



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

*La Separación Materna y el Aislamiento Social, Factores que Facilitan el
Condicionamiento de Preferencia de Lugar por Anfetamina en Ratas
Wistar*

TESIS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LICENCIADO EN PSICOLOGÍA

PRESENTA
Lorena Molina Arcia

Director de tesis: Dr. Óscar Prospero García

Revisora: Dra. Silvia Morales Chainé



Ciudad Universitaria, CD. MX., 2019



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.

Esta tesis se realizó en el Laboratorio de Canabinoides, departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina, UNAM, con el apoyo económico de DGAPA-PAPITT-UNAM, proyecto no. IN215218 otorgado al Dr. Óscar Prospero García.

Agradezco también al Sistema Nacional de Investigadores (SNI) por la beca de Ayudante de Investigador Nacional Nivel III o Emérito que se me otorgó.

Rules of a Scientist's Life

1. See failure as a beginning, not an end
2. Never stop learning
3. Assume nothing, question everything
4. Teach others what you know
5. Analyze objectively
6. Practice humility
7. Respect constructive criticism
8. Give credit where it's due
9. Take initiative
10. Ask the tough questions early
11. Love what you do, or leave

Anonymous

Agradecimientos

Dr. Óscar Prospero, le agradezco la oportunidad que me dio de trabajar en su laboratorio, las enseñanzas, las llamadas de atención, las recomendaciones y el apoyo que me brindó en muchos sentidos durante el tiempo en que fui su estudiante. La estancia en el Laboratorio de Canabinoides han sido años de constante y duro aprendizaje y enriquecimiento académico, personal y sobre todo científico que aprovecharé al máximo en años futuros.

A la Dra. María Guadalupe Flores Cruz. Gracias por sus comentarios tan acertados, por su paciencia y por brindarme mucho apoyo en afinar la presentación de esta tesis. Muchísimas gracias, Dra.

A la Dra. Alejandra Ruiz. Gracias por tu amabilidad, paciencia y tiempo, así como por asesorarme en el análisis de datos de mi trabajo. Lo aprecio mucho, Ale.

Al Mtro. Jorge Arturo Martínez Villegas, por su asesoría en el análisis de datos de la presente tesis y por las excelentes clases de bioestadística que me impartió en la Facultad de Ciencias.

Agradezco a mi revisora de tesis, la Dra. Silvia Morales Chainé, y a mis sinodales, Dra. Zeidy Vanessa Muñoz Torres y Dr. Rodrigo Pedroza Llinas por enriquecer este trabajo con sus comentarios tan oportunos.

A la honorable Universidad Nacional Autónoma de México, por ser tan generosa siempre, por abrirme las puertas al conocimiento durante muchos años. Por mantenerme siempre ocupada en el aprendizaje de miles de cosas y darme una educación maravillosa llena de cultura y ciencia.

Más agradecimientos...

A mis papás: Beatriz Arcia y Armando Molina. Los admiro mucho por siempre salir adelante, superarse y esforzarse al máximo a pesar de los problemas. Gracias por apoyarme, por ser el pilar más importante en mi vida y por darnos un hogar lleno de amor a mis hermanos y a mí. Sin su guía, sin su ejemplo y sin su cariño, no lo habría logrado nunca.

A mis hermanos: Alejandra y Armando. Alguna vez vi una frase que decía: “Mi mayor anhelo es ver a mis hermanos menores triunfando en la vida, incluso siendo mejor que yo” y justo eso es lo que quiero para ustedes. Nuestros objetivos y la vida que nos espera es muy distinta; a pesar de eso procuraré estar ahí cada que necesiten un consejo, un abrazo, o cualquier cosa. Los quiero mucho, bebés contadores. Nunca lo duden.

Soy afortunada de tener al mejor de los mejores amigos del universo entero. Querido Bernardo, cada aventura contigo es genial. Gracias por siempre hacerme reír mucho, por aprender conmigo a hornear cosas y por darme tu amistad y confianza durante estos años. Te admiro y te quiero mucho.

Al Dr. Ángel Tovar y Romo y los integrantes del Laboratorio del Desarrollo Cognitivo y del Lenguaje: Angélica Rodríguez, Saúl Gámez y Marco Flores. Ustedes me han mostrado que compartir y crear ciencia trabajando siempre en equipo, es increíble. Ángel, muchas gracias por el apoyo que me has brindado y por la confianza que has tenido en mí.

Por hacer de la distancia algo irrelevante para nuestra amistad, por estar siempre presente y compartirme sus experiencias en el viejo continente. Gracias, Lau. Sabes que eres alguien muy especial para mí. Te quiero y te extraño mucho.

Algunos estudios reportan que las personas muestran diferentes rasgos de personalidad dependiendo del idioma en que se les evalúa. Siendo así, es impresionante que aún en diferentes idiomas, nuestras personalidades hayan encajado y hayamos desarrollado amistades tan geniales. Daniel Acoltzi, Aarón Hernández, Gonzalo Farfán y Erick Soto. Danke, meine lieben Freunde. I love you all!

En la Facultad de Psicología pude conocer a colegas maravillosos que se han vuelto mis amigos: Arturo Hernández, Paulina Torres y Pavel Maravilla. Gracias por todos sus consejos, las charlas llenas de chismes y ciencia y por ser parte del camino.

Karina Reyes y Yalitza Alvarado, mis labpartners durante mucho tiempo. Sin ustedes, la vida en el lab no hubiera tenido la misma sazón.

Índice

Glosario de abreviaturas	10
Resumen	11
Marco Teórico	13
Adicciones	13
Adicciones en México y el Mundo	15
Ambiente social y adicciones	17
Cuidado materno y su impacto en las adicciones.....	17
Modelo de separación materna.....	20
Socialización y su impacto en las adicciones.....	24
Modelo de Aislamiento Social	27
Generalidades del sistema de motivación y recompensa	30
Anfetamina y drogas de tipo anfetamínico	32
Diferencias entre machos y hembras	34
Nivel cromosómico	36
Nivel farmacológico.....	37
Nivel hormonal.....	38
Planteamiento del Problema	40
Hipótesis	40
Objetivo general	41
Objetivos específicos.....	41
Materiales y métodos.....	42
Materiales	42
Animales experimentales	42
Aparatos y Materiales.....	43
Fármacos	43
Métodos	44

Alojamiento de los animales experimentales	44
Protocolo de separación materna (SM)	44
Aislamiento social (AS) y socialización (SC).....	44
Condicionamiento de Preferencia de Lugar inducido por Anfetamina (CPL-a)....	45
Extinción	46
Recaída	46
Paradigma experimental.....	47
Diseño Experimental y Análisis Estadístico.....	49
Resultados.....	50
Condicionamiento.....	50
Probabilidad de Desarrollar Condicionamiento de Preferencia de Lugar Inducido por Anfetamina (CPL-a).....	52
Extinción y Recaída.....	54
Discusión	54
Limitaciones del Estudio	59
Conclusiones.....	60
Bibliografía.....	61
ANEXO 1	78

Índice de Figuras

Figura 1. Ciclo de la adicción propuesto por Koob y Le Moal, (2008). Tomado y modificado de Koob y Le Moal (2008).	15
Figura 2. A. Del total de casos de TAS, el 75% reportó haber sufrido maltrato en la infancia y 25% reportó no haber sufrido maltrato. B. De la población con registro de	

haber sufrido maltrato en la infancia, el 35% desarrolló TAS. Tomada y modificada de Widom et al., (1999)..... 19

Figura 3. Molécula de anfetamina. Obsérvese la semejanza molecular con las catecolaminas (por ejemplo, la adrenalina), v.gr. el anillo de benceno y la cadena lateral de carbono que típicamente identifican a las catecolaminas. 34

Figura 4. Modelo propuesto por Sanchis-Segura y Becker (2016) proponiendo algunas de las variables que difieren entre sujetos machos y hembras. Las variables en sí y la interacción entre ellas propician que haya diferencias entre ambos sexos y por tanto, es importante considerar la variable sexo dentro de los estudios. 36

Figura 5. Representación de la cámara de CPL utilizada en este experimento. 43

Figura 6. Paradigma experimental de cada uno de los grupos utilizados en este experimento. Se tuvo un grupo de sujetos machos y uno de sujetos hembra por cada uno de los grupos mostrados en esta figura. 48

Figura 7. Tiempo que pasan los sujetos en el compartimento asociado a la droga en la fase de acondicionamiento vs. prueba. El eje x representa el momento de evaluación (acondicionamiento y prueba) y el eje y representa el promedio del tiempo en segundos que pasó el grupo en el compartimento asociado a la droga. Para los machos, los grupos que mostraron CPL-a fueron los grupos de no separación materna-socialización, separación materna-socialización y separación materna-aislamiento social (NSM-SC, SM-SC y SM-AS respectivamente). Para las hembras, los grupos de no separación materna-socialización y separación materna-aislamiento social (NSM-SC y SM-AS respectivamente) mostraron CPL-a. * $p < 0.05$ 51

Figura 8. Efecto del factor sexo en el puntaje CPL-a obtenido en la prueba del CPL-a ($p = 0.011$). En el eje x se representan los grupos utilizados en este experimento, siendo los cuatro grupos de la izquierda los de machos y cuatro de la derecha los de hembras. El

puntaje CPL-a es el resultado de la resta del tiempo que pasan los sujetos en el compartimento asociado a la droga durante la fase de prueba menos la fase de precondicionamiento. El promedio del puntaje CPL-a en la prueba fue mayor en machos comparado con hembras. * $p < 0.05$ 52

Figura 9. Probabilidad de que un sujeto desarrolle CPL-a positivo dependiendo de si es macho o hembra. En el eje x se representa de manera formal la probabilidad de que condicione de manera positiva dado que es macho / hembra. El eje y representa la probabilidad obtenida para cada uno de estos casos..... 53

Índice de Tablas

Tabla 1. Investigaciones hechas con protocolos de separación materna de diferente duración y sus hallazgos relacionados a las diferencias entre estos protocolos. 23

Tabla 2. Características de los grupos utilizados en esta investigación. 42

Tabla 3. Frecuencias de los sujetos que condicionan positivamente y los sujetos que no condicionan o que condicionan de manera negativa. 53

Índice de Ecuaciones

Ecuación 1. Teorema de Bayes, dónde: $p(A)$ = probabilidad de que ocurra A; $p(B)$ = probabilidad de que ocurra B; $p(A|B)$ = probabilidad de que ocurra el evento A, dado que ocurrió el evento B; $p(B|A)$ = probabilidad de que ocurra el evento B, dado que ocurrió el evento A. 52

Glosario de abreviaturas

AS - Aislamiento social

AVT – Área ventral tegmental

CPF – Corteza prefrontal

CPL - Condicionamiento de Preferencia de Lugar

CPL-a - Condicionamiento de Preferencia de Lugar inducido por anfetamina

DAT – Transportador de dopamina

DPN - Día Posnatal

Ex10 - Día 10 de extinción

He – Hembras

i.p. – Vía de administración intraperitoneal

i.v. – Vía de administración intravenosa

Ma – Machos

NAc – Núcleo Accumbens

NET - Transportador de noradrenalina

NIDA - Instituto Nacional de Abuso de Drogas

NSM - No separación materna

OMS – Organización Mundial de la Salud

OVX – Hembras Ovariectomizadas

SC - Socialización

SERT - Transportador de serotonina

SM - Separación materna

SNC – Sistema Nervioso Central

TAS – Trastorno por Abuso de Sustancias

UNODC - Oficina de Naciones Unidas contra la Droga y el Delito

La separación materna y el aislamiento social, factores que facilitan el condicionamiento de preferencia de lugar inducido por anfetamina en ratas Wistar

Resumen

A pesar de que la Encuesta Nacional de Consumo de Drogas (ENCODAT) muestra que más de 4 millones de usuarios han probado alguna vez una droga de abuso ilícita en el último año, las personas que desarrollan un trastorno por uso de sustancias es menor a esta cifra (un poco más de medio millón en el último año). Esto sugiere que hay algún factor que aumenta la probabilidad de que algunas personas desarrollen un trastorno por uso de sustancias y otras no, el cual puede ser de tipo genético o deberse a influencia medio ambiental, es decir, un cambio epigenético. En los últimos años se han incorporado variables ambientales a los modelos animales clásicos de adicciones con el objetivo de entender mejor los factores que las propician, surgiendo protocolos como el de separación materna (SM) y el de aislamiento social (AS). Usando el protocolo de Condicionamiento de Preferencia de Lugar (CPL), se ha mostrado que los sujetos que crecieron bajo condiciones de SM o AS tienen mayor vulnerabilidad a desarrollar preferencia por estar en un compartimento asociado a sustancias como alcohol o nicotina en la adultez. Sin embargo, los resultados observados ante sustancias de tipo anfetamínico muestran que estos sujetos no desarrollan dicha preferencia. Aunado a esto, la mayoría de los estudios se han realizado en sujetos macho, por lo que se conoce poco el efecto de los protocolos de SM y AS en hembras. El objetivo general de este proyecto fue investigar los efectos del protocolo de SM y el de AS en el desarrollo de

Condicionamiento de Preferencia de Lugar por Anfetamina (CPL-a), la extinción y recaída del mismo, en ratas Wistar adultas hembras y machos. Se dividió a los sujetos en cuatro grupos por sexo haciendo combinación de las variables cuidado materno (no separación materna (NSM) o separación materna (SM)) y socialización (socialización (SC) o aislamiento social (AS)). En el día posnatal 60 se sometió a las ratas al procedimiento de CPL-a, seguido de diez días de extinción y después un protocolo de recaída. Estadísticamente se encontró efecto por el factor sexo, a partir del cual se hizo un análisis probabilístico que mostró una mayor probabilidad de los machos a desarrollar CPL-a en comparación con las hembras bajo las condiciones de este experimento. Dado que no todos los grupos desarrollaron CPL-a y la proporción de sujetos que mostraron CPL-a fue del 25.97%, la interpretación de la extinción y recaída se vuelve incierta. Los resultados sugieren que la SM y el AS no vulneran a los sujetos a desarrollar CPL-a, sin embargo, la probabilidad de desarrollar CPL-a bajo las condiciones en las que se realizó esta investigación, es mayor para machos que para hembras.

Marco Teórico

Adicciones

La Organización Mundial de la Salud (OMS; 2017) define el abuso de sustancias como “el uso nocivo o dañino de sustancias psicoactivas incluyendo alcohol y drogas ilícitas”. De acuerdo con la OMS, el uso constante de sustancias psicoactivas puede llevar a un síndrome de dependencia o adicción, la cual es definida por el Instituto Nacional de Abuso de Drogas (NIDA, por sus siglas en inglés, 2018) como un “trastorno crónico y recurrente caracterizado por la búsqueda compulsiva de una droga y su uso continuo a pesar de las consecuencias dañinas y los cambios a largo plazo en el cerebro”. Las personas con adicción continúan el consumo de una o más sustancias de abuso a pesar de las consecuencias negativas a nivel médico, social, financiero o legal que le esté causando el consumo recurrente de dicha sustancia (Butelman, Picetti, Reed, Yuferov, y Kreek, 2015; Hyman, 2005).

Algunos autores mencionan que hay tres características principales en el trastorno: compulsión por buscar y consumir la droga, pérdida de control en el consumo y estados emocionales negativos tales como ansiedad e irritabilidad cuando se impide el consumo de la sustancia de abuso (Koob y Le Moal, 2008; Koob y Simon, 2009; Koob y Le Moal, 2001)

La adicción es un trastorno dinámico; esto quiere decir que hay diferentes fases por las que pasan las personas con alguna adicción. Koob y Le Moal, (2008) describieron un ciclo de las adicciones que contempla a la impulsividad y la compulsividad como elementos que acompañan el desarrollo de la adicción al pasar por tres fases:

- **Abstinencia-sentimientos negativos:** en esta etapa, el sujeto busca evadir los efectos causados por dejar de consumir la sustancia de abuso, mejor conocido como “síndrome de abstinencia”, que implica sentimientos negativos como disforia, irritabilidad y ansiedad y también efectos fisiológicos como temblor o taquicardia como resultado de la hiperactivación del sistema nervioso autónomo (Koob y Simon, 2009; Koob y Le Moal, 2001; Le Moal y Koob, 1997).
- **Atracón-intoxicación:** derivado de un reforzamiento positivo, los efectos de la sustancia de abuso en el cuerpo del consumidor hacen que aumente la probabilidad de que la conducta de consumir la sustancia se repita (Koob y Simon, 2009; Koob y Le Moal, 2001; Le Moal y Koob, 1997).
- **Preocupación-anticipación:** Esta etapa se refiere al periodo definido como “craving”, en el cual el sujeto tiene un deseo intenso de consumir la droga (Koob y Simon, 2009).

Al inicio del consumo de la sustancia de abuso domina la impulsividad, pero al repetirse constantemente el paso por las tres etapas, la compulsividad domina y la intensidad de cada etapa es mayor, dando como resultado lo que conocemos como adicción (Figura 1; Koob y Le Moal, 2008).

