de descuento temporal en ratas separadas, pero éstas ratas tenían una historia de consumo de alcohol de varias semanas antes de ser evaluadas. Estos resultados sugieren que la separación materna en conjunto con la proclividad por consumir alcohol son factores que interactúan para generar un fenotipo impulsivo, sin embargo, no se reportó el efecto *per se* de la separación materna sobre la impulsividad. (Gondré-Lewis et al., 2016).

En resumen, la evidencia científica que indica la relación entre separación materna e impulsividad es aún escasa y aún se requiere de investigación que evalúe esta relación con tareas que midan la impulsividad de varias formas y de manera más directa.

Conclusiones

La presente investigación no encontró un efecto del estrés temprano por separación materna sobre la conducta tipo impulsiva. Los resultados son consistentes con los pocos reportes publicados en revistas científicas indexadas. Sin embargo, también es importante mencionar que de los resultados obtenidos en esta misma investigación indican que para determinar de manera más clara si el estrés temprano propicia impulsividad deben tenerse en cuenta las limitaciones y las consideraciones metodológicas discutidas en las páginas anteriores. Debido a que se observan cierto efecto de la separación materna sobre el tiempo de reacción y la cantidad de respuestas correctas en función de la duración del intervalo entre ensayos, quizás es prematuro decir no se cumple la hipótesis de esta tesis. Sin embargo, de momento es preciso reportar que no se encontró una asociación directa entre estrés temprano e impulsividad. Futuras investigaciones deben considerar los cambios en sistema nervioso y cerebro de los animales sometidos a estrés temprano para poder comprender de manera más integral el fenómeno de la impulsividad.

Por último, una de las cosas que pueden decirse es que si bien es cierto existe una relación directa entre la impulsividad y adicciones y otra relación directa entre estrés temprano y adicciones, es muy probable que estos factores sean necesarios pero no suficientes para producir un exacerbado consumo de sustancias, y que más bien el fenómeno de los de las adicciones deba comprenderse como algo que desde de la interacción dinámica y compleja de múltiples factores que van desde lo genético, hasta lo ambiental y lo social. En este caso uno de los factores compensadores pudo haber sido la adolescencia de las ratas en condiciones normales, lo que es quizás capaz de amortiguar el daño causado por el estrés temprano. Este y otros factores no explorados pueden mermar la aparición de diferencias significativas en el estudio. Es importante considerar que siempre existe cierto grado de resiliencia ante la adversidad.



Referencias

- Alisic, E., Jongmans, M. J., van Wesel, F., & Kleber, R. J. (2011). Building child trauma theory from longitudinal studies: A meta-analysis. *Clinical Psychology Review, 31*(5), 736–747. <http://doi.org/10.1016/j.cpr.2011.03.001>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association. <http://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Amini-Khoei, H., Mohammadi-Asl, A., Amiri, S., Hosseini, M.-J., Momeny, M., Hassanipour, M., ... Dehpour, A. R. (2017). Oxytocin mitigated the depressive-like behaviors of maternal separation stress through modulating mitochondrial function and neuroinflammation. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. <http://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.02.022>
- Anda, R. F., Felitti, V. J., Bremner, J. D., Walker, J. D., Whitfield, C., Perry, B. D., ... Giles, W. H. (2006). The enduring effects of abuse and related adverse experiences in childhood: A convergence of evidence from neurobiology and epidemiology. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 256*(3), 174–186. <http://doi.org/10.1007/s00406-005-0624-4>
- Andersen, S. L. (2003). Trajectories of brain development: point of vulnerability or window of opportunity? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 27*(1–2), 3–18. [http://doi.org/10.1016/S0149-7634\(03\)00005-8](http://doi.org/10.1016/S0149-7634(03)00005-8)
- Aron, A. R. (2007). The Neural Basis of Inhibition in Cognitive Control. *The Neuroscientist, 13*(3), 214–228. <http://doi.org/10.1177/1073858407299288>

- Aron, A. R., Dowson, J. H., Sahakian, B. J., Robbins, T. W., Desmond, J. E., Glover, G. H., & Gabrieli, J. D. (2003). Methylphenidate improves response inhibition in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, *54*(12), 1465–8.
[http://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00609-7](http://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00609-7)
- Bari, A., Dalley, J. W., & Robbins, T. W. (2008). The application of the 5-choice serial reaction time task for the assessment of visual attentional processes and impulse control in rats, *3*(5), 759–767. <http://doi.org/10.1038/nprot.2008.41>
- Bear, M; Connors, B; Paradiso, M. (2016). *Neuroscience Exploring the Brain* (4th ed.). Wolters Kluwer. <http://doi.org/10.1007/s13398-014-0173-7.2>
- Bechara, A., Tranel, D., & Damasio, H. (2000). Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain*, *123*, 2189–2202.
<http://doi.org/10.1093/brain/123.11.2189>
- Bickel, W. K., & Marsch, L. A. (2001). Toward a Behavioral Economic Understanding of Drug Dependence: Delay Counting Process. *Addiction*, *96*(February 2000), 73–86.
<http://doi.org/10.1080/09652140020016978>
- Bickel, W. K., Miller, M. L., Yi, R., Kowal, B. P., Lindquist, D. M., & Pitcock, J. A. (2007). Behavioral and neuroeconomics of drug addiction: Competing neural systems and temporal discounting processes. *Drug and Alcohol Dependence*, *90*(SUPPL. 1), 85–91.
<http://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2006.09.016>
- Bickel, W. K., Odum, a L., & Madden, G. J. (1999). Impulsivity and cigarette smoking: delay discounting in current, never, and ex-smokers. *Psychopharmacology*, *146*(4), 447–54.
Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10550495>
- Boutros, N., Der-Avakian, A., Markou, A., & Semenova, S. (2017). Effects of early life stress and adolescent ethanol exposure on adult cognitive performance in the 5-choice serial reaction time task in Wistar male rats. *Psychopharmacology*, 1–8.
<http://doi.org/10.1007/s00213-017-4555-3>
- Braun, K., Lange, E., Metzger, M., & Poeggel, G. (1999). Maternal separation followed by early social deprivation affects the development of monoaminergic fiber systems in the medial prefrontal cortex of Octodon degus. *Neuroscience*, *95*(1), 309–318.
[http://doi.org/10.1016/S0306-4522\(99\)00420-0](http://doi.org/10.1016/S0306-4522(99)00420-0)
- Caprioli, D., Hong, Y. T., Sawiak, S. J., Ferrari, V., Williamson, D. J., Jupp, B., ... Dalley, J. W.

