



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE PSICOLOGÍA**



**EFFECTOS DE LA INHIBICIÓN DE LA COX-2 EN LAS ALTERACIONES
EN FLEXIBILIDAD CONDUCTUAL INDUCIDAS POR ESTRÉS**

T E S I S

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

PRESENTA:

VARGAS GÓMEZ MARIANA

DIRECTORA: MTRA. DIANA BERENICE PAZ TREJO

REVISOR: DR. HUGO SÁNCHEZ CASTILLO

SINODAL: DR. CESAR CASASOLA CASTRO

SINODAL: DRA. LAURA ELISA RAMOS LANGUREN

SINODAL: DRA. PILAR DURAN HERNANDEZ

APOYADO POR:

DGAPA PAPIIT IN306918, PAPIME 300918

Ciudad Universitaria, Cd. Mx., octubre 2020.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS ACADÉMICOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por permitirme formar parte de su plantilla de alumnos y darme la oportunidad de disfrutar de todos sus recursos para mi realización personal y la realización de este proyecto.

A los proyectos DGAPA PAPIIT IN306918 y PAPIIME 300918 por el apoyo económico brindado para la realización de esta investigación.

Al Dr. Hugo Sánchez Castillo por su guía y enseñanza para hacer investigación, gracias por su apoyo en la realización de esta tesis.

A la Mtra. Diana Paz Trejo por todo el tiempo y esfuerzo dedicado para el desarrollo y conclusión de este proyecto.

Agradezco el apoyo, comentarios y correcciones de mis sinodales, la Dra Pilar Duran, la Dra. Laura Ramos y el Dr. César Casasola, que me permitieron mejorar mi trabajo.

AGRADECIMIENTOS PERSONALES

Esta tesis es el fruto de un largo proyecto de investigación que implicó grandes esfuerzos, tiempo y recursos económicos. Es el resultado de todo un proceso en el que nunca estuve sola, es un triunfo conjunto que comparto y celebro con todas las personas que estuvieron conmigo apoyándome de diferentes maneras a lo largo de todo el camino. Nada de esto hubiera sido posible sin su ayuda.

En primer lugar, quiero agradecer a mis padres, Rosa María y Ángel, por ser un pilar fundamental en mi desarrollo y educación, gracias por su apoyo incondicional en todas las decisiones que he tomado, las cuales me han llevado hasta donde estoy ahora. Gracias, porque con su amor, seguridad y cuidados construyeron las bases para convertirme en la persona que soy. Los amo con todo mi ser.

Agradezco también al Dr. Hugo y a la Mtra. Diana por ser mis guías, mis tutores y mis maestros. Gracias por creer en mí y en mi potencial, por proporcionarme todas las herramientas necesarias para concluir este proyecto. Por ser mis papás académicos, por asumir como suyos mis errores. Gracias por compartirme su amor por la ciencia, por construir un espacio de educación e investigación como el Laboratorio, que permite el desarrollo de habilidades metodológicas, científicas y de pensamiento crítico. Los conocimientos aprendidos ahí, van más allá de la teoría y las técnicas, se convierten en habilidades para la vida, de trabajo en equipo y cooperación, aplicables a cualquier proyecto y en cualquier destino. Mucho de lo que sé el día de hoy se lo debo a mis aprendizajes aquí con ustedes.

Con mucho cariño, quiero agradecer a mis amigos del Laboratorio, porque juntos construimos un lugar seguro para ayudarnos a salir adelante académica y personalmente, en el espacio en el que pasábamos la mayor parte de nuestros días. Gracias a todos por su ayuda física y emocional en los experimentos. Gracias Pau por transmitirme tus conocimientos y tus enseñanzas que me permitieron aplicarlos a mi proyecto, gracias por toda tu ayuda que fue mucha, por todas las veces que nos quedamos hasta tarde haciendo protocolos experimentales, gracias por tu linda amistad. Gracias a Martín por las horas de escucha, por el interés en fomentar mi crecimiento, tus preguntas me ayudaron a organizar mis ideas; en una plática contigo en las islas nació este proyecto. Gracias a Noé por la enorme ayuda con los experimentos de ASST, sin tu ayuda no lo hubiera logrado, gracias por tu interés, por siempre estar dispuesto a colaborar, porque en las pláticas durante los experimentos de este proyecto nació nuestra amistad. Gracias Mariana, porque recorrimos un camino muy similar y siempre estuvimos para ayudarnos mutuamente, gracias por todas las pláticas, el apoyo en todo este largo proceso y por nuestra amistad. Gracias a Kenji porque tu espíritu abierto y amigable hizo posible la unión del grupo, gracias por todas las reuniones, por todas las pláticas y por todo tu apoyo a nivel personal y académico que siempre me ofreciste con mucho cariño. Gracias a Bryan por

inspirarme a aprender nuevas cosas, hablar contigo siempre es un chapuzón de motivación. Gracias Fabian por compartirnos con tanto entusiasmo y dedicación tus conocimientos, gracias por enseñarnos y por siempre impulsarnos a ir por más. Gracias Yahel por siempre estar dispuesto a ayudar, porque todos sentimos que podemos confiar en ti. Gracias Alex, por los abrazos cuando más hacen falta, por las pláticas y la amistad. Gracias Paulette, por hacer más amenas las horas con tus pláticas, gracias por la amistad compartida. Gracias Norma, por compartirme tus conocimientos en el área clínica.

Gracias Rox, Hatz, Lulú, Zaira y Xóchitl, por ser personas increíbles, por darme el privilegio de decirme su amiga. Gracias porque cada una me vio en momentos del día a día haciendo posible este proyecto de tesis; desvelada, cansada, estresada, feliz, emocionada. Gracias por apoyarme siempre y hacer la vida más bonita.

Gracias a mi familia extensa, especialmente a mi tía Ady, tía Luz, a mi tío Gera y a Anita, por su amor, preocupación y apoyo hacia mí, con el cual pude presentar avances de este proyecto a nivel internacional. Un agradecimiento especial a Martitha, por tu apoyo y cariño en los momentos más tensos.

Sobre todo, gracias a Edgar por creer en mí, por ser mi espacio seguro, por la relación tan mágica y sólida que hemos creado, contigo la vida se pinta de nuevos colores. Gracias por crear conmigo el mejor equipo, por tu apoyo en los momentos más difíciles y por compartir conmigo las alegrías que se vuelven más bellas a tu lado. Juntos nos hemos ayudado a cumplir nuestros sueños y entrelazarlos. Te amo.

Gracias a todos porque este éxito no habría sido posible sin ustedes.

“Un científico en su laboratorio, no es un simple técnico.
También es un niño frente a los fenómenos naturales que lo impresionan
como si fueran cuentos de hadas”

M. Curie

“Si a la larga no consigues explicar a la gente
lo que has estado haciendo, el esfuerzo habrá sido inútil”

E. Shrodinger

Índice

| | |
|---|-----------|
| ÍNDICE | 6 |
| CAPÍTULO 1 | 10 |
| ESTRÉS | 10 |
| 1.1. Estrés y salud | 10 |
| 1.2. Historia del estudio del estrés | 13 |
| 1.2.1. El estudio del estrés en la psicología..... | 15 |
| 1.3. Definición..... | 17 |
| 1.4. La respuesta de estrés..... | 19 |
| 1.4.1. Soporte fisiológico de la respuesta de estrés..... | 24 |
| 1.4.1. Efectos cognitivos de la respuesta de estrés | 28 |
| 1.4.3. Desactivación de la respuesta de estrés..... | 29 |
| 1.4.4. Desregulación de la respuesta de estrés | 30 |
| 1.4.5. Rol de la Corteza Prefrontal en la regulación del Estrés..... | 33 |
| 1.4.6 Efectos del estrés mediados por sistema inmunológico | 34 |
| 1.5. Enfermedades relacionadas al estrés y fármacos antiinflamatorios..... | 37 |
| 1.5.1. Fármaco Celecoxib | 37 |
| 1.6. Modelos murinos de estrés | 39 |
| 1.6.1. Modelo de Estrés Crónico Impredecible (CUSB)..... | 40 |
| CAPÍTULO 2 | 46 |
| FLEXIBILIDAD COGNITIVA..... | 46 |
| 2.1. Definición e importancia de la flexibilidad cognitiva..... | 46 |
| 2.2. Funciones Ejecutivas relacionadas con la flexibilidad cognitiva | 48 |
| 2.3. Neurobiología de la flexibilidad cognitiva | 49 |
| 2.4. Flexibilidad cognitiva y trastornos..... | 52 |
| 2.5. Evaluación de la flexibilidad cognitiva | 54 |
| 2.5.1. Tareas de cambio de conjunto o <i>set shifting</i>..... | 55 |
| 2.5.2. Prueba de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (WCST)..... | 55 |
| 2.5.3. <i>Attentional Set Shifting Task (ASST)</i>..... | 58 |
| 2.6. Efectos del estrés en la flexibilidad cognitiva | 64 |
| 2.6.1. Impacto del estrés en la Corteza Prefrontal (CPF) | 64 |
| CAPÍTULO 3 | 67 |
| 3.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 67 |
| 3.2. JUSTIFICACIÓN..... | 68 |
| 3.3. PREGUNTAS | 69 |
| 3.4. OBJETIVOS | 70 |

| | |
|--|-----|
| 3.5. HIPÓTESIS | 71 |
| CAPÍTULO 4 | 72 |
| MÉTODO | 72 |
| 4.1. Sujetos | 72 |
| 4.2. Consideraciones éticas | 72 |
| 4.3. Instrumentos y Materiales | 73 |
| 4.4. Diseño y grupos experimentales | 76 |
| 4.4.1. Batería de Estrés Crónico Impredecible | 77 |
| 4.2. Administración del Fármaco | 77 |
| 4.5. Batería de Evaluación Conductual | 78 |
| 4.5.1. Attentional Set-Shifting Task (ASST) | 78 |
| 4.5.2. Campo Abierto | 80 |
| 4.5.3. Preferencia de Sacarina | 81 |
| 4.6. Análisis Estadístico | 81 |
| CAPÍTULO 5 | 83 |
| RESULTADOS | 83 |
| 5.1. Prueba de <i>Attentional Set-Shifting Task</i> | 83 |
| 5.1.2. Diferencias intragrupo en las siete fases de la prueba. | 84 |
| 5.1.3. Diferencias en aprendizaje en primeras Fases de la prueba de ASST. 84 | |
| 5.1.4. Aprendizaje en la Fases de Aprendizaje Invertido (R1, R2 y R3) | 86 |
| 5.1.5. Diferencias entre el aprendizaje en la Fase de cambio Intradimensional (ID) y la Fase de cambio Extradimensional (ED). | 89 |
| 5.1.6. Índice de flexibilidad cognitiva. | 92 |
| 5.2. Prueba de Campo Abierto. | 93 |
| 5.2.1. Número de cruces. | 94 |
| 5.2.2. Inmovilidad | 96 |
| 5.2.3. Acicalamiento | 96 |
| 5.2.4. Bolos fecales | 97 |
| 5.3. Preferencia de Sacarina | 99 |
| 5.3.1. Índice de preferencia de sacarina. | 99 |
| 5.3.2. Consumo de líquidos | 100 |
| CAPÍTULO 6 | 102 |
| DISCUSIÓN | 102 |
| CAPÍTULO 7 | 116 |
| CONCLUSIONES | 116 |
| REFERENCIAS | 117 |

RESUMEN

El estrés se define como una respuesta integral que se desarrolla ante la percepción de una amenaza, donde el individuo se concibe a sí mismo con escaso o nulo control sobre la situación e interpreta la amenaza como impredecible. La respuesta de estrés permite a los organismos adaptarse con éxito a cambios y demandas de su entorno, no obstante, una respuesta exacerbada y crónica al estrés promueve desregulaciones fisiológicas a nivel del sistema nervioso central.

Como consecuencia de una prolongada exposición al estrés existe una sobreactivación de citocinas proinflamatorias. Estos efectos adversos impactan en la corteza prefrontal (CPF), lo cual se observa a nivel conductual en la alteración de funciones como la flexibilidad conductual.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar los efectos de un fármaco antiinflamatorio, Celecoxib, como posible mecanismo preventivo a los efectos adversos del estrés crónico. Lo anterior, en conductas relacionadas con flexibilidad cognitiva, conductas anhedónicas y conductas tipo ansiedad.

Se utilizó una batería de estrés crónico impredecible (CUSB) con una duración de diez días en ratas macho de la cepa Wistar (n=40). La administración de Celecoxib (0.4 mg/kg, i.p. x 10 días) se administró durante los días de estrés y las pruebas conductuales se realizaron terminando este periodo. Se utilizó la prueba de *Attentional Set-Shifting Task* (ASST) para evaluar la ejecución en tareas relacionadas con flexibilidad conductual, la Prueba de Campo Abierto (CA) con el fin de evaluar conductas motoras y relacionadas con conductas tipo ansiedad, por último, se utilizó la Prueba de Preferencia de Sacarina (PdS) para evaluar conductas relacionadas con anhedonia.

Se observó que el estrés tiene efectos adversos a nivel conductual en las tres pruebas en comparación con los grupos no expuestos a estrés. Los resultados de la

prueba de ASST para evaluar flexibilidad cognitiva revelaron que la exposición al protocolo de CUSB disminuyó el aprendizaje de nuevas reglas de respuesta en las fases de aprendizaje invertido 1 (R1) y en el Cambio Extradimensional (ED). Los animales expuestos a estrés con tratamiento de Celecoxib, tuvieron niveles más altos de flexibilidad cognitiva en comparación con los animales expuestos a estrés.

Por otro lado, el estrés aumentó el número de conductas tipo ansiedad en la prueba de Campo Abierto y la administración del fármaco previno estas conductas, con una ejecución parecida a los grupos sin exposición a estrés.

Asimismo, la batería de estrés redujo el índice de Preferencia de Sacarina en la prueba de PdS. Los sujetos expuestos a estrés sin el fármaco tuvieron un menor índice de preferencia en comparación con los sujetos control. El tratamiento farmacológico logró aumentar el índice de preferencia de sacarina en sujetos expuestos a estrés. Sin embargo, el fármaco tuvo un efecto en el consumo total de líquidos de los sujetos, lo que podría influir en los efectos observados en esta prueba en particular.

En conclusión, la batería de estrés crónico CUSB produjo una serie de cambios conductuales y fisiológicos que se relacionan con un fenotipo inflamatorio que, a su vez, puede ser prevenido con un fármaco antiinflamatorio no esteroideo inhibidor de la acción de la ciclooxigenasa 2 (COX-2). De esta manera, la presente investigación aporta evidencia sobre el papel de la inflamación inducida por el estrés crónico en la cognición y la conducta, así como elementos que promueven el desarrollo de nuevos tratamientos farmacológicos que disminuyan los efectos del estrés crónico mediados por inflamación.

CAPÍTULO 1

Estrés

1.1. Estrés y salud

El estrés, un componente tan esencial como inevitable en la vida (Magalhães et al., 2018), permite que los organismos enfrenten diversos desafíos para sobrevivir y adaptarse a un ambiente cambiante (Ionescu, 2012; Troisi y Mcguire, 2002), donde hay situaciones en las que tanto el individuo, como su territorio, su descendencia o la especie entera se ven amenazadas (Sánchez Castillo et al., 2014).

Los patrones de cambio, frente a los desafíos y demandas ambientales, pueden catalogarse como adaptativos o maladaptativos de acuerdo con las consecuencias que generen en el ambiente o en el mismo sujeto (Fleshner et al., 2011; Troisi y Mcguire, 2002). Los cambios adaptativos son aquellos que le permiten al organismo sobrevivir sin desarrollar déficits funcionales a corto o largo plazo (Miller y Auchus, 2011), mientras que los cambios maladaptativos son adaptaciones más perjudiciales que beneficiosas (Magalhães et al., 2018).

Particularmente, tanto el estrés como los cambios maladaptativos que éste genera, se caracterizan como factores de riesgo sumamente importantes para distintas enfermedades neuropsiquiátricas, dentro de las cuales están los trastornos del estado de ánimo como depresión y ansiedad (Magalhães et al., 2018; Musazzi y Marrocco, 2016). Las estadísticas de salud y calidad de vida, que realiza la Organización Mundial de la Salud, indican que estos dos trastornos son las principales causas de discapacidad y morbilidad en el mundo, ya que afectan a cerca de 35 millones de personas anualmente y se ubican dentro de los problemas sanitarios más importantes a nivel mundial (Ghebreyesus, 2017; OMS, 2015).

Por lo anterior, el estrés está catalogado como la epidemia de salud del siglo XXI según la OMS (Fink, 2016) y es un tema de interés cada vez mayor en la

comunidad científica, dado que sus efectos inciden en la salud física y mental de las personas (Martínez-Díaz y Díaz-Gómez, 2007).

Específicamente, los factores psicosociales, producto de las exigencias de la sociedad actual especialmente en los ámbitos laborales, están intrínsecamente relacionados con el estrés. La Organización Internacional del Trabajo (OIT) ha descrito que actualmente las personas son más propensas a sufrir de estrés psicosocial excesivo, el cual contribuye al aumento de la morbilidad en la depresión (Caspi et al., 2003), aumento entre el 21 y 32% de las enfermedades cardiovasculares, y al padecimiento de hipertensión en edad laboral (OIT, 2015). Por estas razones es que el estrés se ha reportado como uno de los principales desafíos para la seguridad y la salud de las personas laboralmente activas (Moreno-Jiménez, 2011).