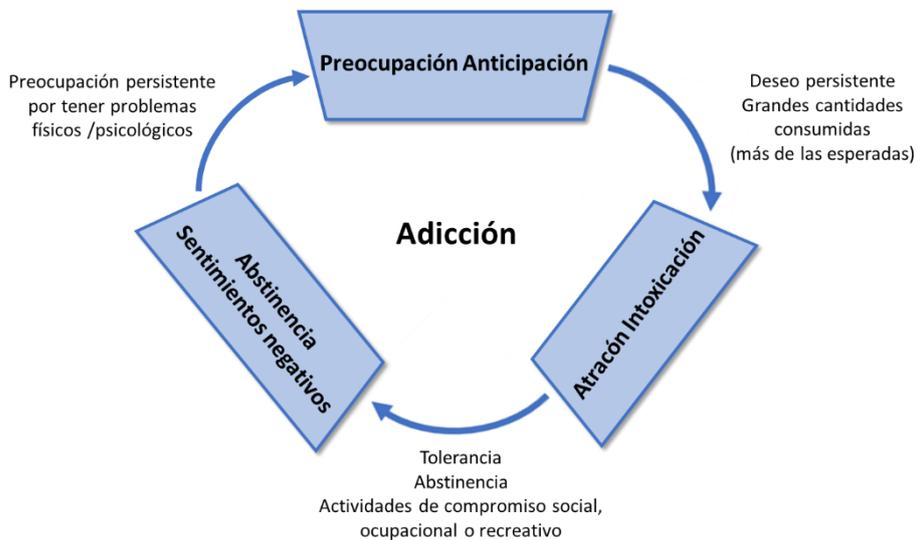


Figura 1. Ciclo de la adicción propuesto por Koob y Le Moal, (2008). Tomado y modificado de Koob y Le Moal (2008).

Adicciones en México y el Mundo

El informe más reciente de la Oficina de Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC, por sus siglas en inglés, 2018) señala que, a nivel mundial, 275 millones de personas entre 15 y 65 años consumieron alguna droga ilícita durante 2016; de estos, 31 millones presentan algún trastorno relacionado con el consumo de sustancias y podrían requerir tratamiento.

Este mismo informe reporta que la droga con mayor número de usuarios en el año anterior a 2016 es la marihuana (192 millones de usuarios), seguido de las anfetaminas y fármacos estimulantes sujetos a prescripción médica (34 millones de usuarios) y los opioides (UNODC, 2018). Además, el consumo, disponibilidad y tráfico de metanfetamina ha aumentado en América del Norte, la región oriental y sudoriental de Asia, incluyendo a Oceanía (UNODC, 2018). Se encontró que la adolescencia temprana y tardía (12 a 14 y 14 a 17 años, respectivamente) son la edad más común de inicio con

el abuso de sustancias, mientras que el punto máximo de dicho abuso es en la adultez temprana (entre los 18 y 25 años).

La Encuesta Nacional de Consumo de Drogas (ENCODAT) tiene el objetivo de dar una estimación de la prevalencia en el consumo de tabaco, alcohol y drogas en general, así como identificar las tendencias de consumo en población adolescente y adulta en México. Este estudio busca tener una estimación de la situación a nivel poblacional a partir de los datos obtenidos de la muestra de personas encuestadas. A partir de los resultados de la ENCODAT 2016-2017 se estima que el consumo de drogas ilegales alguna vez en la vida ha ido en aumento al pasar de 7.2% en la ENCODAT 2011 a un 9.9% de las personas encuestadas en la versión más reciente del estudio (Villatoro-Velázquez et al., 2017). Tanto en hombres como en mujeres, se observó dicho aumento; actualmente el consumo de drogas ilegales alguna vez en la vida se estima en 15.8% de la población de hombres y un 4.3% de la población de mujeres (Villatoro-Velázquez et al., 2011). En lo que respecta al consumo de drogas ilegales durante el último año, el estimado es de 2.7% de la población, estimándose el 4.4% de la población de hombres y 1.1% de la población de mujeres. El 0.6% de la muestra estudiada reporta haber tenido una dependencia a drogas durante el último año a la fecha de la encuesta; 1.1% en hombres y 0.2% mujeres.

En cuanto a las diferencias en el consumo de sustancias entre sexos, se ha observado que el patrón de consumo de sustancias en mujeres corresponde con un fenómeno llamado *telescoping* (UNODC, 2018) el cual describe que al iniciar el consumo de una sustancia de abuso, este va incrementando rápidamente. Este tema se abordará de manera más extensa en capítulos siguientes.

La UNODC 2018 menciona entre los factores de riesgo relacionados al consumo de sustancias haber experimentado problemas de desatención, abusos físicos o sexuales

durante la infancia. A pesar de que dichos factores tener un impacto diferente en hombres y mujeres, en ambos casos desemboca en el consumo de sustancias de abuso.

Ambiente social y adicciones

Si bien se ha estudiado el mecanismo neurobiológico que subyace al proceso de reforzamiento que propicia el desarrollo de las adicciones a sustancias de abuso, en los últimos años ha surgido el interés de incorporar aspectos sociales y ambientales relevantes a los modelos animales clásicos utilizados en la investigación de adicciones, con lo cual se pretende tener modelos más integrales que permitan comprender mejor cómo los factores ambientales impactan en los sujetos de forma que los vulnera a desarrollar algún tipo de adicción (Heilig, Epstein, Nader, y Shaham, 2016). Algunos ejemplos de estos modelos son el modelo de derrota social, estrés intermitente, restricción de alimentos, aislamiento social (AS) y separación materna (SM; Heilig et al., 2016).

Cuidado materno y su impacto en las adicciones

Las experiencias que tenemos a lo largo de nuestra vida, el ambiente en el que crecemos, los lazos que formamos con amigos, la relación que tenemos con nuestra familia, todo tiene un impacto en nosotros.

Diversos estudios han reportado una relación entre el estrés social, abuso sexual o físico y condiciones de cuidado negligente y el desarrollo de trastornos neuropsiquiátricos como depresión, ansiedad, psicosis, trastorno por estrés postraumático y vulnerabilidad al abuso de sustancias en edades adultas (Anda et al., 2006; Bifulco, Brown, y Adler, 1991; Kendler, Gardner, y Prescott, 2002; Meaney, 2001; Heim y Nemeroff, 2011, Sperry y Widom, 2013). Huang et al., (2011) analizaron

el efecto de varios tipos de maltrato en la infancia sobre el uso de drogas ilícitas y problemas relacionados a su consumo. En total participaron 4882 personas (2253 hombres y 2629 mujeres), de las cuales 938 reportaron haber vivido bajo cuidado negligente¹. El 38.9% de estas personas dijeron haber usado drogas ilícitas el año anterior a la encuesta, 27.7% hicieron uso de drogas ilícitas 30 días antes de la encuesta y 15.2% tuvieron problemas relacionados a drogas el año anterior a la aplicación de la encuesta. Todos estos porcentajes fueron significativamente mayores a los reportados por personas que reportaron no haber crecido bajo cuidado negligente. En este estudio se encontró que el efecto del cuidado negligente en la infancia se relacionaba con el uso de drogas ilícitas en la adultez para mujeres, pero no para hombres.

Oshri, Rogosch, Burnette, y Cicchetti (2011) estudiaron el impacto del maltrato en la infancia sobre el consumo de marihuana. El total de participantes fueron 415 niños de hasta 15 años de edad. Dentro del grupo de niños con historia de maltrato en la infancia (259 niños) el 27% presentó al menos un síntoma de abuso y dependencia a Cannabis, comparado con el 15% de la población sin maltrato.

Por otro lado, algunos estudios han encontrado que el cuidado negligente, abuso sexual y maltrato físico en la infancia (antes de los 11 años) no están relacionados directamente con el desarrollo de Trastorno por Abuso de Sustancias (TAS) en la adultez temprana. Los resultados del estudio de Widom, Weiler, y Cottler (1999) muestran que del total de personas que presentaron TAS, el 75% recordaban haber

¹ En este artículo, la medición de cuidado negligente fue mediante dos preguntas (traducido del inglés): 1) ¿Qué tan seguido tus padres o cuidadores adultos no tuvieron cuidado de tus necesidades básicas como proveerte de limpieza, comida o vestido al momento que iniciaste el sexto grado? (representando cuidado negligente físico); 2) ¿Qué tan seguido tu padres o cuidadores adultos te dejaron solo en casa cuando un adulto debería estar contigo al momento que iniciaste sexto grado? (representando cuidado negligente de supervisión).

tenido algún tipo de maltrato en la infancia (aún cuando no hubiera un registro oficial ante las autoridades) y el 25% consideraron no haber vivido una situación de maltrato a pesar de que hubiera un registro oficial de ello. Por otro lado, separando a la misma muestra de personas entre quienes tenían un registro oficial de haber sufrido maltrato y quienes no, ambos grupos presentaron un porcentaje similar de sujetos que desarrollaron TAS en la adultez (35% y 34% respectivamente; ver figura 2). Estos hallazgos sugieren que la experiencia subjetiva de las vivencias es un factor que impacta sobre el uso de sustancias.

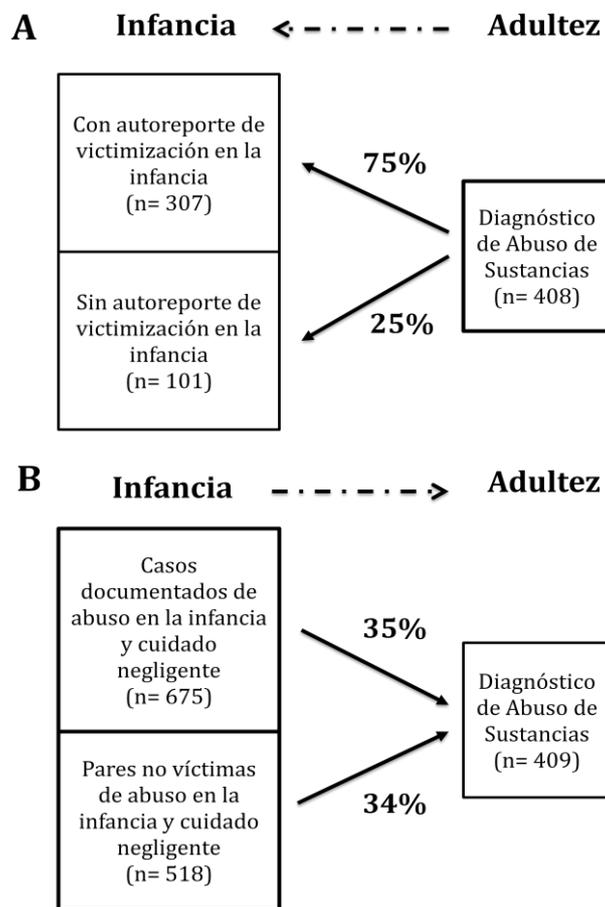


Figura 2. A. Del total de casos de TAS, el 75% reportó haber sufrido maltrato en la infancia y 25% reportó no haber sufrido maltrato. B. De la población con registro de haber sufrido maltrato en la infancia, el 35% desarrolló TAS. Tomada y modificada de Widom et al., (1999).

Thornberry, Henry, Ireland, y Smith (2010) contrastaron el impacto del maltrato en la infancia y la adolescencia; para ello, se dividió a una muestra de 907 participantes en

tres diferentes grupos: “nunca maltratados” (n=731), “Maltrato solo en la infancia” (n=104) y “ algún maltrato en la adolescencia” (n=72; en este grupo se abarcaban a personas que solo sufrieron maltrato en la adolescencia o en la infancia y adolescencia, los cuales representaban el 39% de este grupo). A todos los grupos se les aplicaron mediciones sobre conducta antisocial, uso de sustancias de abuso, conductas sexuales de riesgo y problemas relacionados a depresión. El maltrato solo en la infancia, mostró tener repercusiones en mediciones relacionadas con depresión y abuso de sustancias, mientras que el maltrato en la adolescencia mostró tener mayor impacto en medidas de conducta criminal, consumo de sustancias de abuso (como marihuana y heroína), conductas sexuales de riesgo y pensamientos suicidas. Si bien el maltrato en cualquier etapa de la vida se relaciona con el consumo de drogas ilícitas en la adultez, la fuerza de dicho impacto es diferente de acuerdo a la etapa en que se sufrió maltrato, siendo el maltrato en la adolescencia el que mostró mayor efecto en el uso de sustancias de abuso.

Modelo de separación materna

De los estudios reportados en la sección anterior, en el estudio hecho por el equipo de Thornberry (2010) y el de Huang (2011) se reportó que el tipo de maltrato más reportado es el cuidado negligente. De manera concreta, el estudio de Huang et al. (2011) encontró que, en Estados Unidos, del 31.9% de personas que dijeron haber sufrido algún tipo de maltrato en la infancia, 13.1% sufrió cuidado negligente. Este tipo de cuidado, en los humanos ha sido asociado al desarrollo de varias psicopatologías como la depresión y ansiedad, así como a la expresión de conductas adictivas en la adultez (Faure, Stein, y Daniels, 2009; Marco et al., 2015).

El modelo animal de separación materna (SM) se ha utilizado para estudiar los efectos a largo plazo del cuidado negligente y estrés en periodos tempranos del

desarrollo (Marco et al., 2015); consiste en separar a la madre de sus crías y colocarla en otra caja habitación separada una vez al día durante 180 minutos. Pasado ese tiempo, la madre es devuelta a la caja donde están sus crías. La separación materna se realiza desde el día posnatal 2 (DPN 2) al DPN14 o 15 (Delavari, Sheibani, Esmaeili-Mahani, y Nakhaee, 2016; Jaworski, Francis, Brommer, Morgan, y Kuhar, 2005; Moffett et al., 2007)².

En una variación del modelo de separación materna, mayormente encontrado en literatura como “manipulación” (en inglés “handled”), la duración del periodo de separación es de 15 minutos cada día durante el mismo lapso de días (Moffett et al., 2007). El ANEXO 1 muestra otras variaciones del protocolo de separación materna que han surgido para el estudio del cuidado negligente.

En general, se ha observado que los protocolos con periodos de separación mayores a 3 horas, tienen un efecto negativo en los sujetos, quienes muestran hiperfagia y conductas asociadas a depresión y ansiedad probadas en protocolos como nado forzado, laberinto en cruz elevado y al medir la actividad ambulatoria (Daniels, Pietersen, Carstens, y Stein, 2004; Desbonnet et al., 2010; Lee et al., 2007; Romeo et al., 2003; Ryu et al., 2008; Yoo et al., 2013). Por otro lado, los sujetos bajo protocolos donde los periodos de separación son más cortos (el más común es el protocolo de separación diaria por 15 minutos), muestran menor cantidad de conductas asociadas con depresión y ansiedad en comparación de sujetos que pasan por un protocolo de separación de 180 minutos diarios (Bian et al., 2015; Huot, Meaney, y Plotsky, 2001). Además, se ha visto que estos sujetos consumen menor cantidad de sustancias de abuso como alcohol, cocaína y metanfetamina al ser expuestos a protocolos como de el consumo voluntario

² Es importante no confundir el modelo de separación materna con el modelo de aislamiento neonatal, en el cual además de separar a la madre de las crías, cada una de las crías se mantienen separadas de las demás integrantes de la camada (M.C. Moffett et al., 2007; Zimmerberg y Sageser, 2011)

(con el paradigma de dos botellas) o el de autoadministración. La tabla 1 resume algunos estudios más que se han hecho en el campo de las adicciones usando los protocolos de separación materna y sus principales hallazgos.