- (2013). Baseline-Dependent Effects of Cocaine Pre-Exposure on Impulsivity and D2/3 Receptor Availability in the Rat Striatum: Possible Relevance to the Attention-Deficit Hyperactivity Syndrome. *Neuropsychopharmacology*, 38(8), 1460–1471.
<http://doi.org/10.1038/npp.2013.44>
- Cardinal, R. N., Pennicott, D. R., Sugathapala, C. L., Robbins, T. W., & Everitt, B. J. (2009). Impulsive Choice Induced in Rats by Lesions of the Nucleus Accumbens Core. *Science*, 322(November 2016), 2499–2501. <http://doi.org/10.1126/science.1060818>
- Carlson, N. R. (2014). *Physiology of behavior* (11th ed.). Boston: Pearson.
- Castellanos, F. X., Sonuga-Barke, E. J. S., Milham, M. P., & Tannock, R. (2006). Characterizing cognition in ADHD: beyond executive dysfunction. *Trends in Cognitive Sciences*, 10(3), 117–123. <http://doi.org/10.1016/j.tics.2006.01.011>
- Chambers, C. D., Garavan, H., & Bellgrove, M. A. (2009). Insights into the neural basis of response inhibition from cognitive and clinical neuroscience. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 33(5), 631–646. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.08.016>
- Cheung, T. H., & Cardinal, R. N. (2005). Hippocampal lesions facilitate instrumental learning with delayed reinforcement but induce impulsive choice in rats. *BMC Neuroscience*, 6(1), 36. <http://doi.org/10.1186/1471-2202-6-36>
- Chudasama, Y., Passetti, F., Rhodes, S. E. V, Lopian, D., Desai, A., & Robbins, T. W. (2003a). Dissociable aspects of performance on the 5-choice serial reaction time task following lesions of the dorsal anterior cingulate, infralimbic and orbitofrontal cortex in the rat: Differential effects on selectivity, impulsivity and compulsivity. *Behavioural Brain Research*, 146(1–2), 105–119. <http://doi.org/10.1016/j.bbr.2003.09.020>
- Chudasama, Y., Passetti, F., Rhodes, S. E. V, Lopian, D., Desai, a., & Robbins, T. W. (2003b). Dissociable aspects of performance on the 5-choice serial reaction time task following lesions of the dorsal anterior cingulate, infralimbic and orbitofrontal cortex in the rat: Differential effects on selectivity, impulsivity and compulsivity. *Behavioural Brain Research*, 146(1–2), 105–119. <http://doi.org/10.1016/j.bbr.2003.09.020>
- Churchwell, J. C., Morris, A. M., Heurtelou, N. M., & Kesner, R. P. (2009). Interactions between the prefrontal cortex and amygdala during delay discounting and reversal. *Behavioral Neuroscience*, 123(6), 1185–1196. <http://doi.org/10.1037/a0017734>
- Cole, B. J., & Robbins, T. W. (1987). Amphetamine impairs the discriminative performance of

- rats with dorsal noradrenergic bundle lesions on a 5-choice serial reaction time task: new evidence for central dopaminergic-noradrenergic interactions. *Psychopharmacology*, *91*(4), 458–66. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3108926>
- Colorado, R. A., Shumake, J., Conejo, N. M., Gonzalez-Pardo, H., & Gonzalez-Lima, F. (2006). Effects of maternal separation, early handling, and standard facility rearing on orienting and impulsive behavior of adolescent rats. *Behavioural Processes*, *71*(1), 51–58. <http://doi.org/10.1016/j.beproc.2005.09.007>
- Conrad, C. D. (2011). *The handbook of stress : neuropsychological effects on the brain*. Wiley-Blackwell.
- Crews, F. T., & Boettiger, C. A. (2009). Impulsivity, frontal lobes and risk for addiction. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *93*(3), 237–247. <http://doi.org/10.1016/j.pbb.2009.04.018>
- Cruz, F. C., Quadros, I. M., Da, C., & Miczek, K. a. (2008). Maternal separation stress in male mice: Long-term increases in alcohol intake. *Psychopharmacology*, *201*, 459–468. <http://doi.org/10.1007/s00213-008-1307-4>
- Dalley, J. W., Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2011). Neuron Review Impulsivity, Compulsivity, and Top-Down Cognitive Control. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.01.020>
- Dalley, J. W., Mar, A. C., Economidou, D., & Robbins, T. W. (2008). Neurobehavioral mechanisms of impulsivity: Fronto-striatal systems and functional neurochemistry. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *90*(2), 250–260. <http://doi.org/10.1016/j.pbb.2007.12.021>
- Dalley, J. W., & Robbins, T. W. (2017). Fractionating impulsivity: neuropsychiatric implications. *Nature Reviews Neuroscience*, *18*(3), 158–171. <http://doi.org/10.1038/nrn.2017.8>
- Dalley, J. W., & Roiser, J. P. (2012). Dopamine, serotonin and impulsivity. *Neuroscience*, *215*, 42–58. <http://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.03.065>
- Dalley, J. W., Theobald, D. E., Pereira, E. A. C., Li, P. M. M. C., & Robbins, T. W. (2002). Specific abnormalities in serotonin release in the prefrontal cortex of isolation-reared rats measured during behavioural performance of a task assessing visuospatial attention and impulsivity. *Psychopharmacology*, *164*(3), 329–340. <http://doi.org/10.1007/s00213-002-1215-y>

