



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

**EI ESTRÉS CRÓNICO Y EL AISLAMIENTO SOCIAL
REGULAN DE MANERA DIFERENCIAL EL VALOR
HEDÓNICO Y LA MOTIVACIÓN**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LICENCIADO EN PSICOLOGÍA

PRESENTA:

VIDAL DE LA O YAHIEL BENJAMIN

DIRECTOR: **DR. HUGO SÁNCHEZ CASTILLO**

REVISOR: **DRA. AZALEA REYES AGUILAR**

SINODAL: **DRA. MÓNICA MÉNDEZ DÍAZ**

SINODAL: **DR. ÓSCAR PROSPERO GARCÍA**

SINODAL: **DR. OSCAR ZAMORA ARÉVALO**



DGAPA-PAPIIT IN 208 722

PAPIME PE 306 318

Ciudad Universitaria, CD. MX.

Junio, 2023.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS INSTITUCIONALES

A la **Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)** por la oportunidad de realizar mis Estudios de licenciatura en la Facultad de Psicología (No. De cuenta 41906026 2)

A los donativos de los proyectos **DGAPA-PAPIIT IN 208 722 y PAPIME PE 306 318**, porque sin ellos a realización de este proyecto habría sido una utopía.

A los miembros de mi sínodo: **Dra. Azalea Reyes Aguilar, Dra. Mónica Méndez Díaz, Dr. Óscar Prospero García y Dr. Oscar Zamora Arévalo** por sus aportaciones, comentarios, correcciones y apoyo y tiempo durante este proceso.

DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS ESPECIALES

A mi núcleo. Por ser mi lugar seguro y siempre estar ahí para mí con un abrazo y palabras de amor, los amo más que a nada en la vida. **Erwin**, eres una persona muy brillante y me siento orgulloso de ti, te espera la grandeza. **Mich**, gracias por siempre cuidarme, eres la persona en quien más confié, lamento no poder estar para ti siempre que me necesitas.

Yayo, sabes que eres mi hermano, la vida es difícil, pero siempre que contemos con el otro todo saldrá bien. **Papá**, gracias a ti aprendí el significado de un voto de confianza y a que siempre se puede ser mejor que ayer. **Mamá**, te admiro tanto, todo tu esfuerzo, sacrificio, inteligencia, generosidad, humildad y amor, toda tú eres un ejemplo que seguir, gracias por todo, te amo.

A mi familia. **Abuelitos, Tío Gerardo. Madrina, Padrino, Nico y Jeshua. Tía Lala, Karen, Less, y bebés Brian y Nicole.** Gracias por todo su amor y confianza, espero poder verlos más seguido y nada, “puro pa arriba”.

A mi fuente de apoyo y motivo de admiración, chino, Diana y Sandra. **Hermano**, Eres mi amigo más antiguo, nos hemos visto crecer y siempre he sentido que puedo confiar en ti, espero poder devolvarte la confianza que me ofreces. **Diana**, extraño mucho las idas al CEPE cuando conversábamos más, pero sabes que te admiro muchísimo, eres una persona tan brillante y capaz que sin duda te elegiría a ti sobre cualquier compañero. Y finalmente, oye, ¿sabes que no podría haber hecho nada de esto sin ti? - qué cosa? - Todo **Sandra**.

A los Nets. Al **Dr. Hugo Sánchez Castillo**, gracias por su mentoría, apoyo y consejo, gracias por ser una guía en mi camino profesional, por hacer que mantengamos los pies en la tierra, pero la imaginación en la galaxia. Pero sobre todo gracias por ofrecerme un espacio de su familia extendida en el laboratorio. A la **Mtra. Diana Berenice Paz Trejo** porque su voto de confianza y consejo ha cambiado toda mi vida, gracias por ser el maravilloso ser humano que eres. A **Pau**, me faltan las palabras para agradecerte, has sido mi jefa, amiga, defensora y apoyo. Toda la lealtad y sabiduría que me compartes es la razón por la que formar un equipo contigo ha sido una ruta a ser mejor profesional y ser mejor persona, es un honor ser tu Padawan. **Kenji**, fuiste mi primer acercamiento a la investigación, muchas de las grandes preguntas que me hice y la forma de entender el mundo es gracias a ti, te agradezco mucho y siempre te consideraré un amigo, Gracias a todos mis mentores, sé que me falta mucho por aprenderles y me gustaría devolverles un poco de todo lo que me han dado. Gracias **Alison, Pris, Marianas, Fabs, Alex, Noé, Amayrani** por acompañarme, guiarme e inspirarme en este viaje a través de la ciencia.

A los amigos que he encontrado a lo largo de la carrera y han hecho de mi viaje por este ciclo algo único y especial para mí, gracias **Any, Alejandro y Jesús, Magda, Milian, Caro, Alondra, Irene, Luisa, Fer, Sarita, Lizz y Ricardo, Lupita y David, Juan, Edgar, Brandon, Ximenita, Sam, Aaron, Betito y David, Yoss y mis caseras Elizabeth y la señora Ana**. Durante la carrera en su momento fueron mi fuente de apoyo. Espero que podemos seguir creando más recuerdos juntos, agradezco todo lo que han hecho por mí.

A **Pedro** por ofrecerme el espacio y la confianza para poder compartir lo que he aprendido a lo largo de estos años. A mis pequeños, a **Vale, Bere, Dulce, Bryan, Vlady, Romina, Minerva, Pau, Pao, Mich, Sarahí, Yoshi, Mau, Candy, Isa, Diana, Sthepanie, Dulce, Isabella, Gamma, Tabatha, Citlali, Gala, Alexandra, Jess, Andy y Lizz**. A mis demás pequeños de **ACADSS** y el **1010, 1020 y 1030** por ser los mejores alumnos del mundo, genuinamente los amo con todo mi ser y agradezco haber podido compartir con ustedes.

Al contenido que ha formado parte de mi vida estos años y me han brindado un espacio seguro: **Javier Ibarreche, me dicen Dai, The Carbon, Dr. House, How I Met Your Mother, Black list, Suits, Community, Club de Cuervos, Lucifer, Kenichi, Naruto, Avatar, Bee Movie, The Good Place**.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS INSTITUCIONALES	2
RESUMEN.....	6
INTRODUCCIÓN.....	7
MARCO TEÓRICO.....	10
1. EL ESTRÉS CRÓNICO.....	10
1.1 Conceptualización del estrés.....	10
1.2 Respuesta de estrés	10
2. MODELOS DE ESTRÉS.....	13
2.1 Modelos de estrés.....	13
2.2 Estrés crónico impredecible	13
2.3 Estrés crónico por aislamiento social.....	15
3. CONDUCTAS TIPO DEPRESIÓN.....	18
3.1 Anhedonia	18
3.2 Baja motivacional	19
3.3 Diferencia conductual y fisiológica entre la anhedonia y la baja motivacional	19
4. DIFERENCIAS SEXUALES	20
4.1 Variable sexo en estudios biomédicos	20
4.2 Diferencias sexuales en el eje HPA.....	21
4.3 Diferencias conductuales	22
JUSTIFICACIÓN	23
HIPÓTESIS	24
OBJETIVO	25
General:	25
MÉTODO	25
1. SUJETOS.....	25
2. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	26
3. INSTRUMENTOS Y MATERIALES	26
4. DISEÑO EXPERIMENTAL	26
5. PROCEDIMIENTO GENERAL.....	27
6. ESTRESORES	28
6.1 Batería de estrés crónico impredecible	28
6.2 Modelo de aislamiento social crónico (PWSI)	29
7. BATERÍA CONDUCTUAL.....	30
Tarea de preferencia de sacarina.....	31
Tarea de elección libre	32
Tarea de preferencia de lugar condicionado	33
Tarea de razón progresiva.....	34

8. ANÁLISIS DE RESULTADOS	36
RESULTADOS	36
1. MOTRICIDAD	36
2. VALOR HEDÓNICO	40
3. MOTIVACIÓN	44
2. RESUMEN DE RESULTADOS	55
REFERENCIAS.....	62

RESUMEN

La exposición aguda o crónica de estímulos físicos y psicológicos que han sido catalogados como estresores favorecen la aparición de un amplio espectro de comportamientos atípicos en el organismo. Algunos factores que participan en la variabilidad fenotípica de las respuestas asociadas con el estrés son el sexo biológico, el tipo de estresor, la edad del sujeto, la predictibilidad y duración del estrés. Todas las combinaciones de estos elementos promueven diferentes fenotipos fisiológicos, morfológicos y conductuales. El objetivo de este estudio fue evaluar los efectos del estrés por aislamiento social y el estrés crónico leve sobre el proceso de motivación y valor hedónico que regula el consumo de sustancias apetecibles en roedores macho y hembras.

Sesenta y seis ratas Wistar machos y hembras de 21 días de edad se divididas en 6 grupos dependiendo el sexo del sujeto (machos y hembras), y el tipo de estrés; Batería de estrés crónico impredecible (CUSB), aislamiento social durante la adolescencia (PWSI) y no estrés (CTRL). Se aplicó el estresor el PND30 al PND 65 y en el PND90 se evaluó el comportamiento de búsqueda e ingesta de alimentos apetecibles en tarea de elección libre y preferencia de sacarina (dependientes del valor hedónico), así como tareas de preferencia de lugar condicionado y razón progresiva (asociadas con el proceso de motivación).

Los roedores machos expuestos a CUSB y PWSI decrementaron su consumo de leche evaporada y de agua con sacarina respecto al control, mostrando un efecto tipo anhedonia. Mientras que, no se encontraron diferencias en la ingesta del reforzador en los sujetos hembra expuesto a estrés crónico, e incluso, la exposición de roedores hembra al PWSI favoreció un aumentó en el consumo de leche respecto al grupo control. Mostrando una divergencia en el consumo de sustancias apetecibles posterior a la exposición de estrés crónico impredecible y de aislamiento social en roedores macho y hembra.

Adicionalmente, los machos expuestos a CUSB tuvieron un decremento en el número de respuestas en la caja operante para obtener un reforzador (baja motivacional), sin embargo, el grupo PWSI no presentó diferencias respecto al control. Por lo que, en este estudio se observó que el estrés por aislamiento social generó un efecto anhedónico, pero no de baja motivacional. Mientras que el estrés crónico impredecible generó tanto alteraciones motivacionales como hedónicas. Mostrando un efecto dependiente del tipo de estresor.

INTRODUCCIÓN

El estrés es una respuesta sistémica desencadenada por un estímulo real o percibido que aumenta la probabilidad de supervivencia en el organismo (Valencia-Flores, 2019). En humanos, la exposición a estresores como hacinamiento en el transporte público, una lesión física, la exposición a un ruido estridente, un examen sorpresa etc. Y en roedores la exposición a uno de sus depredadores, el frío o la falta de estimulación sensorial son estresores que activan consistentemente el eje Hipotálamo-Pituitaria- Adrenal (HPA) y el eje Simpato-Adreno-Medular (SAM).

El eje HPA Y SAM participan en la metabolización de la glucosa facilitando los recursos para que el individuo pueda realizar conductas defensivas o de afrontamiento que concluyan en su supervivencia. La respuesta de estrés tiene una alta importancia evolutiva ya que permite el afrontamiento, regulación y adaptación del organismo a los cambios del ambiente (Conrad, 2011). A pesar de que todos los estresores activan en el HPA, el impacto que tenga el estrés en el organismo va a depender de las características del estresor, específicamente de la intensidad, el tiempo de exposición, la predictibilidad, la capacidad de escape y el uso de un solo tipo o la combinación de varios estresores (Fink, 2016). Dependiendo las características del estresor, el período de desarrollo y el sexo del sujeto se pueden generar fenotipos resilientes en donde el estrés no tenga un efecto prolongado en el organismo, o un fenotipo susceptible en donde el estrés puede generar todo un espectro de diferencias morfológicas, fisiológicas y conductuales a comparación de los sujetos no estresados (Ebner, 2017).

Debido a la gran variedad de respuestas fisiológicas y conductuales a lo largo de la historia se han desarrollado múltiples modelos cuyas características del estresor promuevan conductas que mimetizan alguna patología, por ejemplo: la exposición crónica de estrés por derrota social intermitente de cinco minutos en cuatro sesiones afecto la motivación para buscar un reforzador, esta baja motivacional se infiere a partir de un aumento en la latencia para consumir alimento (Sullivan, 2019). El estrés crónico impredecible durante cinco semanas generó un decremento en el consumo de pellets a comparación del control (Gasparyan, 2021) y durante 10 días decremента el consumo de sacarina a comparación del grupo no estresado (Vry, 2016). De este decremento en el consumo de reforzador se puede

interpretar un efecto anhedónico, la anhedonia y la baja motivacional mimetizan comportamientos asociados a la depresión mayor.

La evaluación de conductas tipo depresión tiene una importancia social debido a que el trastorno de depresión mayor (MDD, por sus siglas en inglés) es una patología que ha sido reconocida como una de las principales causas de discapacidad en el mundo (Wang, 2021). afecta a más del 9.2% de la población en México (Pérez-Esparza, 2017) y a 350,000 personas en Estados Unidos, generando costos superiores a los \$300 mil millones de dólares en un año debido al efecto en la salud emocional y física. (Fink, 2016). El MDD es un trastorno del estado del ánimo el caracterizado por la prevalencia del estado de ánimo deprimido (baja motivacional) y la pérdida de interés o placer (anhedonia) -síntomas que se consideran primarios-, además de la presencia de algunos síntomas secundarios como la pérdida de peso o aumento de apetito, insomnio o hipersomnias, agitación o retraso psicomotor, fatiga o pérdida de energía, rumiación de pensamiento, disminución para concentrarse y tomar decisiones, además del pensamiento recurrente de muerte (DSM V, 2013).

La anhedonia es descrita como la pérdida de interés o placer ante estímulos que previamente lo generaban, mientras que el estado de ánimo deprimido es una baja motivación por realizar actividades o cumplir objetivos (DSM V). Un ejemplo de cómo podemos observar esta diferencia en humanos es si consideramos a una persona que se levanta en la mañana y debe elegir entre dos actividades que solían emocionarla mucho; ir a nadar o salir con su familia. Si esta persona hipotética decide quedarse en cama debido a que ahora no le genera ninguna emoción hacer las actividades decimos que esta elección es guiada por la anhedonia. Mientras que, si la persona aun disfruta las actividades, pero no encuentra la “fuerza” para levantarse, la elección de quedarse en cama es guiada por la baja motivacional.

Como ya se ha descrito, en los roedores también se han observado conductas tipo depresión debido a la exposición a estresores crónico, particularmente la batería estrés crónico impredecible (CUSB por sus siglas en inglés) y el aislamiento social posterior al destete (PWSI por sus siglas en inglés). Las baterías de estrés crónico impredecible consisten en la exposición repetida de micro-estresores que pudieran ocurrir en un bioterio debido al

descuido humano (Willner, 2017). Y el aislamiento social consiste en mantener al roedor en una caja individual durante un periodo crítico del desarrollo (Mumtaz, 2018).

Las conductas que mimetizan la depresión mayor o también llamadas conductas tipo depresión generalmente son evaluadas en tareas de preferencia de sacarina, esta prueba consiste en la presentación de dos sustancias: agua corriente y una solución de agua débilmente endulzada (con sacarina al 3%). Se ha observado que los sujetos expuestos a estrés crónico tienen un menor consumo de agua con sacarina a comparación de los grupos control, interpretando la elección de consumo de sustancias como un modelo anhedónico (Katz, 1981). Sin embargo, a diferencia de la evaluación con humanos, debido a la falta de información adicional a esta única tarea, no se nos permite inferir si esta conducta se debe a una alteración en el valor hedónico, o si es debido a una alteración motivacional. Por lo que, la evaluación de estos estresores en tareas que evalúen la disociación entre el valor hedónico y motivación es prioritaria para comprender estos procesos de manera individual, y a su vez la relación del estrés con la depresión mayor.

Los efectos del estrés también varían dependiendo el periodo de desarrollo (edad) y el sexo del sujeto. La adolescencia es un periodo susceptible debido a la remodelación neuronal, fluctuación hormonal y la inmadurez del eje HPA (Kuehner, 2017). Se ha descrito que la diferencia epidemiológica de dos mujeres con depresión mayor por cada hombre inicia en la adolescencia (Salk, 2016). Ya se han descrito múltiples dimorfismos sexuales, los cuales consisten en diferencias morfológicas, fisiológicas y conductuales constantes entre machos y hembras, por ejemplo: el peso y la altura. Distinto a las diferencias sexuales que aparecen detonadas por un estímulo o evento particular: por ejemplo, preferencia de alimentos o detección de olores (McCarthy, 2012). Sin embargo, no se han descrito las diferencias o similitudes en la conducta animal dependiendo el sexo después de la aplicación de un estrés crónico en un periodo del desarrollo caracterizado por ser el inicio de la diferencia epidemiológica de pacientes con depresión mayor en humanos.

Este proyecto analizó tanto en roedores machos como en hembras el efecto del estrés crónico por aislamiento social y el estrés crónico impredecible en tareas reguladas por el proceso de motivación y valor hedónico.

MARCO TEÓRICO

1. EL ESTRÉS CRÓNICO

1.1 Conceptualización del estrés

Hans Selye definió al estrés en 1936 como “la respuesta no específica del cuerpo ante cualquier demanda”. Debido a la generalidad de este concepto en la actualidad existen múltiples definiciones que se centran en aspectos particulares de la respuesta de estrés por ejemplo “la activación”, las alteraciones hormonales, etc. (Fink, 2016). Para esta investigación se utiliza la siguiente definición: “El estrés es una respuesta sistémica desencadenada por una amenaza real o percibida que aumenta la probabilidad de supervivencia del organismo” (Migliaro, 2020).

1.2 Respuesta de estrés

El estrés en el organismo desencadena todo un espectro de respuestas fisiológicas y conductuales particulares y generales, estas van desde un cambio en la actividad endocrina e inmunológica hasta cambios en comportamientos de exploración y vigilancia. En el caso de humanos y roedores el estrés es regulado por dos ejes principales, el eje simpático-adrenal-medular (SAM) y el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA) (Zhou, 2022).

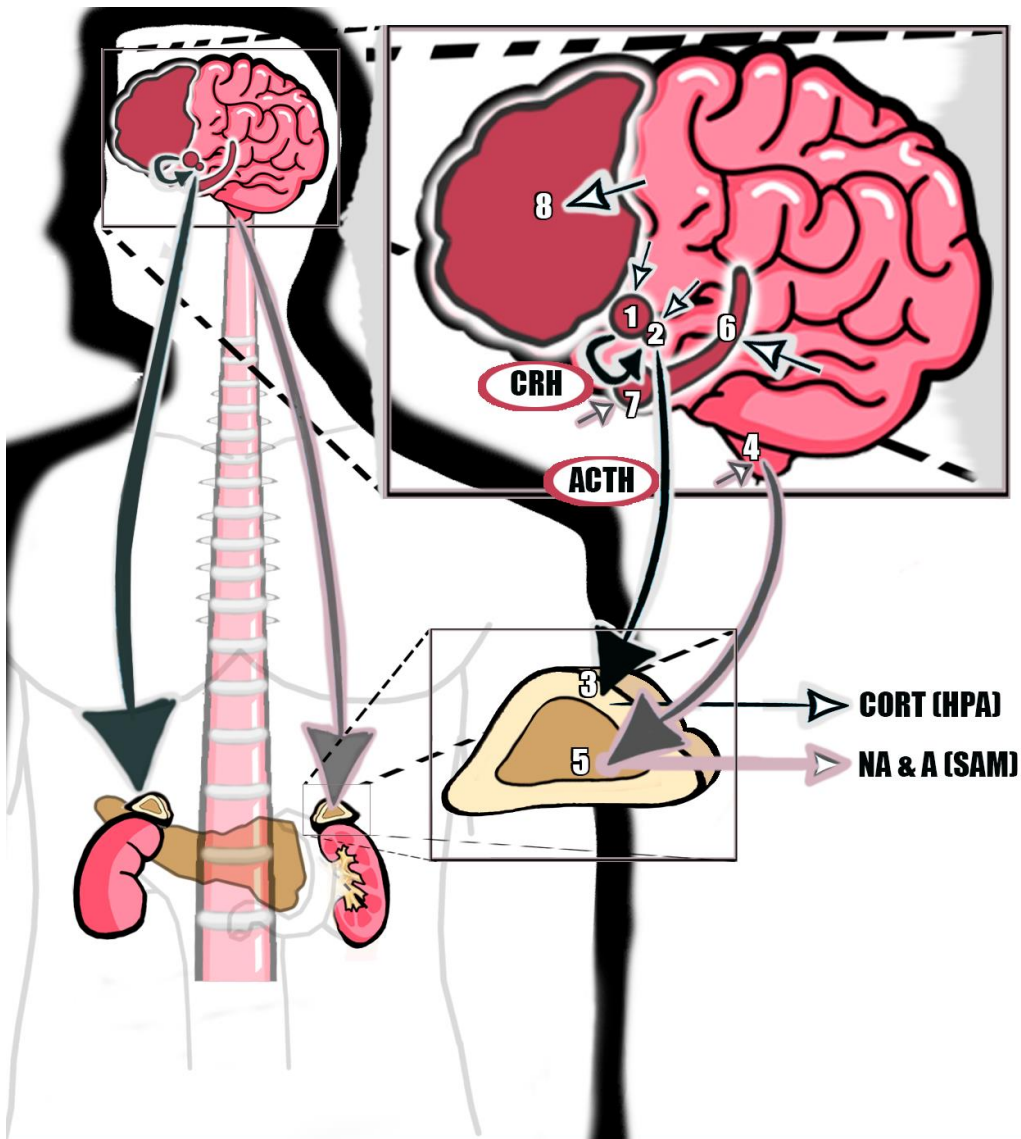
La respuesta instantánea del estrés es guiada por el eje SAM, este eje forma parte del sistema nervioso autónomo (SNA), el cual realiza su actividad a través del tronco encefálico y su conexión con los ganglios simpáticos. Esta respuesta inicia con la actividad de neuronas pre y post ganglionares del sistema nervioso simpático que inervan múltiples órganos (corazón, pulmones, hígado, etc.) mismos que en conjunto regulan la frecuencia cardíaca, la presión arterial y los niveles de glucosa en sangre, así como procesos digestivos y reproductivos. Este eje particularmente activa la medula adrenal que facilita los recursos energéticos necesarios para el comportamiento de “lucha-huida” regulados por la liberación de adrenalina y noradrenalina en el sistema (Conrad, 2014). **Ver figura 1**

Adicionalmente a la respuesta instantánea del estrés se inicia una respuesta más prolongada liderada por el eje HPA. Este eje mantiene un sistema de comunicación endocrino que se regula a través de retroalimentación negativa. En el momento en que se detecta un reto medio ambiental se activa el núcleo paraventricular de hipotálamo el cual se comunica con la pituitaria a través del factor liberador de corticotropina (CRH) y la arginina vasopresina

(AVP), una vez recibido el mensaje, la pituitaria segrega la hormona adrenocorticotropa (ACTH) que al llegar a la corteza adrenal promueve la liberación de glucocorticoides (cortisol en humanos y peces o corticosterona en roedores) (Fink, 2017). La corticosterona y la hormona adrenocorticotropa ingresan nuevamente al sistema nervioso central y tienen actividad en el tronco encefálico y el sistema límbico (particularmente en la pituitaria, la corteza prefrontal y el hipocampo). Sin embargo, su principal mecanismo de autorregulación es a partir de su comunicación con la pituitaria anterior y el núcleo paraventricular del hipotálamo (PVN). Su actividad genera un decremento en la liberación de CRH y ACTH generando por consiguiente un decremento de glucocorticoides. Siendo este el principal mecanismo de retroalimentación negativa del eje HPA (Kim, 2019). **Ver figura 1**

La respuesta de estrés favorece una adaptación a corto plazo ante los retos medio ambientales a través de sus ejes HPA y SAM. Sin embargo, variaciones en la intensidad, la predictibilidad (predecible o impredecible), la capacidad de escape (escapable o inescapable), el uso de un solo tipo o la combinación de varios estresores (homotípicos y heterotípicos) y el tiempo de exposición (crónico o agudo) pueden tener un efecto diferencial en el sistema.