Autores	Modelos de SM que probaron	Comparación entre protocolos de separación largos (SM180/SM360) y cortos (SM15)
Jaworski et al., (2005)	Del PND 2 al 14 Separación por: - 0 minutos (SM0) - 15 minutos (SM15) - 180 minutos (SM180) - NH (sin manipulación) - AFR (solo tocadas para hacer cambio de cama)	Pruebas realizadas en ratas macho de la cepa Long-Evans con 3 meses de edad. El grupo SM15 tuvo menor consumo y preferencia de alcohol comparado con el grupo MS180 en un protocolo de acceso libre a alcohol por 5 días continuos. Se les presentaban dos botellas: una botella con solución de alcohol al 8% + 2.5% de sacarosa en agua; la otra con 2.5% de sacarosa en agua.
Huot et al., (2001)	Del DPN 2 al 14 Separación por: - SM15 - SM180 - AFR	Evaluaciones en el DPN 60 en ratas macho y hembra de la cepa Long-Evans. Los sujetos del grupo SM180 mostraron mayor cantidad de conductas relacionadas con ansiedad en la evaluación de laberinto en cruz elevado (pasaron más tiempo en brazos cerrados) comparado con el grupo MS15. Además, al presentarse dos botellas (una con una solución de sacarosa al 2.5% en agua y la otra con solución de alcohol al 8% + 2.5% de sacarosa en agua), los sujetos del grupo MS180 consumieron significativamente menos solución de agua-sacarosa que de alcohol-sacarosa comparado con otros dos grupos.
Gustafsson, Ploj, y Nylander, (2005)	Del DPN 1 al 21 Separación por: - SM15 - SM360 - AFR	Evaluación a las 10 semanas de edad. Se usaron ratas hembra de la cepa Wistar. No hubo diferencias entre consumo de alcohol entre grupos al ser probados en un paradigma de acceso libre a dos botellas: una contenía agua y la otra una solución de etanol que fue aumentando a lo largo de los 31 días de prueba (desde 2% hasta 8%)

Roman, Ploj, y Nylander, (2004)	Del DPN 1 al 21 Separación por: - SM15 - SM360 - AFR	Se usaron ratas hembra de la cepa Wistar. La evaluación comenzó entre los días posnatales 70 y 73. No hubo diferencias en el consumo de alcohol basal (probado con un paradigma de dos botellas). Después de ser sometidas a restricción de movimiento durante 1 hora por 4 días seguido, ambos grupos de separación aumentaron su consumo de alcohol pero no hubo diferencias entre ellos.
Moffett et al., (2006)	Del DPN 2 al 15 Separación por: - SM0 - SM15 - SM180 - NH	Se usaron ratas hembra y macho de la cepa Long-Evans. El inicio del paradigma de autoadministración fue entre el DPN 97 y 102. Probaron adquisición de autoadministración de cocaína (de 0.0625 a 1 mg/kg/infusión). El grupo de SM180 adquirió la conducta de autoadministración con la dosis más baja por infusión. El grupo SM15 no lo desarrolló a ninguna dosis.
Lewis, Staudinger, Scheck, y Olive, (2013)	Del DPN 2 al 14 Separación por: - SM15 - SM180	Se empleó el paradigma de autoadministración de metanfetamina (0.1 mg/kg por infusión) en ratas macho a partir del DPN 67. En un paradigma de autoadministración, el grupo SM180 tuvo mayor cantidad de autoadministración de metanfetamina; además, los sujetos de este grupo adquirieron la conducta de autoadministración en menos tiempo que los sujetos del grupo SM15.

Tabla 1. Investigaciones hechas con protocolos de separación materna de diferente duración y sus hallazgos relacionados a las diferencias entre estos protocolos.

Los resultados de las investigaciones que exploran el efecto de la SM en el consumo y preferencia de anfetamina y sustancias de tipo anfetamínico, son contradictorios. Lewis, Staudinger, Scheck, y Olive, (2013) realizaron un protocolo de SM del DPN 2 al DPN 14 por 15 o 180 minutos (tres horas) diarios y evaluaron el consumo de anfetamina con un paradigma de autoadministración. Los resultados mostraron que el grupo con SM de 180 minutos diarios, mostró mayor consumo de metanfetamina. En contraste, Dimatelis, Russell, Stein, y Daniels (2012) encontraron que las ratas

adolescentes sometidas a SM del DPN 2 al 14 durante tres horas diarias, mostraban un Condicionamiento de Preferencia de Lugar (CPL) inducido por metanfetamina menos robusto comparado por el CPL de ratas control. Por otra parte, Campbell y Spear, (1999) estudiaron el efecto de un protocolo de SM de 15 minutos diarios en el protocolo de Condicionamiento de Preferencia de Lugar inducido por anfetamina (CPL-a), encontrando que el grupo de SM desarrolló un condicionamiento menos robusto comparado con el grupo que no fue sometido a SM. Este estudio refuerza observaciones que han mostrado que el protocolo de SM 15 min lejos de afectar negativamente a las crías, las fortalece cuando se les desafía en varios paradigmas conductuales, incluyendo el consumo voluntario de sustancias. El grupo de Faure (2009) evaluó el efecto del protocolo de tres horas de separación materna diaria, del DPN 2 al 14 sobre el CPL inducido por anfetamina, cuyo protocolo comenzó en el día posnatal 32. Los resultados indican que todas las ratas administradas con anfetamina, desarrollaron CPL-a, independientemente de si pasaron o no por el protocolo de separación materna. El mismo efecto se vio tras ocho sesiones de condicionamiento y se mantuvo después de siete días de extinción.

Los estudios reseñados en esta sección sugieren que el cuidado parental negligente crea una vulnerabilidad a tener un mayor consumo de sustancias de abuso como cocaína y alcohol, sin embargo, el impacto del cuidado negligente sobre la preferencia por sustancias de tipo anfetamínico, aún no está clara.

Socialización y su impacto en las adicciones

Cacioppo y Patrick, (2008) mencionan que los humanos, al igual que otras especies animales, desde el nacimiento necesitan de la convivencia con conespecíficos, de lo contrario no sobrevivirían. Evolutivamente se ha propuesto que la característica de

establecer lazos afectivos con otros se ha mantenido dado que, en el pasado, quienes lograban sobrevivir eran aquellos que vivían en grupos (Cacioppo y Patrick, 2008). Gracias al establecimiento de lazos afectivos entre personas, es que el hombre ha podido enfrentar las presiones del medio ambiente con éxito y sobrevivir al lograr cosas como cazar animales, recolectar comida, perfeccionar las técnicas para la construcción de herramientas y enseñar sus conocimientos a los demás (Read y van der Leeuw, 2008).

Cacioppo y Patrick (2008), mencionan que para que un humano pueda tener salud y bienestar, requiere de varias cosas, entre las que se incluye tener conexiones sociales, lazos afectivos con otras personas de forma que sienta seguridad, satisfacción y así evitar el sentimiento de soledad. Desde su punto de vista, el sentimiento de soledad ha evolucionado como un seguro de protección que al activarse aumenta la motivación para buscar a alguien con quien convivir, de tal forma que el sentimiento de soledad (también llamado por estos autores como “dolor social”) desaparezca. Eisenberger, Lieberman, y Williams, (2003) utilizando una tarea llamada “Cyberball” en la cual se simula una situación de rechazo social, encontraron que durante el rechazo social hay mayor actividad en regiones cerebrales asociadas con el dolor físico, tales como la corteza dorsal del cíngulo anterior, la ínsula y la Corteza Prefrontal (CPF) ventral derecha.

En Estados Unidos se tiene un castigo llamado “Confinamiento solitario”, el cual se da a personas que cometen delitos graves. Estas personas viven sin interacción social ordinaria, y tienen de tres a cinco horas a la semana de actividades recreativas en solitario, así como muy pocas actividades educativas (Gallagher, 2014; Metzner y Fellner, 2010). Este tipo de aislamiento social está correlacionado con la presencia de sintomatología asociada a depresión, impulsividad, psicosis, conducta suicida, automutilación, cambios perceptuales, problemas emocionales, dificultad de

concentrarse y de recordar cosas, ansiedad y pánico (Arrigo y Bullock, 2008). El confinamiento solitario es uno de los mayores castigos al que puede ser sometido un humano. Los resultados vistos en quienes lo han vivido exhiben la intensa necesidad de convivencia que tiene el humano y revela la presencia de un cerebro social que el humano desarrolló a lo largo de la evolución.

El equipo de investigación de Cohen, mostró que después de someter a monos *Cynomolgus* (*Macaca fascicularis*) a situaciones de socialización estables (vivían con sus mismos compañeros durante 26 meses) o inestables (vivían con compañeros diferentes cada mes durante 26 meses) las conductas afiliativas entre sujetos y la respuesta inmune de estos era diferente. Los monos en ambientes de socialización inestables, mostraban mayor conductas afiliativas, aunque tenían menor cantidad de celular T, las cuales reflejan una menor respuesta inmune comparados con el grupo de socialización estable. Al separar al grupo de socialización inestable entre quienes tuvieron muchas conductas afiliativas con sus compañeros y quienes tuvieron pocas, se observó que los niveles más bajos de células T eran de quienes mostraron menor cantidad de conductas afiliativas, mostrando así que la afiliación con otros sujetos, es un factor relevante en la protección ante patógenos y mostrando así ser un promotor de la salud de los sujetos (Cohen, 2004; Cohen, Kaplan, Cunnick, Manuck, y Rabin, 1992).

Además, altas cantidades de apoyo social (medido a través de varias escalas, para más detalle de las escalas, consultar Havassy, Hall, y Wasserman, 1991) se han relacionado con tiempos de abstinencia más prolongados y con menor riesgo de recaer en un trastorno por abuso de sustancias en usuarios de alcohol, tabaco y opiáceos después de pasar por un tratamiento terapéutico cuyo objetivo era lograr la abstinencia del consumo de alcohol / tabaco / opiáceos (Havassy et al., 1991).

Por otro lado, si las relaciones sociales son negativas (por ejemplo, que el sujeto se percibe agredido o excluido de su grupo y sin red de apoyo) resultando en un ambiente estresante para el sujeto, este se vuelve más susceptible a buscar y consumir sustancias de abuso (Cohen, 2004; Heilig et al., 2016). Por ejemplo, se ha reportado que los adolescentes con menor interacción con sus pares tienen mayor probabilidad de consumir tabaco (Choi y Smith, 2013; Osgood, Feinberg, Wallace, y Moody, 2014). El trabajo de Niño, Cai, y Ignatow (2016) mostró que si bien, la soledad en la adolescencia está asociada con el aumento en la probabilidad de consumir alcohol y tabaco, este efecto es específico de aquellos que muestran poco o nulo interés y motivación en interaccionar con otras personas, aunque esta actitud no es voluntaria en la mayoría de los casos. Además, se ha visto que vivir en situaciones sociales que el sujeto considera estresantes, puede promover que alguien que ha dejado de consumir drogas sufra una recaída (Heilig et al., 2016). Todas estas investigaciones hacen notar que las relaciones sociales tienen un impacto sobre las conductas relacionadas al consumo de drogas.

Modelo de Aislamiento Social

Además de los humanos, muchos otros mamíferos, como las ratas, monos, chimpancés y hienas, asimismo insectos como las abejas y las hormigas, han mostrado tener una organización social cuando viven en conjunto: forman subgrupos, comparten conocimiento entre los integrantes del grupo y se organizan en jerarquías (Flores-Colchado, 2018; Ramos-Fernandez y Aureli, 2018; Ramos-Fernández, Boyer, y Gómez, 2006; Tamashiro, Nguyen, y Sakai, 2005). Hay evidencias de que las ratas muestran conductas prosociales hacia otras ratas al aprender estrategias que permiten liberar a otra rata atrapada en un restrictor de movimiento (Ben-Ami Bartal, Decety, y Mason, 2011). El modelo de AS en roedores se ha usado para investigar el efecto de una pobre

interacción social en procesos cognitivos y en el desarrollo de adicciones (Whitaker, Degoulet, y Morikawa, 2013). El protocolo de AS consiste en la privación de contacto social con sujetos de su misma especie durante el desarrollo, usualmente después del destete (Weiss, Domeney, Heidbreder, Moreau, y Feldon, 2001).

En diferentes estudios donde se ha empleado el protocolo de AS durante la adolescencia, se ha visto que este está asociado con el desarrollo de conductas relacionadas a depresión y ansiedad, así como tendencia a un mayor consumo de alcohol y otras sustancias de abuso (por ejemplo, anfetamina) en la adultez (Butler, Karkhanis, Jones, y Weiner, 2016; Ieraci, Mallei, y Popoli, 2016; Wongwitdecha y Marsden, 1995).

Se ha mostrado que ratas adultas que vivieron en AS durante la adolescencia consumen mayor cantidad de alcohol en comparación con ratas que crecieron en socialización (SC; Chappell, Carter, McCool, y Weiner, 2013). Cortés-Patiño, Serrano, y Garcia-Mijares, (2016) mostraron que ratas que pasaron por el protocolo de AS del DPN 21 al 81, tienen un mayor consumo de alcohol en el paradigma de autoadministración en comparación con ratas crecidas en grupo. También muestran mayor búsqueda de alcohol después de un periodo de extinción.

Dentro de los trabajos que exploran el efecto del AS sobre anfetamina y drogas de tipo anfetamínico, la investigación de Wongwitdecha y Marsden, (1995), muestra que ratas crecidas de manera social desarrollan CPL-a a dosis de 1.5 y 5 mg/kg. administrada vía intraperitoneal (i.p.), comparado con las ratas que crecieron en AS, quienes no desarrollan dicho condicionamiento. Cabe resaltar que esto es contrario a los efectos del AS en el consumo de alcohol (Chappell et al., 2013; Cortés-Patiño et al., 2016), lo que parece congruente con la evidencia que indica que las ratas aisladas tienen más conductas de tipo ansioso que las grupales. Así, la anfetamina que propicia

conductas relacionadas con ansiedad es menos reforzante para las ratas crecidas en AS, en comparación con el alcohol, que propicia relajamiento.

Bowling y Bardo, (1994) investigaron en ratas macho de la cepa Sprague Dawley el efecto del desarrollo bajo tres diferentes condiciones: ambiente enriquecido, ambiente social y aislamiento. Las ratas estuvieron en estos ambientes a partir del DPN21; en el DPN 53 se comenzó un protocolo de CPL administrando durante ocho sesiones de entrenamiento dosis de anfetamina de 0.5 mg/kg o 2mg/kg vía subcutánea, intercalado con dosis de vehículo al mismo volumen, es decir, un día recibían anfetamina a la dosis asignada y al otro vehículo. Los resultados indican que para todos los grupos, el condicionamiento fue más fuerte para la dosis de 2mg/kg. comparado con la dosis de 0.5mg/kg., sin embargo, no se registraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo social y el aislado en ningún momento de evaluación y con ninguna de las dosis probadas.

Schenk et al., (1986) trabajaron con ratas macho Long-Evans; un grupo creció en AS y otro grupo en SC (permanecieron en este ambiente desde el destete en el DPN 21 y hasta seis semanas después). Encontraron que ambos grupos desarrollaron CPL-a, aunque no hay diferencias entre grupos a ninguna de las dosis probadas (0.031, 0.063, 0.125, 0.25 o 0.5 mg/kg). Para ambos grupos el protocolo experimental comenzó en el DPN63. En este mismo trabajo, se probó el desarrollo de CPL inducido por cocaína, otra droga de tipo psicoestimulante; los sujetos crecidos en ambiente social desarrollaron mayor CPL inducido por cocaína comparado con las ratas que crecieron aisladas.

Whitaker et al. (2013), probaron el efecto de AS en el desarrollo de CPL-a (5 mg/kg i.p.) y CPL inducido por alcohol (0.5 g/kg. i.p.). Utilizaron varios protocolos de AS: durante la pubertad (del DPN 21 al 42), en la pubertad tardía (una semana entre el

DPN 42 y 63) o durante la pubertad temprana (una semana entre el DPN 21 y 28). Los protocolos de AS de una semana no produjeron CPL inducido por anfetamina ni por alcohol. Las ratas del grupo AS durante la pubertad, mostraron un aumento más robusto y consistente del tiempo en el compartimento asociado con anfetamina comparado con las ratas del grupo SC después del primer día de condicionamiento. La magnitud del CPL-a aumentó conforme aumentaron los días de condicionamiento en el grupo AS y el grupo SC. Después de siete días de condicionamiento, la diferencia entre los grupos fue muy poca, aunque el CPL más robusto fue el del grupo social. Luego del condicionamiento vino una fase de extinción de 14 días. Las ratas del grupo AS se mostraron más resistentes a extinguir CPL-a, ya que su preferencia por el compartimento asociado a anfetamina se mantuvo alta por 13 días, comparado con los sujetos del grupo SC, quienes solo mantuvieron alta su preferencia durante los primeros ocho días del periodo de extinción.

La mayoría de los estudios que utilizan el protocolo de AS han utilizado ratas macho, dejando una incógnita referente al efecto de este protocolo en hembras. Uno de los pocos trabajos en el que utilizaron ratas hembra de la cepa Hooded Lister (Smith, Neill, y Costall, 1997), mostró que los sujetos que crecen en AS tuvieron mayor sensibilidad al aumento de actividad locomotora característico de la anfetamina.

Generalidades del sistema de motivación y recompensa

Las vías mesolímbica y mesocortical del sistema dopaminérgico son las principales involucradas en el sistema de motivación-recompensa. Incluyen áreas cerebrales como el área ventral tegmental (AVT), CPF medial, Núcleo Accumbens (NAc), amígdala e hipocampo (Kelley y Berridge, 2002).

La vía mesolímbica hace referencia a las proyecciones dopaminérgicas del AVT al NAc (Baik, 2013; Faure et al., 2009; Koob y Volkow, 2010). Esta vía está involucrada en mediar los efectos reforzantes de drogas de abuso, reforzadores naturales (como la comida, agua, tener relaciones sexuales y conductas prosociales) y promover conductas motivadas. La vía mesocortical que involucra las proyecciones dopaminérgicas del AVT a la CPF medial, participa en el inicio y mantenimiento del consumo de drogas de abuso (Goto y Grace, 2008).