Musazzi y Marrocco (2016), observaron un incremento del 30% en el estrés laboral cotidiano al que se enfrentan las personas, producto de la percepción del poco o nulo control sobre la situación y de la alta demanda de productividad laboral y económica (Fink, 2017), lo que provoca graves consecuencias en su calidad de vida (Martínez Díaz y Díaz Gómez, 2007). Combatir los efectos nocivos del estrés cuesta un promedio de 300 millones de dólares al año solamente para los Estados Unidos de América (Musazzi y Marrocco, 2016). Mientras que en América Latina, la OIT ha advertido un deterioro cada vez mayor en la situación laboral debido al aumento del estrés en este sector (OIT, 2015).

En otros ámbitos de la sociedad, se ha encontrado que el estrés en edades tempranas, producido por situaciones como maltrato o abuso infantil, ocasiona una disfunción del eje Hipotálamo-Pituitario-Adrenal (eje HPA) (Gururajan et al., 2019), sistema relacionado con la respuesta de estrés, así como con alteraciones a nivel del sistema inmunológico (Lucassen et al., 2014), los cuales serán analizados más adelante.

Las alteraciones mencionadas incrementan el riesgo de desarrollar depresión mayor (Antoniuk et al., 2019), problemas de atención (Caspi et al., 2003), deterioro en la memoria (Lucassen et al., 2014), adicciones (Cerqueira et al., 2008) y obesidad en edades adultas (Carvalho et al., 2018). Aunque las diversas variables ambientales, psicosociales y los mecanismos epigenéticos juegan un papel importante en el desarrollo de los trastornos relacionados con el estrés (Magalhães et al., 2018), la vulnerabilidad, así como las estrategias de cada individuo para hacer frente a la adversidad (Fleshner et al., 2011), están asociadas con una mayor probabilidad de adaptación a las situaciones estresantes (Ménard et al., 2017).

Las adaptaciones al estrés implican el desarrollo de habilidades conductuales, cognitivas y emocionales (Ménard et al., 2017), las cuales modulan y disminuyen la activación de distintos ejes de retroalimentación al estrés (Mul, 2018). Estas adaptaciones hacen la diferencia entre padecer o no algún trastorno relacionado con el estrés, como los trastornos del ánimo de ansiedad o depresión (Gururajan et al., 2019), por lo que se vuelve primordial promover la salud mediante cambios en el estilo de vida como la alimentación, el ejercicio, las habilidades de afrontamiento al estrés y la reducción de los factores de riesgo psicosociales y ambientales.

Actualmente, el enfoque en la investigación además de evaluar los factores extrínsecos y sociales de las enfermedades inducidas por estrés, investiga las causas moleculares y celulares subyacentes de éstas (Liu et al., 2020; Magalhães et al., 2018). Resulta importante estudiar los procesos y las desregulaciones provocadas por el estrés (Dudek et al., 2019), así como entender el fenómeno en sus diferentes niveles de análisis con el fin de aminorar los efectos adversos en la salud mental que vive la sociedad actual y lograr desarrollar nuevos tratamientos para los trastornos relacionados con el estrés.

1.2. Historia del estudio del estrés

El desarrollo del concepto de estrés tiene sus bases en el estudio de la capacidad de los organismos para coordinar respuestas fisiológicas ante un ambiente cambiante. Claude Bernard fue un biólogo y fisiólogo francés que a mediados del siglo XIX reconoció, por medio de estudios celulares y tisulares, que para sostener la vida es necesario mantener un medio interno relativamente constante (citado en Fink, 2017). Para ello, Bernard propuso que los seres vivos tenían capacidad para mantener las condiciones físicas y químicas necesarias con respecto al medio en el que se desarrollaban (Bernard, 1866 en Koolhaas et al., 2011). Pero fue hasta que Walter Bradford Cannon, fisiólogo americano, complementó las ideas de Bernard y propuso el concepto de *homeostasis* en su libro *Wisdom of the body* (1932). En esta publicación, Cannon caracterizó los procesos fisiológicos que se coordinaban para mantener al organismo en un estado estable: “un cuerpo en paz consigo mismo” (Cannon, 1932: 689).

Tres años después, Cannon publicó su ensayo titulado “*Stresses and strains of homeostasis*” (1935) (Estrés y tensiones de la homeostasis), en el cual utilizó conceptos de ingeniería y de tensión para explicar el estrés en un contexto fisiológico siendo criticado posteriormente, crítica que se abordará más adelante en la investigación. Sin embargo, se rescata la proposición sobre concebir al estrés como estímulos físicos y emocionales, los cuales abarcaban temperaturas extremas, falta de oxígeno, hipoglucemia, pérdida de sangre y amenazas psicológicas (Cannon, 1935). Cannon también formuló el concepto de *fight-or-flight*, actualmente conocido como respuesta aguda al estrés o de *lucha-o-huida* (Fink, 2009), la cual propone que los animales reaccionan a las amenazas físicas y emocionales con una activación general del sistema nervioso simpático preparando al organismo para luchar o huir (McEwen, 2009).

La conceptualización de las amenazas con las que se activa la respuesta de estrés propuesta por Cannon es un buen ejemplo de cómo se utilizaba, hasta ese momento, el término “estrés” dentro de un contexto amplio y general, sin embargo, fue hasta el desarrollo de los estudios del fisiólogo y médico Hans Selye, conocido como el padre del estrés (Fink, 2017), que la conceptualización en el tema fue haciéndose más específica. A partir de la investigación médica, Selye marcó la diferencia entre los síntomas causados por el estrés y los fisiológicos, estos últimos específicos en la enfermedad de sus pacientes. Complementó los estudios en su laboratorio con investigación básica, utilizando animales expuestos a estímulos nocivos, con los cuales caracterizó una reacción de alarma general de tres fases producida por la exposición continua a estresores (Selye, 1936). Posteriormente plasmó estas ideas en el artículo “*A Syndrome Produced by Diverse Nocuous Agents*” (Selye, 1936), donde propuso el Síndrome General de Adaptación:

- 1. Fase de alarma:** Similar a la respuesta de *lucha-o-huida* propuesta anteriormente por Cannon, Selye menciona que en esta primera fase los animales presentaban una disminución de los tejidos linfáticos, lipólisis y hemorragia gastrointestinal en las primeras 48 horas.
- 2. Etapa de resistencia:** Se desarrolla cuando el organismo mantiene las condiciones necesarias para poder adaptarse a la amenaza presentada. Selye (1936) observó hipertrofia en la tiroides y en la corteza suprarrenal después de las 48 horas de exposición a estímulos nocivos.
- 3. Etapa de agotamiento:** En esta última fase la exposición prolongada a las amenazas implicaba, para Selye, que el organismo fuera incapaz de mantener una resistencia, llegaba a su límite y el proceso se desregulaba. Podía ocurrir un regreso a la línea base si el estrés cesaba.

El llamado padre del estrés también identificó el papel de los esteroides suprarrenales (Selye, 1941) y propuso a los “glucocorticoides” y “mineralocorticoides”

como los principales corticosteroides que protegen al organismo como parte de la respuesta de estrés. Así mismo, estudió sus efectos agudos antiinflamatorios y vasoconstrictores, con lo cual descubrió la anestesia basada en esteroides. El investigador también propuso la existencia de una *respuesta universal de estrés* (Selye, 1936), compartida entre especies, en la que produciría una respuesta inespecífica y general ante cualquier demanda ambiental o estímulo nocivo como falta de oxígeno, de agua o de nutrientes, así como la exposición a calor o frío extremos, toxinas u otros organismos (Fink, 2017).

Tiempo después, Selye (1955), refutó el término *homeostasis* utilizado por Cannon, ya que el organismo no llegaba al estado fisiológico anterior, sino que lograba uno nuevo, el cual era más estable: la *heterostasis*. Después de que el organismo lograra adaptarse ante las amenazas y estímulos nocivos, se produce el mecanismo fisiológico propuesto como *heterostasis*, sin embargo, si esta *respuesta universal de estrés* se extendía en el tiempo, resultaba en un déficit de *heterostasis* o lo que él llamaba enfermedades de adaptación (Köhler et al., 2015).

Actualmente, se descarta tanto la hipótesis del Síndrome General de Adaptación como *la respuesta universal de estrés* (Goldstein y Kopin, 2007; Mul, 2018). No obstante, los estudios de este médico y fisiólogo pusieron en la mira al estrés y sus efectos en el organismo (Fink, 2017), en los años ochenta se cambió el término de *heterostasis* formulado por (Selye, 1973), al de *alostasis* propuesto por Peter Sterling y Joseph Eyer (Mul, 2018), quienes con este concepto proponen la estabilidad a través del cambio fisiológico para enfrentar el estrés (McEwen, 2009).

1.2.1. El estudio del estrés en la psicología

Como se puede observar, hasta este momento de la historia, el estudio del estrés se había evaluado mediante enfoques fisiológicos y médicos, sin embargo, en la Segunda Guerra Mundial el estudio de este factor entra en la psicología, al

comenzar a estudiar las respuestas de los soldados ante una amenaza, así como las diferencias individuales entre respuestas a un mismo evento amenazante.

Sobre este tema Grinker y Spiegel (1945), publicaron el libro *Men under stress*, trabajo que dio pie para comenzar a evaluar aspectos socioculturales y ambientales como parte de las diferencias individuales en respuesta al estrés. Posteriormente, Lambert y Lazarus (1970), en su libro *Psychological stress and the coping process*, proporcionaron las bases para una teoría que enfatiza la importancia de los procesos cognitivos en el estudio del estrés y definieron al estrés como “una interacción particular entre un organismo y el entorno, donde el organismo evalúa su entorno como amenazante y [el estrés] pone en peligro su bienestar” (Lambert y Lazarus, 1970: 435).

En ese momento histórico-cultural, el estrés dejó de considerarse como una simple respuesta fisiológica ante un estímulo y comenzó a reconocerse la importancia de los factores psicológicos como desencadenantes de la respuesta de estrés, como parte de un proceso en el que el individuo hace una evaluación cognitiva y emocional sobre el ambiente o sobre el estímulo aversivo (Goldstein y Kopin, 2007).

Esta perspectiva cognitiva y emocional del estrés permite observar distintas respuestas que varían de organismo a organismo frente a un mismo estímulo, donde la variabilidad en las respuestas depende de la evaluación e interpretación de la situación y de los mecanismos de afrontamiento utilizados por el individuo (Labouvie-Vief et al., 2010), marcando una distinción de la precedente *respuesta universal de estrés* planteada por Selye.

Por otro lado, surgieron diversos avances neuroendocrinos que dieron luz a los sustratos fisiológicos del mecanismo de la respuesta de estrés (Fink, 2017): el sistema nervioso autónomo (SNA) y el eje HPA. El SNA fue descrito por John Newport Langley (1898), como la base fisiológica de la respuesta al estrés, dado que interviene en la distribución de los recursos, aumento de la respuesta cardíaca y respiratoria, y

disminución de la actividad gastrointestinal y comportamientos sexuales (B. S. McEwen, 2009). Simultáneamente, el eje HPA, y su consecuente acción mediante neurotransmisores como la adrenalina y la acetilcolina, se propuso como la base fisiológica fundamental de la respuesta endocrina al estrés (Fink, 2017) y del metabolismo energético (Miller, 2018).

Estos resultados se mantuvieron como la norma de estudio, hasta que en 1973, una serie de experimentos realizados por Mason y sus colaboradores (1973), aportaron evidencia respecto a que las respuestas endocrinas no estaban restringidas al eje HPA, sino que se extienden a más sistemas neuroendocrinos como las catecolaminas (Fink, 2017).

En 1980, Carroll encontró una desinhibición en el eje HPA en pacientes con depresión, y seis años más tarde, Philip Gold y George Chrousos (1986), mostraron que la hipersecreción de cortisol, así como sus precursores, promovían estados depresivos. A partir de estos dos últimos descubrimientos, la relación entre los estados fisiológicos y los estados emocionales se ha hecho cada vez más fuerte, y se ha destacado la importancia de diferentes sistemas como el eje HPA, en diversas condiciones neuropsiquiátricas.

1.3. Definición

La conceptualización del estrés ha ido cambiando conforme al enfoque teórico dominante y al crecimiento de la investigación sobre el tema. Anteriormente no existía una clara distinción entre el estrés como estímulo amenazante y el estrés como respuesta del organismo fisiológica, conductual y emocional, sin embargo, actualmente se hace la separación entre estos dos componentes. El *estresor*, palabra traducida del inglés *stressor* (Fink, 2017), se define como un estímulo o una condición ambiental en la cual la respuesta que se demanda excede la capacidad adaptativa del organismo (Koolhaas et al., 2011). Por otro lado, la definición de *estrés* varía de autor

en autor, una de las más utilizadas según Tonhajzerova y Mestanik (2017), es donde se define como “una respuesta ante una amenaza”. No obstante, esta definición deja de lado el componente de la evaluación cognitiva que hace el sujeto de su entorno.

En el presente trabajo se define al estrés desde una propuesta integrativa que contempla los diferentes niveles de análisis biopsicosocial que interactúan en la respuesta de estrés, basándonos en esto podemos decir que es una respuesta integral que se desarrolla ante la percepción de una amenaza, donde el individuo se concibe a sí mismo con escaso o nulo control sobre la situación e interpreta la amenaza como impredecible.

La impredecibilidad y el control sobre la situación de los eventos estresantes son dos factores importantes que determinan la magnitud e intensidad de la respuesta y de la experiencia ante los estresores (Lucassen et al., 2014). Entre menos control y menos predictibilidad de la situación, mayor impacto en términos de intensidad y duración de la respuesta de estrés.

De acuerdo con esta definición, el estrés implica la percepción de factores amenazantes externos e internos (Koolhaas et al., 2010):

- a) **Factores externos:** estímulos o condiciones ambientales.
- b) **Factores internos:** referentes al organismo.
 - i) **De *input*:** procesamiento perceptual y atencional.
 - ii) **De *output*:** respuesta coordinada fisiológica, emocional, cognitiva y conductual del organismo.

El factor determinante para considerar a un estímulo o a un ambiente como estresor, recae en la evaluación cognitiva y perceptual que lleva a cabo el sujeto dentro de los aspectos de predictibilidad y controlabilidad (Koolhaas et al., 2011), el cómo se percibe el organismo ante la exposición a estrés es un factor fundamental en la persistencia de sus consecuencias (Lucassen et al., 2014). Por ello, se vuelve fundamental tomar en cuenta la evaluación cognitiva y perceptual en interacción con

los procesos fisiológicos y comportamentales dentro de la respuesta y definición del estrés.

1.4. La respuesta de estrés

Charles Darwin, en su libro *Expresión de las emociones en el hombre y los animales* (1873), escribió sobre la importancia evolutiva de las emociones, como aquellas reacciones fisiológicas que promueven el cambio y fortalecen el comportamiento que coadyuva a su pervivencia. Aunque Darwin nunca habló específicamente del estrés, la importancia evolutiva de las emociones tiene similitud y relación con la importancia evolutiva de la respuesta de estrés.

Darwin escribió sobre las emociones que “producen un ensamble de procesos que involucran cambios fisiológicos, emocionales y cognitivos que desencadenan comportamientos que promueven la supervivencia del individuo” (Darwin, 1872 citado en Weisfeld y Goetz, 2013). A estos cambios fisiológicos, emocionales, cognitivos y conductuales desencadenados, cuando existen estímulos amenazantes para el organismo que promueven la supervivencia, se les denomina respuesta de estrés.

En los mamíferos, se ha observado que dichos comportamientos adaptativos son el resultado de procesos cognitivos de toma de decisiones que tienen como objetivo predecir posibles resultados (De Berker et al., 2016), lo que sugiere de nuevo que la respuesta de estrés posee una función adaptativa. El tipo y la intensidad de esta respuesta puede variar dependiendo de la intensidad del estresor, la percepción de la amenaza, la capacidad de predecir próximos eventos y de la capacidad de ejercer control sobre la situación (E. Ron De Kloet et al., 2005). Weisfeld y Goetz (2013), proponen una serie de fases necesarias para desencadenar la respuesta de estrés las cuales se resumen en la Figura 1:

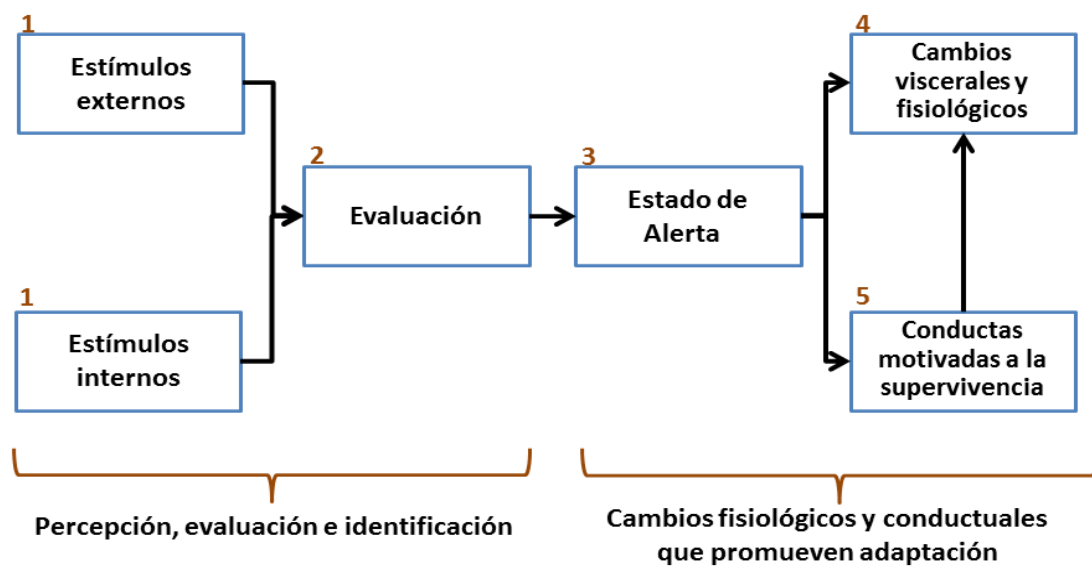
Fase de input: 1) estímulos internos y externos, 2) evaluación y 3) estado de alerta.