- Damasio, A. R. (1996). *El error de Descartes : la razón de las emociones*. A. Bello. Retrieved from <https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=T2sxOX917qQC&oi=fnd&pg=PA23&dq=el+error+de+descartes&ots=HYIyFDfIdt&sig=70SWVOfNPeMhdCu1oQtPZJoJm6M#v=onepage&q=el+error+de+descartes&f=false>
- Daniels, W. M. U., Pietersen, C. Y., Carstens, M. E., & Stein, D. J. (2004). Maternal separation in rats leads to anxiety-like behavior and a blunted ACTH response and altered neurotransmitter levels in response to a subsequent stressor. *Metabolic Brain Disease*, *19*(June), 3–14. <http://doi.org/10.1023/B:MEBR.0000027412.19664.b3>
- Daoura, L., Haaker, J., & Nylander, I. (2011). Early Environmental Factors Differentially Affect Voluntary Ethanol Consumption in Adolescent and Adult Male Rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *35*(3), 506–515. <http://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2010.01367.x>
- de Wit, H., Crean, J., & Richards, J. B. (2000). Effects of d-Amphetamine and ethanol on a measure of behavioral inhibition in humans. *Behavioral Neuroscience*, *114*(4), 830–837. <http://doi.org/10.1037/0735-7044.114.4.830>
- Delavari, F., Sheibani, V., Esmaeili-Mahani, S., & Nakhaee, N. (2016). Maternal Separation and the Risk of Drug Abuse in Later Life. *Addict Health, Spring Addict Health Addict Health, Spring*, *8*(2), 107–14.
- Der-Avakian, A., & Markou, A. (2010). Neonatal maternal separation exacerbates the reward-enhancing effect of acute amphetamine administration and the anhedonic effect of repeated social defeat in adult rats. *Neuroscience*. <http://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.08.002>
- Desbonnet, L., Garrett, L., Clarke, G., Kiely, B., Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2010). Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience*, *170*(4), 1179–1188. <http://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.08.005>
- Dickman, S. J. (1990). Functional and dysfunctional impulsivity: Personality and cognitive correlates. *Journal of Personality and Social Psychology*, *58*(1), 95–102. <http://doi.org/10.1037/0022-3514.58.1.95>
- Diehl, L. a., Pereira, N. D. S. C., Laureano, D. P., Benitz, A. N. D., Noschang, C., Ferreira, A. G. K., ... Dalmaz, C. (2014). Contextual fear conditioning in maternal separated rats: The amygdala as a site for alterations. *Neurochemical Research*, *39*(2), 384–393.

<http://doi.org/10.1007/s11064-013-1230-x>

Diekhof, E. K., & Gruber, O. (2010). When Desire Collides with Reason: Functional Interactions between Anteroventral Prefrontal Cortex and Nucleus Accumbens Underlie the Human Ability to Resist Impulsive Desires. *Journal of Neuroscience*, *30*(4), 1488–1493.

<http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4690-09.2010>

Dube, S. R., Felitti, V. J., Dong, M., Chapman, D. P., Giles, W. H., & Anda, R. F. (2003). Childhood abuse, neglect, and household dysfunction and the risk of illicit drug use: the adverse childhood experiences study. *Pediatrics*, *111*(3), 564–572.

<http://doi.org/10.1542/peds.111.3.564>

Eagle, D. M., & Robbins, T. W. (2003). Inhibitory Control in Rats Performing a Stop-Signal Reaction-Time Task: Effects of Lesions of the Medial Striatum and d-Amphetamine. *Behavioral Neuroscience*, *117*(6), 1302–1317. <http://doi.org/10.1037/0735-7044.117.6.1302>

Economidou, D., Pelloux, Y., Robbins, T. W., Dalley, J. W., & Everitt, B. J. (2009). High Impulsivity Predicts Relapse to Cocaine-Seeking After Punishment-Induced Abstinence. *Biological Psychiatry*. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.12.008>

Evenden, J. L. (1999). Varieties of impulsivity. *Psychopharmacology*, *146*(4), 348–361.

<http://doi.org/10.1007/PL00005481>

Evenden, J. L., & Ryan, C. N. (1999). The pharmacology of impulsive behaviour in rats VI: the effects of ethanol and selective serotonergic drugs on response choice with varying delays of reinforcement. *Psychopharmacology*, *146*(4), 413–21. Retrieved from

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10550491>

Eysenck, M. (2012). *Personality and individual differences : a natural science approach*.

Springer. Retrieved from <http://www.springer.com/gp/book/9781461294702>

Fang, Q., Li, F., Li, Y., Xue, Y., He, Y., Liu, J., ... Wang, J. (2011). Pharmacology , Biochemistry and Behavior Cannabinoid CB 1 receptor antagonist rimonabant disrupts nicotine reward-associated memory in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *99*(4), 738–742. <http://doi.org/10.1016/j.pbb.2011.06.019>

Fattore, L., Spano, M. S., Melis, V., Fadda, P., & Fratta, W. (2011). Differential effect of opioid and cannabinoid receptor blockade on heroin-seeking reinstatement and cannabinoid substitution in heroin-A modified lebstinent rats. *British Journal of Pharmacology*, *163*(7), 1550–1562. <http://doi.org/10.1111/bph.2011.163>