Al inicio el consumo de drogas es voluntario, por lo tanto sería una conducta dirigida a una meta; Se ha propuesto que estructuras como la amígdala basolateral y el NAc son estructuras necesarias para que esta conducta se establezca (Uhl, Koob, & Cable, 2019). Luego de un tiempo, solo algunas personas, la conducta se vuelve compulsiva y deja de estar asociada al efecto reforzante de la sustancia de abuso. Estructuras como el estriado dorsolateral han sido sugeridas como las más relevantes en esta fase (Uhl et al., 2019).

El consumo de sustancias de manera compulsiva, promueve que después de un tiempo en el que el sujeto no haya consumido la droga, se cree una gama de estados emocionales negativos y una situación estresante para el sujeto, acompañada por un aumento del factor liberador de corticotropina en áreas como la amígdala, CPF y AVT. Cuando el sujeto está en este estado, se promueve la motivación por la búsqueda y consumo de la sustancia de abuso. De esta forma, se ha propuesto que los estados emocionales negativos crean una fuente de motivación para la búsqueda y consumo de sustancias de abuso (Koob & Volkow, 2016; Uhl et al., 2019).

Además del sistema dopaminérgico, se han involucrado otros sistemas como el glutamatérgico, que proyecta de la CPF medial al NAc y que se ha sugerido que

participa en la regulación de la motivación (Kalivas y Volkow, 2005; Shoblock, Sullivan, Maisonneuve, y Glick, 2003).

Se han propuesto tres efectos de las drogas de abuso en el sistema de motivación y recompensa que pueden llevar al desarrollo de una adicción (Kelley y Berridge, 2002):

1. Las drogas al igual que los reforzadores naturales, activarían el sistema generando un efecto hedónico que promovería buscar de nuevo la sustancia de abuso por sus efectos (reforzamiento positivo)
2. De acuerdo con la teoría de los procesos oponentes de Solomon y Corbit (1974), al pasar los efectos causados por la droga consumida, se presentaría un efecto opuesto de displacer en el sujeto, promoviendo que este quiera consumir la droga de nuevo para suprimir este displacer.
3. Al consumir la droga de abuso se sensibilizaría la parte del sistema que promueve el querer consumir la droga de nuevo (en inglés conocido como “wanting”), de forma que se haría de manera compulsiva.

Anfetamina y drogas de tipo anfetamínico

A nivel del SNC, el principal mecanismo de acción de las drogas de tipo anfetamínico es el aumento de monoaminas en el espacio sináptico. El parecido entre la estructura química de la anfetamina y las catecolaminas propicia que este fármaco pueda actuar sobre receptores y recaptadores de estas.

(ver figura 3). Los mecanismos por los que logra el aumento de monoaminas en el espacio sináptico, son (Cao, Shi, Hao, Wu, y Li, 2016; Robledo, 2008):

- Bloqueo de los transportadores de monoaminas: DAT (transportador de dopamina), NET (transportador de norepinefrina) y SERT (transportador de

serotonina). También puede hacer que inviertan su función promoviendo la liberación de monoaminas.

- Por medio de DAT, NET y SERT entra a las neuronas e inhibe la recaptación de monoaminas y promueve la salida de monoamínas de las vesículas sinápticas que las contienen.
- Disminuye la degradación de monoaminas al inhibir a la monoamino oxidasa A.

Como resultado de este aumento de monoaminas en el espacio sináptico, surgen varios efectos percibidos por el sujeto que consume la droga. Algunos de estos efectos hacen que las anfetaminas sean más atractivas para los consumidores, por ejemplo, desde los años 60's, se comenzó a utilizar a las anfetaminas por muchas mujeres debido a que causa supresión del apetito (Becker y Koob, 2016). Algunos otros efectos causados por el aumento de monoaminas en el espacio sináptico después del consumo de anfetaminas y drogas de tipo anfetamínico, son (Cao et al., 2016; Robledo, 2008): dilatación de las pupilas (midriasis), sequedad de boca, sudoración, temblor, tensión mandibular (trismo), rechinado de dientes (bruxismo), incremento de la temperatura corporal (hipertermia), aumento de la presión arterial y frecuencia cardíaca (taquicardia), sensación de alerta, sensación de tener mucha energía (euforia) y disminución del cansancio, mejoría del rendimiento intelectual (a corto plazo) y disminución del apetito.

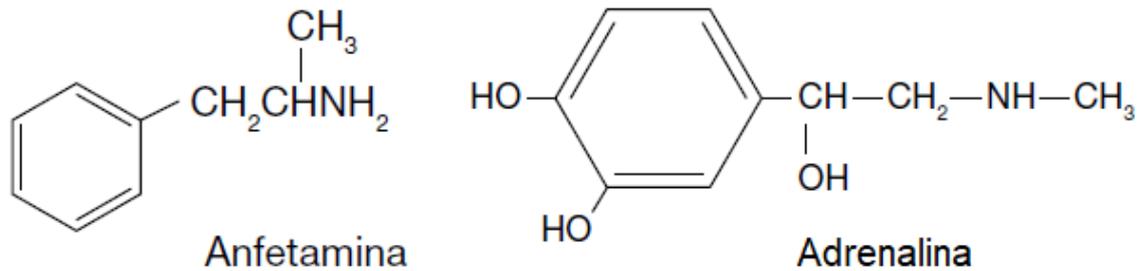


Figura 3. Molécula de anfetamina. Obsérvese la semejanza molecular con las catecolaminas (por ejemplo, la adrenalina), v.gr. el anillo de benceno y la cadena lateral de carbono que típicamente identifican a las catecolaminas.

Diferencias entre machos y hembras

Por mucho tiempo se ha ignorado la importancia de la variable del sexo dentro de los estudios experimentales, ya sea no incluyendo a sujetos hembra en los estudios o incluyendo una cantidad baja de sujetos hembra e ignorando esta variable en el análisis de datos (Becker, McClellan, y Reed, 2016; Evans y Reynolds, 2015). El resultado es que en áreas como neurociencias, ciencias de la conducta y fisiología de la conducta, muchos de los trabajos publicados tienen el sesgo de realizar experimentos solo en sujetos macho (Beery y Zucker, 2011).

En el campo de las adicciones, varios autores han reportado que las mujeres muestran un aumento en la cantidad de consumo de sustancias de abuso más rápido a comparación de los hombres, además de progresar en menos tiempo en las etapas de la adicción, llegando del consumo recreativo a la dependencia en poco tiempo. Este fenómeno se ha identificado con el nombre de “telescoping” (Becker y Koob, 2016; Becker y Hu, 2008).

Entre los estudios que denotan las diferencias entre machos y hembras en relación a sustancias de abuso, está el estudio de Becker, Perry, y Westenbroek (2012) en el cuál

se mostró que la cantidad de sujetos hembra que prefieren recibir infusiones de cocaína vía intravenosa (i.v.) en vez de pellets dulces, es mayor que la cantidad de machos.

Con el protocolo de CPL se ha visto que a dosis bajas, solo los sujetos hembra desarrollan condicionamiento de preferencia de lugar inducido por cocaína, mientras que a dosis altas, machos y hembras desarrollan el condicionamiento (Russo et al., 2003; Zakharova, Wade, y Izenwasser, 2008) Para el caso de la amfetamina, Laviola, Dell’Omo, Chiarotti, y Bignami, (1994) reportan que ratones hembra desarrollan CPL-a a edades más tempranas (a partir del día posnatal 15–17) comparado con los machos (entre los días posnatales 21–24) y cuando ambos son probados entre los 28 y 31 días de edad, las hembras desarrollan CPL con dosis de 1mg/kg, mientras que los machos requieren de una dosis mayor.

Otros estudios han explorado las diferencias entre sexos en el aumento de actividad motora después de recibir alguna sustancia de tipo anfetamínico. Esta medición se ocupa como un referente del efecto que tuvo la droga administrada sobre la conducta del sujeto. Se ha encontrado que los sujetos hembra son más sensibles a dichos efectos de drogas de tipo anfetamínico comparado con los machos, al mostrar un aumento mayor en actividad locomotora (Forgie y Stewart, 1993; Hu y Becker, 2003; Milesi-Hallé, McMillan, Laurenzana, Byrnes-Blake, y Owens, 2007).

Las diferencias entre sexos ante sustancias de abuso se han tratado de explicar por varios factores, algunos de los cuales se mencionan brevemente en los párrafos siguientes. Sanchis-Segura y Becker (2016) plantean un esquema (ver figura 4) en el cual proponen que las diferencias entre sexos vienen dadas por diferentes variables y la interacción entre ellas, incluyendo factores meramente biológicos, sociales y culturales.

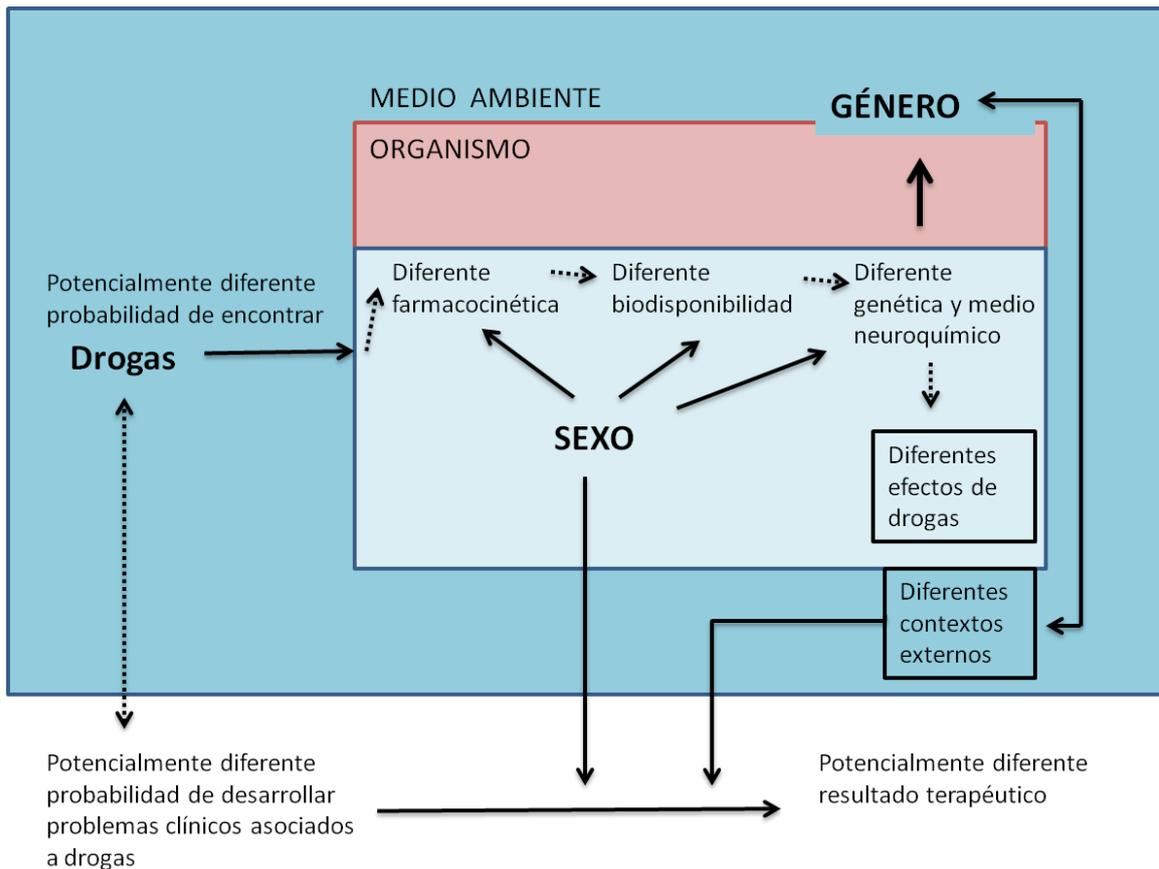


Figura 4. Modelo propuesto por Sanchis-Segura y Becker (2016) proponiendo algunas de las variables que difieren entre sujetos machos y hembras. Las variables en sí y la interacción entre ellas propician que haya diferencias entre ambos sexos y por tanto, es importante considerar la variable sexo dentro de los estudios.

Nivel cromosómico

Es bien conocido que en el par de cromosomas 23 también llamado “par sexual” hay una diferencia importante entre sexos: las hembras muestran dos cromosomas X mientras que los hombres tienen un cromosoma X y uno Y. Actualmente hay algunos modelos animales que permiten estudiar el efecto puramente de estas diferencias cromosómicas sin influencia de factores hormonales (Becker y Hu, 2008; Quinn, Hitchcott, Umeda, Arnold, y Taylor, 2007).

A partir de una tarea en la que se daba un pellet a los sujetos luego de colocar su nariz en uno de tres sitios (tenían que poner su nariz en el lugar donde la luz se

encendiera), se ha observado que después de nueve días de entrenamiento, los sujetos con dos cromosomas X en el par 23, mostraron una formación de hábitos más rápida (es decir, después del entrenamiento y de pasar por un condicionamiento aversivo al sabor, las ratas XX mantenían la conducta de colocar su nariz en el sitio iluminado) a comparación de los sujetos que tuvieron cromosomas XY, quienes dejaron de realizar la conducta después del condicionamiento aversivo al sabor (Quinn et al., 2007). Estos resultados muestran que las diferencias a nivel cromosómico entre machos y hembras, podrían estar impactando la facilidad de formar hábitos que lleven a desarrollar algún TAS.

Nivel farmacológico

El modelo de Sanchis-Segura y Becker (2016) menciona como factor relevante en las diferencias entre sexos las diferencias en aspectos de farmacocinética.

Milesi-Hallé et al., (2007) estudió la duración y cantidad de actividad locomotora en ratas hembra y macho luego de haber administrado una serie de dosis diferentes de amfetamina o metanfetamina (1.0 mg/kg s.c., 1.0 y 3.0 mg/kg i.v.). Si bien en las primeras dos administraciones no se encontraron diferencias entre la duración del efecto de la droga, la cantidad del efecto fue mayor para hembras que para machos. Luego de la tercera administración, se observó que mientras que en el minuto 240 los machos regresaban a los valores de línea base, las hembras apenas estaban llegando al pico más alto de su actividad. No fue hasta 60 min. después que regresó a su línea base la actividad de las hembras.

Otros estudios han mostrado que la eliminación de metanfetamina es más lento en hembras que en machos (Melega, Williams, Schmitz, DiStefano, y Cho, 1995; Milesi-Hallé, Hendrickson, Laurenzana, Brooks Gentry, y Owens, 2005).

Con base en los resultados de estos estudios, se puede concluir que la farmacocinética y farmacodinámica de los fármacos de tipo anfetamínico es diferente entre machos y hembras. Estas diferencias podrían estar propiciando que la probabilidad de que un sujeto macho o hembra busque o consuma sustancias de abuso (en específico, sustancias de tipo anfetamínico) e incluso la probabilidad de desarrollar adicción por alguna sustancia, sea distinta (Sanchis-Segura y Becker, 2016).

Nivel hormonal

La mayor parte de la investigación se ha enfocado en hacer una relación entre el nivel conductual y el hormonal, buscando cómo el nivel de hormonas sexuales como estradiol, estrógeno y testosterona, se relacionan con el cambio conductual en sujetos que consumieron o se les administró una sustancia de abuso. Esto surge a partir de que se observó que en roedores hembra, la respuesta ante sustancias de abuso como el alcohol, la cocaína y anfetamina, difiere entre las distintas etapas del ciclo estral, siendo mayor la sensibilidad en los periodos en los que hay mayor cantidad de estradiol (Becker y Hu, 2008; Jackson, Robinson, y Becker, 2006).

Justice y de Wit, (2000) observaron que mujeres que usaron parches de estradiol previo a recibir una administración de anfetamina, reportaban mayores valores de “estimulación placentera” de la droga comparado con las mujeres que recibieron la administración de anfetamina pero que no tenían el parche de estrógenos. Además se ha encontrado una correlación positiva entre los efectos subjetivos provocados por anfetamina y la cantidad de estradiol (medido a partir de una prueba de saliva) y una correlación negativa de estos efectos y los niveles de progesterona sugiriendo que hay una mayor sensibilidad al efecto de anfetamina mientras los niveles de estradiol son

altos, pero que dicha sensibilidad baja cuando los niveles de progesterona también son altos (White, Justice, y de Wit, 2002).