Fase de output: 4) cambios fisiológicos y 5) cambios conductuales.

Las primeras fases de la respuesta de estrés (1 y 2) se refieren a la percepción, evaluación e identificación mediante procesos fisiológicos y emocionales de los estímulos internos y externos, como desencadenantes de una respuesta en el organismo. Posteriormente, los estímulos percibidos como amenazantes a la integridad del organismo desencadenan un estado de alerta del sistema (fase 3) que promueve cambios fisiológicos que suscitan ciertas conductas (fases 4 y 5) y favorecen la adaptación y supervivencia ante un ambiente cambiante.

Figura 1.

Diagrama de las fases necesarias para desencadenar la respuesta de estrés



Nota. Las fases necesarias para desencadenar la respuesta de estrés se dividen en 5. Las primeras dos fases se relacionan con el *input* necesario para la percepción, evaluación e identificación de la amenaza, mientras que las fases 3 al 5 establecen el *output* de cambios fisiológicos y conductuales. Adaptado de Weisfeld y Goetz, 2013.

1. **Estímulos externos e internos:** Capacidad para responder a entradas sensoriales y que es importante para protegerse de estímulos perjudiciales (Koolhaas et al., 2010). En este sentido, la respuesta de estrés no ocurre de manera aleatoria, sino que es una respuesta adaptativa ante cambios internos o externos, que son percibidos como amenazantes y que demandan del organismo una respuesta conductual.

La información sobre los estímulos externos es procesada por medio de áreas cerebrales corticales sensoriales primarias, secundarias y áreas parietales de asociación somatosensorial. La integración sensorial, importante en el reconocimiento de variables contextuales, se procesa mediante el tálamo, específicamente en los núcleos anteromedial, anteroventral, mediodorsal y paraventricular posterior (Magalhães et al., 2018). Por su parte, el procesamiento sensorial de los estímulos adversos es procesado especialmente en los ganglios basales mediante aferencias dopaminérgicas, específicamente en el estriado dorsomedial (Schneider et al., 2008).

Se ha visto que una hiperresponsividad a los estímulos sensoriales (mediados por la vía talámica y estriada) está relacionada con una excesiva respuesta ante los estímulos común en los trastornos de ansiedad y en el trastorno de estrés postraumático (Magalhães et al., 2018).

2. **Evaluación.** Es necesario valorar si tales estímulos afectan el estado anterior del organismo mediante la evaluación de riesgo (Weisfeld y Goetz, 2013). Esta fase es importante para que el organismo modifique su estado actual y pase a un estado de mayor alerta (*arousal* en inglés) en una siguiente fase. Esta evaluación puede incluir una evaluación cognitiva corticalizada, que incluye el córtex cingulado anterior dorsal (Dajani y Uddin, 2015) y la corteza prefrontal, en regiones laterales y mediales (Lucassen et al., 2014a; Magalhães et al., 2018). Sin embargo, también puede prescindir de ella y depender exclusivamente de la comunicación entre redes neuronales y activación de estructuras no corticales como la amígdala, el tálamo y el hipocampo, involucradas en la recepción de información afectiva de todas las modalidades sensoriales (Weisfeld y Goetz, 2013). Por ejemplo, se ha observado que la amígdala presenta una activación previa ante un estímulo aversivo visual, incluso antes de la activación de la corteza visual (Krolak-Salmon et al., 2004).

Esto indica que puede existir una discriminación emocional ante una amenaza sin una evaluación cognitiva ni un conocimiento corticalizado previo.

- 3. Estado de alerta.** Este estado es fundamental como prerequisite en los procesos fisiológicos y conductuales de las etapas siguientes. El estado de alerta incluye un incremento en la atención y en la vigilancia con el fin de facilitar información sensorial más precisa (Peters et al., 2017).

La amígdala central proyecta al tronco cerebral incrementando la liberación de noradrenalina (Lucassen et al., 2014). Además, el sistema nervioso simpático activa el complejo amigdalino-córtex cingulado anterior, el cual forma vías descendentes hacia la sustancia gris periacueductal y al locus coeruleus (Magalhães et al., 2018). Estas vías retroalimentan los hemisferios cerebrales mediante sinapsis noradrenérgicas de la médula y el puente, relacionadas con un incremento atencional y un estado de hipervigilancia (Henckens et al., 2012).

Todo lo anterior contribuye al incremento del estado de alerta y la vigilancia, así como a un mejor procesamiento de las claves del entorno. En general, se presta más atención a los estímulos emocionales que a los estímulos neutros, dado que los estímulos emocionalmente salientes son relevantes para una mejor adaptación (Hermans et al., 2014). En este caso, se ha observado que en la respuesta de estrés hay una focalización de la atención hacia la amenaza percibida.

- 4. Cambios conductuales.** La respuesta de estrés tiene un valor adaptativo en la medida que promueve un comportamiento de adaptación, es decir, que promueve la supervivencia del individuo. Las conductas motivadas a la supervivencia pueden ser conductas fijas o estereotipadas de acuerdo con la especie estudiada, o pueden ser conductas variadas aprendidas o espontáneas, de acuerdo con formas de respuesta anteriormente ejecutadas y

relacionadas con la historia de reforzamiento del organismo (Weisfeld y Goetz, 2013).

El tipo de conducta también puede variar de acuerdo con el contexto y al tipo de amenaza presentada. No obstante, hay ciertas conductas que se observan generalmente en los mamíferos durante la respuesta al estrés (Berker et al., 2016): lucha, huida y “congelamiento”. Estos comportamientos se relacionan con un aumento en el estado de alerta, vigilancia, atención focalizada y procesamiento cognitivo.

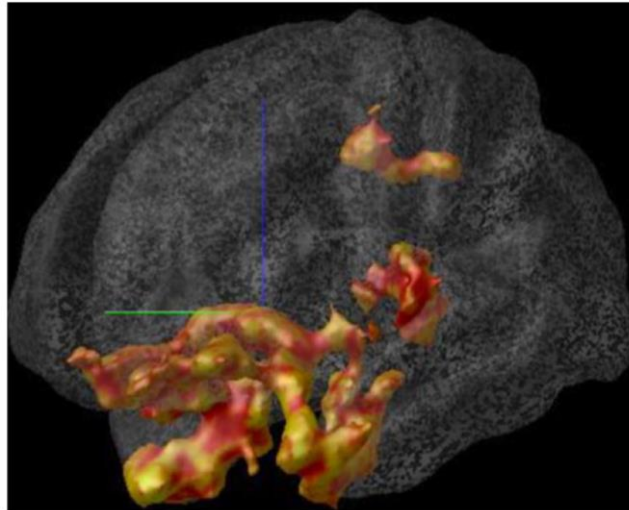
A nivel funcional, la actividad de la corteza motora primaria, la estimulación amigdalina, por medio de sus conexiones con la corteza orbitofrontal, y las conexiones GABAérgicas del globo pálido a la corteza premotora, juegan un papel importante en la respuesta conductual a las amenazas (De Kloet et al., 2005).

5. **Cambios fisiológicos.** A diferencia de la gran variedad de respuestas conductuales que existen con respecto a la especie observada y al contexto, la respuesta de activación fisiológica es muy similar entre distintas especies (Sapolsky, et al., 2000). Esto da cuenta de la importancia evolutiva a nivel filogenético de los mecanismos fisiológicos para promover la sobrevivencia.

Específicamente, la vía del hipotálamo ventromedial y el núcleo paraventricular promueven la estimulación del sistema nervioso simpático, así como la estimulación de la glándula pituitaria adrenal, implicada en el inicio de la respuesta del eje HPA, ambos sistemas involucrados en proveer la pronta disponibilidad de recursos energéticos (De Kloet et al., 2005). Las regiones cerebrales que se activan durante la respuesta de estrés en humanos se pueden observar en la Figura 2.

Figura 2.

Regiones cerebrales activadas durante la respuesta de estrés en humanos



Nota. Existe una alta activación en el lóbulo frontal, el sistema límbico, el hipocampo, la amígdala y en la corteza cingulada anterior. Tomado de Lucassen et al., 2014.

1.4.1. Soporte fisiológico de la respuesta de estrés

El eje HPA y el sistema simpático adrenomedular (SAM) son considerados como los componentes principales en la respuesta al estrés (Morera et al., 2019); (Koolhaas et al., 2011). Entre sus funciones, como parte de la respuesta de estrés y fuera de ésta, se encuentra la preparación metabólica y cardiovascular por su capacidad de distribuir oxígeno y nutrientes a diferentes tejidos (Miler, 2018).

Durante la respuesta de estrés, el eje SAM, una rama del sistema nervioso autónomo, promueve una alta liberación de catecolaminas, especialmente de adrenalina, paralelo a una rápida activación del sistema cardiovascular y el respiratorio. El primero regula la frecuencia cardíaca alta y aumenta el flujo de sangre; el segundo inhibe la actividad gastrointestinal, aumenta la sudoración y dilata las pupilas (De Kloet et al., 2005).

Por otro lado, la activación del eje HPA, produce una respuesta fisiológica proveniente de una cascada de liberación neuroendocrina, que tiene dentro de sus objetivos la liberación de energía en forma de glucosa y su pronta disponibilidad (Ménard et al., 2017). Además, el eje HPA promueve la activación del sistema

simpático para que el organismo esté en condiciones de responder ante las demandas ambientales, y modula la función inmune (Lucassen et al., 2014). Estas acciones en conjunto posibilitan una respuesta emocional y cognitiva del organismo dando paso a la acción comportamental como atacar, esconderse o huir (Riedemann et al., 2010). A continuación, se describe el proceso específico de la activación del eje HPA, el cual también se resumen en la Figura 3.

1.4.1.2. Mecanismos de acción del eje Hipotálamo Pituitaria Adrenal (HPA).

La respuesta de estrés mediante el eje HPA empieza en el hipotálamo, el cual recibe información sensorial de diversos sistemas por medio de la integración de estímulos sensoriales. Especialmente, cuando se presenta una amenaza, la estimulación neuronal del núcleo paraventricular del hipotálamo (PVN por sus siglas en inglés) conduce a la liberación de la hormona liberadora de corticotropina (CRH por sus siglas en inglés), de arginina y de vasopresina a la parte anterior de la glándula pituitaria, por medio del sistema porta-hipofisiario (Miller y Auchus, 2011).

Posteriormente, la glándula pituitaria inicia la segregación de la hormona adrenocorticotropa (ACTH por sus siglas en inglés) al torrente sanguíneo. Una de las dianas de la ACTH son las glándulas suprarrenales localizadas en el polo superior de ambos riñones, en donde se libera adrenalina y noradrenalina de la médula suprarrenal y glucocorticoides de la corteza suprarrenal (De Kloet et al., 2005).

El efecto general de esta cascada de señalización hormonal, regulada por la producción y síntesis de glucocorticoides, consiste en poner a todo el organismo en un estado general de alerta (Riedemann et al., 2010), lo cual incluye signos y síntomas como el aumento del pulso cardíaco, el incremento de sudoración, la contracción estomacal, la tensión de los músculos esqueléticos, la respiración rápida y poco profunda, así como una respuesta emocional intensa durante y después de la presentación del estímulo aversivo o amenazante (Miller y Auchus, 2011). A

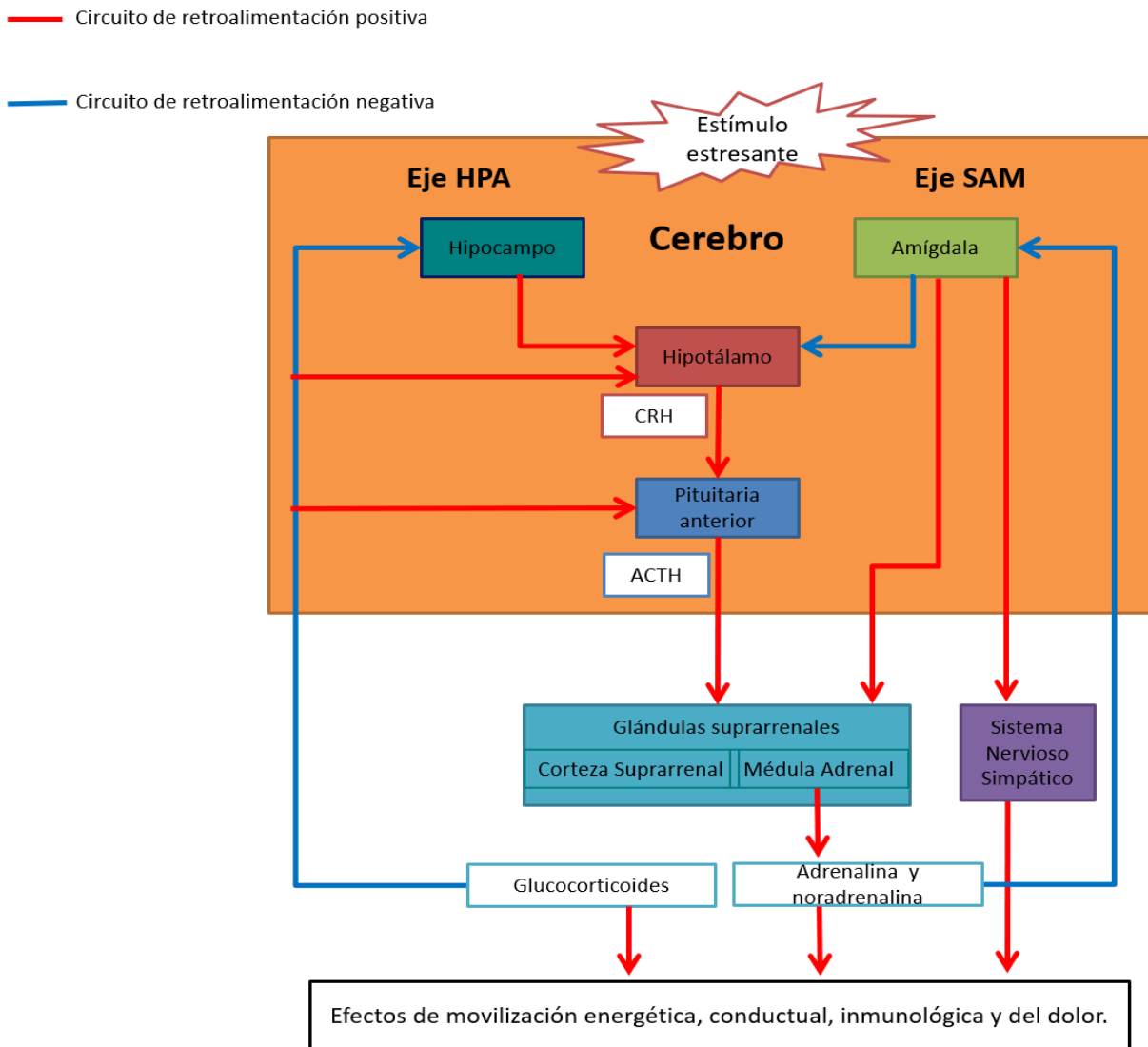
continuación, se describe más a detalle el mecanismo de acción de los glucocorticoides.

1.4.1.2 Los glucocorticoides

Los glucocorticoides son una variedad de hormonas pequeñas y lipofílicas del grupo de los esteroides, esenciales para la supervivencia (Ménard et al., 2017; Riedemann et al., 2010). El término glucocorticoide: glucosa + córtex, adquiere su nombre por las propiedades glucogénicas que tienen estos corticosteroides en la regulación del mecanismo de la glucosa (Miller y Auchus, 2011). Son producidos mayoritariamente por la corteza de las glándulas suprarrenales, sin embargo, algunos estudios sugieren que también son sintetizados en el cerebro (Liu et al., 2018). El glucocorticoide más abundante en humanos y en la mayoría de los vertebrados es el cortisol (Miller, 2018), mientras que en los roedores es la corticosterona. Ambos ejercen efectos esenciales metabólicos en la función inmune, cardiovascular y renal, así como para el correcto funcionamiento del sistema nervioso central (Riedemann et al., 2010).

Figura 3.

Representación esquemática de la respuesta de estrés mediante el eje HPA y el eje SAM



Nota. El eje hipotálamo-pituitario-adrenal (eje HPA) y el sistema simpático adrenomodular (SAM) interactúan durante la respuesta de estrés. Basado en Peters, et al., 2017; Lucassen et al., 2014; Riedemann et al., 2010.

En condiciones normales las concentraciones en sangre de glucocorticoides elevan sus niveles máximos de concentración entre los 15 y 30 minutos una vez iniciado un evento estresante, y disminuyen su concentración lentamente entre los 60 y 90 minutos posteriores a la finalización de dicho evento, mediante la metabolización en el hígado. Ante estresores y estímulos aversivos, la secreción de glucocorticoides aumenta hasta 10 veces más, como consecuencia de la activación del eje HPA

(Magalhães et al., 2018; Ménard et al., 2017), por lo que se utiliza a los glucocorticoides como un indicador fisiológico de la respuesta de estrés (Riedemann et al., 2010).