Se ha descrito que la exposición sostenida en el tiempo de un estresor que va desde los días hasta las semanas (estrés crónico) está asociado con múltiples patologías (Rohleder, 2019), particularmente se ha reportado que el estrés crónico promueve un aumento en la intensidad y duración de signos y síntomas característicos de enfermedades psiquiátricas como la depresión mayor. Las alteraciones conductuales que mimetizan el trastorno de depresión mayor como el decremento en el consumo de reforzadores, el aumento en la latencia para buscar un alimento apetecible, el decremento en el aumento continuo de peso, desplazamiento de los ciclos circadianos y un comportamiento de elección por hábito en lugar de dependiendo del objetivo (Katz, 1981; Días-Ferreira, 2009; Hammen, 2015; Dean, 2017; Park, 2019).



EJE HPA		EJE SAM	
1 HIPOTÁLAMO	4 GANGLIO SIMPÁTICO	6 HIPOCAMPO	
2 PITUITARIA	5 MEDULA ADRENAL	7 AMÍGDALA	
3 CORTEZA ADRENAL		8 CONTEZA PREFRONTAL	

Figura 1. Respuesta de estrés

La respuesta de estrés es regulada por el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA) -área 1,2 y 3 de la figura- y el eje simpático-adrenal-medular (SAM) -área 4 y 5-. El eje HPA culmina con la liberación de cortisol en humanos -o corticosterona en roedores- misma que ingresa nuevamente al SNC regulan la respuesta de estrés a través de su actividad en el hipotálamo, la pituitaria, la corteza prefrontal y el hipocampo (área 1, 2, 6 y 8). De igual manera, el eje SAM culmina con la liberación de adrenalina y noradrenalina misma que regula la respuesta de estrés a través de su actividad en la amígdala (7).

2. MODELOS DE ESTRÉS

2.1 Modelos de estrés

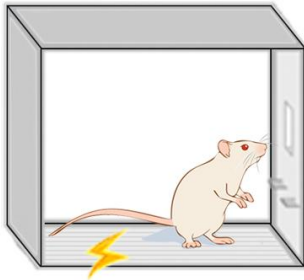
Debido al potencial del estrés para generar conductas que mimeticen algunos síntomas de patologías como el trastorno por depresión mayor, trastorno de estrés postraumático, trastorno de ansiedad y el trastorno por ingesta de alcohol, se han descrito múltiples modelos que al ser estandarizados y regulados por normas éticas nos permiten el estudio de la neurobiología del estrés (Deslauriers, 2018). Entre los modelos más destacados están el modelo de choques inescapables (Zbozinek, 2021), el estrés por exposición de depredador tanto con el depredador presente, como con únicamente su esencia a partir de la orina (Albrechet-Souza, 2021), el estrés por derrota social (Lu, 2021), el estrés por restricción de movimiento (Sengupta, 2016), el modelo de estrés por aislamiento social (Siegmund, 2021), y el de estrés crónico impredecible (Hill, 2012). En este estudio nos enfocamos en los modelos que han generado consistentemente alteraciones motivacionales y hedónicas en las ratas adultas, es decir, en el estrés crónico impredecible y el aislamiento social (**ver figura 2**)

2.2 Estrés crónico impredecible

El primer batería de estrés crónico impredecible (CUSB por sus siglas en inglés) fue el modelo de estrés crónico leve (CMS por sus siglas en inglés), este surgió en 1986 y fue el primer modelo animal de estrés crónico el cual consiste en una exposición repetida a una variedad de estímulos estresantes de baja intensidad, pero inescapables, mismos que son presentados de manera aleatoria o semi aleatoria durante un periodo de tiempo, que puede durar desde días hasta semanas (Hill, 2012).

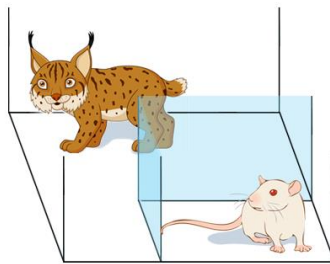
Desde el surgimiento del CMS, han surgido múltiples variantes en los laboratorios entre las cuales se encuentran el estrés crónico impredecible (CUS) (Babaei, 2021), estrés crónico leve impredecible (CUMS) (Meng, 2022), estrés crónico variable (CVS) (Borrow, 2019, Katz, 2002), y la batería de estrés crónico impredecible (CUSB) (Torres-Carrillo, 2017). A pesar de lo que reflejan sus nombres éstos no describen el contenido de sus estresores por lo que, a pesar de que varían en el orden de exposición y entre los estresores usados, se pueden entender como equivalentes (Willner, 2017)

A Modelo de choques inescapables.

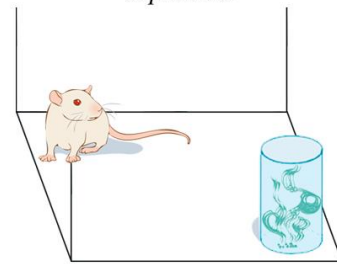


B Modelo de estrés por depredador

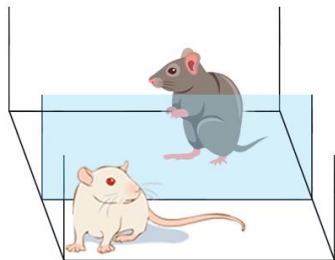
Exposición a un depredador



Exposición a orina de depredador



C Modelo de estrés por derrota social



D Modelo de restricción de movimiento



E Estrés por aislamiento social



F Batería de estrés crónico impredecible

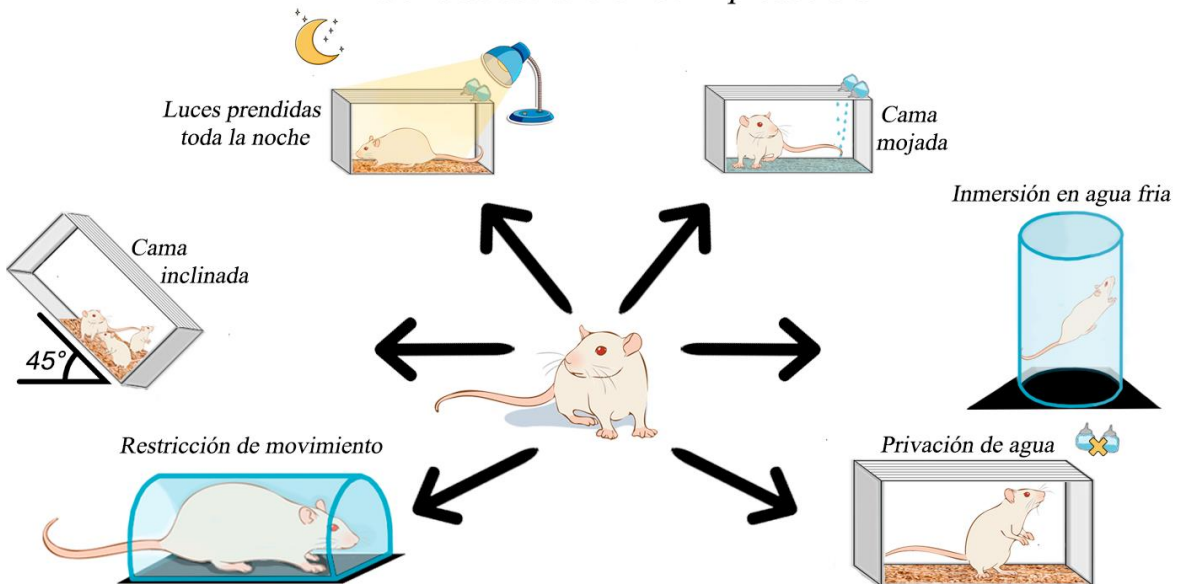


Figura 2. Modelos de estrés

Los modelos de estrés más usados son el modelo de choques inescapables (A), modelo de estrés por depredador (B), modelo de estrés por derrota social (C), modelo de restricción de movimiento (D), estrés por aislamiento social (E) y estrés crónico impredecible (F).

El estrés crónico impredecible es utilizado comúnmente para evaluar comportamiento tipo depresión debido a que promueve cambios comportamentales y fisiológicos paralelos a los síntomas de depresión, Díaz-Herrera (2009) encontró un cambio en la estrategia de elección después del estrés crónico y Katz (1981) observó el decremento en el consumo de alimentos apetecibles. Además, la administración crónica de fármacos antidepresivos particularmente de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina como la Fluoxetina y Sertralina revierten el decremento en el consumo de reforzador, lo que le da una validez predictiva al modelo de estrés crónico impredecible (Willner, 2017). Haciendo a este modelo de gran utilidad para el estudio de los comportamientos tipo depresión.

2.3 Estrés crónico por aislamiento social

El modelo de estrés crónico por aislamiento social se fundamenta en la teoría de homeostasis social. Esta teoría propone que el organismo busca mantener una condición de interacción social óptima a través de respuestas conductuales adaptativas, particularmente, el uso de conductas prosociales o antisociales para mantener el punto de ajuste óptimo de interacción evitando un excedente o déficit de contacto social (Matthews y Tye, 2019). **Ver figura 3.** El alejamiento de punto de ajuste óptimo del sujeto se considera un factor estresante, de tal manera que, el hacinamiento que genera un exceso de interacción social, o el aislamiento social que genera un déficit de interacción pueden facilitar respuestas tanto adaptativas típicas como atípicas o patológicas (Sotavento, 2021).

El déficit social agudo causado por el aislamiento social, la soledad subjetiva, la exclusión social o la subordinación promueve comportamientos prosociales o afiliativos. Los roedores expuestos a aislamiento social agudo muestran un aumento de acercamiento, olfateo y el comportamiento lúdico con sus congéneres. Sin embargo, dependiendo la duración y el periodo del desarrollo de aplicación del estresor, el sujeto puede pasar de realizar comportamientos prosociales a comportamiento atípicos, tales como una menor latencia, aumento en la frecuencia y duración de comportamientos de ataque hacia partes vulnerables del cuerpo (cabeza, garganta, vientre) sin una señal previa tanto a machos como hembras o animales anestesiados (ros, 2019) **Ver figura 3. B**

Teoría de la homeostasis social

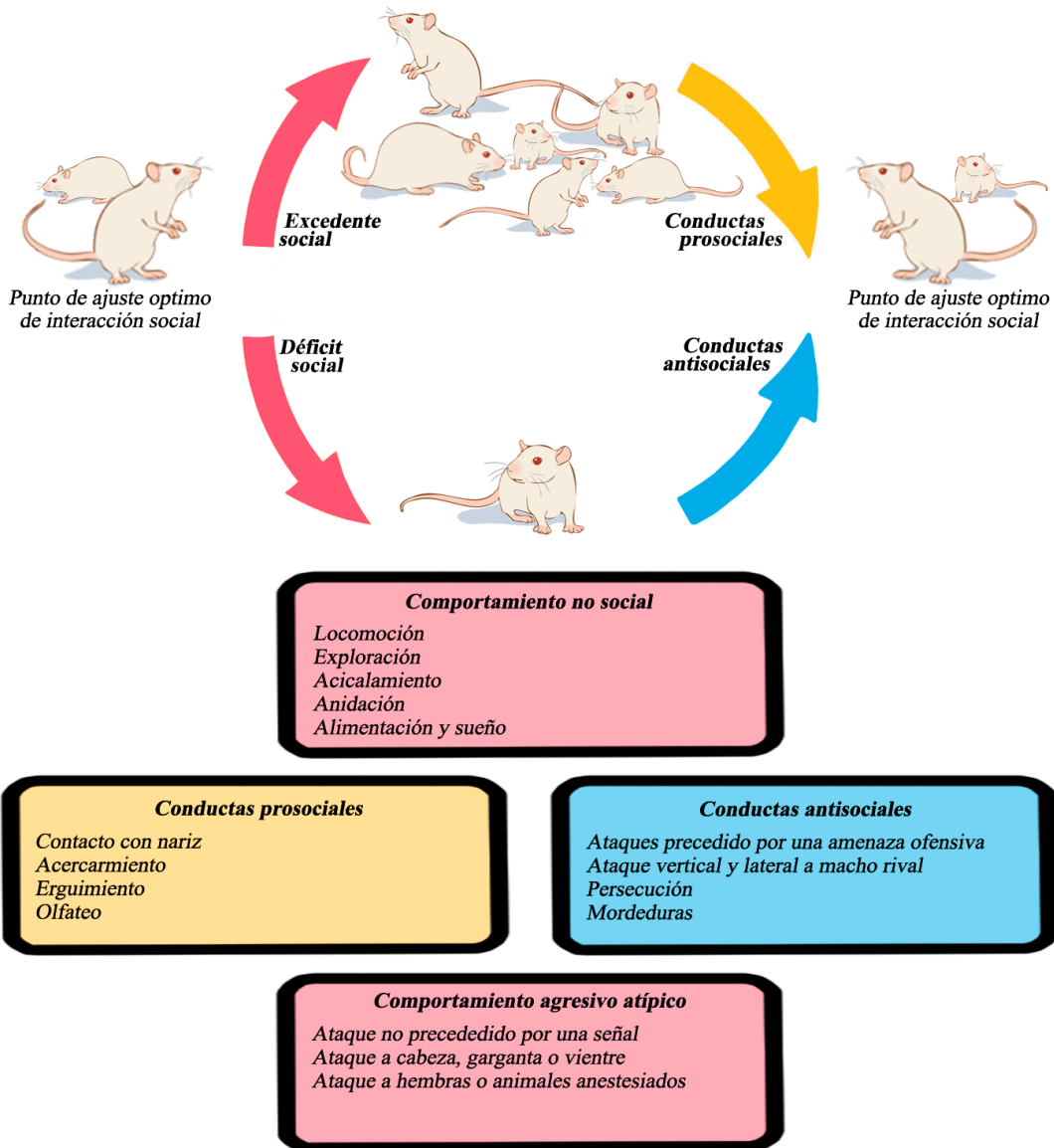


Figura 3. Teoría de homeostasis social

Un excedente o déficit social genera un cambio en el punto de ajuste óptimo de interacción social y genera una respuesta prosocial o antisocial para regresar al punto de ajuste. Dentro del espectro de conductas que puede realizar un roedor en un espacio compartido con su congénere están las conductas no sociales y las sociales, las sociales típicas pueden ser prosociales si experimentó un déficit social agudo o antisociales si fue un excedente social agudo. si el estresor es crónico puede generar conductas atípicas o patológicas

El efecto que genera el aislamiento social en roedores depende del periodo de desarrollo del sujeto. Dependiendo la edad del sujeto la maduración de los sistemas que regulan el estrés, su organización y necesidades sociales varían. Los roedores neonatos tienen una relación de dependencia del cuidado materno, la madre realiza conductas de lactancia, amamantamiento y construcción de nidos que evitan la muerte de la cría. Los roedores adolescentes presentan relaciones de recompensa social con sus congéneres durante la juventud y hasta su adultez con altos niveles de interacción social y comportamiento de juego. Mientras que las ratas adultas dependiendo de la densidad de la población en la que se encuentren pueden mantener una relación territorial o jerárquica con sus semejantes, si hay una alta densidad de población con abundantes recursos en el nicho se organizan a través de jerarquías dominante-subordinada y los roedores se comportan socialmente tolerantes. Mientras que, cuando la densidad de población es baja los roedores generan una pequeña unidad de reproducción compuesta por un macho y un pequeño grupo de hembras y crías jóvenes, este macho adulto protege su territorio de otros machos adultos a través de comportamientos antisociales (Takahashi, 2022).

El aislamiento social posterior al parto, llamado comúnmente modelo de estrés por separación materna consiste en separar a las crías de sus madres durante un lapso de seis horas diarias del día posnatal 2 (PND por sus siglas en inglés) al PND 21. Este modelo se a evaluado en la tarea de preferencia de sacarina y nado forzado, y se encontró que los sujetos expuestos a separación materna tuvieron un menor índice de preferencia de sacarina y una mayor inmovilidad respecto al control, esto representa conductas tipo anhedonia y un afrontamiento al estrés pasivo, cumpliendo con un perfil tipo depresión (Zhang, 2022). Mientras que, como se ha descrito anteriormente, el aislamiento social en los adultos promueve el mantenimiento de comportamientos antisociales, estos pueden ser de persecución, ataques y mordeduras hacia el macho rival, sin embargo, estas conductas no se consideran anormales o patológicas debido a que son ataques verticales o laterales y no hacia partes vulnerables del cuerpo además de que son precedidos por una amenaza ofensiva (Takahashi, 2022).

El aislamiento social durante la adolescencia (PWSI, por sus siglas en inglés) es un modelo de aislamiento social posterior al destete que ha sido utilizado para evaluar alteraciones

motivacionales en la búsqueda de un reforzador preferido, particularmente en el consumo de alcohol (Krimberg, 2022). De acuerdo con Lukkes (2009) la adolescencia se divide en etapas a partir del día más temprano del destete (PND 21), inicia con la preadolescencia (PND 21 - PND 28) seguida de la adolescencia temprana (PND 28 - PND 34), para llegar a la adolescencia media del PND 34 a PND 46, pasando la adolescencia media inicia la adolescencia tardía (PND 50 - 54) y concluye con la edad adulta temprana (PND 59).

Skelly (2015) evaluó la preferencia de alcohol sobre el agua en machos Long Evans expuestos a seis semanas de PWSI, cuando se permitió a los sujetos el consumo libre de alcohol al 20% o agua corriente, los sujetos expuestos al aislamiento social tuvieron un mayor consumo e índice de preferencia por el alcohol a comparación de los sujetos control. De igual manera, Chandler y colaboradores (2022) encontraron que un aislamiento social en ratas Sprague Dawley macho del PND28 al PND63 generó una mayor preferencia de alcohol al 20% respecto al agua en la prueba de preferencia de dos botellas descrita previamente, esta preferencia permaneció hasta la adultez del roedor.

3. CONDUCTAS TIPO DEPRESIÓN

3.1 Anhedonia

A lo largo de la historia se han redactado múltiples definiciones conceptuales del valor hedónico, Becker (2019) propone que es la respuesta emocional, inducida por estímulos que son percibidos como apetitivos. Definición que concuerda con las propuestas de Agmo (2014), Yeomans (2020) y Strickland (2021). Para evaluar el valor hedónico conductualmente se han estandarizado diversas tareas que evalúan únicamente la respuesta ante estímulos reforzantes, o la preferencia entre estímulos apetitivos, ejemplos de estas tareas son la tarea de preferencia de sacarina (Herzog, 2009, Vry, 2016, Torres-Carrillo, 2019), la prueba de reactividad gustativa (Peciña, 2005; Ward, 2012) y la tarea de ingesta de alimentos preferidos (Strickland, 2021; Yeomans, 2020). En estas tareas se busca que la única dimensión relevante para el sujeto sea la del sabor. Se ha observado que un roedor control, durante la evaluación decremента su consumo de agua, y aumenta su consumo de reforzadores como la leche evaporada o el agua endulzada con sacarina o sacarosa. De tal manera que si el grupo experimental consume en igual proporción el agua y el reforzador podríamos hablar de una conducta tipo anhedonia.

3.2 Baja motivacional

La definición conceptual de motivación también ha cambiado con los años, actualmente Cromwell (2020) propone que la motivación es el proceso cognitivo que integra diversas entradas utilizadas para formar respuestas conductuales destinadas a satisfacer necesidades, determinar la valoración de resultados y/o los estados finales deseados. A diferencia del valor hedónico la motivación considera los estados internos (saciedad, hambre, cansancio, etc.), la latencia y el esfuerzo para alcanzar el objetivo. Por ejemplo, se ha evaluado la motivación a través del consumo de etanol en un paradigma de autoadministración oral de etanol, en donde el roedor debe generar un esfuerzo para intercambiar respuestas en la caja operante a cambio de alcohol. Tarea en la que además del valor hedónico del alcohol, el roedor considera el esfuerzo que debe hacer para consumir la sustancia (Navarrete, 2018; Gasparyan, 2021). o a través del cambio de elección dependiendo de la latencia en la tarea de cambio de set, en donde el roedor debe considerar aparte del valor hedónico del reforzador el tiempo que demora en obtener la sustancia (Sullivan, 2019). O a través de la búsqueda de reforzador dependiendo el espacio en tareas de preferencia de lugar condicionada, en donde el roedor debe considerar la preferencia espacial adicional al estímulo placentero (Ricker, 2016; Baumgartner, 2021).