Jackson et al., (2006) estudió el efecto de la administración de estradiol y progesterona en ratas hembra ovariectomizadas (es decir, que fueron sometidas a una cirugía para retirar los ovarios; OVX) y en machos castrados (sometidos a una cirugía para retirar los testículos y el pene) o sham (solo se hizo todo el procedimiento de cirugía pero sin retirar los testículos y pene) en la adquisición de la conducta de autoadministración de cocaína. Cada sesión de entrenamiento duró una hora, en la cual las ratas estaban sometidas a un programa de reforzamiento razón fija 1, donde por cada vez que colocaban su nariz en un sensor, recibían una infusión de cocaína de 5 microlitros seguido de un tiempo fuera de 5 segundos. Los resultados muestran que el estradiol en ratas hembra OVX) facilita la adquisición de autoadministración de cocaína, siendo este grupo el que desarrolló en menor tiempo la conducta de autoadministración. Este efecto no se observó en ratas macho. En ratas OVX que recibieron una administración de progesterona, se observó que esta hormona previene el efecto producido por estradiol, adquiriendo el condicionamiento en el mismo tiempo que ratas OVX sin tratamientos hormonales. Esto muestra que la cantidad de estas hormonas en el cuerpo de las hembras tiene impacto en la conducta de las ratas al ser enfrentadas al protocolo de autoadministración a cocaína.

En estudios hechos con anfetamina se ha encontrado que en ratas OVX se atenúa el efecto de hiperlocomoción inducido por la droga, mismo que no se ve afectado en ratas hembra a quienes se les administra benzoato de estradiol (Zovkic y McCormick, 2019).

Tomando en cuenta los temas desarrollados anteriormente, se puede concluir que los efectos de drogas de abuso sobre sujetos macho y hembra, difieren, sin embargo hace falta investigación respecto al efecto que tienen los protocolos de separación

materna y aislamiento social en machos y hembras y si estos impactan de manera diferente en la vulnerabilidad de los sujetos a desarrollar algún trastorno por abuso de sustancias.

Planteamiento del Problema

Como se ha mostrado, hay controversia del efecto que tienen los protocolos de SM y de AS sobre la búsqueda de drogas de tipo anfetamínico (Campbell y Spear, 1999; Faure et al., 2009; Lewis et al., 2013; Wongwitdecha y Marsden, 1995). El efecto del protocolo de SM en conjunto con el protocolo de AS ha sido poco explorado. Por ejemplo, se ha visto que ratas aisladas que no fueron expuestas al protocolo de SM muestran mayor cantidad de corticosterona en sangre después de recibir choques eléctricos comparado con ratas SM + AS (Biggio et al., 2014), sin embargo, aún no está claro cuál es el impacto de ambos protocolos en el desarrollo, extinción y recaída de CPL-a. Además, la mayoría de los experimentos que realizan estos protocolos, solo exploran su efecto sobre sujetos macho o no toman en cuenta esta variable dentro de los análisis estadísticos del estudio (Beery y Zucker, 2011; Moffett et al., 2007). A partir de esto, la pregunta de investigación de este trabajo fue: ¿cuál es el efecto del protocolo de SM y AS en el desarrollo, extinción y recaída de CPL-a en ratas Wistar adultas hembras y machos?

Hipótesis

- Las ratas adultas con antecedentes de SM desarrollan menor CPL-a comparadas con las ratas sin antecedentes de SM y extinguen más rápidamente el CPL-a.

- Las ratas crecidas en AS desarrollan un CPL-a menos robusto y menos resistente a la extinción que las ratas crecidas en socialización.
- Los sujetos con antecedentes de SM y AS desarrollan CPL-a aversivo, resistente a extinguirse.
- Las hembras desarrollan un CPL-a más robusto que los machos.

Objetivo general

Estudiar el efecto que tienen los protocolos de separación materna y aislamiento social en el desarrollo, extinción y recaída de CPL-a, en ratas Wistar adultas hembras y machos.

Objetivos específicos

- Evaluar el efecto de la separación materna en el desarrollo, extinción y recaída de CPL-a.
- Evaluar el efecto del aislamiento social en el desarrollo, extinción y recaída del CPL-a.
- Esclarecer el efecto que tiene la separación materna y el aislamiento social en conjunto, en el desarrollo de CPL-a y en la recaída (evaluada después de un periodo de extinción).
- Identificar si hay diferencias entre machos y hembras en el impacto de la separación materna y el aislamiento social en el desarrollo, extinción y recaída de CPL-a.

Materiales y métodos

Materiales

Animales experimentales

De inicio se trabajó con 15 ratas gestantes a término de la cepa Wistar (obtenidas en el bioterio de la Facultad de Medicina, UNAM). Todos los procedimientos posteriores al DPN 21 se realizaron solo con las crías, teniéndose una muestra final de 41 ratas macho y 36 ratas hembra. Se dividió a los sujetos en ocho grupos, de los cuales la tabla 2 muestra las características. Se procuró que sujetos de la misma camada pertenecieran a diferentes grupos experimentales con el fin de evitar que variables como el cuidado que mostraban las madres hacia las hijas tuviera un efecto directo sobre los resultados.

Características de los sujetos		Grupo	n
Machos	No separados - Sociales	NSM/SC	11
	No separados – Aislados	NSM/AS	10
	Separados - Sociales	SM/SC	10
	Separados – Aislados	SM/AS	10
Hembras	No separados - Sociales	NSM/SC	10
	No separados – Aislados	NSM/AS	9
	Separados - Sociales	SM/SC	7
	Separados – Aislados	SM/AS	10

Tabla 2. Características de los grupos utilizados en esta investigación.

Aparatos y Materiales

Las ratas vivieron dentro de cajas de acrílico jumbo (53 x 21 x 43cm.) o chicas (41x24x26) dependiendo del grupo experimental al que pertenecieron. El paradigma de Condicionamiento de Preferencia de Lugar por anfetamina se realizó en cámaras hechas de acrílico con dos compartimentos con dimensiones iguales (25 x 30 x 30cm.) y un pasillo que los conecta (10 x 30 x 30cm.); las entradas del pasillo a cada compartimento podían ser bloqueadas con puertas de tipo guillotina hechas de acrílico. Los compartimentos se diferenciaban por pistas visuales (uno de ellos tenía líneas horizontales en las paredes y otro tenía líneas verticales) y, en algunas cámaras, por la textura del piso (un compartimento con piso rugoso y otro con piso liso). La figura 4 muestra un modelo de la cámara de CPL-a.

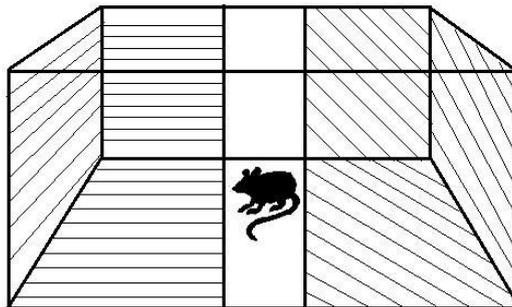


Figura 5. Representación de la cámara de CPL utilizada en este experimento.

Fármacos

Se utilizó sulfato de D-anfetamina (Sigma-Aldrich Inc., MO, USA) disuelto en solución salina (0.9% NaCl). Los fármacos se administraron vía intraperitoneal (i.p.) a un volumen de 1ml/kg. y en una dosis de 2mg/kg. La dosis fue elegida de acuerdo a lo reportado por estudios anteriores hechos con este fármaco en el Laboratorio de Canabinoides (Amancio-Belmont et al., 2017). En dicho estudio no se reporta la edad

de los sujetos utilizados, sin embargo, se reporta que usaron ratas macho de peso similar al de las ratas macho de este experimento.

Métodos

Alojamiento de los animales experimentales

Todos los animales experimentales se mantuvieron bajo condiciones normales de laboratorio con agua y comida *ad libitum*, bajo un ambiente controlado ($21\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2$ y 52% de humedad) y en un ciclo normal de luz-oscuridad (las luces se encienden a las 9:00 am. y los experimentos comenzaban a las 9:30 am.).

Protocolo de separación materna (SM)

Del DPN 2 al DPN 15, se separó a la madre de la camada durante el ciclo de luz por tres horas seguidas (de 9:30am. a 12:30am.), es decir, se colocó a la madre en una caja habitación separada de la camada de crías, las cuales permanecieron juntas durante estas tres horas. Las ratas que no tuvieron el protocolo de separación materna (NSM) se mantuvieron junto a su madre hasta el DPN 21 del destete. Estos sujetos solo se manipularon con fines de limpieza y mantenimiento cada dos días.

Aislamiento social (AS) y socialización (SC)

A partir del DPN 26, las ratas del grupo AS vivieron en una caja habitación individual; las ratas del grupo SC vivieron en grupos de tres a cinco ratas del mismo sexo en una caja grande. Ambos grupos permanecieron en estas condiciones hasta el final del experimento.

Condicionamiento de Preferencia de Lugar inducido por Anfetamina (CPL-a)

El paradigma de Condicionamiento de Preferencia de Lugar, se ha utilizado para medir el valor reforzante de reforzadores necesarios como la comida o reforzadores “vacíos” como las sustancias de abuso (Huston, Silva, Topic, y Müller, 2013). Se condiciona al sujeto para que asocie el efecto de la sustancia que se le da (en este caso, anfetamina), con un contexto neutro, de modo que, si al sujeto le agrada el efecto de la sustancia, pasará más tiempo en el compartimento en el que asoció el efecto de la sustancia. Por otro lado, si al sujeto le parece aversivo el efecto de la sustancia, evitará pasar tiempo en el compartimento asociado a esta (Bardo y Bevins, 2000; Faure et al., 2009).

El protocolo de CPL-a consta de tres fases que ocurren en día consecutivos:

1. Precondicionamiento: se colocó a la rata durante un minuto en el pasillo central. Posteriormente se abrieron las entradas a los compartimentos y se dejaba que el animal explorara libremente la cámara de CPL durante 15 minutos.
2. Condicionamiento: El compartimento con el que se asoció la droga fue aquel en el que el sujeto pasó menos tiempo en el precondicionamiento. Se administró a las ratas con 2mg/kg i.p. de anfetamina o solución salina al mismo volumen durante diez días consecutivos y de manera alternada, es decir, un día se administraba anfetamina y al día siguiente se le administraba solución. Inmediatamente después de la administración se confinó a cada sujeto en el compartimento correspondiente donde permanecieron por 30 minutos.

3. Prueba (o día de extinción 1): Al igual que en la sesión de precondicionamiento, se colocó al sujeto en el pasillo central por un minuto y luego se le permitió explorar la cámara por 15 minutos.

Extinción

Los nueve días siguientes al procedimiento de CPL-a, se realizó el mismo procedimiento que en el día de prueba. El objetivo de esta fase es que los animales experimentales dejen de asociar el compartimento con el efecto producido por la sustancia, dado que ahora ya no se administraría la anfetamina

Recaída

Un día después del día 10 de extinción (Ex10) se administraron 2 mg/kg. de anfetamina y se confinó a los sujetos durante 30 minutos en el compartimento previamente asociado a la droga. Al día siguiente se realizó el mismo procedimiento que en el día de prueba para evaluar la recaída.

Las fases de precondicionamiento, prueba, Ex10 y recaída se videograbaron. Posteriormente los videos fueron analizados de manera manual por un solo evaluador. Se registró el tiempo que pasó cada sujeto en cada compartimento de la cámara de CPL bajo los siguientes parámetros: se consideraba que un sujeto estaba dentro de un compartimento cuando sus cuatro patas cruzaban la línea que dividía el pasillo central del compartimento; por consiguiente, cuando al menos una de sus patas estaba detrás de esta línea, se consideraba que la rata aún no estaba dentro del compartimento. Cada sujeto fue asignado a una cámara de CPL en la cual transcurrieron todas las fases del experimento.

Paradigma experimental

De acuerdo con lo anterior, se realizó el protocolo de SM del DPN 2 al DPN 15. Finalizado este periodo, las crías permanecieron con sus madres hasta el día del destete (DPN 21). A partir del DPN 26 y hasta el final del experimento, las ratas vivieron en AS o SC dependiendo del grupo al que fueron asignadas. A partir del DPN 60 comenzó el protocolo de CPL. El DPN 83 se sacrificó a los sujetos. La Figura 5 esquematiza el paradigma experimental.

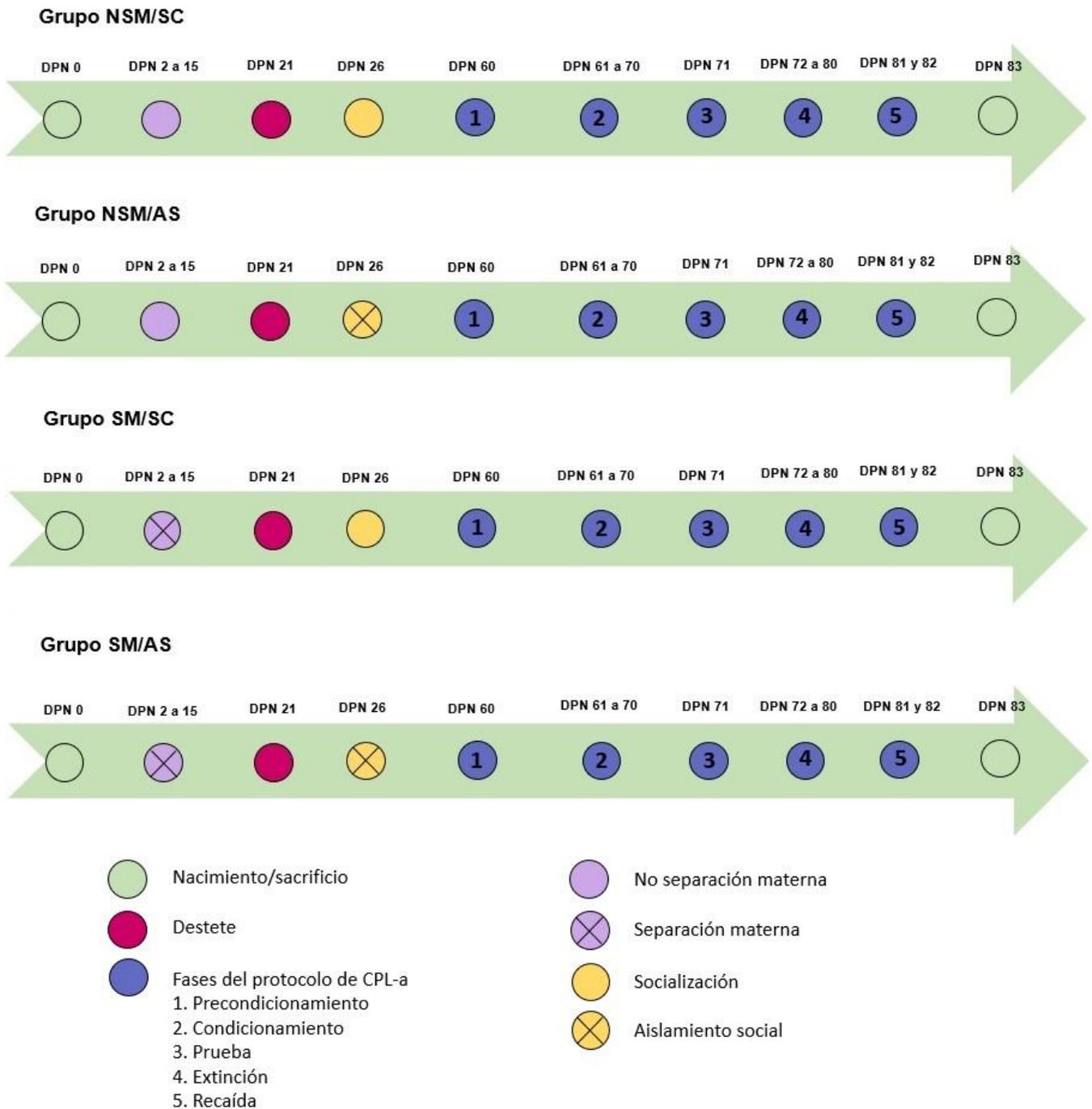


Figura 6. Paradigma experimental de cada uno de los grupos utilizados en este experimento. Se tuvo un grupo de sujetos machos y uno de sujetos hembra por cada uno de los grupos mostrados en esta figura.

Diseño Experimental y Análisis Estadístico

Se utilizó un muestreo por conveniencia (de acuerdo con número de sujetos que se tenían por camada, se decidía el grupo experimental al que los sujetos iban a pertenecer).

Con el objetivo de notar si cada grupo desarrolló el CPL-a, se utilizaron pruebas t para muestras relacionadas; se consideró como condicionamiento positivo si había un aumento significativo en el tiempo de permanencia en el lugar asociado a la droga de la etapa de acondicionamiento a la prueba.

A partir del tiempo que permanecieron los sujetos en el compartimento asociado a la droga en cada fase de evaluación, se calculó un puntaje CPL-a, el cual es resultado de la resta entre la fase de CPL-a (prueba, Ex10 o recaída) menos el acondicionamiento. Se hizo un análisis de varianza (ANOVA) de tres vías con los factores sexo (Ma y He), cuidado materno (SM y NSM) y socialización (AS y SC), para poder analizar los valores del puntaje CPL-a obtenidos en cada fase del CPL-a. Se consideraron como significativos aquellos valores que tuvieron $p < 0.05$. En todos los casos, se empleó la prueba post-hoc de Tukey Honest Significant Difference para n desiguales. Se empleó la prueba de Levene para detectar si había homogeneidad de varianzas entre los grupos.