Dentro de sus funciones, los glucocorticoides preparan al cuerpo de forma metabólica y cardiovascular para que tenga disponibilidad de recursos energéticos y pueda tanto responder como sobrevivir (Sapolsky et al., 2000); estimulan la función cardiovascular y pulmonar, incrementan el ritmo cardiaco, promueven la vasoconstricción sanguínea, el aumento de la capacidad metabólica de los músculos esqueléticos, la movilización de depósitos energéticos y el aumento en la producción de glucosa (Koolhaas et al., 2011; Riedemann et al., 2010; Sapolsky et al., 2000). Además, inhiben los comportamientos sexuales, la actividad digestiva, la percepción del dolor y la respuesta inmunológica (Riedemann et al., 2010).

Las propiedades físicas de los glucocorticoides facilitan su paso a través de la barrera hematoencefálica, y sus efectos en el sistema nervioso central se relacionan con el mantenimiento estructural (Morera et al., 2019), la neurogénesis y la diferenciación celular (Sapolsky et al., 2000). También están relacionados con procesos apoptóticos (Ménard et al., 2017), la arborización dendrítica y la función sináptica (Tasker y Herman, 2011). Además, promueven su propia secreción y son mensajeros entre el sistema nervioso central y el sistema nervioso periférico (Fleshner et al., 2011).

1.4.1. Efectos cognitivos de la respuesta de estrés

El cortisol en humanos, y la corticosterona en roedores, pasan fácilmente la barrera hematoencefálica para unirse a los receptores de mineralocorticoides (MR) y a los receptores a glucocorticoides (GR), localizados tanto en la membrana celular como en el núcleo celular de las neuronas del hipocampo, la amígdala y de la corteza cerebral específicamente (Miller, 2018).

Los glucocorticoides tienen un efecto en la cognición mediante su habilidad para alterar la excitabilidad de las neuronas en estas estructuras cerebrales, específicamente, en las neuronas hipocampales. La activación de receptores a glucocorticoides regula la plasticidad sináptica en procesos de aprendizaje mediante la modulación de la potenciación a largo plazo (LTP, *long-term potentiation*) y la depresión a largo plazo (LTD, *long-term depression*), por medio de neuronas GABAérgicas y glutamatérgicas (Sapolsky, 2000). Además de que afectan procesos de memoria mediante el aumento de la sensibilidad de las neuronas del hipocampo a la serotonina y la modulación de la actividad de los receptores GABAérgicos (Riedemann et al., 2010).

Estudios histopatológicos han revelado que la exposición al estrés, por periodos prolongados, se relaciona con citotoxicidad neuronal provocada por altos niveles de glucocorticoides (Riedemann et al., 2010), los cuales influyen en la pérdida de volumen cortical (Sousa et al., 2000) y en la reducción de dendritas apicales de corteza prefrontal (CPF) y la corteza orbitofrontal (COF) (Gold et al., 2015), ambas estructuras relacionadas con funciones ejecutivas de memoria declarativa, atención, flexibilidad cognitiva y toma de decisiones (Cerqueira et al., 2008). Estos procesos afectan la inhibición y activación del eje HPA por medio de las conexiones directas e indirectas de la CPF hacia el hipocampo y al hipotálamo (Lucassen et al., 2014).

1.4.3. Desactivación de la respuesta de estrés

La magnitud y duración de la respuesta de estrés está relacionada con la intensidad, duración y contexto de la situación estresante (Riedemann et al., 2010). Cuando el peligro ha pasado y la respuesta de estrés ya no es necesaria, los mecanismos de retroalimentación negativa permiten la desactivación y disminución de la respuesta de estrés mediante la desactivación del eje HPA (Miller y Auchus, 2011). Uno de los mecanismos de inhibición es el reconocimiento de glucocorticoides mediante receptores a glucocorticoides (GR) en el núcleo paraventricular del

hipocampo (PVN) (Lucassen et al., 2014), el cual inhibe la acción subsecuente de la glándula pituitaria y tiene como consecuencia la disminución de catecolaminas y de los mismos glucocorticoides (McEwen, 2009).

Lo anterior sucede cuando los glucocorticoides han pasado al torrente sanguíneo desde las glándulas suprarrenales; al cruzar la barrera hematoencefálica se unen a los autorreceptores a glucocorticoides en el hipotálamo, donde la respuesta inicia y termina con la retroalimentación negativa que ejercen sobre la síntesis y secreción de ACTH, CRH y arginina vasopresina (AVP) (De Kloet et al., 2005; De Kloet et al., 2019).

Otros mecanismos de control inhibitorio del eje HPA se realizan mediante vías indirectas que incluyen el núcleo del lecho de la estría terminal (BST), la amígdala (Tasker y Herman, 2011), el sistema endocannabinoide (Migliaro, 2018) y la corteza prefrontal (Cerqueira et al., 2008).

Por otro lado, la activación y desactivación de la respuesta del eje HPA puede ser inducida por citocinas inflamatorias, proteínas de bajo peso molecular que actúan mediando interacciones celulares. Se ha visto que las citocinas proinflamatorias promueven la secreción de glucocorticoides, y a su vez los glucocorticoides suprimen la expresión de citocinas proinflamatorias (McEwen, 2017). Por lo anterior, las citocinas juegan un papel importante como un circuito de retroalimentación negativa y positiva que vincula la respuesta inflamatoria al eje HPA.

1.4.4. Desregulación de la respuesta de estrés

Los vertebrados responden a una diversidad de factores estresantes elevando rápidamente los niveles de glucocorticoides (GC) dentro de la respuesta de estrés. Los cambios en la fisiología y el comportamiento provocados por esta respuesta pueden ser cruciales para sobrevivir a una variedad de desafíos. Sin embargo, el mismo proceso que es invaluable para hacer frente a las amenazas inmediatas, también puede imponer un daño sustancial a lo largo del tiempo (Vitousek et al., 2019).

El estado fisiológico y la historia individual del organismo podrían promover una secreción excesiva y prolongada de glucocorticoides (Riedemann et al., 2010). En estos casos, la respuesta se desregula y sus consecuencias tienden a favorecer respuestas contrarias a lo esperado en condiciones normales (Gururajan et al., 2019), obstaculiza la disponibilidad de recursos, reduce el desempeño de los comportamientos que facilitan la adaptación al medio y promueve procesos proinflamatorios (Cain y Cidlowski, 2017).

Al ejercer efectos metabólicos e inmunológicos para el correcto funcionamiento del sistema nervioso central, la desregulación de la síntesis y acción de los glucocorticoides tiene implicaciones importantes en el funcionamiento general del organismo (Riedemann et al., 2010).

Los cambios fisiológicos y comportamentales que se generan como consecuencia de las demandas ambientales pueden evaluarse como adaptativos o no adaptativos de acuerdo con las consecuencias que generan en el ambiente y en las desregulaciones que se presentan en el sujeto, a corto, mediano y largo plazo (Fleshner et al., 2011; Troisi y Mcguire, 2002)

Se consideran como cambios adaptativos aquellos que promueven respuestas óptimas basadas en la experiencia previa (Koolhaas et al., 2011) y que le permiten al organismo sobrevivir sin desarrollar déficits funcionales a corto y largo plazo (Miller y Auchus, 2011). Por el contrario, se habla de cambios desadaptativos en condiciones donde hay una discordancia entre las demandas del medio y la intensidad de la respuesta (Magalhães et al., 2018) o cuando existe un déficit funcional consecuencia de una deficiente capacidad de adaptación (Fleshner et al., 2011; Troisi y Mcguire, 2002).

A diferencia de la respuesta aguda de estrés, la exposición prolongada al estrés puede desarrollar una patología (Koolhaas et al., 2011; Magalhães et al., 2018). Diversos estudios preclínicos han mostrado que los cambios observados después de

la exposición exacerbada y prolongada de estrés se relacionan con cambios psicológicos, fisiológicos, anatómicos y cognitivos (McEwen, 2009; Peters et al., 2017). Es decir, a una respuesta poco adaptativa al estrés que contribuye al desarrollo, aparición y mantenimiento de diversas patologías. Entre ellas se encuentran la diabetes, la hipertensión arterial, la osteoporosis (Yin et al., 2016), la supresión inmunológica (Ménard et al., 2017), el trastorno por estrés postraumático (Torres-Carrillo, 2016), la esquizofrenia, el abuso de sustancias (Gold et al., 2015), y los trastornos del estado de ánimo, como la depresión y la ansiedad (Magalhães et al., 2018; Musazzi y Marrocco, 2016). Así mismo, esta respuesta promueve la sobreactivación de citocinas proinflamatorias (Ménard et al., 2017) y aumenta los niveles de glucocorticoides (Sapolsky et al., 2000).

Magalhães y colaboradores (2018) observaron que, a largo plazo, la respuesta desregulada de estrés se asocia con atrofia en estructuras particulares como el córtex orbital ventral, la corteza somatosensorial, las cortezas asociativas, la formación hipocampal, el área tegmental ventral, el hipotálamo dorsomedial, el núcleo trigémino y el núcleo reticular pontino. Lo anterior acompañado de una consecuente sobreactivación talámica e hipocampal, así como una sobreactivación en el estriado dorsomedial y dorsolateral.

La influencia del estrés crónico, a nivel anatómico, se refleja en regiones específicas en donde existe una desregulación del nivel de receptores a glucocorticoides (GR) como la corteza prefrontal (CPF) (Baker y Mizumori, 2017). También se han observado alteraciones en la morfología dendrítica de la CPF después de la exposición repetida a estrés (Hurtubise y Howland, 2017) que en ciertas condiciones provoca una atrofia de las ramas distales de las neuronas piramidales en la CPF después del estrés (Gururajan et al., 2019).

Una de las formas en las que la respuesta de estrés se desregula es mediante la falta de inhibición de la corteza prefrontal (CPF) al eje HPA debido a la atrofia que

presenta esta estructura después del estrés (Gururajan et al., 2019). Se ha visto que el factor liberador de corticotropina (CRH) tiene un rol funcional importante en la respuesta neuronal de la CPF, y su conectividad con otras estructuras como la amígdala que se ve afectada en organismos susceptibles al estrés (Kirkby y Sohal, 2016).

1.4.5. Rol de la Corteza Prefrontal en la regulación del Estrés

La CPF medial puede dividirse en la subregión ventral y la subregión dorsal, se ha sugerido que la CPF en la división medial, juega un rol importante en la inhibición y activación de la respuesta de estrés (Cerqueira et al., 2008). Radley y colaboradores (2006) proponen que las subdivisiones de la CPF medial tienen funciones oponentes en la regulación de las respuestas conductuales y fisiológicas al estrés; la región ventromedial promueve la activación del eje HPA, mientras que la región dorsal suprime la actividad del eje HPA.

Sin embargo, cuando los animales han sido expuestos a una batería de estrés crónico impredecible, el control bidireccional que ejerce la CPF medial en el eje HPA se ve deteriorado (Baker y Mizumori, 2017). En condiciones de estrés crónico, la acción inhibitoria de la CPF medial en la región dorsal, se ve afectada y el eje HPA se sobreactiva (Tasker y Herman, 2011). Por lo tanto, el estrés crónico debilita las estructuras que brindan retroalimentación negativa sobre la respuesta de estrés y fortalece las estructuras que promueven la respuesta de estrés.

Estos mismos resultados se han evaluado en pacientes con trastornos del ánimo como la depresión mayor y los trastornos de ansiedad (Tichomirowa et al., 2005).

En resumen, la CPF medial ajusta el comportamiento y las respuestas neuroendocrinas a situaciones estresantes de acuerdo con un patrón específico (Cerqueira et al., 2008) .

1.4.6 Efectos del estrés mediados por sistema inmunológico

El sistema inmune sirve como una barrera física y química del organismo contra patógenos. La inflamación forma parte de la respuesta inmunológica y es un componente esencial de la misma, pero la inflamación crónica puede derivar en diversos problemas de salud, incrementando el riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles (Vitousek et al., 2019).

Este mismo sistema interacciona con los sistemas relacionados al estrés como el eje SAM y el eje HPA (Lucassen, 2014). Durante la fase inicial de la respuesta de estrés, se movilizan células del sistema inmune en el torrente sanguíneo preparando al cuerpo para infecciones o heridas asociadas a la respuesta *lucha-o-huída* (Bitzer-quintero y Agents, 2019) mientras que los glucocorticoides aumentan los niveles de citocinas proinflamatorias (Dudek et al., 2019).

La relación entre la respuesta de estrés y la respuesta inflamatoria es bidireccional, en situaciones de estrés e infecciones, la IL-6 puede estimular directamente la corteza adrenal activando la respuesta del eje HPA de forma sostenida (Hodes et al., 2014; 2015; Kiecolt-Glaser et al., 2003). Por ejemplo, la IL-1, la IL-6 y el TNF α actúan sobre la ACTH sensibilizando a la CRH en procesos de infecciones o en respuesta al estrés (Cain y Cidlowski, 2017), lo cual, como se mencionó anteriormente, activa la respuesta del eje HPA.

Los niveles de glucocorticoides tienen un impacto directo en la función inmunológica que tiene como una de sus consecuencias, respuestas inmunológicas más exageradas (Cain y Cidlowski, 2017; Vitousek et al., 2019), se sabe que los glucocorticoides tienen un efecto pleiotrópico sobre el sistema inmunológico, es decir que en diferentes concentraciones tienen efectos contrarios; la respuesta aguda a los glucocorticoides promueve un estado antiinflamatorio (Hodes, 2014) mientras que un alto nivel de glucocorticoides resultado de una respuesta prolongada al estrés,

promueve un estado proinflamatorio (Maes et al., 2011) tanto a nivel de sistema nervioso central, como a nivel de sistema nervioso periférico (Ménard et al., 2017).

Estos cambios no son patológicos en sí mismos, sino que pueden perjudicar el estado fisiológico cuando se mantienen en el tiempo. Una de las explicaciones sobre los efectos del estrés crónico, es que cuando los órganos están expuestos a factores estresantes repetidos, no existe una ventana temporal suficiente que permita la recuperación del sistema para resistir el daño (Vitousek et al., 2019).

En algunos individuos una respuesta alta y prolongada de la respuesta al estrés podría incrementar la vulnerabilidad al estrés y al desarrollo de trastornos del ánimo (Ménard et al., 2017). La actividad inmunomoduladora de los glucocorticoides se realiza mediante mecanismos transcripcionales de expresión génica (De Kloet et al., 2005). En condiciones de estrés crónico, los glucocorticoides interfieren con la expresión de genes que codifican mediadores proinflamatorios y desregulan el proceso de inhibición de citocinas (Syed et al., 2020).

Se ha visto que muchas de las enfermedades relacionadas con el estrés, tienen un perfil de citocinas proinflamatorias alto (Hodes et al., 2014) Específicamente, estudios con humanos han asociado los síntomas de ansiedad y depresión, con un alto nivel de citocinas proinflamatorias. (Maes et al., 2011).

Erazo (2020) en su estudio revisión sobre estudios clínicos en pacientes diagnosticados con depresión, sugieren que la liberación de citocinas proinflamatorias, inducidas por el estrés, pueden desempeñar un papel importante en la patogenia de la depresión. Lo anterior, probablemente debido al efecto mediador que el alto nivel de citocinas proinflamatorias tiene sobre el circuito neurobiológico de procesamiento de recompensas (Peters et al., 2017).

A su vez, se ha visto que los pacientes diagnosticados con enfermedades inflamatorias crónicas como diabetes, arteriosclerosis, infarto de miocardio y artritis

reumatoide presentan comorbilidad con síntomas depresivos moderados y severos (Ménard et al., 2017).

Una de las formas en la que los glucocorticoides regulan la inflamación, es mediante la acción que tienen sobre la Ciclooxygenasa-2 (COX-2) (Cain y Cidlowski, 2017). La COX-2 es una enzima clave en la síntesis de citocinas a través de la oxidación del ácido araquidónico (Bai et al., 2014). Dentro de su acción promueve la síntesis de la interleucina 1-beta (IL-1 β), la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral *alpha* (TNF α). En este sentido, las respuestas prolongadas al estrés incrementan la producción de estas citocinas (Liu et al., 2020).

Las citocinas son un grupo heterogéneo de mensajeros moleculares que regulan respuestas inmunes (Köhler, et al., 2014). Dos categorías generales de citocinas pueden distinguirse; citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias. El primer grupo consta de citocinas que están directa o indirectamente involucradas en procesos inflamatorios, como la interleucina (IL) -1, IL-6 y factor de necrosis tumoral (TNF). Dentro de las citocinas antiinflamatorias se encuentran la IL-4, IL-10 e IL-13.

Las citocinas pueden tener efectos a nivel del sistema nervioso central al cruzar directamente la barrera hematoencefálica por medio de sistemas de transporte pasivos y activos (Hodes et al., 2015). De hecho, las células endoteliales del cerebro son capaces de producir citocinas proinflamatorias, las cuales participan en la respuesta inflamatoria que subyace los déficits maladaptativos al estrés (Ménard et al., 2017).