3.3 Diferencia conductual y fisiológica entre la anhedonia y la baja motivacional

Adicionalmente a la diferenciación conceptual del valor hedónico y la motivación, se ha descrito su disociación fisiológica y conductual. Ward (2012) utilizó ratones transgénicos que sobre expresaban el receptor D2 dopaminérgico en el cuerpo estriado, se evaluó el consumo libre de sacarosa y observó que no había diferencia respecto al grupo control; no había conducta tipo anhedonia. Sin embargo, cuando se evaluó el consumo de leche evaporada dependiente del esfuerzo, se encontró un decremento en el consumo de reforzador y el número de respuestas para obtenerlo; se generó un fenotipo tipo baja motivacional. Es decir, debido al cambio en la actividad del receptor D2 se observó una disociación entre la motivación y el valor hedónico. Estos resultados son apoyados por Carlson (2020) el cual, a través de la inserción de cánulas en el núcleo accumbens Core de ratas adultas realizó una administración de agonistas y antagonistas del receptor D1 y D2 dopaminérgico, y Mu, Delta y Kappa opioide. Estos sujetos fueron evaluados en el consumo libre de alimento y el consumo dependiente de esfuerzo. Y lo que encontró fue

que la estimulación del receptor D2 decremento el consumo de alimento dependiente de esfuerzo a comparación del grupo vehículo sin afectar la ingesta de alimento libre. Adicionalmente, encontraron que la estimulación del receptor Mu-opioide aumentó la ingesta de alimento libre sin afectar la ingesta de alimento dependiente de esfuerzo a comparación del grupo vehículo. Esto en conjunto dice que el valor hedónico para la ingesta de alimentos apetecibles está regulado por el receptor mu-opioide en el núcleo accumbens, mientras que la motivación dependiente del esfuerzo está regulada por el receptor D2 en el núcleo accumbens. La disociación fisiológica y conductual observada en estos artículos propone que la evaluación complementaria de tareas que evalúen la ingesta libre y la ingesta dependiente del esfuerzo puede dar claridad respecto a si la elección se debe a una alteración hedónica o motivacional.

4. DIFERENCIAS SEXUALES

4.1 Variable sexo en estudios biomédicos

Históricamente se han ignorado en gran medida las diferencias sexuales en los trastornos médicos y psiquiátricos, esto ha generado una limitada cantidad de estudios que han considerado la evaluación fisiológica y conductual en sujetos hembras. A pesar de esto, en los últimos años se ha demostrado que el sexo (Hombre-mujer/ macho-hembra) genera diferencias significativas respecto a la incidencia, sintomatología y pronóstico de patologías asociadas al estrés (Mitchell, 2020).

Kuehner (2003) realizó una revisión sistemática de literatura publicada entre 1993 y 2002 que presentaba los datos recolectados de cuestionarios de tamizaje realizados a hombres y mujeres de entre 12 y 65 años en distintas países alrededor del mundo, estos cuestionarios buscaban evaluar si las personas presentaban signos y síntomas asociados con la depresión mayor de acuerdo con el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales III y IV (DSM por sus siglas en inglés) y la clasificación Internacional de Enfermedades 10 (ICD 10 por sus siglas en inglés). Se encontró que la proporción de mujeres que presentaban depresión mayor con respecto a la cantidad de hombres que habían presentado depresión mayor es de 2:1.

Desde el estudio de Kuehner múltiples factores socioeconómicos han cambiado, y esto ha generado que la prevalencia del MDD aumente constantemente, actualmente se estima que más de 280 millones de personas sufren depresión (OMS, 2023), sin embargo, la proporción de hombres y mujeres desde la adolescencia hasta la senectud se mantiene en 2:1 (Salk, 2017). Estudios similares en personas con trastorno de estrés postraumático han descrito que las mujeres adolescentes presentan el 20%, mientras que los hombres mantienen el 6.8 %, Es decir, la proporción de mujeres y hombres con PTSD es de 2.9:1 (Shansky, 2015).

Los factores ambientales a micro y macro nivel, así como la susceptibilidad debido a diferencias individuales favorecidas por diferencias biológicas y cognitivas, son factores de riesgo que participan en la diferencia de proporción de MDD entre hombres y mujeres. Las desigualdades estructurales de género en la sociedad, la violencia, el abuso, la exposición continua a estrés, así como la ausencia de afecto positivo, insatisfacción, baja autopercepción, predisposición genética y diferencias en la respuesta fisiológica al estrés son factores que se deben tomar en cuenta para la comprensión de las diferencias sexuales (Kuehner, 2017)

4.2 Diferencias sexuales en el eje HPA

Viau (2005) analizó la expresión de corticosterona y de la Hormona adrenocorticotropa (ACTH) en el plasma, así como la transcripción de arginina vasopresina (AVP) y de hormona liberadora de corticotropina (CRH) en el núcleo paraventricular del hipotálamo (PVN) y la Amígdala central (CeA) de ratas Sprague Dawley macho y hembra durante la adolescencia y adultez tempranas posterior a la aplicación de 30 minutos de estrés por restricción de movimiento. Y encontró que las hembras adultas estresadas tuvieron una mayor expresión de ACTH y corticosterona en comparación con los machos adultos estresados, de igual manera los sujetos hembras adultas tuvieron una mayor transcripción de AVP en el núcleo paraventricular del hipotálamo, pero una menor expresión de CRH en el núcleo central de la amígdala.

Recordando que la regulación del estrés es guiada por el eje Hipotálamo-Pituitaria-Adrenal (HPA) que tiene como base de su comunicación la liberación en torrente sanguíneo del factor liberador de corticotropina (CRH), la arginina vasopresina (AVP), la Hormona

adrenocorticotropa (ACTH) y la corticosterona. Debido a que la transcripción y traducción de estas moléculas esenciales para la regulación del estrés es diferente entre roedores machos y en hembras, es posible que las diferencias epidemiológicas observadas en humanos se mimeticen en roedores expuestos a estrés (Sánchez-Lafuente, 2022).

4.3 Diferencias conductuales

El hecho de que existan diferencias sexuales respecto al eje HPA no significa que siempre existan diferencias conductuales entre machos y hembras. Diferencias morfológicas y fisiológicas pueden converger en un mismo comportamiento, o divergir en comportamientos diferentes McCarthy (2012). La exposición al estrés crónico ha favorecido el desarrollo de divergencias sexuales, por ejemplo. Se realizó un protocolo de separación materna de 3 horas diarias del PND 1 al PND 14 y evaluó conductas tipo depresión y ansiedad a partir del PND 120 en la tarea de campo abierto y nado forzado respectivamente, y lo que encontró fue que las hembras expuestas a separación materna tenían un menor tiempo en el centro del campo abierto a comparación del grupo control y los machos expuestos a estrés, de igual manera, las hembras estrés realizaron durante más tiempo la conducta de inmovilidad en la tarea de nado forzado a comparación de las hembras no expuestas a estrés y los machos estresados por separación materna, es debido a que el estrés crónico generó un aumento de las conductas tipo ansiedad (decremento en el centro) y depresión (aumento de inmovilidad) que podemos observar diferencias sexuales debido a un estrés crónico posnatal (Saavedra, 2021).

Cuando se evaluó una batería de estrés crónico impredecible en ratas Wistar de 12 semanas en la tarea de nado forzado y preferencia de sacarina, se encontró que no había diferencias entre machos y hembras respecto al porcentaje de inmovilidad, adicionalmente, en la tarea de preferencia de sacarina las hembras expuestas al estrés crónico impredecible no tuvieron diferencias respecto al control no estresado, pero los machos sí tuvieron un decremento en el consumo de sacarina. Esto en conjunto nos dice que el estrés crónico impredecible aplicado durante la adultez favorece la aparición de conductas convergentes de tipo de afrontamiento (inmovilidad igual entre machos y hembras), pero genera una divergencia en el consumo de sustancias apetecibles generando un fenotipo tipo anhedonia únicamente en los sujetos machos (Torres-Carrillo, 2019).

De igual manera, En ratones C57BL/6J expuesto al aislamiento social durante 5 semanas a partir del día posnatal 21 se evaluó con las tareas de residente-intruso (RI) y la prueba del enfoque social (SA), primero se realizó la prueba SA en donde se colocó un ratón desconocido del mismo sexo y edad y se evaluó la conducta prosocial, particularmente se analizó el tiempo de búsqueda activa y el olfato del estímulo social. Posteriormente con la prueba RI a partir del ingreso de un ratón desconocido del mismo sexo, pero más pequeño durante 10 minutos, se evaluó la frecuencia de conductas antisociales de agresividad típica como la amenaza lateral, la postura erguida, el ataque de remache, mantenerse agachado y perseguir. Y lo que encontraron fue que los machos expuestos al aislamiento social crónico exhiben una mayor frecuencia de conductas de agresividad típica a comparación de los machos control y las hembras estresadas, mientras que las hembras presentaron un menor tiempo de conducta prosocial (Tan, 2021). Estas divergencias descritas en el fenotipo anhedónico en machos pero en hembras no, y en el comportamiento social favorecido por el aislamiento social crónico en donde los machos presentan mayor comportamiento de agresión mientras que las hembras presentan un retraimiento social es evidencia de la importancia de considerar el estudio de sujetos hembras dentro de las ciencias biomédicas.

Estas divergencias descritas en el fenotipo anhedónico en machos, pero no en hembras, y en el comportamiento social favorecido por el aislamiento social crónico en donde los machos presentan mayor comportamiento de agresión, mientras que las hembras presentan un retraimiento social, es evidencia de la importancia de considerar el estudio de sujetos hembras dentro de las ciencias biomédicas.

JUSTIFICACIÓN

Los trastornos relacionados con el estrés se han vuelto un grave problema de salud pública debido a que afecta a más de 280 millones de personas (Fink, 2016). Las diferencias en el eje HPA debido al sexo participan en la proporción de 2:1 en la prevalencia de trastornos asociados al estrés. A pesar de que los principales modelos para mimetizar la baja motivacional y la anhedonia en roedores son aquellos que implican la exposición crónica a estresores, por ejemplo, el aislamiento social y las baterías de estrés crónico impredecible, no se han establecido de forma clara aquellos mecanismos por los que factores como el periodo de desarrollo (edad), el tipo de estresor utilizado y el sexo del sujeto, propician

susceptibilidad o resiliencia (Faraday, 2002). Por lo que se hace necesario describir los fenotipos conductuales asociados a la baja motivacional y anhedonia inducidos por diferentes tipos de estresores en un periodo crítico del desarrollo (la adolescencia), considerando las diferencias entre el sexo de los sujetos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- ¿Las ratas Wistar expuestas a la batería de estrés crónico impredecible o al estrés por aislamiento social posterior al destete tendrán un índice de preferencia de reforzador similar entre ellas?
- ¿El estrés crónico afectará de manera diferencial el consumo de una sustancia apetecible dependiendo si se necesita esfuerzo para obtenerla?
- ¿Existirá una diferencia en el consumo de reforzadores dependiendo el sexo de los sujetos?

HIPÓTESIS

- H1: El estrés crónico impredecible durante la adolescencia generará una disociación conductual entre la motivación y el valor hedónico dependiendo el sexo
- H2: El estrés crónico impredecible durante la adolescencia generará alteraciones en la búsqueda de alimento relacionadas con el proceso hedónico
- H3: El aislamiento social durante la adolescencia generará alteraciones en la búsqueda de alimento relacionadas con el proceso hedónico
- H4: El estrés crónico impredecible durante la adolescencia regulará la motivación de manera distinta que el estrés por aislamiento social posterior al destete

OBJETIVO

General:

Describir el impacto del estrés crónico por aislamiento social y la batería de estrés crónico impredecible en tareas reguladas por el proceso motivacional y el valor hedónico en roedores machos y hembras.

Objetivo Específicos:

- Analizar el impacto del estrés crónico en tareas reguladas por el valor hedónico.
- Observar si existen diferencias en el impacto del estrés crónico sobre el proceso hedónico dependiendo el sexo del sujeto expuesto.
- Analizar el impacto del estrés crónico en tareas reguladas por la motivación
- Observar si existen diferencias en el impacto del estrés crónico sobre el proceso motivacional dependiendo el sexo del sujeto expuesto.
- Describir si existen diferencias conductuales en el proceso motivacional y hedónico debido al tipo de estrés al que esté expuesto el sujeto.

MÉTODO

1. SUJETOS

Se utilizaron treinta y tres ratas macho y treinta y tres ratas hembra de la cepa Wistar, provenientes del bioterio de la Facultad de Psicología de la Universidad Nacional Autónoma de México, con una edad de 21 días y un peso aproximado de 50 gramos al inicio del experimento. Estos fueron alojados en cajas-habitación comunales (4-5 sujetos del mismo sexo por caja, cada una mide 19.05 x 29.21 x 12.7 cm.) o en cajas individuales (1 sujeto por caja, cada una mide 26.6 x 48.2 x 20.3 cm.) y se mantuvieron en condiciones estándar de laboratorio con temperatura constante de 22 ± 2 °C y con ciclo de luz oscuridad (12:12, con hora de inicio a las 8:00 am), agua y alimento *rat chow ad libitum* durante todo el experimento exceptuando el día de evaluación de la tarea de elección libre, preferencia de sacarina y de razón progresiva, así como los días de moldeamiento de la tarea de razón progresiva (del día 1 al día 5).

2. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los procedimientos animales fueron aprobados por el Comité de Ética de la Facultad de Psicología de la UNAM (FPSI/422/CEIP/449/2018). Toda la manipulación de los sujetos, así como los procedimientos aquí mencionados, se hicieron bajo los estándares de la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999 de especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio.

3. INSTRUMENTOS Y MATERIALES

- Arena de campo abierto de policarbonato de color negro (100 x 100 x 45cm.; largo x ancho x altura).
- Bebederos para roedor con capacidad de 300ml.
- Caja operante para rata Med Associates inc ®
- Cámara Web de la marca Microsoft® modelo LifeCam HD-3000.
- Computadora laptop de la marca DELL® Inspiron 15
- Leche evaporada (Nestle Carnation clavel®)
- Restrictores de movimiento de la marca MED associates inc®.
- Cilindros de policarbonato con tapas en los extremos (20 x 5x 5cm.; largo x ancho x alto), tienen aberturas que permiten la respiración del animal.
- Sacarina (Sigma®) 98% de pureza. S1002. CAS 82385-42-0.
- Sacarosa (J.T.Baker®) 4072-05.CAS No. 57-50-1
- 15 cajas individuales de policarbonato para el hospedaje de roedores
- 15 cajas comunal de policarbonato para el hospedaje de roedores
- 4 contextos con diferentes figuras (50 x 45 cm; alto x ancho)
- 15 frascos transparentes con capacidad de 100 ml

4. DISEÑO EXPERIMENTAL

Los 66 sujetos experimentales se dividieron en 6 grupos dependiendo del sexo (macho / hembra) y del tipo de estresor al que fueron expuestos. Siendo estos la condición de no estrés (grupo CTRL), expuestos a la batería de estrés crónico impredecible (grupo CUSB) y

al estrés por aislamiento social crónico (grupo PWSI). Todos los grupos fueron evaluados posteriormente en las siguientes pruebas conductuales: campo abierto, tarea de elección libre, tarea de preferencia de lugar condicionado, tarea de preferencia de sacarina y tarea de razón progresiva (Ver **tabla 1**).

Tabla 1. Diseño experimental

Sexo	Estresor	Evaluación conductual
♂	No estrés	
♀	No estrés	➤ Campo abierto
♂	CUSB	➤ Elección libre
♀	CUSB	➤ Preferencia de lugar condicionado
♂	PWSI	➤ Preferencia de sacarina
♀	PWSI	➤ Razón progresiva

Diseño experimental del presente estudio. ♀ : Hembras; ♂ : Machos; CUSB: Exposición a batería de estrés crónico impredecible; PWSI: Exposición a aislamiento social crónico.

5. PROCEDIMIENTO GENERAL

Todas las manipulaciones se realizaron durante la fase de luz. Los sujetos fueron resguardados en el bioterio general de la facultad de psicología edificio D hasta su destete en el día posnatal 21 (PND21) en donde posteriormente pasaron a ser resguardados en el bioterio particular en la facultad de psicología edificio B, donde permanecieron hasta el final del protocolo. Todos los sujetos tuvieron un periodo de habituación tanto al bioterio como al contacto humano durante 5 días respectivamente, posteriormente se realizó la aleatorización y separación en tres grupos de cada sexo. Con el fin de evitar la “tortura animal” y para mantener la consistencia en la literatura, se aplicó a cada protocolo de estrés el tiempo justo y necesario para observar conductas tipo depresión, 10 días en el caso de CUSB (Valencia-Flores, 2019) y 35 días para el PWSI (Krimberg, 2022). El grupo de estrés crónico leve (CUSB) inició el día posnatal 55 al 65, el grupo expuesto al modelo de aislamiento social crónico (PWSI) inició su actividad el día posnatal 30 al 65, y el grupo

que no fue expuesto a estrés (CTRL) el cual experimento la manipulación humana mínima que permite mantener las condiciones de seguridad e higiene de los sujetos durante el día posnatal 30 y hasta el 65. Posteriormente se realizaron todas las evaluaciones conductuales del día 90 al 111, las cuales fueron la tarea de campo abierto, elección libre, preferencia de lugar condicionado, preferencia de sacarina y tarea de razón progresiva, todas estas tareas fueron contrabalanceadas entre-grupos e intra-grupos para evitar un efecto de la secuenciación de pruebas (Ver **figura 4**).

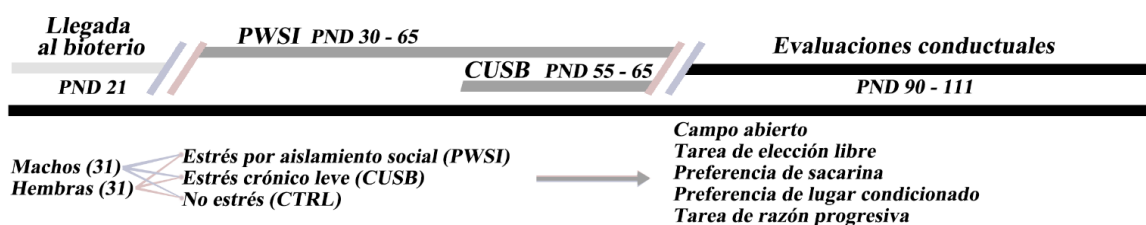


Figura 4. Procedimiento general

Se muestra la línea del tiempo del procedimiento general del experimento en el cual se observa la llegada de los 62 sujetos (31 machos y 31 hembras) al bioterio en día posnatal 21. Posterior a la habituación se repartieron en 3 grupos (CTRL, CUSB y PWSI) los cuales fueron expuestos a su respectivo estresor durante el periodo posnatal 30 al 65 (PND55-65 y PND 30-65 respectivamente). Una vez que iniciaran el periodo de adultez (día posnatal 90) iniciaron las evaluaciones conductuales.

6. ESTRESORES

6.1 Batería de estrés crónico impredecible

La Batería de Estrés Crónico Impredecible (CUSB) Es una batería desarrollada por el Laboratorio de Neuropsicofarmacología de la Facultad de Psicología UNAM (Rosemberg-García, 2013; Ruiz-García, 2013; Sánchez-Castillo, 2015; Torres-Carrillo, 2017). Validada por la Comisión de Ética de la Investigación en Psicología (Oficio no. FPSI/422/CEIP/449/2018). Los estresores consisten en la presentación semi aleatoria de restrictor de movimiento, cama mojada, luz prendida durante la noche, cama inclinada, inmersión en agua fría a 16°C y privación de agua de noche (Ver **tabla 2**).

Tabla 2. Batería de estrés crónico impredecible (CUSB)

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

La Batería de Estrés Crónico Impredecible (CUSB) fue validada por la Comisión de Ética de la Investigación en Psicología (Oficio no. FPSI/422/CEIP/449/2018) y su uso fue estandarizado por el Laboratorio de Neuropsicofarmacología (Sánchez-Castillo, 2015; Torres-Carrillo, 2017, Migliaro, et al., 2019).

6.2 Modelo de aislamiento social crónico (PWSI)

Un metaanálisis que buscaba evaluar el impacto del aislamiento social encontró que este tipo de estrés crónico posterior al destete (día post natal 21) muestra cambios conductuales y fisiológicos a partir de la semana 4 (Krimberg, 2022) efectos apoyados por múltiples autores (Meng, 2011; Yorgason, 2016; Mumtaz, 2018). En este estudio, se colocó a los sujetos en cajas individuales (un sujeto por caja) desde el día posnatal 30 hasta el día 65. Durante ese periodo se mantuvo el agua y la comida ad libitum. Posteriormente se regresó a su antigua caja comunal (de cuatro a cinco sujetos por caja) y se mantuvieron ahí hasta el inicio de las pruebas conductuales en el día posnatal 90.

7. BATERÍA CONDUCTUAL

Se aleatorizó el orden en que se presentaron las pruebas conductuales para evitar un efecto de orden en los resultados. Se mantuvo una privación de agua durante 12 horas previas a la realización del día de evaluación de la tarea de elección libre, preferencia de sacarina y de razón progresiva, así como los días de moldeamiento de la tarea de razón progresiva (del día 1 al día 5) para evitar que el efecto sea debido a la saciedad.

7.1 Motricidad

Tarea de campo abierto

Esta es una prueba de conducta libre en donde cada sujeto permaneció durante 5 minutos en la arena de campo abierto. Se evaluó la locomoción a través de la frecuencia de cruces entre los 16 cuadrantes de la arena, mientras que la conducta de erguimiento (el mantenimiento del sujeto apoyado únicamente en sus cuartos traseros) permitió observar la exploración del entorno fungiendo como un marcador indirecto del impacto del estrés (Ver **figura 5**).