- Feja, M., & Koch, M. (2014). Ventral medial prefrontal cortex inactivation impairs impulse control but does not affect delay-discounting in rats. *Behavioural Brain Research*, *264*, 230–239. <http://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.02.013>
- Feola, T. W., Wit, H. de, & Richards, J. B. (2000). Effects of d-Amphetamine and ethanol on a measure of behavioral inhibition in rats. *Behavioral Neuroscience*, *114*(4), 838–848. <http://doi.org/10.1037/0735-7044.114.4.838>
- Fillmore, M. T., & Rush, C. R. (2002). Impaired inhibitory control of behavior in chronic cocaine users. *Drug and Alcohol Dependence*, *66*(3), 265–73. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12062461>
- Fink, G. (2010). Stress: Definition and history. *Encyclopedia of Neuroscience*, 549–555. <http://doi.org/10.1016/B978-008045046-9.00076-0>
- Fink, G. (2016). Stress, Definitions, Mechanisms, and Effects Outlined. In *Stress: Concepts, Cognition, Emotion, and Behavior* (pp. 3–11). Elsevier. <http://doi.org/10.1016/B978-0-12-800951-2.00001-7>
- Floresco, S. B., Seamans, J. K., & Phillips, a G. (1997). Selective roles for hippocampal, prefrontal cortical, and ventral striatal circuits in radial-arm maze tasks with or without a delay. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *17*(5), 1880–1890. [http://doi.org/10.1016/0306-4522\(87\)90179-5](http://doi.org/10.1016/0306-4522(87)90179-5)
- Francis, D. D., & Meaney, M. J. (1999). Maternal care and the development of stress responses. *Current Opinion in Neurobiology*, *9*, 128–134. [http://doi.org/10.1016/S0959-4388\(99\)80016-6](http://doi.org/10.1016/S0959-4388(99)80016-6)
- Gerard Moeller, F., Dougherty, D. M., Barratt, E. S., Oderinde, V., Mathias, C. W., Andrew Harper, R., & Swann, A. C. (2002). Increased impulsivity in cocaine dependent subjects independent of antisocial personality disorder and aggression. *Drug and Alcohol Dependence*, *68*(1), 105–111. [http://doi.org/10.1016/S0376-8716\(02\)00106-0](http://doi.org/10.1016/S0376-8716(02)00106-0)
- Gondré-Lewis, M. C., Warnock, K. T., Wang, H., June, H. L., Bell, K. A., Rabe, H., ... June, H. L. (2016). Early life stress is a risk factor for excessive alcohol drinking and impulsivity in adults and is mediated via a CRF/GABAA mechanism. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, *19*(2), 235–47. <http://doi.org/10.3109/10253890.2016.1160280>
- González Benitez, I., & Lorenzo Ruiz, A. (2012). Propuesta Teórica Acerca Del Estrés Familiar. *Revista Electrónica de Psicología Iztacala*, *15*(2), 416–432.

- Graham, Y. P., Heim, C., Goodman, S. H., Miller, a H., & Nemeroff, C. B. (1999). The effects of neonatal stress on brain development: implications for psychopathology. *Development and Psychopathology*, *11*(3), 545–565.
- Hadamitzky, M., Feja, M., Becker, T., & Koch, M. (2009). Effects of acute systemic administration of serotonin_{2A/C} receptor ligands in a delay-based decision-making task in rats. *Behavioural Pharmacology*, *20*(5–6), 415–423.
<http://doi.org/10.1097/FBP.0b013e3283305e11>
- Harrison, A. A., Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (1997). Central 5-HT depletion enhances impulsive responding without affecting the accuracy of attentional performance: Interactions with dopaminergic mechanisms. *Psychopharmacology*, *133*(4), 329–342.
<http://doi.org/10.1007/s002130050410>
- Hays, S. L., McPherson, R. J., Juul, S. E., Wallace, G., Schindler, A. G., Chavkin, C., & Gleason, C. a. (2012, February 1). Long-term effects of neonatal stress on adult conditioned place preference (CPP) and hippocampal neurogenesis. *Behavioural Brain Research*.
<http://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.10.033>
- Herbort, M. C., Soch, J., W??stenberg, T., Krauel, K., Pujara, M., Koenigs, M., ... Schott, B. H. (2016). A negative relationship between ventral striatal loss anticipation response and impulsivity in borderline personality disorder. *NeuroImage: Clinical*, *12*, 724–736.
<http://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.08.011>
- Hovens, J. G. F. M., Wiersma, J. E., Giltay, E. J., Van Oppen, P., Spinhoven, P., Penninx, B. W. J. H., & Zitman, F. G. (2010). Childhood life events and childhood trauma in adult patients with depressive, anxiety and comorbid disorders vs. controls. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *122*(1), 66–74. <http://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01491.x>
- Hulshof, H. J., Novati, A., Sgoifo, A., Luiten, P. G. M., den Boer, J. a, & Meerlo, P. (2011, January 20). Maternal separation decreases adult hippocampal cell proliferation and impairs cognitive performance but has little effect on stress sensitivity and anxiety in adult Wistar rats. *Behavioural Brain Research*. <http://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.08.038>
- Huot, R. L., Plotsky, P. M., Lenox, R. H., & McNamara, R. K. (2002). Neonatal maternal separation reduces hippocampal mossy fiber density in adult Long Evans rats. *Brain Research*, *950*(1), 52–63. [http://doi.org/10.1016/S0006-8993\(02\)02985-2](http://doi.org/10.1016/S0006-8993(02)02985-2)
- Huot, R. L., Thivikraman, K. V., Meaney, M. J., & Plotsky, P. M. (2001). Development of adult

- ethanol preference and anxiety as a consequence of neonatal maternal separation in Long Evans rats and reversal with antidepressant treatment. *Psychopharmacology*, *158*, 366–373. <http://doi.org/10.1007/s002130100701>
- Jahng, J. W., Ryu, V., Yoo, S. B., Noh, S. J., Kim, J. Y., & Lee, J. H. (2010). Mesolimbic dopaminergic activity responding to acute stress is blunted in adolescent rats that experienced neonatal maternal separation. *Neuroscience*, *171*(1), 144–152. <http://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.08.063>
- Kempermann, G., Gage, F. H., & Delbru, M. (2002). Genetic determinants of adult hippocampal neurogenesis correlate with acquisition, but not probe trial performance, in the water maze task, *16*. <http://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2002.02042.x>
- Kim, J. J., Diamond, D. M., Haven, N., & Blvd, B. B. D. (2002). The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories. *Nature Reviews. Neuroscience*, *3*(6), 453–62. <http://doi.org/10.1038/nrn849>
- Kim, S., & Lee, D. (2011). Prefrontal cortex and impulsive decision making. *Biological Psychiatry*, *69*(12), 1140–1146. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.07.005>
- Kirby, K. N., Petry, N. M., & Kirby, K. (2004). Heroin and cocaine abusers have higher discount rates for delayed rewards than alcoholics or non-drug-using controls, 461–471. <http://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2004.00669.x>
- Koehl, M., van der Veen, R., Gonzales, D., Piazza, P. V., & Abrous, D. N. (2012). Interplay of maternal care and genetic influences in programming adult hippocampal neurogenesis. *Biological Psychiatry*, *72*(4), 282–9. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.03.001>
- Koob, G. F., & Le Moal, M. (2008). Addiction and the brain antireward system. *Annual Review of Psychology*, *59*, 29–53. <http://doi.org/10.1146/annurev.psych.59.103006.093548>
- Koskinen, T., Ruotsalainen, S., Puumala, T., Lappalainen, R., Koivisto, E., Männistö, P. T., & Sirviö, J. (2000). Activation of 5-HT_{2A} receptors impairs response control of rats in a five-choice serial reaction time task. *Neuropharmacology*, *39*(3), 471–481. [http://doi.org/10.1016/S0028-3908\(99\)00159-8](http://doi.org/10.1016/S0028-3908(99)00159-8)
- Krugers, H. J., Arp, J. M., Xiong, H., Kanatsou, S., Lesuis, S. L., Korosi, A., ... Lucassen, P. J. (2017). Early life adversity: Lasting consequences for emotional learning. *Neurobiology of Stress*, *6*, 14–21. <http://doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.11.005>
- Lajud, N., Roque, A., Cajero, M., Gutiérrez-Ospina, G., & Torner, L. (2012). Periodic maternal