Lo anterior produce una variedad heterogénea de cambios en la cognición. Algunas de las funciones cognitivas alteradas por el estrés y relacionadas con la flexibilidad cognitiva incluyen la memoria de trabajo, la atención y el procesamiento de recompensas (Hurtubise y Howland, 2017) Con el fin de estudiar los procesos y los cambios maladaptativos, consecuencia de una respuesta excesiva de estrés, se han desarrollado diversos modelos animales que se detallan más adelante.

1.5. Enfermedades relacionadas al estrés y fármacos antiinflamatorios

La inflamación juega un rol importante en la etiología de diversas psicopatologías, incluyendo los desórdenes mentales desencadenados por el estrés crónico. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) se utilizan usualmente para tratar dolor e inflamación. Sin embargo, en la actualidad se han postulado como un tratamiento eficiente para disminuir los síntomas de depresión y ansiedad. Se ha asociado a los fármacos antiinflamatorios con un incremento en los efectos de los efectos antidepresivos y ansiolíticos en comparación con placebo (Köhler, et al., 2014).

Específicamente, los fármacos inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) se han sugerido como los fármacos con mayor efecto antiinflamatorio y un mejor efecto antidepresivo en comparación con otros AINES (Akhondzadeh, et al., 2009; Müller, et al., 2006). Los AINES selectivos a COX-2 tienen un mayor efecto antiinflamatorio con menor riesgo de daños gastrointestinales en comparación con los AINES tradicionales (Abbasi, et al., 2012).

En un metaanálisis realizado por Na y colaboradores (2014), encontraron que pacientes con episodios depresivos que utilizaron Celecoxib adjunto con otros tratamientos antidepresivos tuvieron mayores cambios en la escala Hamilton de depresión y también mostraron mejor remisión de los síntomas.

1.5.1. Fármaco Celecoxib

El Celecoxib es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) con propiedades antiinflamatorias y analgésicas (Thorn et al., 2012). Es un inhibidor selectivo no competitivo de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) conocido por su bajo riesgo sobre sus efectos secundarios en comparación con otros AINES (Shin, 2018).

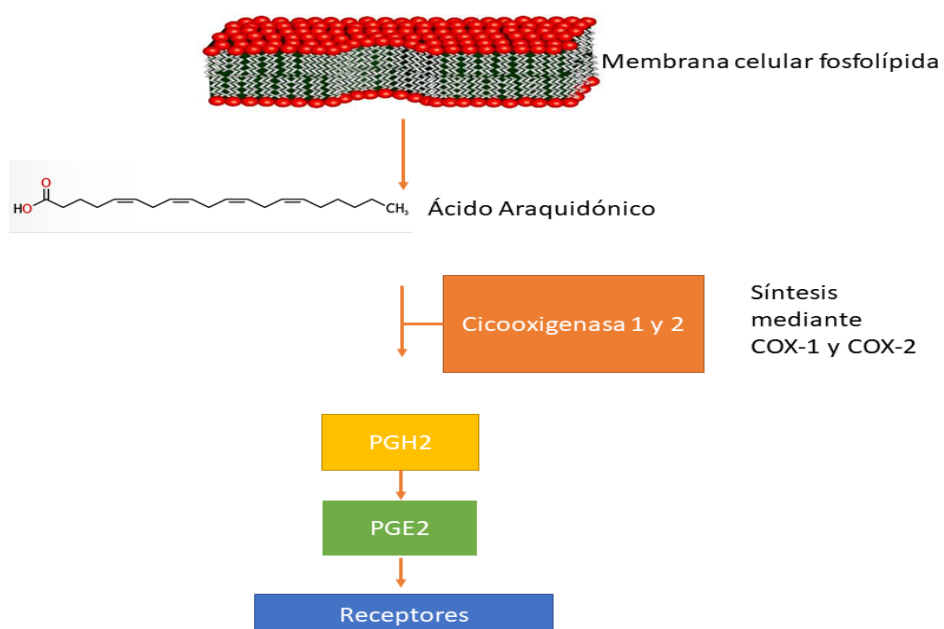
La mayoría de los AINES tradicionales (ej. Ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, etc.) inhiben las dos formas de la ciclooxigenadas, COX-1 y COX-2. Sin embargo, el Celecoxib ha probado tener los mismos efectos terapéuticos que estos AINES, sin los

efectos secundarios relacionados con las reacciones secundarias gastrointestinales relacionadas con la inhibición de la COX-1 (Akhondzadeh et al., 2009).

El fármaco Celecoxib está aprobado para el tratamiento de la osteoartritis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, dolor agudo y también ha sido propuesto como un medicamento potencial para la prevención de ciertos tipos de cáncer (Davies, et al., 2000).

Las propiedades del Celecoxib para el manejo de síntomas como dolor e inflamación resultan de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (PG) mediante una inhibición selectiva de la prostaglandina E2 (PGE2) (Thorn et al., 2012). Las prostaglandinas son dependientes de la disponibilidad de ácido araquidónico (AA) y la estimulación membranal de la célula mediante señales inflamatorias libera AA, que activa a las ciclooxygenasas COX-1 y COX-2 las cuales convierten el AA en PGE2, en un último paso, interactúan con receptores ligados a proteínas G que intervienen en diversas respuestas fisiológicas como inflamación, fiebre, regulación de la presión sanguínea y protección gastrointestinal.

Figura 4.
Representación de las vías de acción de la ciclooxygenasa.



Nota. El ácido araquidónico (AA) se libera de la membrana celular y se metaboliza enzimáticamente en prostaglandinas (PG) mediante la acción de las enzimas ciclooxigenasas (COX-1 y COX-2). El resultado de este cambio activa receptores específicos acoplados a proteína G de la membrana celular que llevan a cabo cambios fisiológicos como inflamación, fiebre, regulación de la presión sanguínea y protección gastrointestinal. Modificado de Thorn et al., 2012.

1.6. Modelos murinos de estrés

Los modelos preclínicos son herramientas de análisis empleadas para estudiar una parte de la realidad. Se refieren a investigaciones que se realizan utilizando animales de laboratorio para comprender la fisiopatología de ciertos trastornos (Czéh et al., 2016), así como para descubrir si un procedimiento o tratamiento tiene posibilidad de ser útil para promover estrategias de prevención y tratamiento antes de ser evaluados en seres humanos (Gururajan et al., 2019; Slattery y Cryan, 2017).

Los modelos preclínicos del estrés son una gran herramienta de análisis que ha aportado abundante información sobre las causas de la fisiopatología de los trastornos derivados del estrés, sus bases neurobiológicas y bioquímicas (Pekala et al., 2014). Estos resultados han contribuido al desarrollo del ámbito farmacológico en la búsqueda de compuestos y medicamentos para la disminución de los efectos patológicos de la respuesta de estrés (Gururajan et al., 2019).

Existen diversos modelos murinos de estrés, uno de los más utilizados (Czéh et al., 2016; Willner, 2017), es el Modelo de Estrés Crónico Impredecible (CUSB por sus siglas en inglés: *Chronic Unpredictable Stress Battery*) (Antoniuk et al., 2019; Pekala et al., 2014) expuesto más adelante. Otros modelos difieren entre sí por el tipo y el número de estímulos estresantes utilizados, así como por la duración de los protocolos (Mul, 2018).

Particularmente, el Modelo de Derrota Social es similar al CUSB respecto a la falta de control que tiene el organismo ante la situación (Czéh et al., 2016). Sin embargo, el Modelo de Derrota Social se basa en el cambio de la estructura social de los roedores,

en donde el estímulo estresante utilizado es la interacción con un macho dominante (Pekala et al., 2014).

También existe el modelo de separación materna que se utiliza para evaluar los efectos del estrés crónico en etapas críticas del desarrollo (Bai et al., 2014), se ha observado que éste causa vulnerabilidad para desarrollar diversas enfermedades en el transcurso de la vida adulta (Czéh et al., 2016). Por su parte, el Modelo de Estrés Crónico Impredecible, emplea estímulos estresantes más variados, de menor intensidad y de mayor duración que los modelos anteriores (Mul, 2018).

1.6.1. Modelo de Estrés Crónico Impredecible (CUSB)

El Estrés Crónico Impredecible (CUSB) es un modelo murino que consiste en la exposición diaria, repetida e impredecible (Pekala et al., 2014), de una variedad de estresores físicos, de intensidad media, utilizados durante un periodo que varía entre 7 días y 8 semanas (Czéh et al., 2016; Hill et al., 2012). Este modelo fue utilizado por primera vez a inicios de los años ochenta por Katz y colaboradores (1982), quienes demostraron que la exposición a éste tiene en los animales, un efecto conductual en dos vertientes: la reducción de la actividad locomotora y el decremento en el consumo de sustancias dulces. Dichos efectos fueron interpretados como un deterioro en el procesamiento de recompensas.

Posteriormente, el modelo de CUSB fue modificado y mejorado por Paul Willner, quien a finales de la década de los ochentas observó que, después de la exposición prolongada a una serie de estresores impredecibles, los animales desarrollaban alteraciones en la saliencia de los estímulos de recompensa (Willner et al., 1992), una condición parecida a la anhedonia que se define como la incapacidad de sentir placer por estímulos anteriormente placenteros y que es característica principal del trastorno de Depresión Mayor en humanos (American Psychiatric Association, 2013; Nestler y Hyman, 2010).

Por medio del modelo de CUSB, Paul Willner evaluó la etiología de la depresión mediante distintas investigaciones clínicas y preclínicas (Pekala et al., 2014). Lo que lo llevó a caracterizarlo como un modelo animal de depresión (Hill et al., 2012; Willner, 2017). A partir de los estudios de Willner, el modelo de CUSB ha sido utilizado como un modelo animal de depresión (Yin et al., 2016), sin embargo, a más de 20 años de su desarrollo, y con una tendencia cada vez mayor en la investigación básica a utilizar este modelo, actualmente se han empezado a observar discrepancias en los efectos relacionados con el procesamiento de recompensas o de estímulos hedónicos (Hill et al., 2012).

Diversos estudios se han dado a la tarea de investigar los cambios conductuales, neurobiológicos y bioquímicos asociados con el estrés (Pekala et al., 2014), dichos resultados parecen indicar que los estados tipo depresión inducidos por este modelo no siempre se desarrollan, no obstante, siempre se observan desregulaciones conductuales y fisiológicas en comparación con animales que no fueron estresados (Nestler y Hyman, 2010).

Estas discrepancias sobre los efectos del estrés se pueden observar también en modelos clínicos. En humanos, la exposición prolongada, incontrolable e impredecible a estresores de la vida cotidiana, se interpreta como un predictor de síntomas depresivos, pero no como un determinante, debido a que no siempre detonan un episodio depresivo. Muchas personas que experimentan situaciones traumáticas significativas nunca desarrollan depresión (Hill et al., 2012).

Asimismo, los comportamientos tipo anhedonia relacionados con la exposición al protocolo de CUSB no son específicos de síntomas depresivos. A nivel clínico, se ha observado que otros desórdenes relacionados con el estrés, como ansiedad, esquizofrenia y abuso de sustancias, presentan síntomas de anhedonia (Yin et al., 2016).

Con los resultados observados en las investigaciones clínicas y preclínicas, se puede concluir que el estrés es una condición necesaria, mas no suficiente para inducir estados de depresión, es decir, el estrés representa un factor de riesgo que no promueve un sólo tipo de respuestas, sino un amplio espectro de fenotipos (Gururajan et al., 2019).

Por lo anterior, en el presente trabajo no se considera al Modelo de Estrés Crónico Impredecible como un modelo animal de depresión, sino como un modelo de estrés etiológicamente válido para evaluar la desregulación en distintas áreas cerebrales relacionadas tanto con el procesamiento, la activación de la respuesta de estrés, y el procesamiento de recompensas (Pekala et al., 2014).

En este contexto, la sobreactivación de la respuesta fisiológica y conductual de estrés puede resultar en un estado tipo depresivo (Mul, 2018) o en alguna otra desregulación fisiológica a nivel de sistema nervioso central, las cuales no necesariamente inducen estados de tipo depresión. En este trabajo se propone utilizar el modelo de CUSB como una herramienta de análisis que modela las situaciones estresantes de las personas en la vida cotidiana, por medio de estímulos estresantes, capaces de iniciar la respuesta de estrés en los animales, y mantenerla a lo largo del tiempo, hasta llegar a una etapa de agotamiento y desregulación (Pekala et al., 2014).

1.6.2. Desregulaciones conductuales, cognitivas, fisiológicas y estructurales producidas por el modelo de CUSB

En modelos animales, la exposición prolongada a diversos estresores se asocia con cambios comportamentales, como aumento significativo de la hipervigilancia, disminución de la actividad locomotora, comportamientos tipo depresión, estados anhedónicos y comportamientos tipo ansiedad (Pekala et al., 2014). También se observa una pérdida de peso significativa, en comparación con animales que no han sido expuestos a estrés crónico (Antoniuk et al., 2019).

A nivel de funciones fisiológicas, se observa un aumento de los niveles de glucocorticoides y de hormona adrenocorticotropa (ACTH) en plasma sanguíneo (Pekala et al., 2014), así como una disminución de la neurogénesis hipocampal en CA3 (Yin et al., 2016) y cambios en la activación del eje HPA (Pekala et al., 2014). Mientras que en la corteza prefrontal (CPF) se produce atrofia de neuronas piramidales, decremento en la actividad eléctrica y disminución del volumen de materia gris (Cerqueira et al., 2007, 2008).

En el ámbito cognitivo, se ha observado que CUSB provoca alteraciones en la memoria espacial (Antoniuk et al., 2019) y decreta el reconocimiento de objetos familiares *versus* objetos novedosos (Torres-Carrillo et al., 2017). En los últimos años, el modelo de CUSB se ha utilizado para estudiar la respuesta proinflamatoria que produce y las enfermedades neurodegenerativas asociadas (Antoniuk et al., 2019). Este estado proinflamatorio inducido por CUSB se relaciona con el aumento de citocinas proinflamatorias como la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF), (Pekala et al., 2014), procesos que son descritos más adelante.

1.6.3. Características del modelo de CUSB

Desde 1980 hasta la actualidad, el modelo de CUSB ha sido el protocolo más utilizado en investigación animal sobre estrés crónico (Antoniuk et al., 2019; Czéh et al., 2016; Pekala et al., 2014), con el mayor valor traslacional en modelar la exposición prolongada, incontrolable e impredecible a estresores de la vida cotidiana de las personas (Willner, 2017), por lo que se han desarrollado diferentes versiones y modificaciones respecto al tipo, intensidad y duración de los estresores (Yin et al., 2016).

Existen 3 factores que Antoniuk y su equipo de investigación (2019), consideran importantes para que un protocolo de estrés, sea considerado un modelo de CUSB:

1. Los estresores deben ser estímulos de intensidad media.

2. La duración de la batería de estrés debe considerarse crónica, es decir, mayor a 7 días, los cuales se ha evaluado como el mínimo necesario para observar deterioro cognitivo y comportamental (Hurtubise y Howland, 2017).
3. Se debe asegurar la impredecibilidad de los estímulos estresantes en términos temporales y la aleatorización entre estresores, con el fin de evitar mecanismos de habituación y/o de adaptación, observados generalmente en la exposición prolongada a un sólo tipo de estresor.

Los estresores pueden incluir aislamiento, hacinamiento, privación de agua o de comida, nadar en agua a temperaturas frías o calientes, aserrín mojado dentro de la caja hogar, pellizcos en la cola, cambios de temperatura, sonidos de depredadores, inclinación de la caja hogar a 45°, cambios en los ciclos de luz-oscuridad, entre otros (Antoniuk et al., 2019; Czéh et al., 2016; Pekala et al., 2014; Willner, 2017).

1.6.4. Modelo de CUSB del Laboratorio de Neuropsicofarmacología, Facultad de Psicología UNAM

Con el fin de estudiar los efectos del estrés a nivel molecular, fisiológico, estructural y conductual, el Laboratorio de Neuropsicofarmacología de la Facultad de Psicología de la UNAM, ha desarrollado y estandarizado una Batería de Estrés Crónico Impredecible, la cual, en concordancia con los criterios éticos del trabajo con animales de laboratorio, tiene la menor duración posible sin dejar de producir los mismos efectos comportamentales, fisiológicos, inmunológicos y estructurales como consecuencia de la exposición prolongada e impredecible al estrés (Valencia-Flores, 2018).

Como se puede observar en la Tabla 1, esta batería, consta de la presentación aleatoria e impredecible de distintos estresores durante diez días consecutivos (Sanchez-Castillo, et al., 2015). Los estresores, la duración y los horarios utilizados en esta batería de estrés se detallan a continuación. Así mismo, los efectos conductuales

y fisiológicos de esta batería han sido consistentes con los resultados observados en otras investigaciones (Sánchez Castillo et al., 2014), en las cuales se observa una disminución del peso corporal de los animales estresados en comparación de los no estresados, aumento de conductas tipo ansiedad y tipo depresión, incluyendo comportamientos de anhedonia (Valencia-Flores, 2018).

Tabla 1.