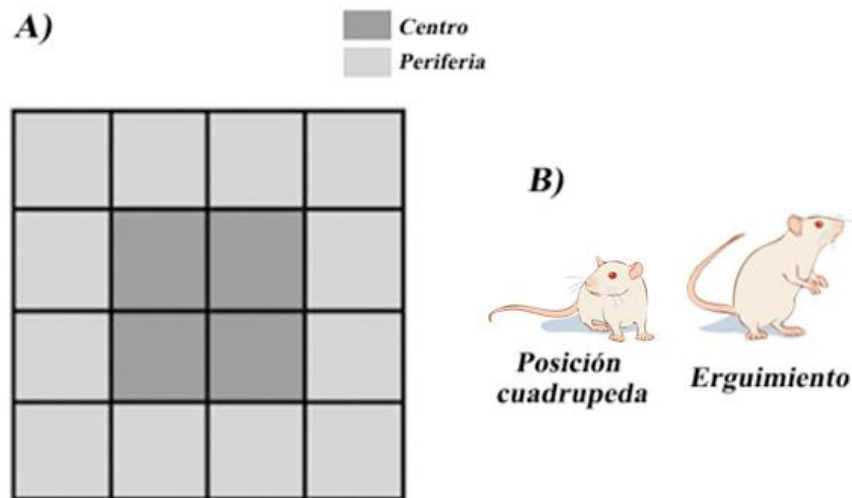


Figura 5. Tarea de campo abierto

División de las 16 secciones del campo abierto y descripción gráfica del comportamiento de erguimiento

7.2 Valor hedónico

Tarea de preferencia de sacarina

Para evaluar el valor hedónico se utilizó la tarea de preferencia de sacarina la cual mide el consumo y preferencia de soluciones altamente palatales independientemente de su valor calórico. Para esto, cada sujeto se colocó en una caja individual hasta el fin de esta evaluación (de esta manera aseguramos que los resultados sean específicos por sujeto). La tarea duró cinco días y se utilizó una botella de agua común y una botella con una solución de 3 gramos de sacarina por cada litro de agua, se evaluó la preferencia a través del consumo en mililitros de cada sustancia, así como el índice de preferencia a través de la siguiente fórmula:

$$\text{Índice de preferencia} = \frac{(\text{Consumo de sacarina} - \text{Consumo de agua})}{\text{Consumo total}}$$

Las actividades durante la fase de entrenamiento y evaluación se describen a continuación (revisar **figura 6**).

- Día 1 de la tarea: Línea base de consumo de agua. Se colocó una botella con agua en la parte izquierda o derecha de la caja (se contra balancearán para evitar un efecto de preferencia de lugar) a las 18:00 horas y se mantuvo disponible durante 24 horas
- Día 2 de la tarea: Línea base de consumo de sacarina. Se retiró la botella de agua y se colocó la botella de sacarina en el lado opuesto a la ubicación de la botella de agua previamente colocada y permaneció ahí de las 18:00 horas hasta las 18:00 horas del siguiente día.
- Día 3 de la tarea: Línea base dos botellas. Se retiró la botella de sacarina se dejó una hora sin botellas y posteriormente se colocó durante una hora dos botellas con agua (19:00 - 20:00 horas)
- Día 4 de la tarea: Privación de agua. Posterior al periodo de línea base de dos botellas se inició con el periodo de privación de agua durante 24 horas (hasta las 20:00 horas de este día)
- Día 5 de la tarea: Inicio de la prueba. Concluido el periodo de privación de agua (20:00 horas) se colocaron las botellas de agua y de sacarina en el lugar donde se habían colocado durante su respectiva línea base. Se midió el consumo total de agua y sacarina a las 08:00 horas y se colocaron nuevamente las botellas cambiándose de

lado, con esta nueva disposición permanecieron hasta las 20:00 horas en donde se midió el consumo de estos líquidos para posteriormente devolver a los roedores a sus respectivas cajas comunales.

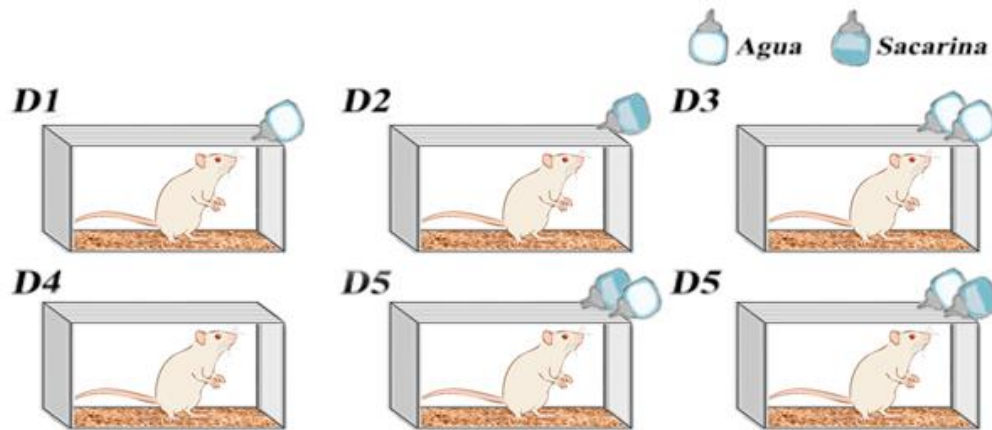


Figura 6. Tarea de preferencia de sacarina

El protocolo de la tarea de preferencia de sacarina (PdS) muestra de manera gráfica la disposición de las sustancias palatables (agua y sacarina) durante los cinco días de la prueba (D1-D5).

Tarea de elección libre

Para evaluar el valor hedónico se analizó el consumo de un reforzador preferido. Esta tarea se realizó en el mismo espacio del campo abierto, justo un día después de esta tarea. A la arena del campo abierto se le agregaron una hoja plastificada con alguno de los cuatro patrones geométricos (revisar **figura 7. A**) y se colocó un recipiente que contuvo alguna sustancia -altamente palatable justo enfrente de estos patrones (ver **figura 7. B**), cada recipiente contuvo una dosis baja de sacarosa (5 gramos por cada litro de agua), una dosis alta de sacarosa (10 gramos por cada litro), leche evaporada y uno únicamente agua (**figura 5. C**). La ubicación espacial de las sustancias se mantuvo constante en todos los casos para cada rata, sin embargo, cada recipiente fue pareado en diferentes contextos, mismos que fueron colocados en diferente orden para evitar un efecto de preferencia de lugar.

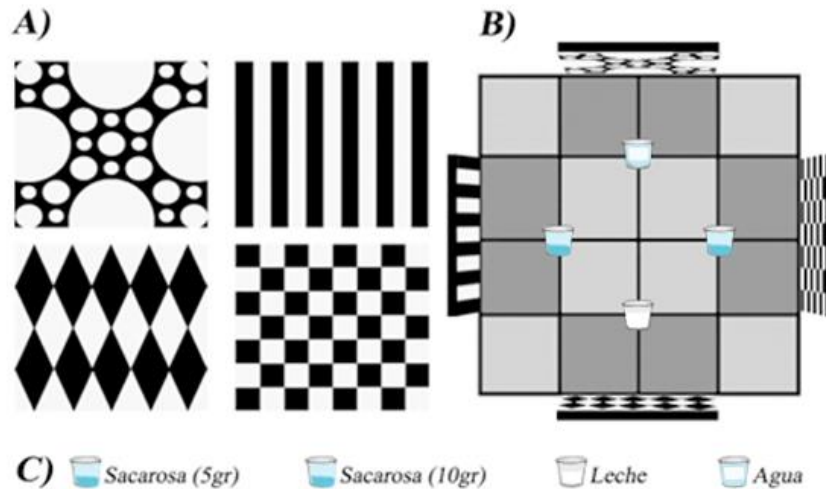


Figura 7. Tarea de elección libre

Se muestran los contextos con los que fueron pareados las sustancias palatables (A), las 4 sustancias palatables (B) y la disposición general de la tarea dentro del campo abierto.

Se inició con la fase de elección forzada. En esta fase se presentó solo un recipiente por ocasión, una vez que el sujeto empezó a consumir el contenido, se dejó disponible ese recipiente durante dos minutos y posteriormente se retiró el recipiente con el líquido ya consumido y se colocó otro recipiente con la siguiente sustancia a consumir, este procedimiento se repitió hasta que la rata fue expuesta a todos los recipientes.

Posteriormente se realizó la fase de elección libre. En esta fase se colocarán todos los recipientes con los líquidos disponibles y se permitió al sujeto desplazarse y consumir cualquier solución durante un periodo de tiempo de 5 minutos. Al finalizar se evaluó el valor hedónico a partir del consumo total de cada sustancia.

7.3 Motivación

Tarea de preferencia de lugar condicionado

Esta prueba se realizó posterior a la tarea de elección libre. Para esta prueba se colocó al sujeto en la misma arena de campo abierto sin los recipientes -únicamente con los contextos- y se analizó el número de cruces que realizó para ingresar a cada área y el índice de preferencia entre los cuadrantes pareados y los cuadrantes no pareados, el índice se evaluó a través de la frecuencia de ingreso al lugar condicionado con la sustancia preferida (Lugar preferido) menos la suma de los ingresos a los lugares condicionados con las

sustancias menos preferidas (Lugares menos preferidos), entre la frecuencia de ingreso a todos los lugares (ingreso total). (revisar figura 8)

$$\text{Índice de preferencia} = \frac{(\text{Lugar preferido} - \text{Lugares menos preferidos})}{\text{ingreso total}}$$

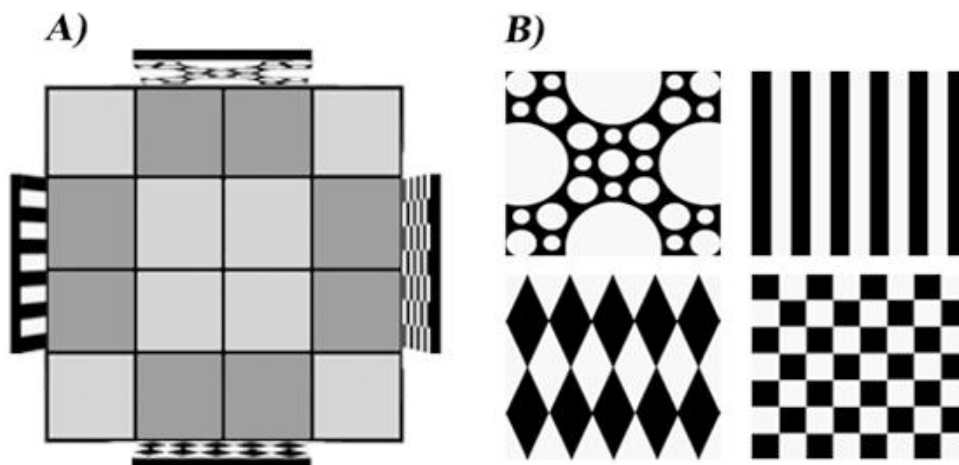


Figura 8. Tarea de preferencia de lugar condicionado

Se analizó la frecuencia de ingresos al espacio pareado con el contexto (zona gris oscuro) y el ingreso al área no pareada pero preferida evolutivamente (zona gris claro) (A), mientras permanecían únicamente los contextos pareados (B).

Tarea de razón progresiva

Para evaluar el proceso motivacional se utilizó un paradigma de elección relacionada con el esfuerzo. En la cual se evaluó el cambio de estrategia dependiente de la valoración de resultados medido conductualmente por medio de una reversión de preferencia. Para esto se colocó al sujeto en la caja operantes (ver **figura 9. A**) todas las sesiones durarán 30 minutos, la sesión 1 se colocó al sujeto en la caja con la luz de casa activa durante toda la sesión y con las luces frontales y el tono expuestos de manera intermitentes con el propósito de generar una habitación a la caja operante y sus estímulos. Para la sesión 2, 3 y 4 se mantuvo un protocolo de aproximaciones sucesivas, la primera parte consistió en la generación de una asociación predictora del tono y la luz para la aparición del reforzador cuando el sujeto permanencia en el dispensador, este proceso comenzó con una gota de leche evaporada en el dispensador, una vez que el sujeto la consumía se liberaba otra gota del reforzador junto con 5 segundos de las luces frontales, este procedimiento se repitió 15 veces, posteriormente se repitió este procedimiento añadiendo un tono de 5 segundos. El siguiente paso consistió en extinguir la asociación dispensador – reforzador. Para esto, se

dejó de entregar reforzador cuando se acercaba al bebedero y se activaba el tono-luz-dispensador sólo cuando este estaba en la palanca o cuando la presionaba directamente. Posteriormente, en la sesión 5 se realizó una sesión de Razón Fija 1 (RF 1) en donde por cada respuesta se otorgó un reforzador al roedor; durante la sesión 6, inició el protocolo de razón variable 3 (RV 3) en donde se le concedió un reforzador al sujeto cuando respondía un promedio de 3 veces. Si los sujetos no tuvieron un mínimo de 30 respuestas durante las sesiones anteriores fueron excluidos del experimento. Para la tarea de razón progresiva se realizaron 5 sesiones de estabilización y la prueba final. Para la evaluación final todos los sujetos siguieron el programa de razón progresiva: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 28, 32, 40. Para esta evaluación se dejó un intervalo entre ensayos de 1 minuto y se colocó un recipiente en donde podrían consumir agua de manera libre durante la sesión. Se evaluó el consumo de agua, así como la latencia y el número de respuestas dadas por el sujeto para obtener el reforzador, el reforzador obtenido y el punto de quiebre (el requisito máximo para obtener un reforzador) (Ver **figura 9. B**).

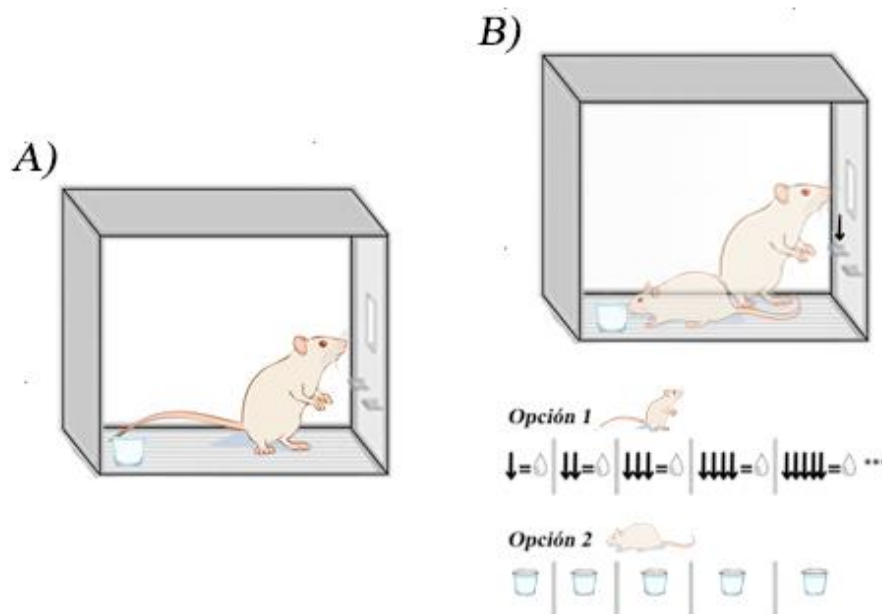


Figura 9. Tarea de razón progresiva

Se muestra la disposición de la caja operante durante la evaluación final (A) y las dos posibles elecciones que podría tomar el sujeto, opción 1 buscar el reforzador preferido a pesar del aumento de requisito de respuestas para obtenerlo, u opción 2 consumir el reforzador menos preferido pero disponible sin ningún esfuerzo (B).

8. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Se utilizó para el análisis la prueba paramétrica de ANOVA de dos vías para muestras independientes, la cual tomó como factores el sexo (macho y hembra), y el tipo de estresor (CTRL: grupo no expuesto a estrés; CUSB: grupo expuesto a estrés crónico impredecible; PWSI: grupo expuesto a aislamiento social crónico). Todas las pruebas post hoc se realizaron con la metodología de Tukey. Y se aplicó este análisis para comparar los cruces totales y el erguimiento en la tarea de campo abierto; el índice de preferencia en la tarea de elección libre; el índice de preferencia en la tarea de preferencia de sacarina; el índice de preferencia de lugar en la tarea de preferencia de lugar condicionado; y el número de respuestas, reforzador obtenido, punto de quiebre, consumo de agua y latencia al primer reforzador.

RESULTADOS

1. MOTRICIDAD

1.1 Tarea de campo abierto

Cruces

La tarea de campo abierto permitió evaluar el impacto que tuvo el estrés crónico en la motricidad a través del cambio en la frecuencia de cruces. Se evaluó la frecuencia de cruces realizados durante 5 minutos en el área del campo abierto, en tres grupos de los sujetos, segregados por sexo (CTRL, CUSB y PWSI) (ver **tabla 3**).

Tabla 3. Cruces totales

	Machos			Hembras		
	CTRL	CUSB	PWSI	CTRL	CUSB	PWSI
Sujeto 1	56	53	111	70	38	70
Sujeto 2	70	74	73	85	89	102
Sujeto 3	96	97	61	128	108	79
Sujeto 4	54	62	71	105	94	106
Sujeto 5	74	72	81	120	107	113
Sujeto 6	41	92	75	47	91	99
Sujeto 7	90	70	69	96	60	100
Sujeto 8	58	67	74	113	96	99
Sujeto 9	65	81	63	75	89	109
Sujeto 10	71	55	90	91	41	105
Sujeto 11	82	72	53	108	102	98

Se muestra la frecuencia de cruces totales en la tarea de campo abierto tanto del grupo control, el grupo expuesto a la batería de estrés crónico impredecible (CUSB) y al grupo de estrés por aislamiento social crónico (PWSI) tanto en sujetos machos como en hembras.

Posteriormente se realizó el análisis de varianza ANOVA de dos vías para los cruces totales. Este análisis indicó que no había diferencia significativa respecto al tipo de estresor [$F(2, 60) = 1.207, p = 0.3062$], ni debido a la interacción [$F(2, 60) = 1.005, p = 0.3722$], pero sí debido al sexo de los sujetos [$F(1, 60) = 19.14, p < 0.0001$] (**figura 10**). El análisis post hoc con la metodología de Tukey, reveló una diferencia significativa entre los grupos control [CTRL: machos vs. CTRL: hembras ($p = 0.0237$)], los grupos expuestos al aislamiento social [PWSI: machos vs. PWSI: hembras ($p = 0.0463$)], así como la interacción entre el grupo CTRL: machos vs. PWSI: hembras ($p = 0.0058$), y el grupo CUSB: machos vs. PWSI: hembras, ($p = 0.0209$).

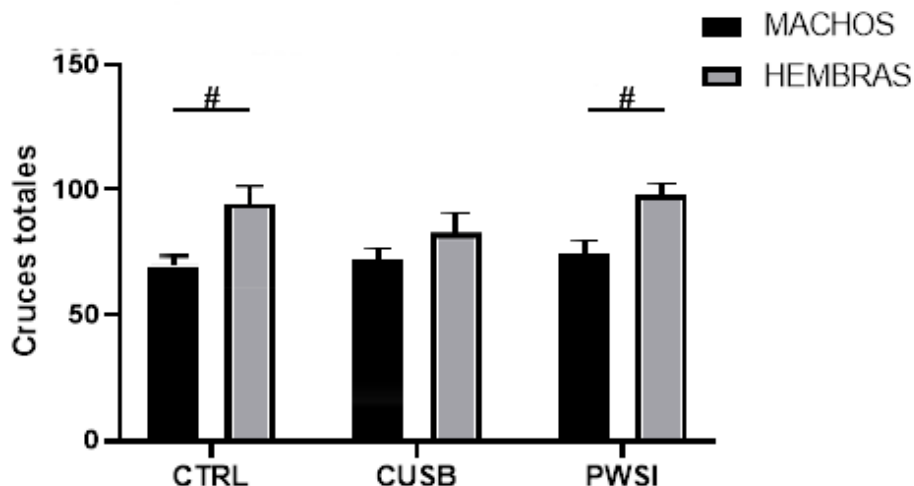


Figura 10. Cruces totales

La evaluación de la motricidad a través de la frecuencia de cruces totales durante la sesión tanto del grupo control (CTRL), el grupo expuesto a la batería de estrés crónico impredecible (CUSB) y aislamiento social crónico (PWSI), tanto en sujetos machos como en hembras, esto a través del análisis de varianza ANOVA de dos vías, en donde las barras muestran el error estándar (SEM). Valores de p para diferencias sexuales: # $p < 0.0001$.

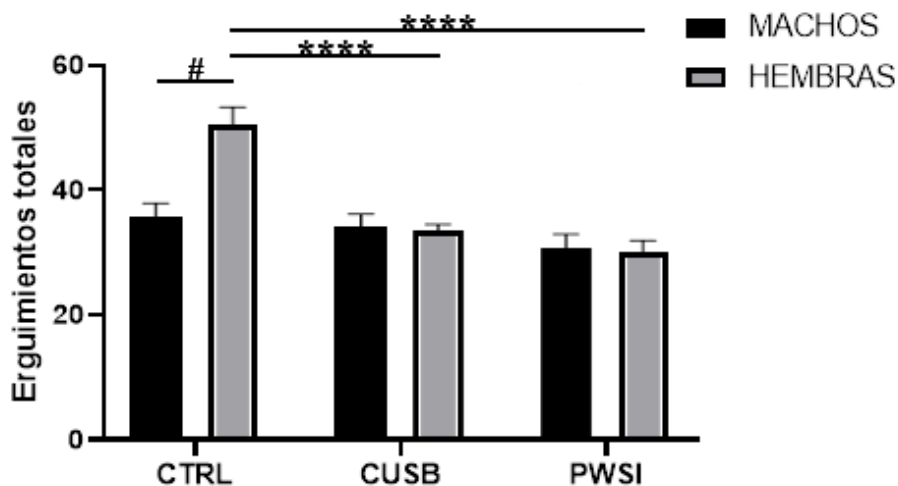
Erguimientos

La tarea de campo abierto permitió evaluar el impacto que tuvo el estrés crónico en la motricidad a través del cambio en la conducta de exploración a partir de los erguimientos. Se evaluó la frecuencia de erguimientos realizados durante 5 minutos en el área del campo abierto en los grupos separados por sexo (CTRL, CUSB y PWSI) (ver **tabla 4**). Se llevó a cabo el análisis de varianza ANOVA de dos vías para la frecuencia de erguimientos totales. Este análisis indicó que había diferencia significativa respecto al tipo de estresor [$F(2, 60) = 18.68, p < 0.0001$], el sexo de los sujetos [$F(1, 60) = 6.483, p = 0.0135$] y a la interacción [$F(2, 60) = 8.454, p = 0.0006$] (**figura 11**). El análisis post hoc con la metodología de Tukey, reveló diferencias significativas entre los grupos control [CTRL: machos vs. CTRL: hembras ($p = 0.0001$)], diferencias significativas en las hembras expuestas impredecible [CTRL: hembras vs. CUSB: hembras ($p < 0.0001$)], y al estrés por aislamiento social [CTRL: hembras vs. PWSI: hembras ($p < 0.0001$)], así como la interacción entre grupos [CTRL: hembras vs. CUSB: machos ($p < 0.0001$), CTRL: hembras vs. PWSI: machos ($p < 0.0001$)].