- separation decreases hippocampal neurogenesis without affecting basal corticosterone during the stress hypo-responsive period, but alters HPA axis and coping behavior in adulthood. *Psychoneuroendocrinology*, *37*(3), 410–20.
<http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.07.011>
- Lawrence, A. J., Luty, J., Bogdan, N. a, Sahakian, B. J., & Clark, L. (2009). Impulsivity and response inhibition in alcohol dependence and problem gambling. *Psychopharmacology*, *207*(1), 163–72. <http://doi.org/10.1007/s00213-009-1645-x>
- Lazarus, R. S. (2006). *Stress and emotion : a new synthesis*. Springer Pub. Co.
- Lazarus, R. S., & Folkman, S. (1986). *Estrés y procesos cognitivos*. Eds. Martínez Roca.
- Lee, J. H., Kim, H. J., Kim, J. G., Ryu, V., Kim, B. T., Kang, D. W., & Jahng, J. W. (2007). Depressive behaviors and decreased expression of serotonin reuptake transporter in rats that experienced neonatal maternal separation. *Neuroscience Research*, *58*, 32–39.
<http://doi.org/10.1016/j.neures.2007.01.008>
- Lehrer, P. M., Woolfolk, R. L., & Sime, W. E. (2007). *Principles and practice of stress management*. Guilford Press.
- Lewis, C. R., Staudinger, K., Scheck, L., & Olive, F. F. (2013). The effects of maternal separation on adult methamphetamine self-administration, extinction, reinstatement, and MeCP2 immunoreactivity in the nucleus accumbens. *Frontiers in Psychiatry*, *4*(June), 1–9.
<http://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00055>
- Li, C. R., Milivojevic, V., Kemp, K., Hong, K., & Sinha, R. (2006). Performance monitoring and stop signal inhibition in abstinent patients with cocaine dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, *85*(3), 205–212. <http://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2006.04.008>
- Logan, G. D., Cowan, W. B., & Davis, K. A. (1984). On the ability to inhibit simple and choice reaction time responses: a model and a method. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, *10*(2), 276–91. Retrieved from
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6232345>
- Lopez, R. B., Hofmann, W., Wagner, D. D., Kelley, W. M., & Heatherton, T. F. (2014). Neural predictors of giving in to temptation in daily life. *Psychological Science*, *25*(7), 1337–44.
<http://doi.org/10.1177/0956797614531492>
- MacLeod, C. M. (1991). Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review. *Psychological Bulletin*, *109*(2), 163–203. Retrieved from

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2034749>

Madden, G. J., Petry, N., Badger, G., & Bickel, W. K. (1997). Impulsive and self-control choices opiod-dependent subjects and non-drug using controls: drug and monetary rewards .

Experimental and Clinical Psychopharmacology, 5(3), 256–262.

Mar, A. C., Walker, A. L. J., Theobald, D. E., Eagle, D. M., & Robbins, T. W. (2011).

Dissociable effects of lesions to orbitofrontal cortex subregions on impulsive choice in the rat. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*,

31(17), 6398–404. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6620-10.2011>

Marais, L., van Rensburg, S. J., van Zyl, J. M., Stein, D. J., & Daniels, W. M. U. (2008).

Maternal separation of rat pups increases the risk of developing depressive-like behavior after subsequent chronic stress by altering corticosterone and neurotrophin levels in the hippocampus. *Neuroscience Research*, 61(1), 106–112.

<http://doi.org/10.1016/j.neures.2008.01.011>

Marco, E. M., Valero, M., de la Serna, O., Aisa, B., Borcel, E., Ramirez, M. J., & Viveros, M.-P.

(2013). Maternal deprivation effects on brain plasticity and recognition memory in adolescent male and female rats. *Neuropharmacology*, 68, 223–31.

<http://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.08.014>

Mariano, T. Y., Bannerman, D. M., McHugh, S. B., Preston, T. J., Rudebeck, P. H., Rudebeck, S. R., ... Campbell, T. G. (2009). Impulsive choice in hippocampal but not orbitofrontal

cortex-lesioned rats on a nonspatial decision-making maze task. *The European Journal of Neuroscience*, 30(3), 472–84. <http://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06837.x>

Matthews, K., Robbins, T. W., Everitt, B. J., & Caine, S. B. (1999). Repeated neonatal maternal separation alters intravenous cocaine self-administration in adult rats. *Psychopharmacology*,

141, 123–134. <http://doi.org/10.1007/s002130050816>

McEwen, B. S. (1998). Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 840, 33–44. Retrieved from

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9629234>

McEwen, B. S., & Wingfield, J. C. (2003). The concept of allostasis in biology and biomedicine.

Hormones and Behavior. [http://doi.org/10.1016/S0018-506X\(02\)00024-7](http://doi.org/10.1016/S0018-506X(02)00024-7)

Méndez-Díaz, M., Rueda-Orozco, P. E., Ruiz-Contreras, A. E., & Prospéro-García, O. (2012).