Modelo de estrés crónico impredecible del Laboratorio de Neuropsicofarmacología, UNAM.

| Día | Estresores | Duración | Hora de inicio |
|-----------|---------------------------------|----------|----------------|
| 1 | Restricción de movimiento | 20 min | 9:00 |
| | | | 14:00 |
| | | | 19:00 |
| 2 | Cama mojada | 3 horas | 12:00 |
| | Luces prendidas toda la noche | 12 horas | 20:00 |
| 3 | Restricción de movimiento | 20 min | 9:00 |
| | | | 14:00 |
| | | | 19:00 |
| 4 | Caja habitación inclinada 45° | 3 horas | 12:00 |
| | Cama mojada toda la noche | 12 horas | 20:00 |
| 5 | Inmersión en agua fría 16°C | 5 min | 13:00 |
| | Luces prendidas toda la noche | 12 horas | 20:00 |
| 6 | Cama mojada | 3 horas | 12:00 |
| | Privación de agua toda la noche | 12 horas | 20:00 |
| 7 | Restricción de movimiento | 20 min | 9:00 |
| | | | 14:00 |
| | | | 19:00 |
| 8 | Caja habitación inclinada 45° | 3 horas | 12:00 |
| | Cama mojada toda la noche | 12 horas | 20:00 |
| 9 | Inmersión en agua fría 16°C | 5 min | 13:00 |
| | Luces prendidas toda la noche | 12 horas | 20:00 |
| 10 | Restricción de movimiento | 20 min | 9:00 |
| | | | 14:00 |
| | | | 19:00 |

Nota. La Batería de Estrés Crónico Impredecible (CUSB) del Laboratorio de Neuropsicofarmacología, UNAM. Consta de la aleatorización de seis estresores durante 10 días consecutivos. Se muestran los estresores utilizados en los diez días del protocolo.

CAPÍTULO 2

FLEXIBILIDAD COGNITIVA

2.1. Definición e importancia de la flexibilidad cognitiva

La adaptación a diferentes ambientes, dentro de los cuales están inmersos los organismos, depende de la implementación de ciertas estrategias de comportamiento (Waltz, 2017). Una de las formas clave de adaptación comportamental, que permite lograr una adaptación local óptima a las condiciones ambientales (Lange et al., 2017) es la flexibilidad (Mante et al., 2013). En otras palabras, es fundamental para la supervivencia de las especies contar con la capacidad de modificar rápidamente su comportamiento en entornos cambiantes (Baker y Mizumori, 2017).

Según Dajani y Uddin (2015), la flexibilidad cognitiva permite a los organismos responder con precisión y eficacia en entornos cambiantes. En este sentido, es importante para un organismo adaptarse a las nuevas contingencias de su entorno (Lange et al., 2017), lo cual depende de la participación efectiva y coordinada de diferentes procesos cerebrales y cognitivos que permitan identificar cambios en el entorno (Prado et al., 2017), poner atención a aquellos elementos modificados (Highgate y Schenk, 2020), determinar que una estrategia anterior ya no es apropiada (Diamond, 2013) inhibir respuestas anteriores (Miller y Cohen, 2001), mantener en memoria de trabajo respuestas previamente relevantes (Waltz, 2017) y establecer una nueva estrategia de comportamiento (Dajani y Uddin, 2015).

La flexibilidad cognitiva se define como la capacidad de cambiar patrones de respuesta o estrategias de comportamiento ante cambios en las condiciones ambientales (Ragozzino, 2007).

Tait y colaboradores (2018), proponen que la flexibilidad cognitiva es una función que permite a los organismos ser capaces de aprender y generalizar un aprendizaje a nuevas situaciones y a su vez ser flexible, es decir, ser capaz de saber

que “las condiciones cambian” y que “las reglas tienen excepciones”. Esta habilidad es necesaria en los animales para lograr objetivos adaptativos en diversas tareas comportamentales como el forrajeo, el escape o encontrar pareja (Ionescu, 2012).

En humanos, una mayor flexibilidad cognitiva se asocia con resultados favorables a lo largo de la vida (Daskalakis et al., 2013), mejores habilidades de lectura en la infancia (de Abreu et al., 2014), mayor capacidad de recuperación ante eventos negativos de la vida y estrés en la edad adulta (Genet y Siemer, 2011), niveles más altos de creatividad (Gu et al., 2015; Kao, 2014) y mejor calidad de vida en personas mayores (Davis y Nolen-Hoeksema, 2000). Por el contrario, existe una correlación positiva entre bajos niveles de flexibilidad cognitiva en la niñez y menor educación, menor nivel socioeconómico y mayores problemas de salud 30 años después (Caspi et al., 2003; Moffitt, 2017).

Highgate y Schenk (2020), ponen un ejemplo de la vida diaria en humanos sobre la importancia de la flexibilidad cognitiva:

Aprender a conducir implica aprender muchas reglas, una de ellas es conducir por el lado correcto de la carretera. Dentro del proceso de aprendizaje, procesamos, almacenamos y aplicamos este conocimiento cuando comenzamos a practicar. Inicialmente, nos centramos profundamente en este nuevo conocimiento, pero después de mucha práctica, conducir en el lado apropiado de la carretera se vuelve algo automático. Sin embargo, ¿qué sucede cuando se debe conducir un automóvil en un país que usa el lado opuesto de la carretera? Ante esta nueva situación, se deben reprimir los comportamientos habituales, prestar mucha atención a todos los cambios en el nuevo entorno, desarrollar nuevas estrategias mentales para adaptarse a este cambio y producir el cambio de comportamiento adecuado (Highgate y Schenk, 2020:2).

En este sentido, la flexibilidad cognitiva permite a un organismo comportarse de manera eficiente mediante la identificación de cambios importantes en el entorno (Prado et al., 2017), desconectarse de la tarea anterior, reconfigurar un nuevo conjunto de respuestas e implementarlas en una nueva tarea (Dajani y Uddin, 2015). Las respuestas que se alinean con los objetivos contextuales, ante nuevas condiciones ambientales (Lange et al., 2017), se basan en procesos cognitivos de procesamiento, interpretación y manipulación de la información (Dajani y Uddin, 2015), los cuales se abordarán a continuación.

2.2. Funciones Ejecutivas relacionadas con la flexibilidad cognitiva

La flexibilidad cognitiva es un constructo psicológico que algunos autores toman como una propiedad emergente de las funciones ejecutivas (Tait et al., 2018), mientras que otros autores la colocan dentro de los procesos conocidos como funciones ejecutivas (Logue y Gould, 2014). Las funciones ejecutivas, también llamadas control ejecutivo o control cognitivo (Miller y Cohen, 2001), constituyen una familia de procesos cognitivos esenciales para las funciones cognitivas de orden superior (Diamond, 2013), las cuales permiten la adaptación conductual ante un contexto específico (Tanaka et al., 2011).

Los procesos que se categorizan dentro de las funciones ejecutivas incluyen, aunque no se limitan a (Dajani y Uddin, 2015): la detección de la saliencia y la atención selectiva de los estímulos, la memoria de trabajo para el mantenimiento en memoria de distintas reglas de respuesta (Highgate y Schenk, 2020), el control inhibitorio o control de impulsos que inhibe las respuestas previamente utilizadas (Logue y Gould, 2014) y la flexibilidad cognitiva para cambiar de respuesta ante eventos cambiantes (Genet y Siemer, 2011).

Varios subdominios de las funciones ejecutivas actúan de manera conjunta para poner en funcionamiento la flexibilidad cognitiva (Dajani y Uddin, 2015). Por ejemplo, es necesario un correcto control inhibitorio de ciertos comportamientos y

procesos cognitivos preexistentes para que exista una correcta flexibilidad cognitiva (Diamond, 2013). Además, es necesaria una inhibición de la interferencia ambiental y una atención selectiva de las nuevas características contextuales, con el fin de desarrollar una alternativa de respuesta exitosa ante las nuevas condiciones ambientales (Diamond, 2013).

Es decir, en entornos de constante cambio, los organismos primero deben identificar cómo su entorno ha cambiado para dirigir su atención a aquellos elementos que se modifican (Dajani y Uddin, 2015). Al comprobar que la estrategia anterior de respuesta no es apropiada en el nuevo entorno o en las nuevas condiciones, los individuos deben inhibir las respuestas anteriores y reconfigurar una nueva estrategia de respuesta (Dajani y Uddin, 2015), lo cual implica una manipulación de la información en tiempo real para cambiar de manera flexible las respuestas de un escenario a otro (Prado et al., 2017).

La flexibilidad cognitiva no es simplemente la suma de la implementación de varias funciones ejecutivas, sino que se le considera una función ejecutiva particular (Logue y Gould, 2014) que promueve cambios y reconfiguraciones (*shifting* en inglés) de la respuesta dada ante un nuevo objetivo (Dajani y Uddin, 2015). En humanos, a diferencia de otras funciones ejecutivas como el control inhibitorio o la memoria de trabajo, que se desarrollan en edades preescolares (Davidson et al., 2006), la flexibilidad cognitiva se desarrolla aproximadamente entre los 6 y los 10 años de edad (Garon et al., 2008).

2.3. Neurobiología de la flexibilidad cognitiva

Hoy en día la comprensión de los mecanismos cognitivos y neurales de las funciones ejecutivas y la flexibilidad cognitiva son temas de gran interés en las neurociencias cognitivas (Highgate y Schenk, 2020). Se reconoce a la corteza prefrontal (CPF) como la estructura neurofisiológica por excelencia que subyace a las funciones ejecutivas (Arnsten, 2009; Tanaka et al., 2011). A esta estructura se le ha

atribuido una función específica de control cognitivo: el mantenimiento activo de patrones de actividad que representan las metas y los medios para alcanzarlas (Diamond, 2013). Análogo a la memoria RAM de una computadora, la CPF juega un rol importante en la integración del comportamiento (Cerqueira et al., 2008), además presenta las características críticas necesarias de un sistema de control cognitivo, ya que su localización anatómica permite tener acceso a información diversa tanto sobre el estado interno del sistema, como sobre el estado externo del mundo (Miller y Cohen, 2001).

Estas propiedades no son exclusivas de la CPF, también pueden encontrarse en otras partes del cerebro, en diversos grados y en diversas combinaciones. Sin embargo, Bissonette y colaboradores (2013), argumentan que la CPF presenta una especialización a lo largo de esta combinación particular de dimensiones que es óptima para un papel central en el control y la coordinación del procesamiento de la información en todo el cerebro.

De hecho, la investigación sobre las bases neurobiológicas de los comportamientos flexibles en mamíferos ha identificado regiones de la CPF que detectan cambios en contingencias (Guo et al., 2017), inhiben respuestas no deseadas (Levy y Wagner, 2011), permiten la adquisición de nuevas estrategias de respuesta (Sotres-Bayon y Quirk, 2010), permiten la planificación de acciones e intervienen en el procesamiento emocional (Bechara et al., 2000). Sin embargo, actualmente se acepta que en el proceso de la flexibilidad cognitiva intervienen otras estructuras y sistemas de neurotransmisión cerebrales junto con la CPF (Prado et al., 2017; Waltz, 2017).

Al respecto, en estudios recientes ha encontrado que el cuerpo estriado, la parte dorsomedial específicamente, trabaja junto con la CPF para modular la flexibilidad cognitiva mediante el circuito ganglios-tálamo-cortical cortico-basal (Highgate y Schenk, 2020; Prado et al., 2017) y la transmisión de acetilcolina (ACh) de las interneuronas colinérgicas.

Tait y colaboradores (2014), descubrieron que la administración sistémica de inhibidores de la colinesterasa, los cuales impiden la hidrólisis de la acetilcolina liberada, mejora el desempeño de los animales en pruebas de flexibilidad cognitiva. Nikiforuk y su equipo de investigación (2013), confirmaron estos datos al estudiar que la transmisión colinérgica, en general está involucrada en la correcta ejecución de pruebas que evalúan flexibilidad cognitiva. También se ha visto que, tanto pacientes humanos, como roedores con lesiones en estas áreas, se desempeñan significativamente peor que los sujetos controles (Hamilton y Brigman, 2015).

Otros sistemas neuromoduladores como el sistema dopaminérgico (DA) y el sistema serotoninérgico (5-HT) poseen la capacidad de influir en la ejecución de tareas que evalúan flexibilidad cognitiva (Highgate y Schenk, 2020; Waltz, 2017). En cuanto al sistema DA, la administración de un antagonista a dopamina deteriora el desempeño en tareas de flexibilidad cognitiva (Mehta et al., 2004), mientras que un exceso de dopamina también tiene efectos perjudiciales (Vo et al., 2018), lo que muestra un efecto de U invertida de este neurotransmisor en tareas de flexibilidad cognitiva (Floresco, 2013). Con respecto al sistema de neurotransmisión 5-HT, la evidencia sugiere que, la reducción de serotonina, ya sea a través de un antidepresivo tricíclico o de un bloqueo del receptor post sináptico, conduce a una mejor ejecución en las tareas de flexibilidad cognitiva (Chamberlain et al., 2006).

En un estudio de metaanálisis sobre datos de neuroimagen en tareas de flexibilidad cognitiva realizado con adultos neurotípicos, Kim y colaboradores (2011), identificaron una red distribuida en regiones frontoparietales involucradas en el cambio flexible (*flexible switching*) entre las que se encuentran áreas de asociación cortical: la CPF ventrolateral, la CPF dorsolateral, el cíngulo anterior, la ínsula anterior derecha, la corteza premotora, las cortezas parietales inferior y superior, la corteza temporal inferior, la corteza occipital y estructuras subcorticales como el caudado y el tálamo (Kim et al., 2011).

Por otro lado, mediante un estudio electrofisiológico con humanos, Kopp y colaboradores (2020), encontraron que el nivel de ejecución en tareas relacionadas con flexibilidad cognitiva, coordina con potenciales relacionados a eventos específicamente, con las formas de onda P3 en áreas frontocentrales, que es provocada por procesos atencionales y de toma de decisiones (Dinteren et al., 2014), y con la onda N2 en áreas frontales, la cual está relacionada con funciones ejecutivas, específicamente de inhibición de respuestas (Folstein y Van Petten, 2008).

2.4. Flexibilidad cognitiva y trastornos

La flexibilidad cognitiva es una función ejecutiva que permite cambios de comportamiento en respuesta a nuevas demandas ambientales (Izquierdo et al., 2017). Para los humanos esta es una habilidad crucial necesaria para adaptarse al entorno cotidiano y funcionar de manera óptima dentro de la sociedad (Highgate y Schenk, 2020).

La flexibilidad cognitiva se ve afectada con frecuencia en pacientes con lesiones localizadas en los lóbulos frontales (Tanaka et al., 2011) y durante el envejecimiento normal de las personas (Bissonette et al., 2013).

De manera similar, las deficiencias en flexibilidad cognitiva son frecuentes entre las personas diagnosticadas con algunos trastornos psiquiátricos (Izquierdo et al., 2017; Lange et al., 2017; Nikiforuk y Popik, 2011), especialmente en trastornos caracterizados por presentar comportamientos resistentes al cambio (Highgate y Schenk, 2020), incapacidad de adaptarse a las nuevas condiciones ambientales y presentar síntomas clínicos de rumiación psicológica (Davis y Nolen-Hoeksema, 2000). La rumiación psicológica se define, según la Teoría de Estilos de Respuesta propuesta por (Rusting y Nolen-Hoeksema, 1998), como el mantenimiento de la atención centrada en los síntomas del malestar, en sus posibles causas y consecuencias, en contraposición de centrarse en soluciones. Se ha observado que las personas que presentan rumiación psicológica se caracterizan por tener un estilo

de afrontamiento inflexible (Davis y Nolen-Hoeksema, 2000). Los pacientes que sufren déficits de flexibilidad cognitiva generalmente pueden aprender nueva información y reglas para guiar su comportamiento, pero les cuesta trabajo modificar sus respuestas cuando la situación amerita un cambio (Izquierdo et al., 2017). Estos déficits a menudo se ven acompañados de hipometabolismo del lóbulo frontal (Waltz, 2017).

Los trastornos en los que se ha observado déficits en flexibilidad cognitiva son el trastorno obsesivo-compulsivo (Kehagia et al., 2012), Parkinson, el Alzheimer (Klanker et al., 2013), la esquizofrenia (Waltz, 2017), el trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (Prado et al., 2017) y el trastorno por Depresión Mayor (Sampath et al., 2017). Los déficits en flexibilidad cognitiva no parecen ser altamente heredables (Ceaser et al., 2008), lo que sugiere que los déficits observados en pacientes con condiciones psiquiátricas pueden estar estrechamente relacionados con el estado de la enfermedad y no con un rasgo.

Por otro lado, se ha visto que estar expuesto a periodos prolongados de estrés, como en los protocolos de estrés crónico impredecible (CUSB) disminuye la flexibilidad cognitiva (Hamilton y Brigman, 2015; Hurtubise y Howland, 2017a; Jett et al., 2017). Asimismo, un déficit en flexibilidad cognitiva contribuye al desarrollo y mantenimiento de enfermedades neuropsiquiátricas relacionadas con el estrés como la depresión (Jett, et al., 2017) y los trastornos de ansiedad (Park y Moghaddam, 2017).

De hecho, Highgate y Schenk (2020), proponen que una deficiencia en flexibilidad cognitiva podría tomarse como factor de riesgo para desarrollar depresión y otras enfermedades psiquiátricas. Sin embargo, no es posible determinar si los impedimentos cognitivos y conductuales den como resultado el desarrollo de alguna enfermedad psiquiátrica, si aumenten la probabilidad de participar en conductas que incrementan el riesgo de enfermedad psiquiátrica o si sean el resultado de la enfermedad (Highgate y Schenk, 2020).