Tabla 4. Erguimientos totales

	Machos			Hembras		
	CTRL	CUSB	PWSI	CTRL	CUSB	PWSI
Sujeto 1	37	35	29	64	29	31
Sujeto 2	31	33	27	43	35	34
Sujeto 3	42	37	21	54	31	17
Sujeto 4	31	25	35	32	33	36
Sujeto 5	29	33	25	49	32	35
Sujeto 6	29	38	31	39	31	19
Sujeto 7	38	44	33	55	28	27
Sujeto 8	53	40	50	61	36	30
Sujeto 9	39	25	27	49	37	37
Sujeto 10	31	23	24	48	39	30
Sujeto 11	29	39	31	57	34	30

Se muestra la frecuencia de erguimientos totales en la tarea de campo abierto tanto del grupo control, el grupo expuesto a la batería de estrés crónico impredecible (CUSB) y al grupo de estrés por aislamiento social crónico (PWSI) tanto en sujetos machos como en hembras.

**Figura 11.** Erguimientos totales

*La evaluación de la expectancia a través de la frecuencia de erguimientos totales durante la sesión tanto del grupo control (CTRL), el grupo expuesto a la batería de estrés crónico impredecible (CUSB) y aislamiento social crónico (PWSI), tanto en sujetos machos como en hembras, esto a través del análisis de varianza ANOVA de dos vías, en donde las barras muestran el error estándar (SEM). Valores de p para diferencias sexuales: # $p < 0.0001$. Valores de p para tipo de estresor: **** $p < 0.0001$.*

2. VALOR HEDÓNICO

2.1 Tarea de elección libre

Índice de preferencia total

Se evaluó el índice de preferencia del reforzador a través de la diferencia entre el consumo de sustancia preferida menos el consumo de las sustancias menos preferidas entre el consumo total de las cuatro sustancias. Se muestra este índice para los tres grupos segregados por sexo (CTRL, CUSB y PWSI) en la **tabla 5**. Adicionalmente, se realizó un análisis de varianza ANOVA de dos vías para el índice de preferencia del reforzador. El cual reveló que hay una diferencia dependiendo el tipo de estrés [$F(2, 60) = 9.424, p = 0.0003$], el sexo [$F(1, 60) = 22.65, p < 0.0001$] y la interacción [$F(2, 60) = 8.567, p = 0.0005$] (**ver figura 12**). El análisis post hoc con la metodología de Tukey, reveló diferencias significativas en los machos tanto debido al estrés crónico impredecible [CTRL: machos vs. CUSB: machos ($p < 0.0001$)], como al estrés por aislamiento social [CTRL: machos vs. PWSI: machos ($p = 0.0061$)]. También, se observaron diferencias sexuales posterior al estrés crónico, tanto favorecidas por el estrés crónico impredecible [CUSB: machos vs. CUSB: hembras ($p = 0.0121$)], como por el estrés por aislamiento social [PWSI: machos vs. PWSI: hembras ($p < 0.0001$)]. Además, hubo una diferencia debido al tipo de estresor en los roedores hembra [CUSB: hembras vs. PWSI: hembras ($p = 0.0396$)]. Así como diferencias significativas debido a la interacción [CTRL: hembras vs. CUSB: machos ($p = 0.0005$), CTRL: hembras vs. PWSI: machos ($p = 0.0239$), CUSB: machos vs. PWSI: hembras ($p < 0.0001$)].

Tabla 5. Índice de preferencia

Índice de preferencia					
Machos			Hembras		
CTRL	CUSB	PWSI	CTRL	CUSB	PWSI
0.33	-0.5	-0.89	-0.33	0.25	0.33
0	-0.65	0.06	1.00	-0.50	1.00
-0.69	-0.11	0.11	0.64	0.14	0.69
0.67	-0.81	-0.19	0.00	-0.50	1.00
0.67	-0.64	0.43	0.20	-0.20	0.00
0.43	-0.85	-0.6	-0.33	0.13	1.00
0.82	-0.71	0.05	-0.05	0.17	0.87
0.11	-0.67	-1	-0.05	1.00	0.85
0.89	-0.56	-0.4	0.48	0.14	0.75
0.31	-0.08	-0.5	0.29	-0.20	-0.13
-0.08	-0.62	-0.83	0.69	0.14	0.14

Se muestra el índice de preferencia del grupo control, el grupo expuesto a estrés crónico impredecible, el grupo de aislamiento social a través de la ecuación $(\text{Consumo de sustancia preferida} - \text{Consumo de sustancias menos preferidas}) / \text{Consumo total}$ en donde se expresa en valor positivos la preferencia por la leche evaporada encontrada a través del análisis de varianza ANOVA de una vía, en donde las barras muestran el error estándar (SEM).

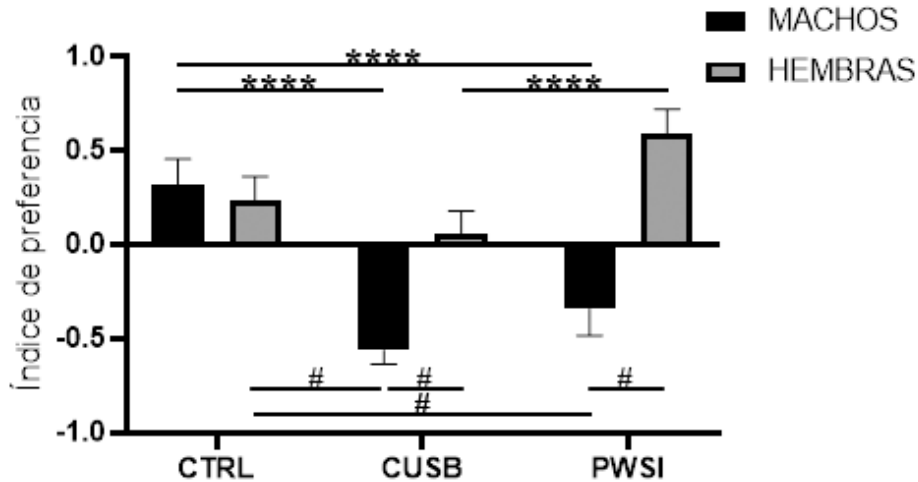


Figura 12. Elección libre

Se muestra el índice de preferencia del grupo control, el grupo expuesto a estrés crónico impredecible, el grupo de aislamiento social a través de la ecuación: $(\text{Consumo de sustancia preferida} - \text{Consumo de sustancias menos preferidas}) / \text{Consumo total}$ en donde se expresa en valor positivos la preferencia por la leche evaporada tanto en sujetos machos como hembras encontrados a través del análisis de varianza ANOVA de dos vías, en donde las barras muestran el error estándar (SEM). Valores de p para diferencias sexuales: # $p < 0.0001$. Valores de p para tipo de estresor: **** $p < 0.0001$.

2.2 Tarea de preferencia de sacarina

Índice de preferencia de sacarina

Se evaluó el índice de preferencia de sacarina a través de la diferencia entre el consumo de sacarina menos el consumo de agua entre el consumo total de las sustancias. Se muestra este índice para los tres grupos, disgregados por sexo (CTRL, CUSB y PWSI) en la **tabla 6**. Además, se realizó un análisis de varianza ANOVA de dos vías para el índice de preferencia del reforzador, el cual reveló que hay una diferencia dependiendo el tipo de estrés [$F(2, 60) = 10.73, p = 0.0001$], el sexo [$F(1, 60) = 28.20, p < 0.0001$] y la interacción [$F(2, 60) = 5.545, p = 0.0062$] (Ver **figura 13**). El análisis post hoc con la metodología de Tukey, reveló una diferencia significativa debido al estrés crónico en los sujetos macho tanto debido al estrés crónico impredecible [CTRL: machos vs. CUSB: machos ($p < 0.0001$)], como al estrés por aislamiento social [CTRL: machos vs. PWSI: machos ($p = 0.0008$)]. Adicionalmente, se observaron diferencias sexuales cuando los sujetos fueron expuestos a estrés crónico, tanto en los sujetos expuestos a estrés crónico

impredecible [CUSB: machos vs. CUSB: hembras ($p < 0.0001$)], como en los sujetos expuestos al estrés por aislamiento social [PWSI: machos vs. PWSI: hembras ($p = 0.0076$)]. Finalmente, se encontraron diferencias significativas debido a la interacción entre los grupos CTRL: hembras vs. CUSB: machos ($p < 0.0001$), CTRL: hembras vs. PWSI: machos ($p = 0.0001$), CUSB: machos vs. PWSI: hembras ($p = 0.0004$), y CUSB: hembras vs. PWSI: machos ($p = 0.0011$).

Tabla 6. Índice de preferencia de sacarina

	Machos			Hembras		
	CTRL	CUSB	PWSI	CTRL	CUSB	PWSI
Sujeto 1	1	0.4	0.6	0.97	0.94	0.93
Sujeto 2	0.95	0.44	0.22	0.88	0.82	0.82
Sujeto 3	0.89	0.14	0.75	0.75	0.84	0.91
Sujeto 4	0.71	0.6	0.53	0.51	0.93	0.20
Sujeto 5	0.83	0.46	0.05	0.73	0.92	0.82
Sujeto 6	0.91	0.91	0.6	0.39	0.73	0.87
Sujeto 7	0.69	0.15	0.29	0.29	0.82	0.76
Sujeto 8	0.91	0.91	0.46	0.46	0.91	0.96
Sujeto 9	0.81	0.24	0.6	0.60	0.84	0.89
Sujeto 10	0.9	0.29	0.82	0.82	0.84	0.93
Sujeto 11	0.93	0.46	0.84	0.84	0.84	0.82

Se muestra el Índice de preferencia de sacarina calculado a través de la preferencia del reforzador dependiendo el consumo total como lo muestra la siguiente ecuación: $(\text{Consumo de sacarina} - \text{consumo de agua}) / (\text{Consumo total})$. Se muestra el índice de los sujetos dentro del grupo control, el grupo expuesto a la batería de estrés crónico impredecible y a el estrés por aislamiento social tanto en sujetos machos como en hembras.

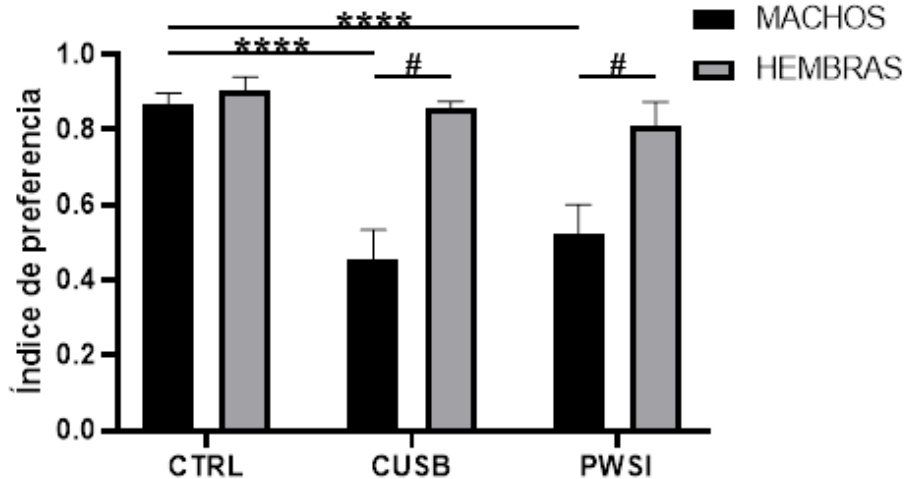


Figura 13. Índice de preferencia de sacarina

Se muestra el índice de preferencia de sacarina del grupo control, el grupo expuesto a estrés crónico impredecible, el grupo de aislamiento social a través de la ecuación: $(\text{Consumo de sustancia preferida} - \text{Consumo de sustancias menos preferidas}) / \text{Consumo total}$ en donde se expresa en valor positivos la preferencia por la sacarina tanto en sujetos machos como hembras encontrados a través del análisis de varianza ANOVA de dos vías, en donde las barras muestran el error estándar (SEM). Valores de p para diferencias sexuales: # $p < 0.0001$. Valores de p para tipo de estresor: **** $p < 0.0001$.

3. MOTIVACIÓN

3.1 Tarea de preferencia de lugar condicionado

Índice de preferencia de lugar condicionado

Se evaluó el índice de preferencia de lugar condicionado a través de la diferencia entre la frecuencia de ingreso al lugar condicionado con el contexto menos la frecuencia de ingreso al lugar sin contexto entre la frecuencia de ingreso a ambos contextos. Se muestra este índice para los tres grupos de los sujetos macho y hembra (CTRL, CUSB y PWSI) en la **tabla 7**. Adicionalmente, se realizó el análisis de ANOVA de dos vías, el cual mostro que no había diferencia respecto el índice de preferencia ni dependiendo el sexo [$F(1, 60) = 3.677, p = 0.0599$], ni el tipo de estresor [$F(2, 60) = 0.7361, p = 0.4833$], ni la interacción [$F(2, 60) = 0.8523, p = 0.4315$] (ver **figura 14**).

Tabla 7. Índice de preferencia de lugar condicionado

	Índice de preferencia de lugar					
	CTRL	CUSB	PWSI	CTRL	CUSB	PWSI
	Machos	Hembras	Machos	Machos	Hembras	Machos
Sujeto 1	0.44	0.26	0.36	0.33	0.35	0.29
Sujeto 2	0.48	0.44	0.32	0.32	0.38	0.84
Sujeto 3	0.35	-0.18	0.36	0.17	0.37	0.37
Sujeto 4	0.32	0.2	0.34	0.1	0.33	0.64
Sujeto 5	0.38	0.38	0.35	0.51	0.41	0.1
Sujeto 6	0.43	0.24	0.31	0.41	0.47	-0.03
Sujeto 7	0.44	0.3	0.42	0.17	0.29	0.25
Sujeto 8	0.39	0.05	0.38	0.22	0.38	0.77
Sujeto 9	0.39	0.36	0.31	0.48	0.44	-0.15
Sujeto 10	0.36	0.23	0.38	0.24	0.41	0.41
Sujeto 11	0.39	0.49	0.34	0.18	0.37	0.51

Se muestra el índice de preferencia del grupo control, el grupo expuesto a estrés crónico impredecible, el grupo de aislamiento social a través de la ecuación $(\text{Consumo de sustancia preferida} - \text{Consumo de sustancias menos preferidas}) / \text{Consumo total}$ en donde se expresa en valor positivos la preferencia por la leche evaporada encontrada a través del análisis de varianza ANOVA de una vía, en donde las barras muestran el error estándar (SEM).

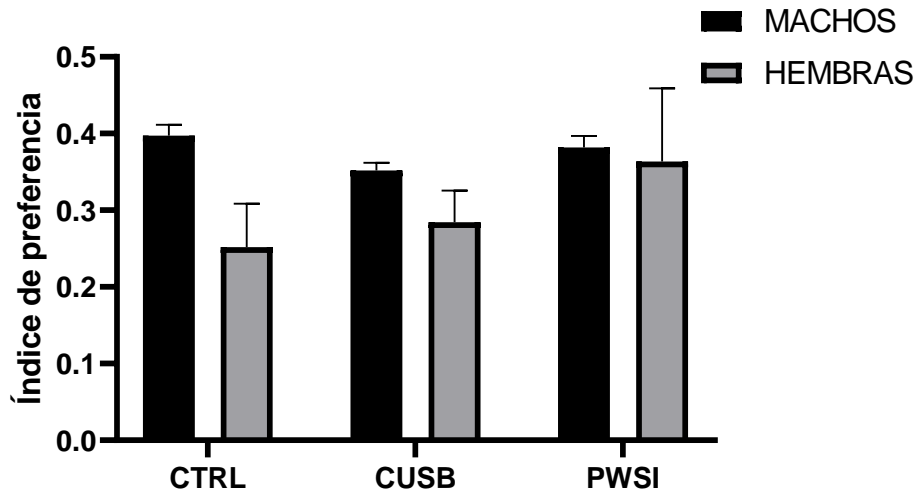


Figura 14. Índice de preferencia de lugar condicionado

Se muestra el índice de preferencia de lugar condicionado del grupo control, el grupo expuesto a estrés crónico impredecible, el grupo de aislamiento social a través de la ecuación:

$$\left(\frac{\text{Consumo de sustancia preferida} - \text{Consumo de sustancias menos preferidas}}{\text{Consumo total}} \right)$$

en donde se expresa en valor positivos la preferencia por el espacio con contexto tanto en sujetos machos como hembras encontrados a través del análisis de varianza ANOVA de dos vías, en donde las barras muestran el error estándar (SEM).

3.2 Tarea de razón progresiva

Numero de respuestas

Se evaluó el número de respuestas dadas para obtener un reforzador durante la tarea de razón progresiva. Se muestra la frecuencia de respuestas en tres grupos de los sujetos, segregados por sexo (CTRL, CUSB y PWSI) en la **tabla 8**. Posteriormente, se realizó el análisis de varianza ANOVA de dos vías, el cual mostró que no había una diferencia debido al sexo [F (1, 60) = 0.8661, p = 0.3558], ni a la interacción [F (2, 60) = 0.2568, p = 0.7744] únicamente había una diferencia debido al tipo de estrés [F (2, 60) = 8.389, p = 0.0006] (Ver **figura 15**). Particularmente, la prueba post hoc de Tukey relévelo que las diferencias significativas se encontraban en CTRL: hembras vs. CUSB: machos (p = 0.0081).

Tabla 8. Numero de respuestas dadas en la tarea de razón progresiva

	Machos			Hembras		
	CTRL	CUSB	PWSI	CTRL	CUSB	PWSI
Sujeto 1	79	25	62	215	10	66
Sujeto 2	96	25	124	21	56	116
Sujeto 3	72	59	72	579	80	58
Sujeto 4	150	92	127	72	58	74
Sujeto 5	138	58	54	47	62	45
Sujeto 6	91	42	86	200	80	73
Sujeto 7	222	11	18	52	68	46
Sujeto 8	258	39	87	90	80	119
Sujeto 9	75	35	61	310	80	94
Sujeto 10	81	0	47	30	60	45
Sujeto 11	147	25	68	84	80	53

Se muestra el número de respuestas dadas para obtener el reforzador tanto del grupo control, el grupo expuesto a la batería de estrés crónico impredecible y al grupo de estrés por aislamiento social tanto en sujetos machos como en hembras.

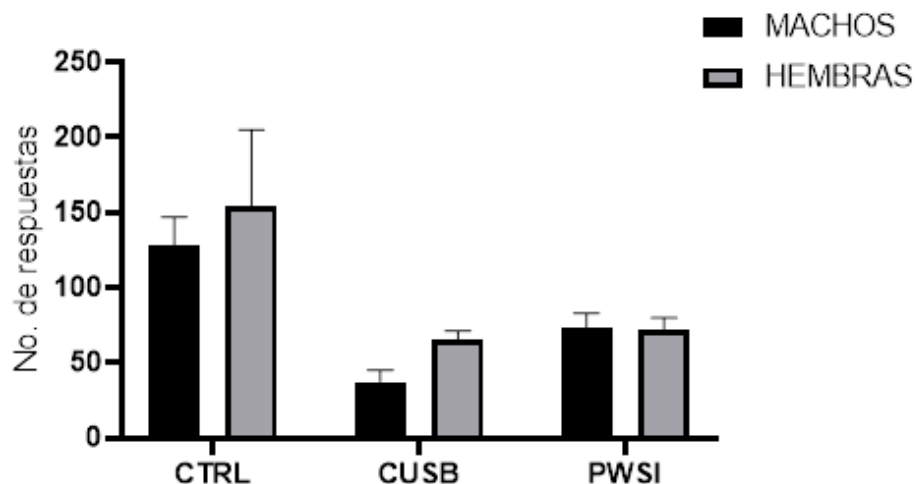


Figura 15. Número de respuestas

*La evaluación de motivación a través del número de respuestas para obtener un reforzador tanto del grupo control (CTRL), el grupo expuesto a la batería de estrés crónico impredecible (CUSB) y aislamiento social crónico (PWSI), a través del análisis de varianza ANOVA de dos vías, en donde las barras muestran el error estándar (SEM). Valores de p para tipo de estresor: **** $p < 0.0001$.*

Reforzador obtenido

Se evaluó la cantidad de veces que un reforzador fue entregado durante la tarea de razón progresiva en los tres grupos separados por sexo (CTRL, CUSB y PWSI) (ver **tabla 9**). Se realizó el análisis de varianza ANOVA de dos vías para analizar el reforzador obtenido por los roedores, este mostró que no había una diferencia debido al sexo [$F(1, 60) = 1.778, p = 0.1874$], ni a la interacción [$F(2, 60) = 1.371, p = 0.2618$] únicamente había una diferencia debido al tipo de estrés [$F(2, 60) = 9.304, p = 0.0003$] (Ver **figura 16**). La prueba post hoc de Tukey relévelo que esta diferencia se encontraba particularmente en sujetos machos expuestos a estrés crónico leve [CTRL: machos vs. CUSB: machos ($p = 0.0017$)].