Adicionalmente y tomando en cuenta los resultados del ANOVA de tres vías, se hizo un análisis probabilístico utilizando el Teorema de Bayes, el cual es utilizado para calcular la probabilidad condicionada de dos eventos dependientes.

Resultados

Condicionamiento

El análisis t de Student para muestras relacionadas, mostró que no todos los grupos desarrollaron condicionamiento (Figura 6). Para los machos, los grupos NSM-SC ($t=-2,41791$, $p=0,036190$), SM-SC ($t=-3,80960$, $p=0,004156$), y SM-AS ($t=-3,17192$, $p=0,011331$) desarrollaron CPL-a. En las hembras, los grupos NSM-SC ($t=-3,53871$, $p=0,006327$) y SM-AS ($t=-2,32565$, $p=0,045067$) desarrollaron CPL-a.

En el grupo de machos NSM-AS ($t=-2,04918$, $p=0,070707$) y los grupos de hembras NSM-AS ($t=-0,434249$, $p=0,675582$) y SM-SC ($t=0,257106$, $p=0,805687$) no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el tiempo que pasaron en el compartimento asociado a la droga en la fase de precondicionamiento y la prueba, mostrando que como grupo no desarrollaron CPL-a.

El resultado de la prueba ANOVA de tres vías comparando el puntaje CPL-a de la prueba obtenido por cada grupo mostró un efecto estadísticamente significativo del factor sexo ($F(1,69) = 6,84630$, $p=0,010905$) siendo los machos quienes tienen un puntaje CPL-a significativamente mayor comparado con las hembras ($p=0,02339$; Figura 7).

No se observaron efectos significativos para los factores cuidado materno ($p=0,378889$) y socialización ($p=0,644678$). Tampoco se encontraron interacciones significativas entre factores.

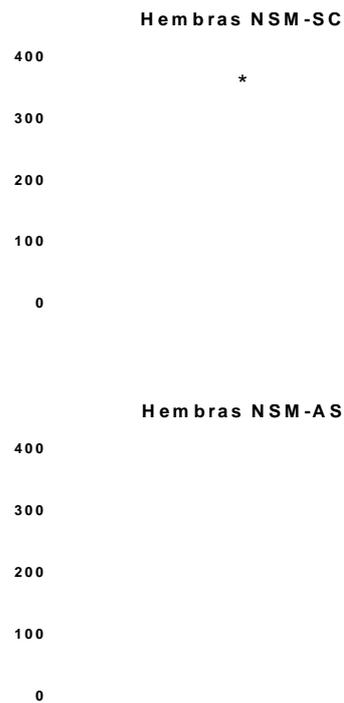


Figura 7. Tiempo que pasan los sujetos en el compartimento asociado a la droga en la fase de precondicionamiento vs. prueba. El eje x representa el momento de evaluación (precondicionamiento y prueba) y el eje y representa el promedio del tiempo en segundos que pasó el grupo en el compartimento asociado a la droga. Para los machos, los grupos que mostraron CPL-a fueron los grupos de no separación materna- socialización, separación materna-socialización y separación materna-aislamiento social (NSM-SC, SM-SC y SM-AS respectivamente). Para las hembras, los grupos de no separación materna-socialización y separación materna-aislamiento social (NSM-SC y SM-AS respectivamente) mostraron CPL-a. * $p < 0.05$.

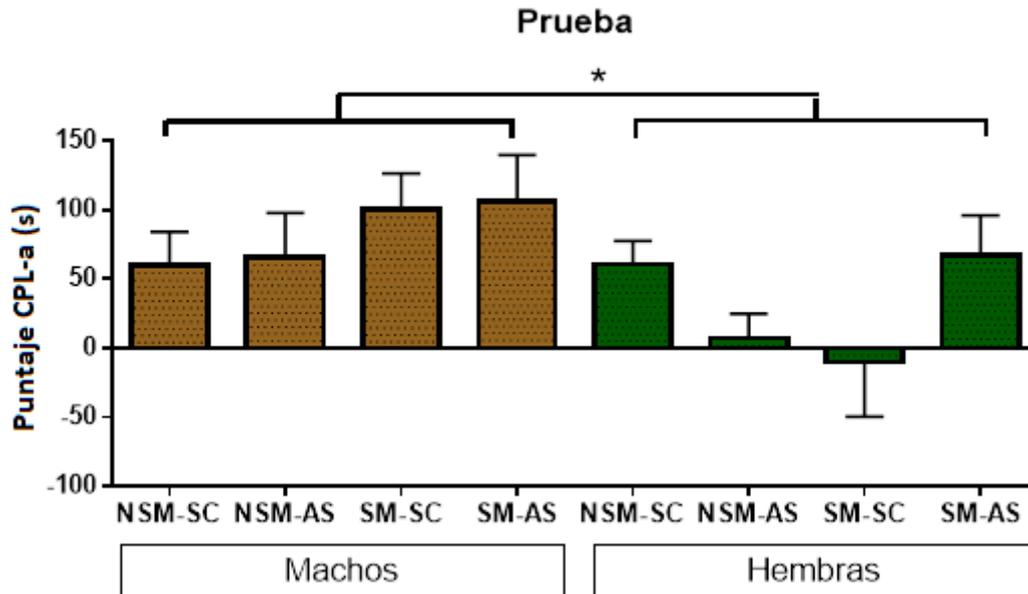


Figura 8. Efecto del factor sexo en el puntaje CPL-a obtenido en la prueba del CPL-a ($p = 0.011$). En el eje x se representan los grupos utilizados en este experimento, siendo los cuatro grupos de la izquierda los de machos y cuatro de la derecha los de hembras. El puntaje CPL-a es el resultado de la resta del tiempo que pasan los sujetos en el compartimento asociado a la droga durante la fase de prueba menos la fase de precondicionamiento. El promedio del puntaje CPL-a en la prueba fue mayor en machos comparado con hembras. * $p < 0.05$

Probabilidad de Desarrollar Condicionamiento de Preferencia de Lugar Inducido por Anfetamina (CPL-a)

Con base en este resultado, se realizó un análisis probabilístico utilizando el Teorema de Bayes (Fórmula 1).

$$p(A|B) = \frac{p(B|A) \times p(A)}{p(B)}$$

Ecuación 1. Teorema de Bayes, dónde: $p(A)$ = probabilidad de que ocurra A; $p(B)$ = probabilidad de que ocurra B; $p(A|B)$ = probabilidad de que ocurra el evento A, dado que ocurrió el evento B; $p(B|A)$ = probabilidad de que ocurra el evento B, dado que ocurrió el evento A.

Se calculó la probabilidad de que, con base en los datos obtenidos en este experimento, un sujeto condicionara positivamente dado que es macho (formalmente se representaría como $p(C.\text{positivo} | \text{macho})$) o hembra ($p(C.\text{positivo} | \text{hembra})$). Para que fuera considerado que un sujeto condicionaba positivamente, su puntaje CPL-a debía ser superior al valor del cuartil tres (110 segundos) calculado tomando en cuenta los puntajes CPL-a de todos los sujetos. A partir de este parámetro se dividió a la población en dos: quienes condicionaban positivamente y quienes no condicionaban/condicionaban negativamente. Se obtuvieron las frecuencias mostradas en la Tabla 2. Los resultados indican que la probabilidad de que un sujeto condicione positivamente dado que es macho, es de 0.3415, mientras que la probabilidad de que un sujeto condicione positivamente dado que es hembra, es 0.1666 (Figura 8).

	Machos	Hembras
Cond Positivo	14	6
No cond/Cond Negativo	27	30

Tabla 3. Frecuencias de los sujetos que condicionan positivamente y los sujetos que no condicionan o que condicionan de manera negativa.

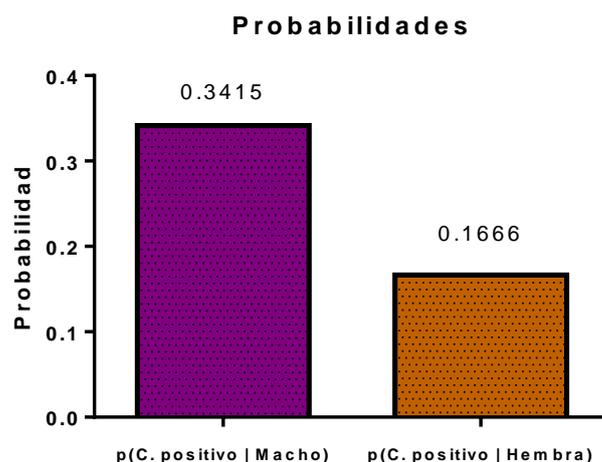


Figura 9. Probabilidad de que un sujeto desarrolle CPL-a positivo dependiendo de si es macho o hembra. En el eje x se representa de manera formal la probabilidad de que condicione de manera positiva dado que es macho / hembra. El eje y representa la probabilidad obtenida para cada uno de estos casos.

De acuerdo con los resultados mostrados, la cantidad de sujetos que desarrollaron condicionamiento positivo es de 20 de 77, es decir, el 25.97%.

Extinción y Recaída

Se decidió omitir el análisis de la fase de extinción y recaída, dado que la interpretación sería poco certera dado la baja cantidad de sujetos que condicionaron.

Discusión

Los resultados de este estudio muestran que las condiciones de separación materna y aislamiento social no inducen vulnerabilidad en la mayoría de los sujetos para preferir estar en un compartimento asociado a anfetamina a una dosis de 2mg/kg i.p., probado con la prueba de CPL-a. Sin embargo, hay una pequeña parte de la muestra que sí desarrolló CPL-a, sugiriendo que en una muestra dada, la probabilidad de que un sujeto macho expuesto a anfetamina desarrolle CPL-a es de 34%; mientras que las hembras tienen una probabilidad de 17%. Es decir, pareciera que la condición de ser macho duplica la vulnerabilidad del sujeto a desarrollar CPL-a. Cabe resaltar que este modelo incluye solo la variable de sexo porque el análisis de varianza, se encontró efecto por esta variable, sin embargo, no se descarta que haya influencia de otras variables que no fueron medidas en este estudio, por ejemplo, el impacto de los niveles hormonales.

En la literatura hay resultados contradictorios respecto al protocolo de SM durante tres horas y su efecto sobre protocolos como CPL-a empleando drogas de tipo psicoestimulante. Esta variedad de resultados puede deberse a diferencias a nivel metodológico: dosis de fármaco utilizadas, protocolo de CPL-a usado y días de condicionamiento. Lewis, Staudinger, Scheck, y Olive, (2013) muestran que usando el

protocolo de autoadministración (las ratas recibían 0.05 mg/kg/por infusión), había un mayor consumo total de metanfetamina en las ratas del grupo de separación materna. Dimatelis, Russell, Stein, y Daniels (2012) mostraban que después de cuatro sesiones de condicionamiento con metanfetamina (1 mg/kg) el CPL desarrollado por el grupo de ratas separadas fue menos robusto comparado por el CPL de ratas control. Faure et al., (2009) mostró que usando anfetamina (1mg/kg), después de ser sometidos a cuatro y hasta ocho sesiones de condicionamiento al lugar asociado a la droga, los sujetos de ambos grupos desarrollaban CPL-a. A la dosis utilizada en el presente experimento (2mg/kg), se encontró que los grupos de machos NSM-SC y SM-SC mostraron un aumento significativo del tiempo que pasan en el compartimento asociado a la droga. En cuanto a las hembras, solo el grupo NSM-SC mostró dicho aumento, mientras que el grupo SM-SC permaneció sin cambios.

Por otro lado, para el aislamiento social, el resultado de esta investigación coincide con otros trabajos en donde se ha encontrado que no hay diferencias entre quienes crecieron en un ambiente social y quienes crecieron en aislamiento (Bowling y Bardo, 1994). Se ha reportado que cuando se utilizan fármacos que tienen un efecto diferente al de anfetamina sobre el organismo, específicamente alcohol, las ratas aisladas tienden a consumir más cantidad de alcohol comparado con ratas crecidas en ambientes sociales (Chappell et al., 2013; Cortés-Patiño et al., 2016), por lo que es probable que el efecto reportado del aislamiento social sobre la vulnerabilidad del sujeto a desarrollar CPL inducido por anfetamina nos revele un estado basal de ansiedad que la anfetamina facilita, mientras que drogas como el alcohol tiene un efecto ansiolítico, por lo que pueden ser más reforzantes. Whitaker et al., (2013) mostraron que las diferencias en el desarrollo de CPL-a entre los sujetos de los grupos AS y SC ocurría después de una sesión de condicionamiento, siendo las ratas del grupo AS las que tenían mayor

preferencia por el compartimento asociado a la droga y este efecto ya no se observaba después de siete sesiones de condicionamiento. En el estudio de Bowling y Bardo, (1994) el protocolo consistió en cuatro sesiones de condicionamiento al sitio asociado a la anfetamina intercaladas con cuatro sesiones en que se administraba vehículo. De acuerdo con esto, otra posible explicación de los resultados es que la administración de anfetamina por tiempos más prolongados como en el caso del paradigma usado en este trabajo (cinco días de condicionamiento al compartimento asociado a anfetamina y cinco días al compartimento donde se administraba vehículo) no permitiera ver las diferencias entre sujetos crecidos en AS y los crecidos en SC.

En cuanto a las dosis de anfetamina administradas, no se ha encontrado diferencias entre el CPL-a desarrollado por ratas crecidas en ambiente social y aislado a dosis de 0.031, 0.063, 0.125, 0.25, 0.5 o 2 mg/kg (Bowling y Bardo, 1994; Schenk et al., 1986). Como ya se había mencionado, son pocos los estudios que utilizan el protocolo de separación materna y el de aislamiento social en conjunto. En esta investigación se encontró que los grupos de sujetos que tenían ambos estresores (SM-AS) aumentaron el tiempo que pasaron en el compartimento asociado a anfetamina; sin embargo, el análisis de ANOVA mostró que no hay diferencia de estos grupos respecto a los grupos donde no se expuso a los sujetos a ningún estresor (NSM-SC).

Los análisis probabilísticos permiten entender los totales obtenidos como el resultado de un proceso probabilístico. Para los datos de este experimento, el análisis probabilístico mostró que la probabilidad de que las ratas machos desarrollen CPL-a es doble comparada con la probabilidad de las hembras. Diferentes estudios han mostrado que, en los paradigmas de autoadministración de diferentes fármacos (incluida la anfetamina) las hembras muestran mayor cantidad de palanqueos, más motivación por conseguir la droga y mayor cantidad total de droga administrada (Becker y Koob, 2016;

Fattore, Altea, y Fratta, 2008). Así, es posible que, dado que nosotros sólo administramos una sola dosis por día de condicionamiento con anfetamina, esta fuera insuficiente para que las hembras desarrollaran CPL-a.

Referente a las diferencias por sexo en el paradigma CPL-a, no hay muchos reportes. Mathews y McCormick, (2007) reportaron que a las dosis de 0.25, 0.5 y 1 mg/kg no había diferencia entre la cantidad de sujetos que cumplían con el criterio de CPL-a entre hembras y machos adultos (entre 69 y 76 días de edad), En caso de los adolescentes (45-52 días de edad), la cantidad de CPL-a desarrollado por machos mostraba un patrón dosis-dependiente, pero en las hembras, el 80% de las ratas que recibieron 0.5mg/kg desarrollaron CPL-a, comparado con el 50% de los sujetos que recibieron 1mg/kg. El efecto diferencial por sexo de la anfetamina se ha estudiado en mayor medida la actividad locomotora, siendo las hembras quienes tienen una mayor cantidad de distancia recorrida posterior a la administración de anfetamina, además de tener una mayor duración del efecto a la de los machos (Mathews y McCormick, 2007; Milesi-Hallé, McMillan, Laurenzana, Byrnes-Blake, y Owens, 2007). Al administrar 3mg/kg i.v., los primeros 120 minutos los machos tuvieron mayor actividad locomotora, y a partir de este minuto comenzó a disminuir, mientras que la actividad de las hembras se mantuvo en ascenso encontrando su punto máximo cerca del minuto 240, mientras los machos ya habían regresado a los valores de línea base; 60 minutos después, la actividad de las hembras regresó a los valores de línea base (Milesi-Hallé et al., 2007). Se ha propuesto que el efecto diferencial de anfetamina entre machos y hembras, puede estar relacionado a la farmacocinética de la droga en cada sexo. Se ha mostrado que la eliminación de metanfetamina (un fármaco con estructura química y características farmacocinéticas similares a las de la anfetamina) fue más lento en hembras que en

machos (Melega, Williams, Schmitz, DiStefano, y Cho, 1995; Milesi-Hallé, Hendrickson, Laurenzana, Brooks Gentry, y Owens, 2005).