2.5. Evaluación de la flexibilidad cognitiva

La flexibilidad cognitiva puede ser particularmente difícil de examinar debido a la multitud de formas en que ha sido descrita en la literatura (Dajani y Uddin, 2015). En algunos casos, la flexibilidad cognitiva se analiza en el contexto de procesos que requieren cambios en la atención como la flexibilidad atencional (*attentional flexibility*) (Chahal et al., 2019), cambio de atención (*attention switching*) (Guarino et al., 2020) y cambio de conjunto de atención (*attentional set shifting*) (Tait et al., 2014). Estos procesos se refieren a la predisposición a atender una dimensión de un estímulo mientras se inhibe otras dimensiones, por ejemplo, prestando atención al color en lugar de la forma (Arnsten, 2009).

Generalmente en los laboratorios de animales humanos y no humanos, la flexibilidad cognitiva se mide mediante la operacionalización del constructo dentro de ciertas tareas (Tait et al., 2014). Existen dos formas de evaluar la flexibilidad cognitiva: mediante tareas de *cambio de conjunto* (*set shifting*) y mediante tareas de *cambio de tarea* (*task switching*) (Monsell, 2003).

Ambas tareas, *set shifting* y *task switching*, presentan aspectos comunes: involucran un procesamiento de la CPF (Tait et al., 2018) y comparten la hipótesis de que la experiencia previa permite que el sistema cognitivo se prepare para realizar comportamientos particulares y/o procesar cierto tipo de información. Por el contrario, el cambiar de tarea ante nuevas condiciones implica un *costo de cambio* (*switch cost*) (Tait et al., 2014), el cual se ha propuesto como un indicador comportamental de flexibilidad cognitiva (Kopp et al., 2020).

El *costo de cambio* se basa en el grado de inhibición de la interferencia de estímulos externos y de respuestas relacionadas al cambiar de una tarea a otra (Kopp et al., 2020). Se cree que este ocurre debido al tiempo que tarda inhibir el conjunto de respuestas utilizadas en la tarea anterior, así como al tiempo invertido en reconfigurar un nuevo conjunto de respuestas conforme a una nueva regla dentro de la tarea

(Monsell, 2003; Badre y Wagner, 2006). Tanto el cambio de tarea, como el cambio de conjunto, resultan en tiempos más lentos de respuesta, y decrementan la precisión de respuestas.

2.5.1. Tareas de cambio de conjunto o *set shifting*

Las tareas de cambio de conjunto (*set shifting*), implican el cambio atencional entre diferentes características del estímulo y diferentes reglas de respuesta dentro de una tarea, que se pueden utilizar para completar la misma instrucción general (Dajani y Uddin, 2015). El cambio de conjuntos se refiere al uso necesario de un nuevo conjunto de reglas para completar diferentes fases de una misma tarea general (Dajani y Uddin, 2015). En humanos, un ejemplo clásico de *set shifting* es la Prueba de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST), mientras que en roedores el análogo de la prueba de *set shifting* es la prueba *Attentional Set Shifting Task*, ambas pruebas se explican a continuación.

2.5.2. Prueba de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (WCST)

En humanos, la Prueba de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (WCST) se ha utilizado ampliamente para evaluar la función ejecutiva, específicamente la flexibilidad cognitiva (Tanaka et al., 2011). En esta prueba, al participante se le presentan un conjunto de tarjetas y se le solicita que las clasifique basándose en una de las dimensiones perceptuales de las figuras que aparecen en cada una de las cartas: color, forma o número (ver figura 5). Al principio, el participante no conoce la dimensión por la que se supone debe ordenar las cartas, va aprendiendo a través de prueba y error con base en la retroalimentación que hace el examinador al mencionar "correcto" o "incorrecto". Una vez que el participante discrimina el criterio de clasificación apropiado y ordena con este mismo un número determinado de tarjetas, el criterio es cambiado sin el conocimiento del participante. Así, el participante inicia el proceso de aprendizaje de prueba y error nuevamente, logrando así tantas categorías como sea posible antes de que el mazo de tarjetas se acabe.

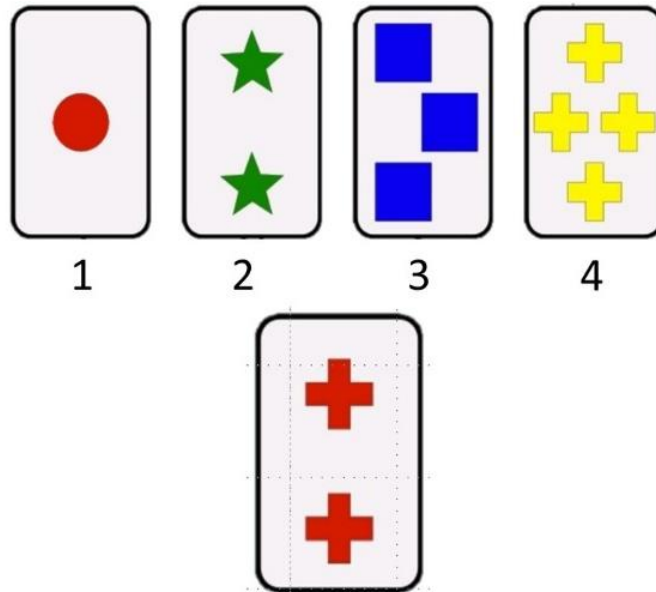
Se requiere que el participante adapte sus respuestas para elegir la categorización correcta del estímulo en ese ensayo, basado en cambios repentinos de reglas conforme a alguna dimensión del estímulo (Tanaka et al., 2011). Cualquier tarjeta puede asociarse con varias acciones posibles, por lo que no funcionará una única regla de estímulo-respuesta, además, la respuesta correcta cambia y está determinada por la regla que en un momento dado esté en vigor. Véase la Figura 5 para un ejemplo de esta tarea.

Por ejemplo, los participantes pueden aprender inicialmente que el color rojo es la regla principal para discriminar entre estímulos, y deben formar un conjunto atencional utilizando el color como la dimensión de estímulo predictivo, entonces la regla cambia repentinamente: el color rojo ya no predice la organización correcta de las cartas, sino el color azul. Este cambio es un cambio intradimensional (ID) ya que se mantiene en la dimensión color. Sin embargo, en otro punto de la tarea, la regla cambia de tal manera que ahora la dimensión de número es la relevante para la discriminación, y el color ya no tiene ningún valor predictivo. Por lo tanto, los sujetos deben cambiar rápidamente su conjunto atencional a una nueva dimensión, es decir, un cambio extradimensional (ED) que requiere tanto la inhibición de la regla anterior (color) como la adquisición de una nueva regla de respuesta; discriminar entre estímulos por el número de figuras en las tarjetas.

Figura 5.

Representación de la Prueba de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (WCST)

Nota. El participante debe colocar debajo de una de las cuatro cartas muestra, 1 carta a



Carta a acomodar

acomodar en ese ensayo de acuerdo con alguna dimensión: color, forma o número. Los criterios de clasificación cambian después de un número determinado de respuestas correctas. Modificado de (Landry y Al-Taie, 2016).

La incapacidad para cambiar el conjunto atencional es llamada "perseverancia" (*stuck-in-set behavior* en inglés), es decir que las personas pueden adquirir la regla inicial de respuesta sin dificultad, pero no pueden adaptar su comportamiento cuando la regla cambia. Los primeros estudios con la prueba de WCST se evaluaron como una consecuencia cognitiva de déficit en el lóbulo frontal (Wilner, 1963) debido a que las personas con daños en la CPF muestran déficits de perseverancia en la prueba. El cambio extradimensional (ED) es un componente esencial para la evaluación de la flexibilidad cognitiva dentro de la prueba de WCST, así como en los principales procedimientos que involucran cambios de tarea intra y extradimensional (ID/ED) tanto en humanos, como en primates y roedores (Tanaka et al., 2011).

La versión para roedores, llamada *Attentional Set Shifting Task* (ASST) (Birrell y Brown, 2000; Tanaka et al., 2011), al igual que las versiones humanas, tiene múltiples etapas de cambio de reglas, es decir cambios ID y ED usando estímulos visuales-

táctiles y de olor como modalidades de estímulo. Esta prueba permite comprender los mismos mecanismos que gobiernan el cambio de set de atención en humanos, pero utilizando estímulos y respuestas apropiados para la especie. De modo similar que en los humanos, los animales necesitan un número significativamente mayor de ensayos para alcanzar el criterio ED en comparación con el criterio ID, validando la tarea como una medida de cambio de tarea (*set shifting*) (Tanaka et al., 2011).

El valor particular de esta tarea es que, independientemente de la especie, la prueba de ASST es formalmente la misma: requiere que el sujeto aprenda una serie de discriminaciones compuestas de dos opciones, con dos dimensiones de estímulo sistemáticamente variadas y no correlacionadas, una es relevante para resolver la discriminación (es decir, predice la recompensa) mientras que la otra es irrelevante.

2.5.3. Attentional Set Shifting Task (ASST)

Descrita por primera vez por (Birrell y Brown, 2000) hace 20 años y basada en la prueba clínica de clasificación de tarjetas de Wisconsin (WCST), la tarea de *cambio de conjunto* (*set shifting*), llamada en inglés *Attentional Set Shifting Task* (ASST), constituye una de las pruebas más utilizadas para medir flexibilidad cognitiva en roedores (Tanaka et al., 2011). Hasta el 2018, había sido descrita en más de 135 publicaciones de más de 90 universidades y empresas farmacéuticas (Tait et al., 2018). Su popularidad se debe a la existencia de una fuerte consistencia en el perfil de los datos publicados y la coherencia tanto en las tasas de aprendizaje como en las mediciones de coste de cambio (*switch costs*) (Hurtubise y Howland, 2017).

Inicialmente la tarea implica entrenar a los animales para discriminar estímulos que varían en múltiples modalidades, los roedores utilizan señales perceptivas de estímulos olfativos y táctiles para seleccionar y escarbar en uno de los dos tazones disponibles que se le presentan, con el objetivo de obtener un reforzador de alimento (Birrell y Brown, 2000). Los estímulos varían en dos dimensiones perceptivas: el medio

de excavación y el olor del medio de excavación (Hurtubise y Howland, 2017), por lo que se necesita que el sujeto dé una respuesta diferencial escarbando en uno de los dos tazones presentados que tenga la dimensión que le proporcione reforzador, como por ejemplo un tipo particular de olor. La respuesta a un olor particular se refuerza con alimento y no así la respuesta a otro olor particular. Otra dimensión del estímulo es el medio de excavación que, así como el olor, puede tomarse como la dimensión relevante o irrelevante de esa fase de la prueba.

A lo largo de múltiples etapas de la prueba de ASST, el sujeto forma un conjunto de atención a la dimensión persistentemente relevante, después se evalúa la capacidad del animal para cambiar la atención de manera flexible, de ese conjunto de reglas previamente aprendido a una dimensión previamente irrelevante.

Existe un estándar común en la mayoría de los diseños publicados sobre las etapas de ASST que se compone de siete fases (Tait et al., 2014), descritas a continuación; se ha subrayado el estímulo discriminativo que es relevante en esa etapa de la prueba para obtener el reforzador:

FASE 1. Discriminación simple (DS): Sólo se presenta una dimensión de estímulos: medios u olores. Ejemplo: olor 1 y olor 2. Donde el tazón que tenga el olor 1 será donde al escarbar, el sujeto, encuentre el reforzador.

FASE 2. Discriminación compuesta (DC): A los mismos estímulos utilizados en la etapa anterior se agrega la otra dimensión del estímulo que será irrelevante, ya sea medio u olor (ej. medio: medio 1 y medio 2). Para resolver esta fase la adición de esta nueva dimensión del estímulo no es relevante para resolver la tarea. (ej. sin importar el medio de excavación, el olor 1 seguirá siendo el estímulo discriminativo dentro de la dimensión de olor).

FASE 3. Aprendizaje invertido (R1): Implica una inversión de las contingencias dentro de la misma dimensión perceptual, con el objetivo de establecer y mantener la atención en la dimensión del estímulo relevante (ej. ahora el tazón con olor 1 no será

donde se encuentre el reforzador y el tazón con olor 2, antes ignorado, ahora es el estímulo discriminativo en donde el sujeto encontrará el reforzador). La otra dimensión perceptual (ej. medio 1 y medio 2) sigue siendo irrelevante.

FASE 4. Cambio intradimensional (ID): Se utilizan nuevos pares de estímulos en las dos dimensiones olor y medio (ej. olor 3 y olor 4 / medio 3 y medio 4). Aunque se presentan diferentes muestras de estímulos, la dimensión del estímulo olor sigue siendo relevante para escarbar donde se encuentre el reforzador, mientras que en este ejemplo la dimensión perceptual del medio continúa irrelevante.

FASE 5. Aprendizaje invertido (R2): Al igual que en la Fase 3 de R1, en esta se hace una inversión de contingencias dentro de la misma dimensión perceptual. Lo cual mantiene la atención en la dimensión relevante (ej. en la dimensión olor, ahora olor 4 y no olor 3 predice dónde encontrar el reforzador). La otra dimensión perceptual (medio) se mantiene irrelevante al no aportar información sobre dónde se encuentra el reforzador.

FASE 6. Cambio extradimensional (ED): Se utilizan nuevos pares de estímulos en las dos dimensiones olor y medio (ej. olor 5, olor 6, medio 5, medio 6). La dimensión correcta cambia por completo, de modo que las elecciones deben guiarse por la nueva dimensión, mientras que la dimensión previamente aprendida en las cinco fases anteriores (ej. el olor) ahora es irrelevante (ej. medio 5 ahora predice dónde se encuentra el reforzador mientras que la dimensión olor, olor 5 y olor 6, son irrelevantes)

FASE 7. Aprendizaje invertido (R3): Al igual que las Fases 3 y 5 de aprendizaje invertido (R1 y R2), se hace una inversión de contingencias dentro de la misma dimensión perceptual anterior (ej. el medio es la dimensión relevante, pero ahora medio 5 no da información sobre el reforzador, mientras que medio 6 es ahora el estímulo discriminativo para encontrar el reforzador).

Pasar a una fase diferente de la prueba de ASST demanda un cambio de la regla de respuesta ejecutada anteriormente (Kopp et al., 2020), seleccionar cierto tipo de información e ignorar otra información (Kopp et al., 2020). Los ensayos necesarios para aprender la nueva discriminación en una fase posterior de la prueba reflejan el cambio de conjuntos o *set-shifting* mediante el costo de cambio *shift cost*.

La adquisición de cada una de las fases de la prueba requiere uno de dos procedimientos distintos: 1) cambio de conjuntos o 2) aprendizaje invertido (Hurtubise y Howland, 2017), descritos a en la Tabla 2. La adquisición de ambos procedimientos requiere la inhibición de una regla de respuesta previamente recompensada y su reemplazo por una nueva regla de respuesta anteriormente irrelevante (Hamilton y Brigman, 2015). En la Tabla 2 se presentan las siete fases de la prueba de ASST con ejemplos de ejecución.

Tabla 2.
Descripción de las siete etapas de la Prueba de Attentional Set Shifting Task (ASST)

| Etapas | Descripción | Dimensiones | | Ejemplo de combinaciones | |
|--|---|--------------|-------------|------------------------------|----------------|
| | | Relevante | Irrelevante | Correcto | Incorrecto |
| Discriminación Simple (SD) | Dos estímulos se presentan dentro de una dimensión (ej. olor): un estímulo es el objetivo y el otro es irrelevante | Olor | --- | O1 | O2 |
| Discriminación Compuesta (CD) | Una segunda dimensión se introduce (ej. medio) pero es irrelevante porque se requiere que el sujeto discrimine entre los dos estímulos de la etapa anterior. | Olor | Medio | O1/M1 O1/M2 | O2/M1 O2/M2 |
| Discriminación Compuesta en Aprendizaje Reverso (CDR) | Las saliencias del estímulo original se invierten: el estímulo objetivo es ahora el estímulo irrelevante, mientras que el estímulo irrelevante ahora es el estímulo objetivo. | Olor | Medio | O2/M1 O2/M2 | O1/M1 O1/M2 |
| Cambio Intradimensional (ID) | Se introducen nuevos estímulos para las dos dimensiones. La dimensión relevante (ej. olor) se mantiene constante. | Olor | Medio | O3/M3 O3/M4 | O4/M3 O4/M4 |
| Cambio Interdimensional en Aprendizaje Reverso (IDR) | Las saliencias del nuevo estímulo se invierten: el estímulo objetivo es ahora el irrelevante, mientras que el estímulo irrelevante se convierte en el estímulo objetivo. | Olor | Medio | O4/M3 O4/M4 | O3/M3 O3/M4 |
| Cambio Extradimensional (ED) | Se introducen nuevos estímulos para las dos dimensiones. La dimensión relevante ahora se cambia (ej. de olor a medio) | Medio | Olor | M5/O5 M5/O6 | M6/O5 M6/O6 |
| Cambio Extradimensional en Aprendizaje Reverso (EDR) | Las saliencias de los nuevos estímulos en la nueva dimensión se invierte: el estímulo objetivo es ahora el irrelevante mientras que el irrelevante se convierte en el objetivo. | Medio | Olor | M6/O5 M6/O6 | M5/O5 M5/O6 |

Nota. Descripción de las siete fases de la prueba ASST. O=Olor, M=Medio. Tomado de Tanaka et al., 2011.

2.5.3.1. Cambio de conjuntos o set shifting.

Las fases que requieren *cambio de conjuntos* son el cambio interdimensional (ID) de la Fase 4 y el cambio extradimensional (ED) de la Fase 6. Para poder lograr estos cambios, primero se debe formar una regla de respuesta simple (Fase 1, DS), que tendrá que ir actualizándose conforme existan nuevos pares de estímulos.