The endocannabinoid system modulates the valence of the emotion associated to food

- ingestion. *Addiction Biology*, *17*, 725–735. <http://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2010.00271.x>
- Meyer, H. C., & Bucci, D. J. (2016). Imbalanced Activity in the Orbitofrontal Cortex and Nucleus Accumbens Impairs Behavioral Inhibition. *Current Biology*, *26*(20), 2834–2839. <http://doi.org/10.1016/j.cub.2016.08.034>
- Miller, D. B., & O'Callaghan, J. P. (2002). Neuroendocrine Aspects of the response to stress. *Metabolism: Clinical and Experimental*, *51*(6), 5–10. Retrieved from https://www.researchgate.net/profile/James_OCallaghan/publication/11331666_Neuroendocrine_Aspects_of_the_Response_to_Stress/links/54f743dd0cf210398e926c5a.pdf
- Millstein, R. A., & Holmes, A. (2007). Effects of repeated maternal separation on anxiety- and depression-related phenotypes in different mouse strains. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *31*(1), 3–17. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2006.05.003>
- Mitchell, J. P., Schirmer, J., Ames, D. L., & Gilbert, D. T. (2011). Medial Prefrontal Cortex Predicts Intertemporal Choice. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *23*(4), 857–866. <http://doi.org/10.1162/jocn.2010.21479>
- Mobini, S., Body, S., Ho, M. Y., Bradshaw, C., Szabadi, E., Deakin, J., & Anderson, I. (2002). Effects of lesions of the orbitofrontal cortex on sensitivity to delayed and probabilistic reinforcement. *Psychopharmacology*, *160*(3), 290–298. <http://doi.org/10.1007/s00213-001-0983-0>
- Moizeszowicz, I. J., Barsanti, A., Bentolila, S., Cia, A., Dorado, G., Frieder, P., ...
Moizeszowicz, J. (2003). *Psicofarmacología Psicodinámica IV Actualizaciones 2003 Innovación para la salud* (Compilación). Buenos Aires. Retrieved from <http://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/46032391/PSICOFARMACOLOGIA-PSICODINAMICA-IV-Actualizaciones-20031.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1489877828&Signature=Unw%2FblllyuEgVj6TKQQ5dwX0Xai8%3D&response-content-disposition=inline%3Bf>
- Molander, A. C., Mar, A., Norbury, A., Steventon, S., Moreno, M., Caprioli, D., ... Dalley, J. W. (2011). High impulsivity predicting vulnerability to cocaine addiction in rats: some relationship with novelty preference but not novelty reactivity, anxiety or stress. *Psychopharmacology*, *215*(4), 721–731. <http://doi.org/10.1007/s00213-011-2167-x>
- Monroy, E., Hernández-Torres, E., & Flores, G. (2010). Maternal separation disrupts dendritic

- morphology of neurons in prefrontal cortex, hippocampus, and nucleus accumbens in male rat offspring. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 40(2), 93–101.
<http://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2010.05.005>
- Murphy, E. R., Fernando, A. B., Urcelay, G. P., Robinson, E. S., Mar, A. C., Theobald, D. E., ... Robbins, T. W. (2012). Impulsive behaviour induced by both NMDA receptor antagonism and GABAA receptor activation in rat ventromedial prefrontal cortex. *Psychopharmacology (Berl)*, 219(2), 401–410. <http://doi.org/10.1007/s00213-011-2572-1>
- Murray, E. A., O'Doherty, J. P., & Schoenbaum, G. (2007). What We Know and Do Not Know about the Functions of the Orbitofrontal Cortex after 20 Years of Cross-Species Studies. *Journal of Neuroscience*, 27(31), 8166–8169. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1556-07.2007>
- Nader, M. A., Morgan, D., Gage, H. D., Nader, S. H., Calhoun, T. L., Buchheimer, N., ... Mach, R. H. (2006). PET imaging of dopamine D2 receptors during chronic cocaine self-administration in monkeys. *Nature Neuroscience*, 9(8), 1050–1056.
<http://doi.org/10.1038/nn1737>
- National, T., Traumatic, C., & Network, S. (2008). Making the Connection : Trauma and Substance Abuse.
- Naudon, L., Piscitelli, F., Giros, B., Di Marzo, V., & Daugé, V. (2013). Possible involvement of endocannabinoids in the increase of morphine consumption in maternally deprived rat. *Neuropharmacology*, 65, 193–199. <http://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.10.008>
- Nishi, M., Horii-Hayashi, N., & Sasagawa, T. (2014). Effects of early life adverse experiences on the brain: Implications from maternal separation models in rodents. *Frontiers in Neuroscience*, 8(June), 1–6. <http://doi.org/10.3389/fnins.2014.00166>
- Nylander, I., & Roman, E. (2013). Is the rodent maternal separation model a valid and effective model for studies on the early-life impact on ethanol consumption? *Psychopharmacology*, 229(4), 555–69. <http://doi.org/10.1007/s00213-013-3217-3>
- Odum, A. L. (2011). Delay discounting: I'm a k, you're a k. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 96(3), 427–39. <http://doi.org/10.1901/jeab.2011.96-423>
- Odum, A. L., Madden, G. J., Badger, G. J., & Bickel, W. K. (2000). Needle sharing in opioid-dependent outpatients: psychological processes underlying risk. *Drug and Alcohol Dependence*, 60(3), 259–66. Retrieved from

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11053760>

Oxford Dictionaries - Dictionary, Thesaurus, & Grammar. (n.d.). Retrieved March 18, 2017, from <https://en.oxforddictionaries.com/>

Paulus, M. P., Rogalsky, C., Simmons, A., Feinstein, J. S., & Stein, M. B. (2003). Increased activation in the right insula during risk-taking decision making is related to harm avoidance and neuroticism. *NeuroImage*, *19*(4), 1439–1448. [http://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00251-9](http://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00251-9)

Perales, J. C., Verdejo-García, A., Moya, M., Lozano, Ó., & Pérez-García, M. (2009). Bright and dark sides of impulsivity: Performance of women with high and low trait impulsivity on neuropsychological tasks. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *31*(8), 927–944. <http://doi.org/10.1080/13803390902758793>