Tomando en cuenta lo observado en experimentos anteriores y considerando que en el paradigma de CPL los sujetos solo reciben una sola dosis de amfetamina por día de entrenamiento (a diferencia del protocolo de autoadministración, donde el sujeto recibe una infusión de droga cada que cumple con los parámetros del programa de condicionamiento en el que está), es probable que debido a la velocidad con que ocurre la eliminación de la droga, haya otras diferencias entre hembras y machos en procesos farmacocinéticos de la droga, dando como resultado que las ratas hembra encuentren más reforzantes dosis pequeñas de amfetamina que dosis altas, caso contrario de los machos, quienes muestran un patrón dosis-dependiente en las pruebas de CPP. Sin embargo, hacen falta experimentos que muestren las diferencias entre machos y hembras en los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos de las sustancias de abuso de tipo amfetamínico, en específico de amfetamina.

En el caso de las hembras, también ha sido explorada la diferencia del efecto de diferentes sustancias dependiendo de la parte del ciclo estral en que se encuentran. Se ha visto que hembras ovariectomizadas que reciben estrógenos, se autoadministran significativamente más metanfetamina que machos y que hembras ovariectomizadas y sin tratamiento de estrógeno (Kucerova, Vrskova, y Sulcova, 2009). Además, ratas hembra en la fase de diestro, desarrollan mayor CPL-a que las ratas en estro y proestro a cualquiera de las dosis probadas (Mathews y McCormick, 2007). Sin embargo, también hacen falta experimentos que exploren el efecto del ciclo estral de las hembras en el paradigma de CPL-a utilizando dosis diferentes.

Limitaciones del Estudio

El protocolo de socialización seguido en esta investigación priva al sujeto de contacto físico con otros sujetos, sin embargo, se permite otro tipo de comunicación que los investigadores no pueden notar tan fácilmente, tal es el caso de las vocalizaciones ultrasónicas y químicas que pueden transmitir información, por ejemplo de señales en el ambiente (Becker y Koob, 2016). Esto llevaría a pensar que la condición de AS no es total como el visto en el castigo de confinamiento solitario, donde las personas no pueden tener acceso a ningún tipo de comunicación con otras personas. Sería interesante explorar si aún viviendo en cajas habitación separadas, los sujetos bajo AS tienen comunicación entre ellos.

Otra limitación de este estudio es que solo se midió el efecto de una única dosis de anfetamina (2mg/kg) para ambos sexos. Tomando en cuenta que hay diferencias en procesos de farmacocinética y farmacodinámica entre machos y hembras, sería interesante probar el efecto de varias otras dosis superiores e inferiores a la probada en este estudio y observar cómo se mueven los valores de probabilidad a condicionar en el paradigma de CPL-a.

En este estudio no se realizó la medición de algunas variables que pueden cobrar relevancia dentro de los resultados encontrados, como es el caso del nivel hormonal de estradiol y progesterona en las ratas hembra. Hace falta más investigación en la relación entre dichos niveles hormonales y el efecto de los protocolos de SM y AS sobre el consumo de sustancias de abuso.

Se ha visto que la duración de los protocolos de CPL-a también pueden arrojar diferentes resultados referentes a la velocidad con que se adquiere el condicionamiento por los sujetos. Esto representa otra variable a explorar dentro de los estudios con CPL-

a. Además, se podría ser más flexibles en el protocolo de extinción del Condicionamiento de Preferencia de Lugar, es decir, en vez de tener una cantidad exacta de días para la extinción, permitir que esta se extienda por varios días para tener información acerca del tiempo que toma para los sujetos extinguir el condicionamiento y si este está relacionado al protocolo de SM, al de AS o al sexo.

Conclusiones

Los resultados obtenidos en este experimento permiten concluir que, los protocolos de SM y AS no inducen vulnerabilidad a un sujeto a desarrollar CPL-a con un paradigma como el nuestro. Sin embargo, los sujetos machos tienen una mayor probabilidad de desarrollar CPL-a a comparación de las hembras. Esta diferencia podría deberse a que entre sexos haya diferencias en procesos farmacocinéticos o farmacodinámicos de la droga dependientes del ciclo estral. Sin embargo hace falta más investigación al respecto que nos ayude a determinar qué factores están propiciando estas diferencias entre sexos.

Bibliografía

- Amancio-Belmont, O., Pérez-Vázquez, D., Ruiz-Contreras, A. E., Pérez de la Mora, M., Rueda-Orozco, P. E., Méndez-Díaz, M., & Prospero-García, O. E. (2017). Chloramphenicol decreases CB1 receptor expression in the nucleus accumbens and prefrontal cortex and prevents amphetamine-induced conditioned place preference in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *159*, 1–5.
<https://doi.org/10.1016/j.pbb.2017.06.008>
- 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.
<https://doi.org/10.1007/s00406-005-0624-4>
- Arrigo, B. A., & Bullock, J. L. (2008). The Psychological Effects of Solitary Confinement on Prisoners in Supermax Units. *International Journal of Offender Therapy and Comparative Criminology*, *52*(6), 622–640.
<https://doi.org/10.1177/0306624X07309720>
- Baik, J.-H. (2013). Dopamine signaling in reward-related behaviors. *Frontiers in Neural Circuits*, *7*, 152. <https://doi.org/10.3389/fncir.2013.00152>
- Bardo, M. T., & Bevins, R. A. (2000). Conditioned place preference: what does it add to our preclinical understanding of drug reward? *Psychopharmacology*, *153*(1), 31–43. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11255927>
- Bariselli, S., Hörnberg, H., Prévost-Solié, C., Musardo, S., Hatstatt-Burklé, L., Scheiffele, P., & Bellone, C. (2018). Role of VTA dopamine neurons and

- neuroligin 3 in sociability traits related to nonfamiliar conspecific interaction. *Nature Communications*, 9(1), 3173. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05382-3>
- Becker, J. B., & Koob, G. F. (2016). Sex Differences in Animal Models: Focus on Addiction. *Pharmacological Reviews*, 68(2), 242–263. <https://doi.org/10.1124/pr.115.011163>
- Becker, Jill B., & Hu, M. (2008). Sex differences in drug abuse. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 29(1), 36–47. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2007.07.003>
- Becker, Jill B., McClellan, M., & Reed, B. G. (2016). Sociocultural context for sex differences in addiction. *Addiction Biology*, 21(5), 1052–1059. <https://doi.org/10.1111/adb.12383>
- Becker, Jill B, Perry, A. N., & Westenbroek, C. (2012). *Sex differences in the neural mechanisms mediating addiction: a new synthesis and hypothesis*. Retrieved from <http://www.bsd-journal.com/content/3/1/14>
- Beery, A. K., & Zucker, I. (2011). Sex bias in neuroscience and biomedical research. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(3), 565–572. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.07.002>
- Ben-Ami Bartal, I., Decety, J., & Mason, P. (2011). Empathy and pro-social behavior in rats. *Science (New York, N.Y.)*, 334(6061), 1427–1430. <https://doi.org/10.1126/science.1210789>
- Bian, Y., Yang, L., Wang, Z., Wang, Q., Zeng, L., & Xu, G. (2015). Repeated Three-Hour Maternal Separation Induces Depression-Like Behavior and Affects the Expression of Hippocampal Plasticity-Related Proteins in C57BL/6N Mice. *Neural Plasticity*, 2015, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2015/627837>

- Bifulco, A., Brown, G. W., & Adler, Z. (1991). Early sexual abuse and clinical depression in adult life. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, *159*, 115–122. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1888957>
- Biggio, F., Pisu, M. G., Garau, A., Boero, G., Locci, V., Mostallino, M. C., ... Serra, M. (2014). Maternal separation attenuates the effect of adolescent social isolation on HPA axis responsiveness in adult rats. *European Neuropsychopharmacology*, *24*(7), 1152–1161. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.03.009>
- Bowling, S. L., & Bardo, M. T. (1994). Locomotor and rewarding effects of amphetamine in enriched, social, and isolate reared rats. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, *48*(2), 459–464. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8090815>
- Butelman, E. R., Picetti, R., Reed, B., Yuferov, V., & Kreek, M. J. (2015). Addictions. In *Neurobiology of Brain Disorders* (pp. 570–584). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-398270-4.00035-5>
- Butler, T. R., Karkhanis, A. N., Jones, S. R., & Weiner, J. L. (2016). Adolescent Social Isolation as a Model of Heightened Vulnerability to Comorbid Alcoholism and Anxiety Disorders. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *40*(6), 1202–1214. <https://doi.org/10.1111/acer.13075>
- Cacioppo, J. T., & Patrick, W. (2008). *Loneliness : human nature and the need for social connection*.
- Campbell, J., & Spear, L. P. (1999). Effects of early handling on amphetamine-induced locomotor activation and conditioned place preference in the adult rat. *Psychopharmacology*, *143*(2), 183–189. Retrieved from

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10326781>

Cao, D.-N., Shi, J.-J., Hao, W., Wu, N., & Li, J. (2016). Advances and challenges in pharmacotherapeutics for amphetamine-type stimulants addiction. *European Journal of Pharmacology*, 780, 129–135.

<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.03.040>

Chappell, A. M., Carter, E., McCool, B. A., & Weiner, J. L. (2013). Adolescent Rearing Conditions Influence the Relationship Between Initial Anxiety-Like Behavior and Ethanol Drinking in Male Long Evans Rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 37, E394–E403. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2012.01926.x>

Choi, H. J., & Smith, R. A. (2013). Members, Isolates, and Liaisons: Meta-Analysis of Adolescents' Network Positions and Their Smoking Behavior. *Substance Use & Misuse*, 48(8), 612–622. <https://doi.org/10.3109/10826084.2013.800111>

Cohen, S. (2004). *Social Relationships and Health*. Retrieved from

<http://www.psy.cmu.edu/~scohen/AmerPsycholpaper.pdf>

Cohen, S., Kaplan, J. R., Cunnick, J. E., Manuck, S. B., & Rabin, B. S. (1992). Chronic Social Stress, Affiliation, and Cellular Immune Response in Nonhuman Primates.

Psychological Science, 3(5), 301–305. [https://doi.org/10.1111/j.1467-](https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.1992.tb00677.x)

[9280.1992.tb00677.x](https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.1992.tb00677.x)

Cortés-Patiño, D. M., Serrano, C., & Garcia-Mijares, M. (2016). Early social isolation increases persistence of alcohol-seeking behavior in alcohol-related contexts.

Behavioural Pharmacology, 27(2-3 Spec Issue), 185–191.

<https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000213>

- 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*(1–2), 3–14. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15214501>
- Delavari, F., Sheibani, V., Esmaeili-Mahani, S., & Nakhaee, N. (2016). Maternal Separation and the Risk of Drug Abuse in Later Life. *Addiction & Health*, *8*(2), 107–114. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27882208>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.08.005>
- Dimatelis, J. J., Russell, V. A., Stein, D. J., & Daniels, W. M. (2012). The effects of lobeline and naltrexone on methamphetamine-induced place preference and striatal dopamine and serotonin levels in adolescent rats with a history of maternal separation. *Metabolic Brain Disease*, *27*(3), 351–361. <https://doi.org/10.1007/s11011-012-9288-8>
- Eisenberger, N. I., Lieberman, M. D., & Williams, K. D. (2003). Does Rejection Hurt? An fMRI Study of Social Exclusion. *Science*, *302*(5643), 290–292. <https://doi.org/10.1126/science.1089134>
- Evans, S. M., & Reynolds, B. (2015). Sex differences in drug abuse: Etiology, prevention, and treatment. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, *23*(4), 195–196. <https://doi.org/10.1037/pha0000041>
- Fattore, L., Altea, S., & Fratta, W. (2008). Sex Differences in Drug Addiction: A

- Review of Animal and Human Studies. *Women's Health*, 4(1), 51–65.
<https://doi.org/10.2217/17455057.4.1.51>
- Faure, J., Stein, D. J., & Daniels, W. (2009). Maternal separation fails to render animals more susceptible to methamphetamine-induced conditioned place preference. *Metabolic Brain Disease*, 24(4), 541–559. <https://doi.org/10.1007/s11011-009-9158-1>
- Flores-Colchado, I. (2018). *Complejidad social en animales*. Retrieved from <https://www.c3.unam.mx/boletines/boletin13.html>
- Forgie, M. L., & Stewart, J. (1993). Sex differences in amphetamine-induced locomotor activity in adult rats: Role of testosterone exposure in the neonatal period. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 46(3), 637–645.
[https://doi.org/10.1016/0091-3057\(93\)90555-8](https://doi.org/10.1016/0091-3057(93)90555-8)
- Gallagher, S. (2014). The cruel and unusual phenomenology of solitary confinement. *Frontiers in Psychology*, 5, 585. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00585>
- Goto, Y., & Grace, A. A. (2008). Limbic and cortical information processing in the nucleus accumbens. *Trends in Neurosciences*, 31(11), 552–558.
<https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.08.002>
- Gustafsson, L., Ploj, K., & Nylander, I. (2005). Effects of maternal separation on voluntary ethanol intake and brain peptide systems in female Wistar rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 81(3), 506–516.
<https://doi.org/10.1016/j.pbb.2005.03.016>
- Havassy, B. E., Hall, S. M., & Wasserman, D. A. (1991). Social support and relapse: commonalities among alcoholics, opiate users, and cigarette smokers. *Addictive*

- Behaviors*, 16(5), 235–246. Retrieved from
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1663695>
- Heilig, M., Epstein, D. H., Nader, M. A., & Shaham, Y. (2016). Time to connect: bringing social context into addiction neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*, 17(9), 592–599. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.67>
- Hu, M., & Becker, J. B. (2003). Effects of sex and estrogen on behavioral sensitization to cocaine in rats. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 23(2), 693–699. Retrieved from
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12533629>
- Huang, S., Trapido, E., Fleming, L., Arheart, K., Crandall, L., French, M., ... Prado, G. (2011). The long-term effects of childhood maltreatment experiences on subsequent illicit drug use and drug-related problems in young adulthood. *Addictive Behaviors*, 36(1–2), 95–102.
<https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2010.09.001>
- Huot, R., K., T., Meaney, M., & Plotsky, P. (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(4), 366–373. <https://doi.org/10.1007/s002130100701>
- Huston, J. P., Silva, M. A. de S., Topic, B., & Müller, C. P. (2013). What's conditioned in conditioned place preference? *Trends in Pharmacological Sciences*, 34(3), 162–166. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2013.01.004>
- Hyman, S. E. (2005). Addiction: A Disease of Learning and Memory. *American Journal of Psychiatry*, 162(8), 1414–1422.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.8.1414>

- Ieraci, A., Mallei, A., & Popoli, M. (2016). Social Isolation Stress Induces Anxious-Depressive-Like Behavior and Alterations of Neuroplasticity-Related Genes in Adult Male Mice. *Neural Plasticity*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/6212983>
- Jackson, L. R., Robinson, T. E., & Becker, J. B. (2006). Sex Differences and Hormonal Influences on Acquisition of Cocaine Self-Administration in Rats. *Neuropsychopharmacology*, 31(1), 129–138. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300778>
- Jaworski, J. N., Francis, D. D., Brommer, C. L., Morgan, E. T., & Kuhar, M. J. (2005). Effects of early maternal separation on ethanol intake, GABA receptors and metabolizing enzymes in adult rats. *Psychopharmacology*, 181(1), 8–15. <https://doi.org/10.1007/s00213-005-2232-4>
- Justice, A. J. H., & de Wit, H. (2000). Acute Effects of Estradiol Pretreatment on the Response to α -Amphetamine in Women. *Neuroendocrinology*, 71(1), 51–59. <https://doi.org/10.1159/000054520>
- Kalivas, P. W., & Volkow, N. D. (2005). The Neural Basis of Addiction: A Pathology of Motivation and Choice. *American Journal of Psychiatry*, 162(8), 1403–1413. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.8.1403>
- Kelley, A. E., & Berridge, K. C. (2002). The neuroscience of natural rewards: relevance to addictive drugs. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 22(9), 3306–3311. <https://doi.org/20026361>
- Kendler, K. S., Gardner, C. O., & Prescott, C. A. (2002). Toward a Comprehensive Developmental Model for Major Depression in Women. *American Journal of Psychiatry*, 159(7), 1133–1145. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.7.1133>

- Koob, G. F., & Le Moal, M. (2008). Neurobiological mechanisms for opponent motivational processes in addiction. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *363*(1507), 3113–3123.
<https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0094>
- Koob, G. F., & Simon, E. J. (2009). The Neurobiology of Addiction: Where We Have Been and Where We Are Going. *Journal of Drug Issues*, *39*(1), 115–132.
Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20622969>
- Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2010). Neurocircuitry of Addiction. *Neuropsychopharmacology*, *35*(1), 217–238. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.110>
- Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2016). Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *The Lancet Psychiatry*, *3*(8), 760–773. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)00104-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00104-8)
- Koob, G., & Le Moal, M. (2001). Drug Addiction, Dysregulation of Reward, and Allostasis. *Neuropsychopharmacology*, *24*(2), 97–129.
[https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(00\)00195-0](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(00)00195-0)
- Kucerova, J., Vrskova, D., & Sulcova, A. (2009). Impact of repeated methamphetamine pretreatment on intravenous self-administration of the drug in males and estrogenized or non- estrogenized ovariectomized female rats. *Neuro Endocrinology Letters*, *30*(5), 663–670. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20035259>
- Laviola, G., Dell’Omo, G., Chiarotti, F., & Bignami, G. (1994). d-Amphetamine conditioned place preference in developing mice: Relations with changes in activity and stereotypies. *Behavioral Neuroscience*, *108*(3), 514–524.
<https://doi.org/10.1037/0735-7044.108.3.514>

Le Moal, M., & Koob, G. F. (1997). Drug Abuse: Hedonic Homeostatic Dysregulation.