Tabla 9. Reforzador obtenido en la tarea de razón progresiva

	Machos			Hembras		
	CTRL	CUSB	PWSI	CTRL	CUSB	PWSI
Sujeto 1	11	6	9	16	3	10
Sujeto 2	12	6	13	6	10	13
Sujeto 3	10	9	11	25	11	10
Sujeto 4	14	12	14	11	10	11
Sujeto 5	14	9	9	9	10	8
Sujeto 6	11	8	11	16	11	14
Sujeto 7	17	4	8	9	10	8
Sujeto 8	18	8	11	12	14	13
Sujeto 9	11	7	10	20	11	13
Sujeto 10	10	0	9	7	10	8
Sujeto 11	14	9	10	11	11	10

Se muestra el reforzador obtenido durante la sesión tanto del grupo control, el grupo expuesto a la batería de estrés crónico impredecible y al grupo de estrés por aislamiento social tanto en sujetos machos como en hembras.

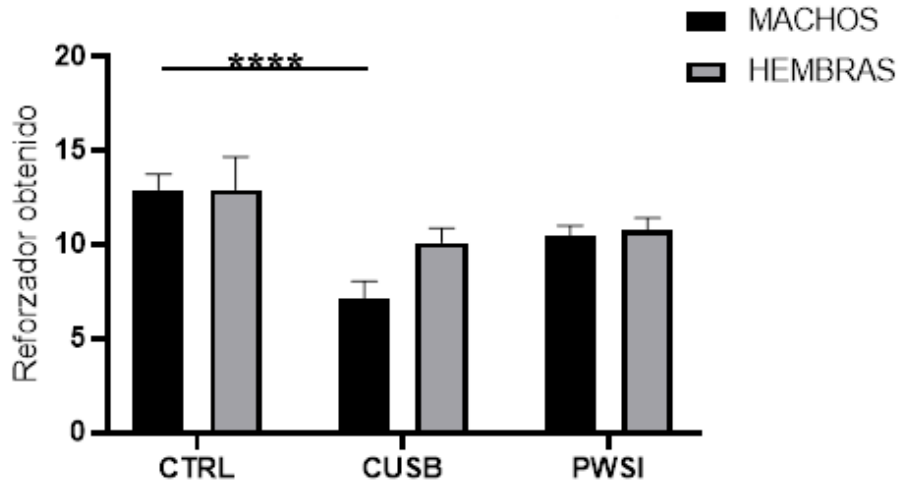


Figura 16. Reforzador obtenido

*La evaluación de motivación a través del número de reforzadores obtenidos durante la sesión tanto del grupo control (CTRL), el grupo expuesto a la batería de estrés crónico impredecible (CUSB) y aislamiento social crónico (PWSI), a través del análisis de varianza ANOVA de dos vías, en donde las barras muestran el error estándar (SEM). # $p < 0.0001$. Valores de p para tipo de estresor: **** $p < 0.0001$.*

Punto de quiebre

En la tarea de razón progresiva, se evaluó el punto de quiebre, siendo este el requisito máximo de respuesta para obtener un reforzador. El punto de quiebre se muestra para los tres grupos separados por sexo (CTRL, CUSB y PWSI) (ver **tabla 10**). El análisis de varianza ANOVA de dos vías para el punto de quiebre mostró que no había diferencia debido al sexo [$F(1, 60) = 1.692, p = 0.1982$], ni a la interacción [$F(2, 60) = 0.3873, p = 0.6806$] únicamente había debido al tipo de estrés [$F(2, 60) = 8.265, p = 0.0007$] (Ver **figura 17**). La prueba post hoc de Tukey relévelo que las diferencias significativas se encontraban específicamente en los sujetos machos expuestos a estrés crónico impredecible [CTRL: machos vs. CUSB: machos ($p = 0.0035$)]. y entre el grupo CTRL: hembras vs. CUSB: machos ($p = 0.0035$).

Tabla 10. Punto de quiebre de la tarea de razón progresiva

	Machos			Hembras		
	CTRL	CUSB	PWSI	CTRL	CUSB	PWSI
Sujeto 1	16	7	12	28	4	14
Sujeto 2	18	7	20	7	14	20
Sujeto 3	14	12	16	72	16	14
Sujeto 4	22	18	22	16	14	16
Sujeto 5	22	12	12	12	14	10
Sujeto 6	16	10	16	28	16	16
Sujeto 7	32	5	5	12	14	10
Sujeto 8	36	10	16	18	16	20
Sujeto 9	16	8	14	44	16	20
Sujeto 10	14	0	12	8	14	10
Sujeto 11	22	7	14	16	16	14

Se muestra el punto de quiebre (el máximo requisito de respuesta para obtener un reforzador alcanzado por el sujeto) tanto del grupo control, el grupo expuesto a la batería de estrés crónico impredecible y al grupo de estrés por aislamiento social tanto en sujetos machos como en hembras.

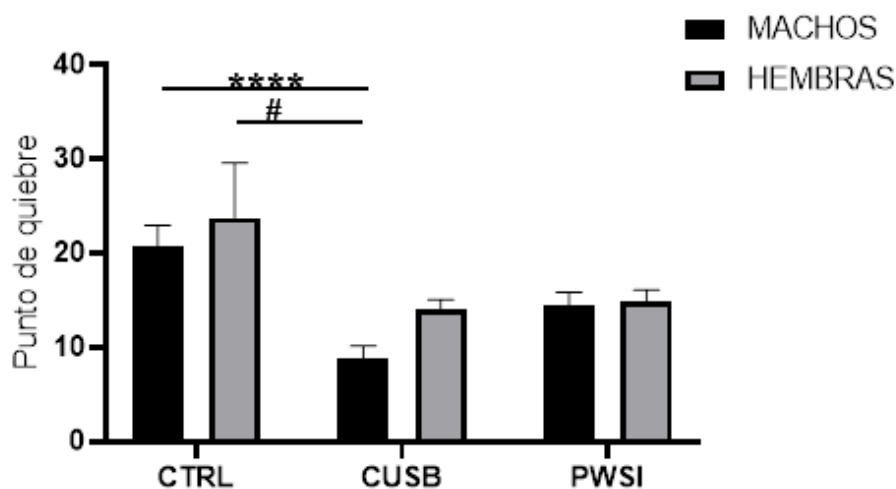


Figura 17. Punto de quiebre de la tarea de razón progresiva

*La evaluación de motivación a través del análisis del punto de quiebre del grupo control (CTRL), el grupo expuesto a la batería de estrés crónico impredecible (CUSB) y aislamiento social crónico (PWSI), a través del análisis de varianza ANOVA de dos vías, en donde las barras muestran el error estándar (SEM). Valores de p para diferencias sexuales: # $p < 0.0001$. Valores de p para tipo de estresor: **** $p < 0.0001$.*

Consumo de agua

Se evaluó la cantidad de agua consumida por los sujetos durante la tarea de razón progresiva. La cantidad de agua consumida en mililitros se muestra para los tres grupos de sujetos segregados por sexo (CTRL, CUSB y PWSI) en la **tabla 11**. El análisis de varianza ANOVA de dos vías para el consumo de agua mostró que no había una diferencia debido al sexo [$F(1, 60) = 3.399, p = 0.0702$], únicamente había una diferencia debido al tipo de estrés [$F(2, 60) = 34.39, p < 0.0001$] y a la interacción [$F(2, 60) = 4.242, p = 0.0189$] (Ver **figura 18**). El análisis post hoc con la metodología de Tukey, reveló una diferencia significativa debido al estrés crónico tanto en los sujetos macho como en las hembras, Se observó un aumento del consumo de agua una vez que los sujetos fueron expuestos a estrés crónico impredecible [CTRL: machos vs. CUSB: machos ($p < 0.0001$), y CTRL: hembras vs. CUSB: hembras ($p = 0.0197$)], y al estrés por aislamiento social [CTRL: machos vs. PWSI: machos ($p < 0.0001$), CTRL: hembras vs. PWSI: hembras ($p = 0.0166$)]. De igual manera, hubo diferencias debido a la interacción entre los grupos [CTRL: machos vs. CUSB: hembras ($p = 0.0004$), CTRL: machos vs. PWSI: hembras ($p = 0.0003$), CTRL: hembras vs. CUSB: machos ($p < 0.0001$), CTRL: hembras vs. PWSI: machos ($p < 0.0001$)].

Tabla 11. Consumo de agua en la tarea de razón progresiva

	Machos			Hembras		
	CTRL	CUSB	PWSI	CTRL	CUSB	PWSI
Sujeto 1	25	45	45	35	50	45
Sujeto 2	18	45	32	32	41	28
Sujeto 3	19	32	67	0	30	35
Sujeto 4	24	30	48	31	43	26
Sujeto 5	19	39	31	35	48	54
Sujeto 6	22	67	67	27	31	37
Sujeto 7	16	56	67	30	46	46
Sujeto 8	6	47	42	21	40	48
Sujeto 9	17	64	37	28	28	36
Sujeto 10	21	48	67	21	45	31
Sujeto 11	19	45	67	8	30	49

Se muestra el consumo de agua durante la sesión tanto del grupo control, el grupo expuesto a la batería de estrés crónico impredecible y al grupo de estrés por aislamiento social tanto en sujetos machos como en hembras.

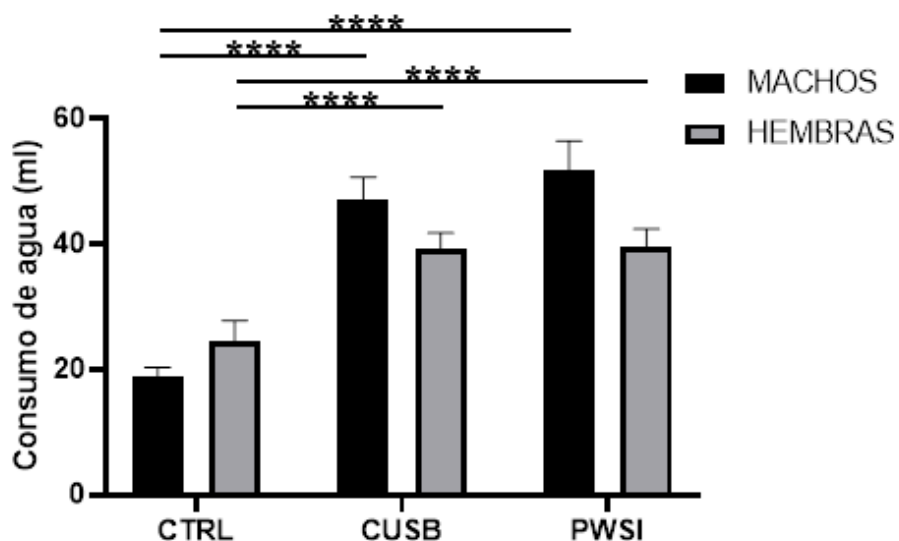


Figura 18. Consumo de agua

*Consumo de agua durante la sesión tanto del grupo control (CTRL), el grupo expuesto a la batería de estrés crónico impredecible (CUSB) y aislamiento social crónico (PWSI), a través del análisis de varianza ANOVA de dos vías, en donde las barras muestran el error estándar (SEM). Valores de p para tipo de estresor: **** $p < 0.0001$.*

Latencia al primer reforzador

Se evaluó la latencia para obtener el primer reforzador durante la tarea de razón progresiva. La latencia cuantificada en segundos se muestra para los tres grupos separados por sexo (CTRL, CUSB y PWSI) en la **tabla 12**. El análisis de varianza ANOVA de dos vías para la latencia al primer reforzador mostró que no había una diferencia debido al sexo [$F(1, 60) = 0.1375, p = 0.7121$], ni a la interacción [$F(2, 60) = 2.886, p = 0.0636$] únicamente había una diferencia debido al tipo de estrés [$F(2, 60) = 21.72, p < 0.0001$] (Ver **figura 19**).

Tabla 12. Latencia al primer reforzador en la tarea de razón progresiva

	Machos			Hembras		
	CTRL	CUSB	PWSI	CTRL	CUSB	PWSI
Sujeto 1	10	720	234	13	224	212
Sujeto 2	2	720	148	2	246	206
Sujeto 3	4	120	231	3	207	273
Sujeto 4	15	46	112	20	100	114
Sujeto 5	6	311	120	4	170	199
Sujeto 6	15	10	250	18	261	269
Sujeto 7	2	170	83	4	150	210
Sujeto 8	5	118	80	6	189	248
Sujeto 9	10	30	167	11	256	261
Sujeto 10	3	311	80	1	170	198
Sujeto 11	8	720	189	14	123	293

Se muestra la latencia al primer reforzador tanto del grupo control, el grupo expuesto a la batería de estrés crónico impredecible y al grupo de estrés por aislamiento social tanto en sujetos machos como en hembras.

La prueba post hoc de Tukey relévelo que el estrés crónico aumentó la latencia en las ratas hembra, tanto en las expuestas a estrés crónico impredecible [CTRL: hembras vs. CUSB: hembras ($p = 0.0136$)], como a las expuestas al estrés por aislamiento social [CTRL: hembras vs. PWSI: hembras ($p = 0.0018$)]. Adicionalmente se encontraron diferencias dependiendo al tipo de estresor en los roedores macho, en donde hubo diferencias debido al estrés crónico impredecible [CTRL: machos vs. CUSB: machos ($p < 0.0001$),] pero no

hubo diferencias debido al estrés por aislamiento social. Finalmente, se encontraron diferencias debido a la interacción en los grupos CTRL: machos vs. CUSB: hembras ($P = 0.0125$), CTRL: machos vs. PWSI: hembras ($p = 0.0016$), y CTRL: hembras vs. CUSB: machos ($p = <0.0001$).

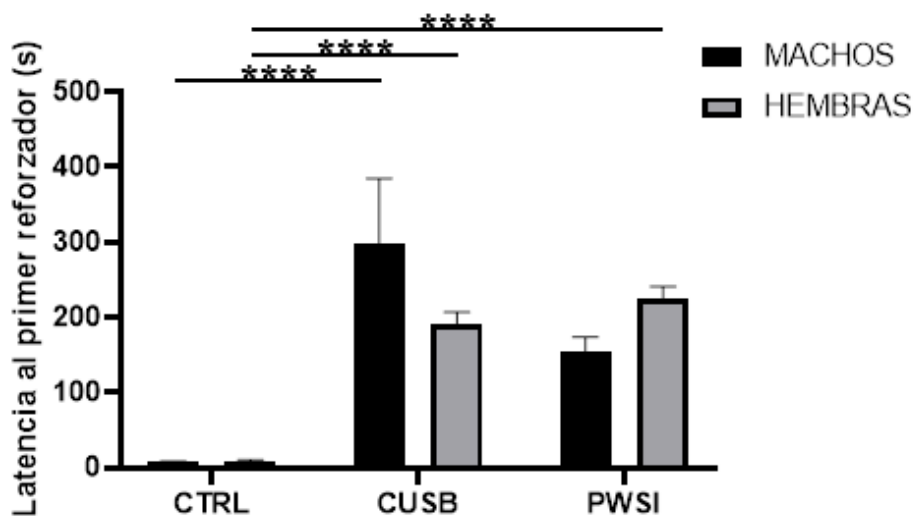


Figura 19. Latencia al primer reforzador

*La evaluación de motivación a través de la latencia al primer reforzador tanto del grupo control (CTRL), el grupo expuesto a la batería de estrés crónico impredecible (CUSB) y aislamiento social crónico (PWSI), a través del análisis de varianza ANOVA de dos vías, en donde las barras muestran el error estándar (SEM). Valores de p para tipo de estresor: **** $p < 0.0001$.*

2. RESUMEN DE RESULTADOS

En la **tabla 13** se muestra el resumen de los resultados encontrados en este estudio.

Tabla 13. Resumen de los efectos en las conductas encontradas en este estudio

Prueba	Medida (indicador)	Estrésor		
		Control	CUSB	PWSI
Campo abierto	Cruces totales (motricidad)	♂ < ♀	♂ = ♀	♂ < ♀
	Erguimientos (impacto el estrés)	♂ < ♀	♂ = ♀ ↓	♂ = ♀ ↓
Elección libre	Índice de preferencia (valor hedónico)	♂ = ♀	♂ < ♀ ↓	♂ < ♀ ↓!
Preferencia de sacarina	Índice de preferencia (valor hedónico)	♂ = ♀	♂ < ♀ ↓	♂ < ♀ ↓
Preferencia de lugar condicionada	Índice de preferencia (motivación)	♂ = ♀	♂ = ♀	♂ = ♀
Razón progresiva	Número de respuestas (motivación)	♂ = ♀	♂ = ♀ ↓	♂ = ♀
	Reforzador obtenido (motivación)	♂ = ♀	♂ = ♀	♂ = ♀
	Punto de quiebre (motivación)	♂ = ♀	♂ = ♀ ↓	♂ = ♀
	Consumo de agua (motivación)	♂ = ♀	♂ = ♀ ↑↑	♂ = ♀ ↑↑
	Latencia al primer reforzador (motivación)	♂ = ♀	♂ = ♀ ↑↑	♂ = ♀ ↑↑

Resultados de los efectos del estrés y las diferencias sexo y las conductas evaluadas en el presente estudio. ♂: machos; ♀: hembras; ↓: El grupo de hembras expuestas a estrés, decrementó respecto al control; ↑: El grupo de hembras expuestas a estrés, incrementó respecto al control; ↓: El grupo de machos expuestos a estrés, decrementó respecto al control; ↑: El grupo de machos expuestos a estrés, incrementó respecto al control; !: El grupo de aislamiento social tiene una mayor conducta que el grupo expuesto a la batería de estrés crónico impredecible, en hembras; <: hembras tienen mayor conducta que los machos; =: no hay diferencia entre machos y hembras. CUSB: Exposición a la batería de estrés crónico impredecible; PWSI: Exposición a estrés por aislamiento social.

DISCUSIÓN

En la literatura existe la constante discusión respecto a si el efecto en el proceso motivacional observado en el comportamiento operante se debe a alteraciones en la motricidad, por lo que en este estudio se realizó la tarea de campo abierto, esta tarea permite analizar la actividad locomotora a través de la frecuencia de cruces en sus 16 cuadrantes y el comportamiento de erguimiento (el mantenimiento del sujeto apoyado únicamente en sus cuartos traseros) (Caballero, 2021). Los datos encontrados en este estudio muestran que en sujetos machos no hay diferencias significativas respecto al número de cruces y erguimientos dependiendo el tipo de estrés. De igual manera, no hubo diferencias significativas en sujetos hembras en el número de cruces posterior al estrés. Debido a que no se observa variabilidad en el número de cruces podemos interpretar que los datos observados en el presente estudio no se deben a deficiencias motrices generadas por el estrés crónico.

El presente estudio tuvo como uno de sus objetivos analizar el impacto del estrés crónico en tareas reguladas por el valor hedónico. Para evaluar el valor hedónico, comúnmente se analiza el índice de preferencia por una sustancia palatable, por lo que, una reversión de esta preferencia es comúnmente interpretada como una medida de anhedonia (Wang, 2021). Para la evaluación del impacto del estrés crónico en el valor hedónico, se utilizaron la tarea de elección libre y preferencia de sacarina. La preferencia por un sabor puede ser innato o aprendido, y esta preferencia se desarrolla a través de la asociación sabor-sabor o sabor-nutriente. Por lo que, la evaluación de preferencia de sustancias con, y sin valor calórico proporciona información relevante respecto al valor hedónico (Touzanib, 2010). En este estudio se realizó la tarea de elección libre para la evaluación del impacto del estrés en el valor hedónico dependiente del valor energético, y para la evaluación de valor hedónico sin el componente calórico se utilizó una solución de agua con sacarina.

El primer paso para encontrar el reforzador preferido fue identificar la sustancia más consumida entre las opciones posibles (Morales, 2022). Para la tarea de elección libre se encontró que la sustancia preferida por los sujetos no expuestos a estrés para ambos sexos fue la leche evaporada, se llegó a esta conclusión a partir del consumo realizado durante 5 minutos de las 4 sustancias disponibles (agua, solución de sacarosa al 5% disuelta en agua,

sacarosa al 10 % disuelta en agua y la leche evaporada. Mientras que, en la tarea de preferencia de sacarina en donde los sujetos únicamente podían consumir agua levemente endulzada con sacarina o agua corriente, se observó que los sujetos que no fueron expuestos al estrés preferían la sacarina sobre el agua. La preferencia de leche evaporada y sacarina ha sido ampliamente corroborada en la literatura (Marilyn, 2008; Ward, 2012).

En este estudio, se analizó el índice de preferencia del reforzador segregando a los sujetos machos de las hembras, esto debido a que uno de los objetivos fue observar si existen diferencias en el impacto del estrés crónico sobre el proceso hedónico dependiendo el sexo del sujeto expuesto. Tanto en la tarea de elección libre como en la tarea de preferencia de sacarina se encontró que los machos expuestos a estrés crónico tuvieron una reversión de preferencia, debido a que los machos consumieron menos sacarina y leche evaporada que el grupo control. y aumentaron su consumo de los otros reforzadores disponibles. Es decir, el estrés crónico generó un efecto anhedónico en los roedores machos, mientras que, en las hembras expuestas a estrés crónico, no se observó el efecto anhedónico. Sin embargo, a pesar de que no se observó un efecto anhedónico en las hembras sí hubo una diferencia dependiendo el tipo de estresor en la tarea de elección libre; mientras que las hembras expuestas a estrés por aislamiento social aumentaron su preferencia por la leche evaporada, las hembras expuestas a estrés crónico impredecible redujeron su consumo del reforzador acercándose a la indiferencia.