Perry, J. L., Larson, E. B., German, J. P., Madden, G. J., & Carroll, M. E. (2005). Impulsivity (delay discounting) as a predictor of acquisition of IV cocaine self-administration in female rats. *Psychopharmacology*, *178*(2–3), 193–201. <http://doi.org/10.1007/s00213-004-1994-4>

Pfarr, S., Meinhardt, M. W., Klee, M. L., Hansson, A. C., Vengeliene, V., Schonig, K., ... Sommer, W. H. (2015). Losing Control: Excessive Alcohol Seeking after Selective Inactivation of Cue-Responsive Neurons in the Infralimbic Cortex. *Journal of Neuroscience*, *35*(30), 10750–10761. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0684-15.2015>

Pilnik, S. D. (2010). El concepto de alostasis : un paso más allá del estrés y la homeostasis. *Rev. Hosp. Ital. B.Aires Vol.*, *30*(1). Retrieved from <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/lil-575122>

Plotsky, P. M., & Meaney, M. J. (1993). Early, postnatal experience alters hypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF) mRNA, median eminence CRF content and stress-induced release in adult rats. *Molecular Brain Research*, *18*(3), 195–200. [http://doi.org/10.1016/0169-328X\(93\)90189-V](http://doi.org/10.1016/0169-328X(93)90189-V)

Potenza, M. N., Leung, H.-C., Blumberg, H. P., Peterson, B. S., Fulbright, R. K., Lacadie, C. M., ... Gore, J. C. (2003). An fMRI Stroop task study of ventromedial prefrontal cortical function in pathological gamblers. *The American Journal of Psychiatry*, *160*(11), 1990–1994. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.11.1990>

Pothuizen, H. H. J., Jongen-Weiler, A. L., Feldon, J., & Yee, B. K. (2005). Double dissociation of the effects of selective nucleus accumbens core and shell lesions on impulsive-choice

- behaviour and salience learning in rats. *European Journal of Neuroscience*, 22(10), 2605–2616. <http://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04388.x>
- Puumala, T., & Sirviö, J. (1998). Changes in activities of dopamine and serotonin systems in the frontal cortex underlie poor choice accuracy and impulsivity of rats in an attention task. *Neuroscience*, 83(2), 489–499. [http://doi.org/10.1016/S0306-4522\(97\)00392-8](http://doi.org/10.1016/S0306-4522(97)00392-8)
- Raceková, E., Lievajová, K., Danko, J., Martoncíková, M., Flesárová, S., Almasiová, V., & Orendáčová, J. (2009). Maternal separation induced alterations of neurogenesis in the rat rostral migratory stream. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 29(6–7), 811–9. <http://doi.org/10.1007/s10571-009-9362-x>
- Real Academia Española. (n.d.). Retrieved March 18, 2017, from <http://www.rae.es/>
- Reyes Prieto, N. M., Romano López, A., Pérez Morales, M., Pech, O., Méndez-Díaz, M., Ruiz Contreras, A. E., & Prospéro-García, O. (2012, December). Oleamide restores sleep in adult rats that were subjected to maternal separation. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*. <http://doi.org/10.1016/j.pbb.2012.08.028>
- Ridderinkhof, K. R., van den Wildenberg, W. P. M., Segalowitz, S. J., & Carter, C. S. (2004). Neurocognitive mechanisms of cognitive control: The role of prefrontal cortex in action selection, response inhibition, performance monitoring, and reward-based learning. *Brain and Cognition*, 56(2), 129–140. <http://doi.org/10.1016/j.bandc.2004.09.016>
- Rivier, C., & Vale, W. (1983). Interaction of Corticotropin-Releasing Factor and Arginine Vasopressin on Adrenocorticotropin Secretion *in Vivo* *. *Endocrinology*, 113(3), 939–942. <http://doi.org/10.1210/endo-113-3-939>
- Roesch, M. R., Taylor, A. R., & Schoenbaum, G. (2006). Encoding of Time-Discounted Rewards in Orbitofrontal Cortex Is Independent of Value Representation. *Neuron*, 51(4), 509–520. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.06.027>
- Romano-López, A., Méndez-Díaz, M., García, F. G., Regalado-Santiago, C., Ruiz-Contreras, A. E., & Prospéro-García, O. (2016). Maternal separation and early stress cause long-lasting effects on dopaminergic and endocannabinergic systems and alters dendritic morphology in the nucleus accumbens and frontal cortex in rats. *Developmental Neurobiology*, 76(8), 819–831. <http://doi.org/10.1002/dneu.22361>
- Romano-López, a., Méndez-Díaz, M., Ruiz-Contreras, a. E., Carrisoza, R., & Prospéro-García, O. (2012). Maternal separation and proclivity for ethanol intake: A potential role of the

- endocannabinoid system in rats. *Neuroscience*, 223, 296–304.
<http://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.07.071>
- Rudebeck, P. H., Walton, M. E., Smyth, A. N., Bannerman, D. M., & Rushworth, M. F. S. (2006). Separate neural pathways process different decision costs. *Nature Neuroscience*, 9(9), 1161–8. <http://doi.org/10.1038/nn1756>
- Salehi, B., Cordero, M. I., & Sandi, C. (2010). Learning under stress: the inverted-U-shape function revisited. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 17(10), 522–30. <http://doi.org/10.1101/lm.1914110>
- Sandi, C., & Haller, J. (2015). Stress and the social brain: behavioural effects and neurobiological mechanisms. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(5), 290–304. <http://doi.org/10.1038/nrn3918>
- Schultz, W. (2016). Dopamine reward prediction error coding. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 18(1), 23–32. <http://doi.org/10.1038/nrn.2015.26>
- Selye, H. B. (1973). The Evolution of the Stress Concept: The originator of the concept traces its development from the discovery in 1936 of the alarm reaction to modern therapeutic applications of syntoxic and catatonic hormones on JSTOR. *American Scientist*, 61(6), 692–699. Retrieved from http://www.jstor.org/stable/27844072?seq=1#page_scan_tab_contents
- Solinas, M., Goldberg, S. R., & Piomelli, D. (2008). The endocannabinoid system in brain reward processes. *British Journal of Pharmacology*, 154(December 2007), 369–383. <http://doi.org/10.1038/bjp.2008.130>
- Solinas, M., Panlilio, L. V., Antoniou, K., Pappas, L. a., & Goldberg, S. R. (2003). The cannabinoid CB1 antagonist N-piperidinyl-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methylpyrazole-3-carboxamide (SR-141716A) differentially alters the reinforcing effects of heroin under continuous reinforcement, fixed ratio, and progressive ratio. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 306(1), 93–102. <http://doi.org/10.1124/jpet.102.047928>
- Soloff, P. H., Abraham, K., Burgess, A., Ramaseshan, K., Chowdury, A., & Diwadkar, V. A. (2017). Impulsivity and aggression mediate regional brain responses in Borderline Personality Disorder: An fMRI study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 260, 76–85. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.12.009>
- Steckler, T. (2005). *Handbook of Stress and the Brain - Part 1: The Neurobiology of Stress* (Vol. 15). Elsevier. [http://doi.org/10.1016/S0921-0709\(05\)80005-7](http://doi.org/10.1016/S0921-0709(05)80005-7)