Science, 278(5335), 52–58. <https://doi.org/10.1126/science.278.5335.52>

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(1), 32–39. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2007.01.008>

Lewis, C. R., Staudinger, K., Scheck, L., & Olive, M. 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, 55. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2013.00055>

Marco, E. M., Llorente, R., López-Gallardo, M., Mela, V., Llorente-Berzal, T., Prada,

C., & Viveros, M. P. (2015). The maternal deprivation animal model revisited. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 51, 151–163.

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.01.015> LK -

<http://sfx.aub.aau.dk/sfxaub?sid=EMBASE&issn=18737528&id=doi:10.1016%2Fj.neubiorev.2015.01.015&atitle=The+maternal+deprivation+animal+model+revisited&stitle=Neurosci.+Biobehav.+Rev.&title=Neuroscience+and+Biobehavioral+Reviews&volume=51&issue=&spage=151&epage=163&auid=Marco&auid1=Marco&auid2=Marco&auid3=Marco&auid4=Marco&auid5=Marco&auid6=Marco&auid7=Marco&auid8=Marco&auid9=Marco&auid10=Marco&auid11=Marco&auid12=Marco&auid13=Marco&auid14=Marco&auid15=Marco&auid16=Marco&auid17=Marco&auid18=Marco&auid19=Marco&auid20=Marco&auid21=Marco&auid22=Marco&auid23=Marco&auid24=Marco&auid25=Marco&auid26=Marco&auid27=Marco&auid28=Marco&auid29=Marco&auid30=Marco&auid31=Marco&auid32=Marco&auid33=Marco&auid34=Marco&auid35=Marco&auid36=Marco&auid37=Marco&auid38=Marco&auid39=Marco&auid40=Marco&auid41=Marco&auid42=Marco&auid43=Marco&auid44=Marco&auid45=Marco&auid46=Marco&auid47=Marco&auid48=Marco&auid49=Marco&auid50=Marco&auid51=Marco&auid52=Marco&auid53=Marco&auid54=Marco&auid55=Marco&auid56=Marco&auid57=Marco&auid58=Marco&auid59=Marco&auid60=Marco&auid61=Marco&auid62=Marco&auid63=Marco&auid64=Marco&auid65=Marco&auid66=Marco&auid67=Marco&auid68=Marco&auid69=Marco&auid70=Marco&auid71=Marco&auid72=Marco&auid73=Marco&auid74=Marco&auid75=Marco&auid76=Marco&auid77=Marco&auid78=Marco&auid79=Marco&auid80=Marco&auid81=Marco&auid82=Marco&auid83=Marco&auid84=Marco&auid85=Marco&auid86=Marco&auid87=Marco&auid88=Marco&auid89=Marco&auid90=Marco&auid91=Marco&auid92=Marco&auid93=Marco&auid94=Marco&auid95=Marco&auid96=Marco&auid97=Marco&auid98=Marco&auid99=Marco&auid100=Marco>

Mathews, I. Z., & McCormick, C. M. (2007). Female and male rats in late adolescence

differ from adults in amphetamine-induced locomotor activity, but not in conditioned place preference for amphetamine. *Behavioural Pharmacology*, 18(7), 641–650. <https://doi.org/10.1097/FBP.0b013e3282effbf5>

- Meaney, M. J. (2001). Maternal Care, Gene Expression, and the Transmission of Individual Differences in Stress Reactivity Across Generations. *Annual Review of Neuroscience*, 24(1), 1161–1192. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.1161>
- Melega, W. P., Williams, A. E., Schmitz, D. A., DiStefano, E. W., & Cho, A. K. (1995). Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of the actions of D-amphetamine and D-methamphetamine on the dopamine terminal. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 274(1), 90–96. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7616454>
- Metzner, J. L., & Fellner, J. (2010). Solitary Confinement and Mental Illness in U.S. Prisons: A Challenge for Medical Ethics. In *J Am Acad Psychiatry Law* (Vol. 38). Retrieved from <http://jaapl.org/content/jaapl/38/1/104.full.pdf>
- Milesi-Hallé, A., Hendrickson, H. P., Laurenzana, E. M., Brooks Gentry, W., & Owens, S. M. (2005). Sex-and dose-dependency in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of (+)-methamphetamine and its metabolite (+)-amphetamine in rats. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2005.04.007>
- Milesi-Hallé, A., McMillan, D. E., Laurenzana, E. M., Byrnes-Blake, K. A., & Owens, S. M. (2007). Sex differences in (+)-amphetamine- and (+)-methamphetamine-induced behavioral response in male and female Sprague-Dawley rats. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 86(1), 140–149. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2006.12.018>
- Moffett, M., Vicentic, A., Kozel, M., Plotsky, P., Francis, D., & MJ, K. (2007). Maternal Separation Alters Drug Intake Patterns in Adulthood in Rats. *Biochemical Pharmacology*, 73(3), 321. <https://doi.org/10.1016/J.BCP.2006.08.003>

- Moffett, M.C., Vicentic, A., Kozel, M., Plotsky, P., Francis, D. D., & Kuhar, M. J. (2007). Maternal separation alters drug intake patterns in adulthood in rats. *Biochemical Pharmacology*, 73(3), 321–330.
<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2006.08.003>
- Moffett, Mark C, Harley, J., Francis, D., Sanghani, S. P., Davis, W. I., & Kuhar, M. J. (2006). Maternal separation and handling affects cocaine self-administration in both the treated pups as adults and the dams. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 317(3), 1210–1218.
<https://doi.org/10.1124/jpet.106.101139>
- NIDA. (n.d.). The Science of Drug Use and Addiction: The Basics | National Institute on Drug Abuse (NIDA). Retrieved December 9, 2018, from <https://www.drugabuse.gov/publications/media-guide/science-drug-use-addiction-basics>
- Niño, M. D., Cai, T., & Ignatow, G. (2016). Social isolation, drunkenness, and cigarette use among adolescents. *Addictive Behaviors*, 53, 94–100.
<https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2015.10.005>
- Osgood, D. W., Feinberg, M. E., Wallace, L. N., & Moody, J. (2014). Friendship group position and substance use. *Addictive Behaviors*, 39(5), 923–933.
<https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2013.12.009>
- Oshri, A., Rogosch, F. A., Burnette, M. L., & Cicchetti, D. (2011). Developmental pathways to adolescent cannabis abuse and dependence: Child maltreatment, emerging personality, and internalizing versus externalizing psychopathology. *Psychology of Addictive Behaviors*, 25(4), 634–644.
<https://doi.org/10.1037/a0023151>

- Quinn, J. J., Hitchcott, P. K., Umeda, E. A., Arnold, A. P., & Taylor, J. R. (2007). Sex chromosome complement regulates habit formation. *Nature Neuroscience*, *10*(11), 1398–1400. <https://doi.org/10.1038/nn1994>
- Ramos-Fernandez, G., & Aureli, F. (2018). Fission-Fusion. In *Encyclopedia of Animal Cognition and Behavior* (pp. 1–8). https://doi.org/10.1007/978-3-319-47829-6_1881-1
- Ramos-Fernández, G., Boyer, D., & Gómez, V. P. (2006). A complex social structure with fission–fusion properties can emerge from a simple foraging model. *Behavioral Ecology and Sociobiology*, *60*(4), 536–549. <https://doi.org/10.1007/s00265-006-0197-x>
- Read, D., & van der Leeuw, S. (2008). Biology is only part of the story *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *363*(1499), 1959–1968. <https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0002>
- Robledo, P. (2008). Las anfetaminas. *Trastornos Adictivos*, *10*(3), 166–174. [https://doi.org/10.1016/S1575-0973\(08\)76363-3](https://doi.org/10.1016/S1575-0973(08)76363-3)
- Roman, E., Ploj, K., & Nylander, I. (2004). Maternal separation has no effect on voluntary ethanol intake in female Wistar rats. *Alcohol*, *33*(1), 31–39. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2004.04.002>
- Romeo, R. D., Mueller, A., Sisti, H. M., Ogawa, S., McEwen, B. S., & Brake, W. G. (2003). Anxiety and fear behaviors in adult male and female C57BL/6 mice are modulated by maternal separation. *Hormones and Behavior*, *43*(5), 561–567. [https://doi.org/10.1016/S0018-506X\(03\)00063-1](https://doi.org/10.1016/S0018-506X(03)00063-1)
- Russo, S. J., Jenab, S., Fabian, S. J., Festa, E. D., Kemen, L. M., & Quinones-Jenab, V.

- (2003). Sex differences in the conditioned rewarding effects of cocaine. *Brain Research*, 970(1–2), 214–220. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(03\)02346-1](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(03)02346-1)
- Ryu, V., Lee, J.-H., Yoo, S. B., Gu, X. F., Moon, Y. W., & Jahng, J. W. (2008a). Sustained hyperphagia in adolescent rats that experienced neonatal maternal separation. *International Journal of Obesity*, 32(9), 1355–1362. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.108>
- Ryu, V., Lee, J.-H., Yoo, S. B., Gu, X. F., Moon, Y. W., & Jahng, J. W. (2008b). Sustained hyperphagia in adolescent rats that experienced neonatal maternal separation. *International Journal of Obesity*, 32(9), 1355–1362. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.108>
- Sanchis-Segura, C., & Becker, J. B. (2016). Why we should consider sex (and study sex differences) in addiction research. *Addiction Biology*, 21(5), 995–1006. <https://doi.org/10.1111/adb.12382>
- Schenk, S., Hunt, T., Malovechko, R., Robertson, A., Klukowski, G., & Amit, Z. (1986). Differential effects of isolation housing on the conditioned place preference produced by cocaine and amphetamine. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 24(6), 1793–1796. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3737645>
- Shoblock, J. R., Sullivan, E. B., Maisonneuve, I. M., & Glick, S. D. (2003). Neurochemical and behavioral differences between d-methamphetamine and d-amphetamine in rats. *Psychopharmacology*, 165(4), 359–369. <https://doi.org/10.1007/s00213-002-1288-7>
- Smith, J. K., Neill, J. C., & Costall, B. (1997). Post-weaning housing conditions influence the behavioural effects of cocaine and d-amphetamine.

Psychopharmacology, 131(1), 23–33. Retrieved from

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9181632>

Sperry, D. M., & Widom, C. S. (2013). Child abuse and neglect, social support, and psychopathology in adulthood: A prospective investigation. *Child Abuse & Neglect*, 37(6), 415–425. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2013.02.006>

Tamashiro, K. L. K., Nguyen, M. M. N., & Sakai, R. R. (2005). Social stress: From rodents to primates. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 26(1), 27–40. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2005.03.001>

Thornberry, T. P., Henry, K. L., Ireland, T. O., & Smith, C. A. (2010). The Causal Impact of Childhood-Limited Maltreatment and Adolescent Maltreatment on Early Adult Adjustment. *Journal of Adolescent Health*, 46(4), 359–365. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2009.09.011>

Uhl, G. R., Koob, G. F., & Cable, J. (2019). The neurobiology of addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences*. <https://doi.org/10.1111/nyas.13989>

United Nations Office on Drugs and Crime. (2018). *4 DRUGS AND AGE Drugs and associated issues among young people and older people*. Retrieved from <https://www.unodc.org/wdr2018>

Villatoro-Velázquez, J., Medina-Mora, M., Fleiz-Bautista, C., Téllez-Rojo, M., Mendoza-Alvarado, L., Romero-Martínez, M., Gutiérrez-Reyes, J., Castro-Tinoco, H., Hernández-Ávila, M., Tena-Tamayo, C., Alvear-Sevilla, C., & Guisa-Cruz, V. (2011). *Encuesta Nacional de Adicciones 2011: Drogas Ilícitas*. Retrieved from <http://www.uade.inpsiquiatria.edu.mx>

Villatoro-Velázquez, J., Reséndiz-Escobar, E., Mujica-Salazar, A., Bretón-Cirett, M.,

- Cañas-Martínez, V., Soto-Hernández, I., Fregoso-Ito, D., Fleiz-Bautista, C., Medina-Mora, M., Gutiérrez-Reyes, J., Franco-Núñez, A., Romero-Martínez, M., & Mendoza-Alvar, L. (2017). *Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco 2016-2017: Reporte de Drogas*.
- Weiss, I. C., Domeney, A. M., Heidbreder, C. A., Moreau, J. L., & Feldon, J. (2001). Early social isolation, but not maternal separation, affects behavioral sensitization to amphetamine in male and female adult rats. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, *70*(2–3), 397–409. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11701213>
- Whitaker, L. R., Degoulet, M., & Morikawa, H. (2013). Social Deprivation Enhances VTA Synaptic Plasticity and Drug-Induced Contextual Learning. *Neuron*, *77*(2), 335–345. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.11.022>
- White, T. L., Justice, A. J. H., & de Wit, H. (2002). Differential subjective effects of D-amphetamine by gender, hormone levels and menstrual cycle phase. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, *73*(4), 729–741. [https://doi.org/10.1016/s0091-3057\(02\)00818-3](https://doi.org/10.1016/s0091-3057(02)00818-3)
- WHO. (2017). WHO | Substance abuse. *WHO/Topics/Substance Abuse*. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70060-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70060-7)
- Widom, C. S., Weiler, B. L., & Cottler, L. B. (1999). Childhood victimization and drug abuse: a comparison of prospective and retrospective findings. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *67*(6), 867–880. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10596509>
- Wongwitdecha, N., & Marsden, C. A. (1995). Isolation rearing prevents the reinforcing properties of amphetamine in a conditioned place preference paradigm. *European*

Journal of Pharmacology, 279(1), 99–103. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(95\)00212-4](https://doi.org/10.1016/0014-2999(95)00212-4)

Yoo, S. B., Kim, B. T., Kim, J. Y., Ryu, V., Kang, D. W., Lee, J. H., & Jahng, J. W. (2013). Adolescence fluoxetine increases serotonergic activity in the raphe-hippocampus axis and improves depression-like behaviors in female rats that experienced neonatal maternal separation. *Psychoneuroendocrinology*, 38(6), 777–788. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.08.013>

Zakharova, E., Wade, D., & Izenwasser, S. (2008). *Sensitivity to cocaine conditioned reward depends on sex and age*. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2008.11.002>

Zimmerberg, B., & Sageser, K. A. (2011). Comparison of Two Rodent Models of Maternal Separation on Juvenile Social Behavior. *Frontiers in Psychiatry*, 2, 39. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2011.00039>

Zovkic, I. B., & McCormick, C. M. (2019). A rapid enhancement of locomotor sensitization to amphetamine by estradiol in female rats. *Physiology & Behavior*, 203, 51–59. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.11.013>

ANEXO 1.

La tabla muestra diferentes modelos de separación materna y grupos controles que se usan para su estudio que se pueden encontrar en la literatura. Se detallan las especificaciones de cada uno de estos modelos. Tomado y modificado de Moffett et al., (2007).

Nombre	MS-15	MS-180	NH	MS-0	AFR
Descripción del grupo (del día posnatal 2 al 14)	Las madres son separadas de las crías y de la caja habitación una vez al día por 15 minutos.	Las madres son separadas de las crías y de la caja habitación una vez al día por 180 minutos.	Las madres y crías no se tocan y son dejadas solas en la caja habitación.	Madres y crías son tocadas para ser movidas a otro lado de la caja habitación pero NO son separadas.	Los procedimientos de Crianza Estándar de Animales (AFR) es transferir a los animales a nuevas cajas habitación (con nueva cama y agua) dos veces por semana.
Condición de manipulación (del DPN2 al 14)	SI, diario	SI, diario	Solo una en el DPN 11, para cambio de caja habitación (ver más abajo)	SI, diario	SI, dos veces por semana
Condición de la separación (crías de las madres)	15 minutos por día, madres y crías separadas a nuevas cajas habitación, y después regresadas a la caja habitación.	180 minutos por día, madres y crías separadas a nuevas cajas habitación, y después regresadas a la caja habitación.	Sin separación	Sin separación	Sin separación pero transferidas a cajas habitación nuevas como parte de la rutina de facilidad.
Notas históricas	“Handled” / “Manipulado” en la literatura	“Maternally Separated” / “Separación materna” en la literatura	“Non-Handled” / “Sin-Manipulación” en la literatura	Raramente usado como grupo control	“Crianza Estándar de Animales (AFR por sus siglas en inglés)” en la literatura