Esta divergencia hedónica entre machos y hembras generada por el estrés crónico ya se ha observado en otros estudios. En el estudio de Tapia (2019) las hembras tienen un mayor consumo de reforzador a comparación de los machos tanto en su grupo control como en su grupo privado de alimento -Estrés agudo-. De igual manera, Torres – Carrillo (2019) describe un aumento de consumo de sacarina en los roedores hembra expuestos a estrés crónico impredecible, mostrando una diferencia significativa respecto a sus pares machos. Debido a la cantidad de literatura existente respecto a este tema, actualmente no es claro el por qué de este fenómeno, por lo que, es posible que estos dos tipos de estresores no favorezcan la aparición del comportamiento tipo anhedonia en roedores hembra. Sin embargo, también es posible que las pruebas de preferencia de sacarina y de elección libre no sean suficientes para evaluar anhedonia en ratas hembra, de esta manera, se tendría que

evaluar si estas pruebas están siendo suficientemente sensibles, o si este es uno de los casos en donde se tiene que ponderar el uso de una prueba alternativa que permita analizar los posibles mecanismos que no se están contemplando en estas tareas. por lo que este proyecto refuerza la importancia de estudiar el efecto en el organismo dependiendo el tipo de estresor y el sexo del sujeto.

Este trabajo también tuvo como objetivo analizar el impacto del estrés crónico en tareas reguladas por el proceso motivacional, por lo que, se utilizó la tarea de preferencia de lugar condicionado y la tarea de razón progresiva para evaluar el cambio de elección dependiendo el esfuerzo para obtener el reforzador. La tarea de preferencia de lugar condicionada evalúa comúnmente la motivación para ingresar o permanecer en un espacio que fue previamente condicionado con una valencia positiva (Baumgartner, 2021). Debido a que en este estudio se observó que el grupo control tanto en sujetos macho como en hembras mostraron una mayor frecuencia de ingreso al lugar contexto condicionado y un menor ingreso al lugar sin contexto (las esquinas del campo abierto) que es el espacio preferido desarrollado de manera evolutiva, se podría inferir que el contexto fue pareado de manera exitosa con el estímulo apetitivo.

Sin embargo, se puede observar que esta mayor frecuencia de ingreso al estímulo condicionado con el contexto no varió en los grupos expuestos a estrés crónico por aislamiento social, ni a la batería de estrés crónico impredecible. Sin embargo, cuando se evaluó el índice de preferencia a través de la diferencia entre la frecuencia de ingreso al espacio con contexto y sin contexto dependiendo los ingresos totales se observó que no había diferencias significativas ni dependiendo el sexo ni el tipo de estresor. Posiblemente esto se debe a que la tarea no fue lo suficientemente sensible para evaluar la motivación por preferencia de lugar. Un elemento que pudo afectar esta medición fue el espacio de la tarea, mientras en otros estudios utilizan cajas de condicionamiento que separan 2 espacios entre sí (Nukitram, 2021; Yang, 2022). En este estudio se utilizó un campo abierto que no presentaba divisiones físicas entre los espacios (contexto o sin contexto).

La tarea de razón progresiva es un protocolo que ha sido ampliamente estandarizado para la evaluación de motivación a través de la cantidad de reforzadores obtenidos, el número de respuestas dadas para obtener el reforzador y el punto de quiebre. El punto de quiebre es la

cantidad máxima de requisito de esfuerzo para obtener un reforzador, y ha sido la principal medida conductual para evaluar motivación debido a que requiere que el sujeto integre la evaluación hedónica y el requerimiento energético para realizar la tarea (Hursh, 2008). En este estudio se observó que los grupos control de ambos sexos tuvieron un número de respuestas, reforzadores obtenidos y puntos de quiebre similares. En ratas hembra no hubo diferencias significativas debido al estrés. Sin embargo, en roedores macho sí se encontraron diferencias significativas debido al estrés crónico, pero únicamente en el grupo expuesto a estrés crónico impredecible.

Estos resultados son particularmente importantes debido a que el último objetivo de este estudio fue describir si existen diferencias conductuales en el proceso motivacional y hedónico debido al tipo de estrés al que esté expuesto el sujeto. Dados los resultados de este estudio, se propone que si existen diferencias conductuales dependiendo del tipo de estrés. Particularmente, el estrés crónico impredecible genera alteraciones motivacionales, mientras que el estrés por aislamiento social no genera estos cambios. Sin embargo, en la literatura actual no hay claridad respecto al papel del aislamiento social en el proceso motivacional, por lo que, es posible que sí exista una diferencia dependiendo el tipo de estrés, o quizá sólo existen variables extrañas que no estamos observando.

Herrestein (1970) propuso el análisis de todas las conductas que realiza el sujeto y no únicamente las que nosotros consideramos como las conductas reforzadas (Palanqueo por entrega de leche evaporada), puesto que existen otros comportamientos que funcionan como reforzador. Debido a esto se ha propuesto el análisis de la latencia al reforzador preferido (leche evaporada) y el consumo de agua durante la sesión como un indicador complementario a la evaluación del proceso motivacional (Sullivan, 2019). En esta investigación se observó el aumento de consumo de agua y en la latencia al primer reforzador en los sujetos expuestos a la batería de estrés crónico impredecible. Por lo que, podríamos inferir que al generarse un cambio de preferencia debido al esfuerzo se alteró únicamente el proceso motivacional sin afectar la evaluación hedónica (tardaban más tiempo en buscar el reforzador que requería esfuerzo debido a que elegían el consumiendo un reforzador menos preferido pero disponible gratuitamente durante toda la sesión, el cual fue el agua). Por lo que, estos resultados indican una disociación entre la motivación y el

valor hedónico, únicamente en roedores machos posterior a la batería de estrés crónico impredecible.

Esta disociación entre la motivación y el valor hedónico ya se ha observado de manera artificial a través de variaciones en animales transgénicos con un déficit dopaminérgico, o con la administración de agonistas del receptor D2R dopaminérgico en donde se muestran alteraciones motivacionales pero no hedónicas (Ward, 2012), De igual manera, variaciones en el sistema opioide en donde la administración farmacológica hacia el receptor mu-opioide puede generar alteraciones hedónicas pero no motivacionales (Carlson, 2020). Sin embargo, este sería el primer estudio que muestra una disociación entre motivación y valor hedónico posterior a un evento estresante.

Es importante que se sigan generando y analizando las nuevas propuestas para evaluar el estrés, para comprender el mecanismo que subyace este proceso evolutivo. Y también, para entender su implicación en procesos patológicos como la depresión mayor. Actualmente la tarea de nado forzado ha sido la más utilizada históricamente para evaluar comportamientos tipo depresión y, por lo tanto, la eficacia de fármacos antidepresivos a partir del análisis del comportamiento de “desesperanza aprendida” (Kloet, 2016). Sin embargo, en los últimos años ha sido ampliamente criticado este concepto y se ha reinterpretado esta conducta como un tipo de afrontamiento al estrés (Armario, 2021). De igual manera, se ha cuestionado la validez de este método para probar fármacos antidepresivos (Trunnell, 2021). Por lo que, es relevante la validación de tareas que permitan evaluar comportamientos como el valor hedónico y la motivación los cuales son los dos síntomas primarios de la patología.

CONCLUSIONES

1. Estrés crónico

Debido a que el estrés crónico decrementó el índice de preferencia de sacarina (PdS), y el índice de preferencia del reforzador favorito (Elección libre) en los sujetos machos, mostrando un efecto de anhedonia. Adicionalmente se encontró una alteración motivacional debido a que tanto sujetos machos como hembras estresadas aumentaron su consumo de agua y la latencia al primer reforzador, siendo estos una medida de baja motivacional por el reforzador preferido (Leche evaporada).

2. Tipo de estresor

Se encontró un efecto diferencial debido al tipo de estresor. Los sujetos hembra expuestos a estrés por aislamiento social crónico (PWSI) tuvieron un mayor índice de preferencia por el reforzador preferido (Leche evaporada) a diferencia del grupo control (CTRL) y el grupo expuesto a la batería de estrés crónico impredecible (CUSB) en la tarea de elección libre. Adicionalmente en la tarea de razón progresiva se observó un decremento significativo en el punto de quiebre, el número de respuestas dadas para obtener un reforzador y el total de reforzadores obtenidos únicamente en el grupo expuesto a la batería de estrés crónico impredecible (CUSB) en los sujetos machos. Sin embargo, esto no ocurrió en el grupo expuesto a estrés por aislamiento social crónico.

3. . Diferencia entre motivación y valor hedónico

Este estudio muestra evidencia de que los sujetos machos expuestos a la batería de estrés crónico impredecible (CUSB) no mostraron disociación entre la motivación y el valor hedónico en las principales mediciones de estos procesos (índices de preferencia –de sacarina y leche evaporada - para el valor hedónico, y para la motivación el punto de quiebre, número de respuestas y reforzador obtenido). Sin embargo, sí hubo esta disociación en los sujetos machos expuestos a estrés por aislamiento social crónico (PWSI) en donde se observó un efecto anhedónico, pero no una baja motivacional.

4. Diferencias sexuales

Se observó en las hembras un mayor consumo de reforzador preferido cuando este estaba disponible libremente en la tarea de elección libre tanto en el grupo control, y los grupos expuestos a estrés crónico (CUSB y PWSI). No se encontró diferencia entre el consumo del reforzador dependiente del esfuerzo en tareas de razón progresiva entre machos y hembras, Sin embargo, no es claro como las diferencias sexuales modulan estos estresores generando los comportamientos diferenciales, esta poca claridad en la literatura es un ejemplo del por qué es indispensable la inclusión de sujetos hembras en todos los estudios de investigación porque de otra manera caeríamos en una limitación y sesgo respecto a los fenómenos fisiológicos y cognitivos.

REFERENCIAS

- Agmo, A. (2011). On the intricate relationship between sexual motivation and arousal. *Hormones and Behavior*, 59(5), 681–688. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2010.08.013>
- Albrechet-Souza, L., Nastase, A. S., Hill, M. N., & Gilpin, N. W. (2021). Amygdalar endocannabinoids are affected by predator odor stress in a sex-specific manner and modulate acoustic startle reactivity in female rats. *Neurobiology of Stress*, 15, 100387. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2021.100387>
- Alshammari, T. K., Alghamdi, H., Alkhader, L. F., Alqahtani, Q., Alrasheed, N. M., Yacoub, H., Alnaem, N., AlNakiyah, M., & Alshammari, M. A. (2020). Analysis of the molecular and behavioral effects of acute social isolation on rats. *Behavioural Brain Research*, 377, 112191. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112191>
- American Psychological Association [APA]. (2014). Manual de diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5) ISBN 978-0-89042-551-0
- Anisman, H., & Matheson, K. (2005). Stress, depression, and anhedonia: caveats concerning animal models. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 29(4–5), 525–546. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.03.007>
- Antoniuk, S., Bijata, M., Ponimaskin, E. & Wlodarczyk, J. (2019) Chronic unpredictable mild stress for modeling depression in rodents: Meta-analysis of model reliability. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 99, 101-116. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.12.002>
- Antoniuk, S., Bijata, M., Ponimaskin, E., & Wlodarczyk, J. (2019). Chronic unpredictable mild stress for modeling depression in rodents: Meta-analysis of model reliability. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 99, 101–116. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.12.002>
- Babaei, A., Nourshahi, M., Fani, M., Entezari, Z., Jameie, S. B., & Haghparast, A. (2021). The effectiveness of continuous and interval exercise preconditioning against chronic unpredictable stress: Involvement of hippocampal PGC-1 α /FNDC5/BDNF pathway. *Journal of Psychiatric Research*, 136, 173–183. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.02.006>
- Bangasser, D. A., & Valentino, R. J. (2014). Sex differences in stress-related psychiatric disorders: neurobiological perspectives. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 35(3), 303–319. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.03.008>
- Baumeister, D., Lightman, S. L., & Pariante, C. M. (2016). The HPA Axis in the Pathogenesis and Treatment of Depressive Disorders: Integrating Clinical and Molecular Findings. *Psychopathology Review*, a3(1), 64–76. <https://doi.org/10.5127/pr.034413>
- Becker, S., Bräscher, A.-K., Bannister, S., Bensafi, M., Calma-Birling, D., Chan, R. C. K., Eerola, T., Ellingsen, D.-M., Ferdenzi, C., Hanson, J. L., Joffily, M., Lidhar, N. K., Lowe, L. J., Martin, L. J., Musser, E. D., Noll-Hussong, M., Olino, T. M., Pintos Lobo, R., & Wang, Y. (2019). The role of hedonics in the Human Affectome. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 102, 221–241. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.05.003>
- Begni, V., Zampar, S., Longo, L., & Riva, M. A. (2020). Sex Differences in the Enduring Effects of Social Deprivation during Adolescence in Rats: Implications for Psychiatric Disorders. *Neuroscience*, 437, 11–22. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.04.018>
- Bian, Y., Pan, Z., Hou, Z., Huang, C., Li, W., & Zhao, B. (2012). Learning, memory, and glial cell changes following recovery from chronic unpredictable stress. *Brain research bulletin*, 88(5), 471–476. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2012.04.008>

- Bliss-Moreau, E., & Rudebeck, P. H. (2021). Animal models of human mood. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *120*, 574–582. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.06.024>
- Bodnar, R. J. (2019). Endogenous opioid modulation of food intake and body weight: Implications for opioid influences upon motivation and addiction. *Peptides*, *116*, 42–62. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2019.04.008>
- Borrow, A. P., Heck, A. L., Miller, A. M., Sheng, J. A., Stover, S. A., Daniels, R. M., Bales, N. J., Fleury, T. K., & Handa, R. J. (2019). Chronic variable stress alters hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in the female mouse. *Physiology & Behavior*, *209*, 112613. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.112613>
- Bourke, C. H., Raees, M. Q., Malviya, S., Bradburn, C. A., Binder, E. B., & Neigh, G. N. (2013). Glucocorticoid sensitizers Bag1 and Ppid are regulated by adolescent stress in a sex-dependent manner. *Psychoneuroendocrinology*, *38*(1), 84–93. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.05.001>
- Bueno-Notivol, J., Gracia-García, P., Olaya, B., Lasheras, I., López-Antón, R., & Santabárbara, J. (2021). Prevalence of depression during the COVID-19 outbreak: A meta-analysis of community-based studies. *International Journal of Clinical and Health Psychology: IJCHP*, *21*(1), 100196. <https://doi.org/10.1016/j.ijchp.2020.07.007>
- Carlson, H. N., Murphy, C., & Pratt, W. E. (2021). Shifting motivational states: The effects of nucleus accumbens dopamine and opioid receptor activation on a modified effort-based choice task. *Behavioural Brain Research*, *399*, 112999. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112999>
- Carroll, M. E., Morgan, A. D., Anker, J. J., Perry, J. L., & Dess, N. K. (2008). Selective breeding for differential saccharin intake as an animal model of drug abuse. *Behavioural Pharmacology*, *19*(5–6), 435–460. <https://doi.org/10.1097/FBP.0b013e32830c3632>
- Chambers, R. A., & Self, D. W. (2002). Motivational responses to natural and drug rewards in rats with neonatal ventral hippocampal lesions: an animal model of dual diagnosis schizophrenia. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *27*(6), 889–905. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(02\)00365-2](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(02)00365-2)
- Chen, Y., Xu, J., Zhou, L., & Zheng, Y. (2018). The time course of incentive processing in anticipatory and consummatory anhedonia. *Journal of Affective Disorders*, *238*, 442–450. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.05.053>
- Chentsova-Dutton, Y., & Hanley, K. (2010). The effects of anhedonia and depression on hedonic responses. *Psychiatry Research*, *179*(2), 176–180. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.06.013>
- Christensen, C. J., Silberberg, A., Hursh, S. R., Huntsberry, M. E., & Riley, A. L. (2008). Essential value of cocaine and food in rats: tests of the exponential model of demand. *Psychopharmacology*, *198*(2), 221–229. <https://doi.org/10.1007/s00213-008-1120-0>
- Cornil, C. A., Ball, G. F., & Balthazart, J. (2018). Differential control of appetitive and consummatory sexual behavior by neuroestrogens in male quail. *Hormones and Behavior*, *104*, 15–31. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2018.02.006>
- Cromwell, H. C., Abe, N., Barrett, K. C., Caldwell-Harris, C., Gendolla, G. H. E., Koncz, R., & Sachdev, P. S. (2020). Mapping the interconnected neural systems underlying motivation and emotion: A key step toward understanding the human affectome. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *113*, 204–226. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.02.032>
- de Kloet, E. R., & Molendijk, M. L. (2016). Coping with the Forced Swim Stressor: Towards Understanding an Adaptive Mechanism. *Neural Plasticity*, *2016*, 6503162. <https://doi.org/10.1155/2016/6503162>

- Der-Avakian, A., & Markou, A. (2012). The neurobiology of anhedonia and other reward-related deficits. *Trends in Neurosciences*, 35(1), 68–77. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.11.005>
- Deslauriers, J., Toth, M., Der-Avakian, A., & Risbrough, V. B. (2018). Current Status of Animal Models of Posttraumatic Stress Disorder: Behavioral and Biological Phenotypes, and Future Challenges in Improving Translation. *Biological Psychiatry*, 83(10), 895–907. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.11.019>
- Dias-Ferreira, E., Sousa, J. C., Melo, I., Morgado, P., Mesquita, A. R., Cerqueira, J. J., Costa, R. M., & Sousa, N. (2009). Chronic stress causes frontostriatal reorganization and affects decision-making. *Science (New York, N.Y.)*, 325(5940), 621–625. <https://doi.org/10.1126/science.1171203>
- Dillon, D. G., & Pizzagalli, D. A. (2018). Mechanisms of Memory Disruption in Depression. *Trends in Neurosciences*, 41(3), 137–149. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2017.12.006>
- Du Preez, A., Eum, J., Eiben, I., Eiben, P., Zunszain, P. A., Pariante, C. M., Thuret, S., & Fernandes, C. (2021). Do different types of stress differentially alter behavioural and neurobiological outcomes associated with depression in rodent models? A systematic review. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 61, 100896. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2020.100896>
- Ebner, C. & Singewald, N. (2017) Individual differences in stress susceptibility and stress inhibitory mechanisms, *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 14, 54-64 <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2016.11.016>
- Ebner, K., & Singewald, N. (2017). Individual differences in stress susceptibility and stress inhibitory mechanisms. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 14, 54–64. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2016.11.016>
- Filipović, D., Perić, I., Costina, V., Stanisavljević, A., Gass, P., & Findeisen, P. (2020). Social isolation stress-resilient rats reveal energy shift from glycolysis to oxidative phosphorylation in hippocampal nonsynaptic mitochondria. *Life Sciences*, 254, 117790. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117790>
- Fink, G. (2017) Chapter 1 - Stress Neuroendocrinology: Highlights and Controversies, Stress: Neuroendocrinology and Neurobiology, Handbook of Stress Series, Volume 2, 3-15. <https://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-802175-0.00001-2>
- Fuchs, E. & Flügge, G. (2011) Chronic Stress and Depression, The Handbook of Stress: Neuropsychological Effects on the Brain, First Edition Vol (23) 463- 475. <https://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-802175-0.00001-2>
- Gard, D. E., Kring, A. M., Gard, M. G., Horan, W. P., & Green, M. F. (2007). Anhedonia in schizophrenia: distinctions between anticipatory and consummatory pleasure. *Schizophrenia Research*, 93(1–3), 253–260. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.03.008>
- Gasparyan, A., Navarrete, F., & Manzanares, J. (2021). The administration of sertraline plus naltrexone reduces ethanol consumption and motivation in a long-lasting animal model of post-traumatic stress disorder. *Neuropharmacology*, 189, 108552. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108552>
- Gonzalez-Rivera, I. (2021) Efecto de la activación de los receptores 5-HT1A en la modulación del estrés (Tesis de doctorado). Universidad Nacional Autónoma de México
- Gonzalez, S. T., Marty, V., Spigelman, I., Reise, S. P., & Fanselow, M. S. (2021). Impact of stress resilience and susceptibility on fear learning, anxiety, and alcohol intake. *Neurobiology of Stress*, 15, 100335. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2021.100335>

- Grahek, I., Shenhav, A., Musslick, S., Krebs, R. M., & Koster, E. H. W. (2019). Motivation and cognitive control in depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *102*, 371–381. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.04.011>
- Hains, A. B., Yabe, Y., & Arnsten, A. F. T. (2015). Chronic Stimulation of Alpha-2A-Adrenoceptors With Guanfacine Protects Rodent Prefrontal Cortex Dendritic Spines and Cognition From the Effects of Chronic Stress. *Neurobiology of Stress*, *2*, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2015.01.001>
- Haj-Mirzaian, A., Amini-Khoei, H., Haj-Mirzaian, A., Amiri, S., Ghesmati, M., Zahir, M., Shafaroodi, H., & Dehpour, A. R. (2017). Activation of cannabinoid receptors elicits antidepressant-like effects in a mouse model of social isolation stress. *Brain Research Bulletin*, *130*, 200–210. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2017.01.018>
- Hammen, C. L. (2015). *Stress and depression: Old questions, new approaches*. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2014.12.024>
- Hernández-Sampieri, R., Fernández-Collado, C. & Baptista-Lucio, M.P. (2014) Metodología de la investigación, McGRAW-HILL, 6ta edición, 118-120
- Hershenberg, R., Satterthwaite, T. D., Daldal, A., Katchmar, N., Moore, T. M., Kable, J. W., & Wolf, D. H. (2016). Diminished effort on a progressive ratio task in both unipolar and bipolar depression. *Journal of Affective Disorders*, *196*, 97–100. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.02.003>
- Hill, M. N., Hellems, K. G. C., Verma, P., Gorzalka, B. B., & Weinberg, J. (2012). Neurobiology of chronic mild stress: Parallels to major depression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *36*(9), 2085–2117. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.07.001>
- Hollis, F., Isgor, C., & Kabbaj, M. (2013). The consequences of adolescent chronic unpredictable stress exposure on brain and behavior. *Neuroscience*, *249*, 232–241. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.09.018>
- Horwath, C. C., Haggmann, D., & Hartmann, C. (2020). The Power of Food: Self-control moderates the association of hedonic hunger with overeating, snacking frequency and palatable food intake. *Eating Behaviors*, *38*, 101393. <https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2020.101393>
- Hursh, S. R., & Silberberg, A. (2008). Economic demand and essential value. *Psychological Review*, *115*(1), 186–198. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.115.1.186>
- Ikemoto, S., & Panksepp, J. (1996). Dissociations between appetitive and consummatory responses by pharmacological manipulations of reward-relevant brain regions. *Behavioral Neuroscience*, *110*(2), 331–345. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.110.2.331>
- Jennings, J. H., Ung, R. L., Resendez, S. L., Stamatakis, A. M., Taylor, J. G., Huang, J., Veleta, K., Kantak, P. A., Aita, M., Shilling-Scrivero, K., Ramakrishnan, C., Deisseroth, K., Otte, S., & Stuber, G. D. (2015). Visualizing hypothalamic network dynamics for appetitive and consummatory behaviors. *Cell*, *160*(3), 516–527. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.12.026>
- Katz, R. J. (1982). Animal model of depression: Pharmacological sensitivity of a hedonic deficit. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *16*(6), 965–968. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(82\)90053-3](https://doi.org/10.1016/0091-3057(82)90053-3)
- Katz, R. J., Roth, K. A., & Carroll, B. J. (1981). Acute and chronic stress effects on open field activity in the rat: implications for a model of depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *5*(2), 247–251. [https://doi.org/10.1016/0149-7634\(81\)90005-1](https://doi.org/10.1016/0149-7634(81)90005-1)
- Kim, J. & Iremonger, K. (2019) Temporally Tuned Corticosteroid Feedback Regulation of the Stress Axis. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, *30* (11), 783-792 <https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.07.005>