- Stein, D. J., Hollander, E., & Liebowitz, M. R. (1993). Neurobiology of impulsivity and the impulse control disorders. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 5(1), 9–17. <http://doi.org/10.1176/jnp.5.1.9>
- Sung, Y.-H., Shin, M.-S., Cho, S., Baik, H.-H., Jin, B.-K., Chang, H.-K., ... Kim, C.-J. (2010). Depression-like state in maternal rats induced by repeated separation of pups is accompanied by a decrease of cell proliferation and an increase of apoptosis in the hippocampus. *Neuroscience Letters*, 470(1), 86–90. <http://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.12.063>
- Torres, A., Catena, A., Megías, A., Maldonado, A., Cándido, A., Verdejo-García, A., & Perales, J. C. (2013). Emotional and non-emotional pathways to impulsive behavior and addiction. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 43. <http://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00043>
- Torres, X., & Baillés, E. (2014). *Comprender el estrés / www.profiteditorial.com*. (Amat editorial Profit editorial, Ed.). Barcelona. <http://doi.org/ISBN: 9788497357760>
- Van den Bos, R., Koot, S., & De Visser, L. (2014). A rodent version of the Iowa Gambling Task: 7 years of progress. *Frontiers in Psychology*, 5(MAR), 1–6. <http://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00203>
- Vazquez, V., Giros, B., & Daugé, V. (2006). Maternal deprivation specifically enhances vulnerability to opiate dependence. *Behavioural Pharmacology*, 17(8), 715–24. <http://doi.org/10.1097/FBP.0b013e3280116e6f>
- Veenema, A. H., Bredewold, R., & Neumann, I. D. (2007). Opposite effects of maternal separation on intermale and maternal aggression in C57BL/6 mice: Link to hypothalamic vasopressin and oxytocin immunoreactivity. *Psychoneuroendocrinology*, 32(5), 437–450. <http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2007.02.008>
- Ventriglio, A., Gentile, A., Baldessarini, R. J., & Bellomo, A. (2015). Early-life stress and psychiatric disorders: epidemiology, neurobiology and innovative pharmacological targets. *Current Pharmaceutical Design*, 21(11), 1379–87. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25564392>
- Verdejo-García, A., Lawrence, A. J., & Clark, L. (2008). Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32(4), 777–810. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.11.003>

- Vicentic, A., Francis, D., Moffett, M., Lakatos, A., Rogge, G., Hubert, G. W., ... Kuhar, M. J. (2006). Maternal separation alters serotonergic transporter densities and serotonergic 1A receptors in rat brain. *Neuroscience*, *140*(1), 355–365.
<http://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.02.008>
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G. J., Baler, R., & Telang, F. (2009). Imaging dopamine's role in drug abuse and addiction. *Neuropharmacology*, *56 Suppl 1*(Suppl 1), 3–8.
<http://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.05.022>
- Vuchinich, R. E. (Rudolph E., & Heather, N. (2003). *Choice, behavioral economics, and addiction*. Pergamon. Retrieved from
https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=N9a91bw8piIC&oi=fnd&pg=PP2&dq=choice+behavioral+economics+and+addiction&ots=sh_okWg0pK&sig=fPksNKnaQ0fwqxFQiNE1X6ufXWY#v=onepage&q=choice behavioral economics and addiction&f=false
- Wade, T. R., De Wit, H., & Richards, J. B. (2000). Effects of dopaminergic drugs on delayed reward as a measure of impulsive behavior in rats. *Psychopharmacology*, *150*(1), 90–101.
<http://doi.org/10.1007/s002130000402>
- West, R. (2001). Theories of addiction. *Addiction (Abingdon, England)*, *96*(1), 3–13.
<http://doi.org/10.1080/09652140020016923>
- Whelan, R., Conrod, P. J., Poline, J.-B., Lourdasamy, A., Banaschewski, T., Barker, G. J., ... Consortium, the I. (2012). Adolescent impulsivity phenotypes characterized by distinct brain networks. *Nature Neuroscience*, *15*(6), 920–925. <http://doi.org/10.1038/nn.3092>
- Winstanley, C. A., Dalley, J. W., Theobald, D. E. H., & Robbins, T. W. (2003). Global 5-HT depletion attenuates the ability of amphetamine to decrease impulsive choice on a delay-discounting task in rats. *Psychopharmacology*, *170*(3), 320–331.
<http://doi.org/10.1007/s00213-003-1546-3>
- Winstanley, C. A., Eagle, D. M., & Robbins, T. W. (2006). Behavioral models of impulsivity in relation to ADHD: Translation between clinical and preclinical studies. *Clinical Psychology Review*, *26*(4), 379–395. <http://doi.org/10.1016/j.cpr.2006.01.001>
- Yehuda, R. (2002). Post-Traumatic Stress Disorder. *New England Journal of Medicine*, *346*(2), 108–114. <http://doi.org/10.1056/NEJMra012941>
- Zanettini, C., Panlilio, L. V., Aliczki, M., Goldberg, S. R., Haller, J., & Yasar, S. (2011). Effects of endocannabinoid system modulation on cognitive and emotional behavior, *5*(September),

1-21. <http://doi.org/10.3389/fnbeh.2011.00057>