- Kirkden, R. D., & Pajor, E. A. (2006). Using preference, motivation and aversion tests to ask scientific questions about animals' feelings. *Applied Animal Behaviour Science*, *100*(1), 29–47. <https://doi.org/10.1016/j.applanim.2006.04.009>
- Kloet, E. & Molendijk, M. (2016) Coping with the Forced Swim Stressor: Towards Understanding an adaptive Mechanism. *Hindawi Publishing Corporation, Neural Plasticity*, 2016, 1-13 <https://doi.org/10.1155/2016/6503162>
- Krimberg, J. S., Lumertz, F. S., Orso, R., Viola, T. W., & de Almeida, R. M. M. (2022). Impact of social isolation on the oxytocinergic system: A systematic review and meta-analysis of rodent data. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *134*, 104549. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104549>
- Kuehner, C. (2017) Why is depression more common among women than among men?, *The Lancet Psychiatry*, *4*(2), 146-158 [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30263-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30263-2)
- Kuehner, C. (2017). Why is depression more common among women than among men? *The Lancet Psychiatry*, *4*(2), 146–158. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30263-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30263-2)
- Kumar, S., & Yadav, R. (2021). The impact of shopping motivation on sustainable consumption: A study in the context of green apparel. *Journal of Cleaner Production*, *295*, 126239. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2021.126239>
- Lagorio, C. H., & Winger, G. (2014). Random-ratio schedules produce greater demand for i.v. drug administration than fixed-ratio schedules in rhesus monkeys. *Psychopharmacology*, *231*(15), 2981–2988. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3477-6>
- Lee, C.-W., Fang, Y.-P., Chu, M.-C., Chung, Y.-J., Chi, H., Tang, C.-W., So, E. C., Lin, H.-C., & Lin, H.-C. (2021). Differential mechanisms of synaptic plasticity for susceptibility and resilience to chronic social defeat stress in male mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *562*, 112–118. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.05.064>
- López-Tolsa, G. E., Niño, J. M., & Orduña, V. (2020). The essential value of the alternatives of the suboptimal choice procedure is different for pigeons and rats. *Behavioural Processes*, *181*, 104245. <https://doi.org/10.1016/j.beproc.2020.104245>
- Lu, J., Gong, X., Yao, X., Guang, Y., Yang, H., Ji, R., He, Y., Zhou, W., Wang, H., Wang, W., Bai, S., Guo, H., Guo, Z. V., & Xie, P. (2021). Prolonged chronic social defeat stress promotes less resilience and higher uniformity in depression-like behaviors in adult male mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *553*, 107–113. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.03.058>
- Marin, M. F. & Lupien, S. J. (2011) Stress and Glucocorticoid Effects on Learning and Memory, *The Handbook of Stress: Neuropsychological Effects on the Brain*, chapter 12, 248-265
- Markou, A., Salamone, J. D., Bussey, T. J., Mar, A. C., Brunner, D., Gilmour, G., & Balsam, P. (2013). Measuring reinforcement learning and motivation constructs in experimental animals: relevance to the negative symptoms of schizophrenia. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *37*(9 Pt B), 2149–2165. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.08.007>
- McCarthy, M. & Konkle, A. (2005) When is a sex difference not a sex difference?, *Frontiers in Neuroendocrinology*, *26* (2), 85-102 <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2005.06.001>
- McEwen, B. S., Bowles, N. P., Gray, J. D., Hill, M. N., Hunter, R. G., Karatsoreos, I. N., & Nasca, C. (2015). Mechanisms of stress in the brain. *Nature Neuroscience*, *18*(10), 1353–1363. <https://doi.org/10.1038/nn.4086>

- Meng, C., Feng, S., Hao, Z., Dong, C., & Liu, H. (2022). Antibiotics exposure attenuates chronic unpredictable mild stress-induced anxiety-like and depression-like behavior. *Psychoneuroendocrinology*, *136*, 105620. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105620>
- Meng, Q., Li, N., Han, X., Shao, F., & Wang, W. (2011). Effects of adolescent social isolation on the expression of brain-derived neurotrophic factors in the forebrain. *European Journal of Pharmacology*, *650*(1), 229–232. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.09.061>
- Migliaro, M., Valencia Flores, K. B., Orizaba Huerta, C., Sandoval Flores, N., Benítez Serratos, F., Galicia Castillo, O., Paz Trejo, D. B., Zarate González, P. & Sánchez Castillo, H. (2020) Efectos Conductuales por Exposición a Diferentes Duraciones de Estrés por Olor de Depredador, *Acta de investigación psicológica*, *10* (2), 17-23 <https://doi.org/10.22201/fpsi.20074719e.2020.2.343>
- Migliaro, Martin, Valencia Flores, Kenji Baruch, Orizaba Huerta, Cecilia, Sandoval Flores, Norma, Benítez Serratos, Febe, Galicia Castillo, Oscar, Paz Trejo, Diana Berenice, Zarate González, Pavel, & Sánchez Castillo, Hugo. (2020). Effects on Behavior by Different Exposure Durations of Predator Scent Stress. *Acta de investigación psicológica*, *10*(2), 17-26. Epub 05 de marzo de 2021. <https://doi.org/10.22201/fpsi.20074719e.2020.2.343>
- Moench, K. M., & Wellman, C. L. (2017). Differential dendritic remodeling in prelimbic cortex of male and female rats during recovery from chronic stress. *Neuroscience*, *357*, 145–159. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.05.049>
- Morales, I. (2022). Brain regulation of hunger and motivation: The case for integrating homeostatic and hedonic concepts and its implications for obesity and addiction. *Appetite*, *177*, 106146. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2022.106146>
- Mumtaz, F., Khan, M. I., Zubair, M., & Dehpour, A. R. (2018). Neurobiology and consequences of social isolation stress in animal model-A comprehensive review. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, *105*, 1205–1222. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.05.086>
- Navas, J. F. & Perales, J. C. (2014) Understanding and treating pathological gambling: Contributions from the Neuroscience of Learning, *Clínica y Salud*, volumen 25 (3), 157-166
- Ng, M., & Hazrati, L.-N. (2022). Evidence of sex differences in cellular senescence. *Neurobiology of Aging*, *120*, 88–104. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2022.08.014>
- Nikolin, S., Tan, Y. Y., Schwaab, A., Moffa, A., Loo, C. K., & Martin, D. (2021). An investigation of working memory deficits in depression using the n-back task: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, *284*, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.01.084>
- Nukitram, J., Cheaha, D., & Kumarnsit, E. (2021). Spectral power and theta-gamma coupling in the basolateral amygdala related with methamphetamine conditioned place preference in mice. *Neuroscience Letters*, *756*, 135939. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.135939>
- O'Neill, J., Patel, P. y Kamath, J. (2022) Chapter 5 - Depression and epigenetics: Epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and assessment, *Epigenetics of Stress and Stress Disorders, Translational Epigenetics*, *31*, 51-65 <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823039-8.00019-8>

- Oleson, E. B., & Roberts, D. C. S. (2008). Parsing the Addiction Phenomenon: Self-Administration Procedures Modeling Enhanced Motivation for Drug and Escalation of Drug Intake. *Drug Discovery Today. Disease Models*, 5(4), 217–226.
<https://doi.org/10.1016/j.ddmod.2009.04.001>
- Oliver, D. K., Intson, K., Sargin, D., Power, S. K., McNabb, J., Ramsey, A. J., & Lambe, E. K. (2020). Chronic social isolation exerts opposing sex-specific consequences on serotonin neuronal excitability and behaviour. *Neuropharmacology*, 168, 108015.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108015>
- Oswald, K. D., Murdaugh, D. L., King, V. L., & Boggiano, M. M. (2011). Motivation for palatable food despite consequences in an animal model of binge eating. *The International Journal of Eating Disorders*, 44(3), 203–211. <https://doi.org/10.1002/eat.20808>
- Park, C., Rosenblat, J. D., Brietzke, E., Pan, Z., Lee, Y., Cao, B., Zuckerman, H., Kalantarova, A., & McIntyre, R. S. (2019). Stress, epigenetics and depression: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 102, 139–152.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.04.010>
- Paterson, N. E., & Markou, A. (2003). Increased motivation for self-administered cocaine after escalated cocaine intake. *Neuroreport*, 14(17), 2229–2232. <https://doi.org/10.1097/00001756-200312020-00019>
- Paulus, M. P., & Yu, A. J. (2012). Emotion and decision-making: affect-driven belief systems in anxiety and depression. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(9), 476–483.
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.07.009>
- Peciña, S., & Berridge, K. C. (2005). Hedonic hot spot in nucleus accumbens shell: where do mu-opioids cause increased hedonic impact of sweetness? *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 25(50), 11777–11786.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2329-05.2005>
- Pereira, V. H., Campos, I., & Sousa, N. (2017). The role of autonomic nervous system in susceptibility and resilience to stress. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 14, 102–107.
<https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2017.01.003>
- Pisu, M. G., Garau, A., Boero, G., Biggio, F., Pibiri, V., Dore, R., Locci, V., Paci, E., Porcu, P., & Serra, M. (2016). Sex differences in the outcome of juvenile social isolation on HPA axis function in rats. *Neuroscience*, 320, 172–182.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.02.009>
- Ricker, J. M., Hatch, J. D., Powers, D. D., & Cromwell, H. C. (2016). Fractionating choice: A study on reward discrimination, preference, and relative valuation in the rat (*Rattus norvegicus*). *Journal of Comparative Psychology (Washington, D.C.: 1983)*, 130(2), 174–186.
<https://doi.org/10.1037/com0000034>
- Robles, C. F., & Johnson, A. W. (2017). Disruptions in effort-based decision-making and consummatory behavior following antagonism of the dopamine D2 receptor. *Behavioural Brain Research*, 320, 431–439. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.10.043>
- Rosemberg-García I. J., Torres-Carrillo P., Ruíz-García A., Paz-Trejo D. & Sánchez-Castillo H. (2013). Contextual memory in rats exposed to chronic stress. Program No.98.15/Jjj34. Neuroscience 2013 Abstracts. San Diego Ca: Society for Neuroscience, 2013.Online.

- Ross, A., McCann, K., Larkin, T., Song, Z., Grieb, Z., Huhman, K. & Albers, E. (2019) Sex-dependent effects of social isolation on the regulation of arginine-vasopressin (AVP) V1a, oxytocin (OT) and serotonin (5HT) 1a receptor binding and aggression. *Hormones and Behavior*, 116, 104578 <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2019.104578>
- Ruíz-García A., Torres-Carrillo P., Rosemberg-García I.J., Paz-Trejo D. & Sánchez-Castillo, H. (2013). Conditioning taste aversion after a chronic stress exposure in rats. Program No.582.10/LLL60. Neuroscience 2013 Abstracts. San Diego Ca: Society for Neuroscience, 2013. Online
- Rygula, R., Abumaria, N., Flügge, G., Fuchs, E., Rüter, E., & Havemann-Reinecke, U. (2005). Anhedonia and motivational deficits in rats: impact of chronic social stress. *Behavioural Brain Research*, 162(1), 127–134. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2005.03.009>
- Salk, R. H., Hyde, J. S., & Abramson, L. Y. (2017). Gender differences in depression in representative national samples: Meta-analyses of diagnoses and symptoms. *Psychological Bulletin*, 143(8), 783–822. <https://doi.org/10.1037/bul0000102>
- Sánchez-Castillo H., Torres-Carrillo P., Rojas-Lita, B., Mendoza-Rosales, C.E., Migliaro, M., Paz-Trejo D., Solís, V.M. & Hong, E. (2015). Long-term effects caused by the exposure to unpredictable chronic stress. Program No. 812.08/X41. Neuroscience 2015 Abstracts. Chicago, Illinois: Society for Neuroscience, 2015. Online.
- Sánchez-Lafuente, C. L., Romay-Tallon, R., Allen, J., Johnston, J. N., Kalynchuk, L. E., & Caruncho, H. J. (2022). Sex differences in basal reelin levels in the paraventricular hypothalamus and in response to chronic stress induced by repeated corticosterone in rats. *Hormones and Behavior*, 146, 105267. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2022.105267>
- Sengupta, T., Das, R., & Chattarji, S. (2016). Chronic but not acute immobilization stress stably enhances hippocampal CA1 metabotropic glutamate receptor dependent Long-Term Depression. *Neuroscience Letters*, 633, 101–105. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.09.031>
- Shallcross, J., Wu, L., Wilkinson, C., Knackstedt, L. & Schwendt, M. (2021) Increased mGlu5 mRNA expression in BLA glutamate neurons facilitates resilience to the long-term effects of a single predator scent stress exposure, *Brain structure and function*, 226, 2279-2293 <https://doi.org/10.1007/s00429-021-02326-4>
- Shettleworth, S. J. (2010) Cognition, Evolution, and Behavior, *Oxford University Press*, second edition, 3-23. ISBN 978-0-19—531984-2
- Shetty, R. A., & Sadananda, M. (2017). Immediate and delayed anxiety- and depression-like profiles in the adolescent Wistar-Kyoto rat model of endogenous depression following postweaning social isolation. *Behavioural Brain Research*, 320, 323–332. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.12.030>
- Smith, G. P. (2004). Accumbens Dopamine is a Physiological Correlate of the Rewarding and Motivating Effects of Food. In E. M. Stricker & S. C. Woods (Eds.), *Neurobiology of Food and Fluid Intake* (pp. 15–42). Springer US. https://doi.org/10.1007/0-306-48643-1_2
- Sprague, J., Wisner, K. L., & Bogen, D. L. (2020). Pharmacotherapy for depression and bipolar disorder during lactation: A framework to aid decision making. *Seminars in Perinatology*, 44(3), 151224. <https://doi.org/10.1016/j.semperi.2020.151224>

- Stevenson, J. R., McMahon, E. K., Boner, W., & Haussmann, M. F. (2019). Oxytocin administration prevents cellular aging caused by social isolation. *Psychoneuroendocrinology*, *103*, 52–60. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.01.006>
- Stricker, E. M., & Woods, S. C. (2004). Behavioral Neurobiology of Ingestive Behaviors. In E. M. Stricker & S. C. Woods (Eds.), *Neurobiology of Food and Fluid Intake* (pp. 5–12). Springer US. https://doi.org/10.1007/0-306-48643-1_1
- Strickland, J. A., Austen, J. M., Sprengel, R., & Sanderson, D. J. (2021). The GluA1 AMPAR subunit is necessary for hedonic responding but not hedonic value in female mice. *Physiology & Behavior*, *228*, 113206. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2020.113206>
- Sullivan, L., Shaffer, H., Hill, C., & Del Arco, A. (2019). Time-dependent changes in cognitive flexibility performance during intermittent social stress: Relevance for motivation and reward-seeking behavior. *Behavioural Brain Research*, *370*, 111972. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.111972>
- Tan, T., Wang, W., Liu, T., Zhong, P., Conrow-Graham, M., Tian, X. & Yan, Z. (2021) Neural circuits and activity dynamics underlying sex-specific effects of chronic social isolation stress, *Cell Reports*, *34* (12), 108874 <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.108874>
- Tapia, M. A., Lee, J. R., Weise, V. N., Tamasi, A. M., & Will, M. J. (2019). Sex differences in hedonic and homeostatic aspects of palatable food motivation. *Behavioural Brain Research*, *359*, 396–400. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.11.023>
- Torres-Carrillo, P., Vergel-Munguía, M., Paz-Trejo, D. B., Ochoa-de la Paz, L., Zamora-Arévalo, O. & Sánchez Castillo, H. (2017) Intra-specie differences in response to stress: Looking for translational view, *Acta de Investigación Psicológica*, Vol. 8 (1) 61-77. <https://doi.org/10.22201/fpsi.20074719e.2018.1.06>.
- Touzani, K., Bodnar, R. J., & Sclafani, A. (2010). Neuropharmacology of Learned Flavor Preferences. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, *97*(1), 55–62. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2010.06.001>
- Treadway, M. T., & Zald, D. H. (2013). Parsing Anhedonia: Translational Models of Reward-Processing Deficits in Psychopathology. *Current Directions in Psychological Science*, *22*(3), 244–249. <https://doi.org/10.1177/0963721412474460>
- Valencia-Flores, K. B. (2018) Evaluación de los efectos inducidos por diferentes tiempos de exposición al estrés (Tesis de licenciatura). Universidad Nacional Autónoma de México
- van Hest, A., van Haaren, F., & van de Poll, N. E. (1988). The behavior of male and female Wistar rats pressing a lever for food is not affected by sex differences in food motivation. *Behavioural Brain Research*, *27*(3), 215–221. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(88\)90118-0](https://doi.org/10.1016/0166-4328(88)90118-0)
- Ventura-Aquino, E., & Paredes, R. G. (2017). Animal Models in Sexual Medicine: The Need and Importance of Studying Sexual Motivation. *Sexual Medicine Reviews*, *5*(1), 5–19. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2016.07.003>
- Viau, V., Binham, B., Davis, J., Lee, P. & Wong, M. (2005) Gender and Puberty Interact on the Stress-Induced Activation of Parvocellular Neurosecretory Neurons and Corticotropin-Releasing Hormone Messenger Ribonucleic Acid Expression in the Rat, *Endocrinology*, *146* (1), 137–146 <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1210/en.2004-0846>
- Wang, Q., Timberlake, M. A., Prall, K., & Dwivedi, Y. (2017). The recent progress in animal models of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *77*, 99–109. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.04.008>

- Wang, S., Leri, F., & Rizvi, S. J. (2021). Anhedonia as a central factor in depression: Neural mechanisms revealed from preclinical to clinical evidence. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *110*, 110289. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110289>
- Ward, R. D., Simpson, E. H., Richards, V. L., Deo, G., Taylor, K., Glendinning, J. I., Kandel, E. R., & Balsam, P. D. (2012). Dissociation of hedonic reaction to reward and incentive motivation in an animal model of the negative symptoms of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *37*(7), 1699–1707. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.15>
- Weiser, M. J., & Handa, R. J. (2009). Estrogen impairs glucocorticoid dependent negative feedback on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis via estrogen receptor alpha within the hypothalamus. *Neuroscience*, *159*(2), 883–895. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.12.058>
- Willner, P. (2016). Reliability of the chronic mild stress model of depression: A user survey. *Neurobiology of Stress*, *6*, 68–77. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.08.001>
- Willner, P. (2017). The chronic mild stress (CMS) model of depression: History, evaluation and usage. *Neurobiology of Stress*, *6*, 78–93. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.08.002>
- Yang, T., Yue, G., Ge, Y., Zhang, Y., Xu, P., Wang, Y., Li, B., & Di, B. (2022). SCH 23390 inhibits the acquisition of nitrous oxide-induced conditioned place preference and the changes in ERK phosphorylation expression in nucleus accumbens of mice. *Neuroscience Letters*, *781*, 136674. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2022.136674>
- Yeomans, M. R., Morris, J., & Armitage, R. M. (2020). Hedonic contrast and the short-term stimulation of appetite. *Appetite*, *155*, 104849. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2020.104849>
- Yorgason, J. T., Calipari, E. S., Ferris, M. J., Karkhanis, A. N., Fordahl, S. C., Weiner, J. L., & Jones, S. R. (2016). Social isolation rearing increases dopamine uptake and psychostimulant potency in the striatum. *Neuropharmacology*, *101*, 471–479. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.10.025>
- Zbozinek, T. D., Wise, T., Perez, O. D., Qi, S., Fanselow, M. S., & Mobbs, D. (2021). Pavlovian occasion setting in human fear and appetitive conditioning: Effects of trait anxiety and trait depression. *Behaviour Research and Therapy*, *147*, 103986. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2021.103986>
- Zhang, W.-J., Wang, H.-H., Lv, Y.-D., Liu, C.-C., Sun, W.-Y., & Tian, L.-J. (2018). Downregulation of Egr-1 Expression Level via GluN2B Underlies the Antidepressant Effects of Ketamine in a Chronic Unpredictable Stress Animal Model of Depression. *Neuroscience*, *372*, 38–45. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.12.045>
- Zhang, Y., Zhang, L., Shi, B., Huang, F., Gao, Y., Miaoa, Z., Mac, K., Zhana, Z., Zoub, W. & Liu, M. (2022) Comparison of the chronic unpredictable mild stress and the maternal separation in mice postpartum depression modeling, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *632*, 24-31 <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.09.063>
- Zhou, L., Wang, T., Yu, Y., Li, M., Sun, X., Song, W., Wang, Y., Zhang, C., & Fu, F. (2022). The etiology of poststroke-depression: a hypothesis involving HPA axis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *151*, 113146. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113146>