El *cambio de conjuntos* involucra que cuando el procesamiento previo, basado en un modelo predeterminado de conjunto de respuestas o de reglas ya no es apropiado y puede ser desventajoso, el organismo debe ser flexible, inhibir el conjunto atencional y de respuestas previo y ser capaz de reiniciar un nuevo conjunto de respuestas (Tait et al., 2018). Por otro lado, el cambio de conjuntos de la Fase 6 (ED), requiere que el sujeto redirija su atención a una dimensión perceptiva previamente ignorada. En el ejemplo utilizado anteriormente, se produciría un cambio de conjuntos de ED, si se requiriera que un roedor ignorara el olor y seleccionara constantemente el recipiente que contiene un medio de excavación determinado, independientemente de su olor.

2.5.3.2. Aprendizaje invertido

Las fases que requieren de aprendizaje invertido son la 3, la 5 y la 7 de la prueba. En estas fases, las dimensiones inmediatamente anteriores permanecen constantes, pero ahora se recompensa el estímulo no recompensado dentro del par estímulo-recompensa previamente aprendido. Por ejemplo, durante el aprendizaje inicial (DC) de la Fase 2, un roedor podría ser recompensado por escarbar en un cuenco con aroma a limón e ignorar un cuenco con aroma a chocolate. Durante el aprendizaje inverso posterior (R1) de la Fase 3 se requiere que el roedor escarbe en el cuenco con aroma a chocolate y no se le recompensa por explorar el cuenco con aroma a limón. Es decir, el sujeto debe inhibir la respuesta a un estímulo anteriormente discriminativo para encontrar el reforzador y ejecutar una respuesta

distinta, previamente no reforzada. Para un aprendizaje de inversión exitoso, los animales deben aprender a inhibir la respuesta al estímulo previamente correcto y aprender la nueva asociación.

2.5.3.3 Evaluación de la ejecución en la prueba de ASST

El cambio de una dimensión perceptual a otra, observado específicamente en la Fase 6 de cambio ED, se ha evaluado como una de las formas de evaluar flexibilidad cognitiva (Tait et al., 2018). En la Fase 4 de ID, se presentan nuevos estímulos, pero la experiencia previa de características perceptivas particulares que son relevantes (por ejemplo, el olor) asegura que se priorice el procesamiento de esas características, lo que confiere una ventaja para el aprendizaje. Por el contrario, en la Fase 6 de ED el cambio de dimensión perceptiva relevante (por ejemplo el medio) provoca una disminución del aprendizaje, debido a que se debe inhibir la dimensión aprendida en las cinco fases anteriores, y aprender una regla totalmente nueva de respuesta (Tait et al., 2018). Por tanto, una comparación de las tasas de aprendizaje entre la Fase de ED, y las demás fases proporciona una inferencia del grado de flexibilidad cognitiva (Tait et al., 2018).

La evaluación de la ejecución en la prueba de ASST se realiza comparando el número de ensayos que le tomó al sujeto aprender con éxito la nueva asociación en cada nueva fase (Prado et al., 2017). Un aumento en el número de ensayos antes de lograr seis respuestas correctas consecutivas se considera un aumento en el costo de cambio o *shift cost*.

La fase extradimensional (ED) es la única fase de la prueba en la que se debe cambiar la regla de respuesta a una dimensión contraria del estímulo previamente irrelevante en las etapas anteriores, con el fin de obtener el reforzador. Por ello la capacidad de aprendizaje en esta etapa de la prueba se interpreta como un deterioro en la flexibilidad cognitiva (Hamilton y Brigman, 2015; Tait et al., 2018).

2.6. Efectos del estrés en la flexibilidad cognitiva

Se sabe que el estrés afecta la ejecución de las funciones ejecutivas en general (Diamond, 2013) y específicamente la ejecución en tareas de flexibilidad cognitiva (Jett et al, 2017; Cerqueira, 2018).

Similar a los humanos, las ratas estresadas muestran alteraciones específicas en las fases de cambio extradimensional (ED), con efectos dependientes del tipo de estrés y el número de repeticiones (Hurtubise y Howland, 2017). Por un lado, la repetición aguda y a corto plazo del estrés parece facilitar el aprendizaje inverso en las Fases 3, 5 y 7 (Nikiforuk, 2013), de ASST. Mientras que la repetición crónica del estrés perjudica la correcta ejecución correspondiente al cambio de conjuntos o *set shifting* en la Fase 6 de ED (Jett et al., 2017).

2.6.1. Impacto del estrés en la Corteza Prefrontal (CPF)

Los efectos del estrés crónico en tareas de flexibilidad cognitiva se atribuyen a un incorrecto *cambio de conjuntos*, mediado por estructuras cerebrales particularmente sensibles al estrés (Hamilton y Brigman, 2015). Específicamente la CPF de los mamíferos asiste a un conjunto diverso de funciones conductuales y cognitivas, incluidas la planificación motora, el comportamiento social, la evaluación de resultados esperados y la memoria de trabajo y la flexibilidad cognitiva, la cual es un atributo central de estas funciones (Koolhaas et al., 2010).

La CPF es una de las estructuras cerebrales más sensibles a los efectos adversos del estrés en comparación con otras regiones del cerebro (Arnsten, 2009), por ejemplo, las dendritas en la CPF comienzan a cambiar después de solo una semana de estrés (Tait et al., 2014). La exposición a experiencias estresantes repetidas, tienen un profundo impacto en las habilidades cognitivas mediadas por la CPF y en la plasticidad neuronal de la CPF (van Schaik, 2013).

El cambio morfológico más investigado es la reducción del volumen neuronal de la CPF (Morgado y Cerqueira, 2018) y la regresión de la longitud de las dendritas

apicales en las neuronas piramidales de las capas II y III de la CPF medial (Czéh et al., 2016; Sousa et al., 2008). Pareciera ser que los cambios morfológicos de la CPF medial después del estrés, son inducidos por la sobreactivación de los receptores a glucocorticoides GR y MR, que se expresan abundantemente en las neuronas y la glía de la CPF de mamíferos (Crawford et al., 2020).

Específicamente, las dendritas apicales de las neuronas piramidales de la CPF medial se ven afectadas morfológicamente por el estrés; expresan abundantemente receptores GR y receptores NMDA, los cuales están intrínsecamente relacionados con la citotoxicidad celular relacionada con corticosteroides y el déficit cognitivo relacionado con la CPF medial (Lu et al., 2003).

Los principales resultados de estos estudios son una reducción significativa en el total de la longitud dendrítica del 20–35% con una disminución significativa en la ramificación y la densidad de las dendritas apicales distales (Liston, 2009). Es probable que los efectos crónicos del estrés sean mediados en parte por la activación de los receptores de GR (Park y Moghaddam, 2017).

También las interneuronas GABAérgicas sufren una reorganización dendrítica en la CPF medial, y se ha encontrado una hipertrofia en una subpoblación de interneuronas, células de Martinotti, después de la exposición crónica a estrés (Nestler y Hyman, 2010).

No sólo las neuronas de la CPF se ven afectadas por el estrés crónico, sino también las células gliales. El estrés inhibe la gliogénesis en la PFC, que da como resultado una actividad deteriorada de la microglía y un acortamiento de la ramificación astrocítica (Lucassen, 2014).

Los estudios sobre la CPF medial han sido críticos para demostrar que el impacto del estrés en una región del cerebro puede extenderse a otras áreas que están vinculadas sinápticamente (Ferreira, 2009), en este caso en la red corticostriatal y su modulación neuroquímica mediante circuitos dopaminérgicos y serotoninérgicos

involucrados en el aprendizaje de reforzadores y en la inhibición de la interferencia (Kehagia et al., 2010). Lo cual tiene como uno de sus efectos la alteración de la toma de decisiones y un déficit en pruebas de flexibilidad cognitiva (Jett et al., 2017). Por lo tanto, los cambios morfológicos y funcionales inducidos por el estrés crónico tienen lugar en el PFC y pueden dar lugar a varias disfunciones ejecutivas, cognitivas y disfunciones afectivas (Gu et al., 2015).

Las consecuencias del estrés resultan más de la activación de circuitos cerebrales interdependientes que se modulan entre sí, que de mecanismos independientes en áreas cerebrales individuales (Cerqueira et al., 2007).

Asimismo, se han encontrado niveles anormales de expresión de GR en la PFC, en pacientes con trastornos psiquiátricos como esquizofrenia, trastorno bipolar y depresión mayor (Jett y Morilak, 2013), mismos trastornos que presentan déficits en flexibilidad cognitiva.

La CPF promueve el cambio de una experiencia estresante a un comportamiento adaptativo (Cerqueira, 2018). Como se abordó en el capítulo sobre estrés, la CPF modula la respuesta del estrés mediante la activación del eje HPA. Los glucocorticoides, altamente expresados en la CPF, modulan el metabolismo energético, controlan la inmunidad y las reacciones inflamatorias y tienen una acción profunda sobre la función cerebral, el comportamiento y la acción de retroalimentación negativa en el eje HPA.

CAPÍTULO 3

3.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los niveles de glucocorticoides tienen un impacto directo en la función inmunológica (Vitousek et al., 2019) y a su vez la función inmunológica tiene un impacto en los niveles de glucocorticoides (Cain y Cidlowski, 2017). Un alto nivel de glucocorticoides, resultado de una respuesta prolongada al estrés, promueve un estado proinflamatorio tanto a nivel de Sistema Nervioso Central, como a nivel de Sistema Nervioso Periférico (Ménard et al., 2017).

Estos cambios no son patológicos en sí mismos, sino que pueden perjudicar el estado fisiológico cuando se mantienen en el tiempo (Vitousek et al., 2019). En este caso, la activación de los glucocorticoides, consecuencia de la activación de la respuesta de estrés, podrían predecir el daño conductual y cognitivo observado en modelos animales y en el ámbito clínico (Maes et al., 2011).

Diversos estudios han sugerido que el desbalance de citocinas proinflamatorias tiene un rol central en los efectos adversos del estrés crónico (Liu et al., 2020). A su vez, se ha visto que muchas de las enfermedades relacionadas con el estrés, tienen un perfil de citocinas proinflamatorias alto (Hodes et al., 2015). Específicamente, estudios con humanos han asociado los síntomas de ansiedad y de depresión, con un alto nivel de citocinas proinflamatorias (Erazo, 2020; Hodes et al., 2016; Maes et al., 2011).

En este contexto, puede plantearse que inhibir la respuesta inmunológica en las primeras etapas del estrés, podría aminorar la susceptibilidad de los organismos a los efectos perjudiciales de los glucocorticoides. Sin embargo, una relación causal entre las citocinas periféricas y los trastornos relacionados con el estrés espera confirmación.

La síntesis y activación de las citocinas proinflamatorias durante el estrés está regulada por los receptores a glucocorticoides, los cuales parecen jugar un papel importante en la regulación y activación de la respuesta proinflamatoria mediada por citocinas.

Existen factores que pueden modular la respuesta neuroendocrina al estrés, pero se sabe poco sobre la regulación proinflamatoria que promueve el estrés crónico impredecible.

Asimismo, se desconoce si un tratamiento con un inhibidor de COX-2 (como lo es el CELECOXIB) puede prevenir las alteraciones cognitivas y conductuales inducidas por estrés crónico impredecible y mejorar la ejecución en tareas de flexibilidad cognitiva en animales expuestos a estrés crónico impredecible.

3.2. JUSTIFICACIÓN

La creciente evidencia del papel del sistema inmunológico en el desarrollo de trastornos del estado de ánimo (Köhler et al., 2014) y la resistencia a los tratamientos antidepresivos actuales, abre una ventana al estudio de los agentes antiinflamatorios en síntomas relacionados con la desregulación de la respuesta de estrés, así como a la búsqueda de nuevos modelos de comprensión de los procesos biológicos que subyacen a las enfermedades relacionadas con el estrés, como los trastornos de ansiedad y los trastornos de depresión, con el fin de encontrar nuevas y mejores estrategias terapéuticas desde el ámbito farmacológico.

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) ejercen efectos antiinflamatorios al inhibir las citocinas proinflamatorias mediante la inhibición de la enzima COX-2, que es responsable de la producción de dichas citocinas.

El inhibidor selectivo de COX-2 Celecoxib, parece ser particularmente eficaz para producir un efecto antidepresivo, medido por la respuesta al tratamiento y la remisión (O. Köhler et al., 2014; Ménard et al., 2017), este medicamento ha mostrado

resultados prometedores en ensayos clínicos. Celecoxib se ha asociado con efectos positivos en el tratamiento de la esquizofrenia (Nitta, 2013) el trastorno bipolar (Nery, 2008) y la depresión (Silva et al., 2017), con pocos efectos secundarios (Sousa et al., 2015; Ménard et al., 2017).

Los efectos cognitivos y conductuales de los fármacos inhibidores de la COX-2 en estas enfermedades, podrían estar implicados con factores relacionados con el sistema inmunológico, por lo que una alternativa terapéutica con un tratamiento antiinflamatorio podría ser relevante para evaluar un espectro amplio de trastornos psiquiátricos.

Los trastornos descritos previamente tienen en común una alta respuesta inflamatoria y déficits cognitivos asociados a una deficiente flexibilidad cognitiva. Sin embargo, los efectos de un tratamiento antiinflamatorio no han sido evaluados en tareas de flexibilidad cognitiva hasta el momento.

Aunque los efectos del estrés crónico impredecible a nivel cognitivo y conductual han sido evaluados con mucho interés en los últimos años, hay pocos estudios que evalúan la prevención de dichos efectos mediante un tratamiento farmacológico antiinflamatorio, específicamente en tareas de flexibilidad cognitiva.

Se plantea que un tratamiento de este estilo podría ayudar a disminuir los déficits cognitivos y conductuales asociados al estrés.

3.3. PREGUNTAS

5.1. Pregunta general

¿Qué efectos tiene la administración de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo en un modelo de CUSB?

5.2. Preguntas específicas

¿Qué efectos tiene la administración de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo en la flexibilidad cognitiva en un modelo de CUSB?

¿Qué efectos tiene la administración de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo en conductas tipo ansiedad en un modelo de CUSB?

¿Un fármaco antiinflamatorio no esteroideo podría prevenir conductas tipo-ansiedad inducidas por estrés crónico impredecible?

3.4. OBJETIVOS

5.1. Objetivo General

Evaluar el efecto de la administración del antiinflamatorio Celecoxib sobre la flexibilidad cognitiva, las conductas tipo ansiedad y las conductas anhedónicas, inducidas por la exposición previa a una Batería de Estrés Crónico Impredecible (CUSB) en un modelo murino.

5.2. Objetivos Específicos

1. Evaluar el efecto de la administración del fármaco antiinflamatorio Celecoxib (0.4 mg/kg, i.p. x 10 días) sobre el desempeño en una tarea de flexibilidad cognitiva en animales expuestos previamente a una Batería de Estrés Crónico Impredecible (CUSB).

2. Evaluar el efecto de la administración del fármaco antiinflamatorio Celecoxib (0.4 mg/kg, i.p. x 10 días) sobre conductas anhedónicas inducidas en los animales a través de la exposición previa a un modelo murino de Estrés Crónico Impredecible (CUSB).

3. Evaluar el efecto de la administración del fármaco antiinflamatorio Celecoxib sobre conductas tipo ansiedad inducidas a través de un modelo murino de Estrés Crónico Impredecible (CUSB).

3.5. HIPÓTESIS

6.1 Hipótesis general

La administración de Celecoxib prevendrá los efectos adversos del estrés crónico en cognición y conducta en un modelo murino de CUSB.

6.2 Hipótesis específicas

1. La administración de Celecoxib prevendrá los déficits en flexibilidad cognitiva en un modelo murino de CUSB.

2. La administración de Celecoxib prevendrá conductas anhedónicas en un modelo murino de CUSB.

3. La administración de Celecoxib prevendrá el desarrollo de conductas tipo ansiedad en un modelo murino de CUSB.

CAPÍTULO 4

MÉTODO

4.1. Sujetos

Se utilizaron 40 ratas macho de la cepa Wistar de aproximadamente 3 meses de edad con un peso entre 170 y 250 g. al inicio del experimento. Las ratas se mantuvieron alojadas en cajas-habitación comunales (5 ratas por caja) bajo un ciclo de luz-oscuridad invertido de 12h (las luces se encendían a las 8:00h y se apagaban a las 20:00h), con temperatura constante de $22 \pm 2^\circ\text{C}$.

Los animales tuvieron alimento y agua *ad libitum* a excepción del periodo anterior a las pruebas conductuales.

4.2. Consideraciones éticas

Todos los procedimientos realizados en este experimento fueron diseñados de forma que se minimizara al máximo el sufrimiento de los animales, y se garantizaran su salud y bienestar. La batería de estrés crónico impredecible (CUSB) utilizada fue aprobada por el comité local de bioética de la Facultad de Psicología de la UNAM, Oficio No. FPSI/422CEIP/449/2018.

Asimismo, todos los procedimientos se llevaron a cabo de acuerdo con los lineamientos de la NOM-062-ZOO-1999 de la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación (SAGARPA). Además, los experimentos con animales se llevaron a cabo de acuerdo con los Principios Éticos de Psicólogos y códigos de conducta de la Asociación Psicológica Americana (American Psychology Association), así como dentro de las normas éticas contenidas dentro de los artículos 77 al 80 del Código Ético del Psicólogo (Sociedad Mexicana de Psicología, 2007).

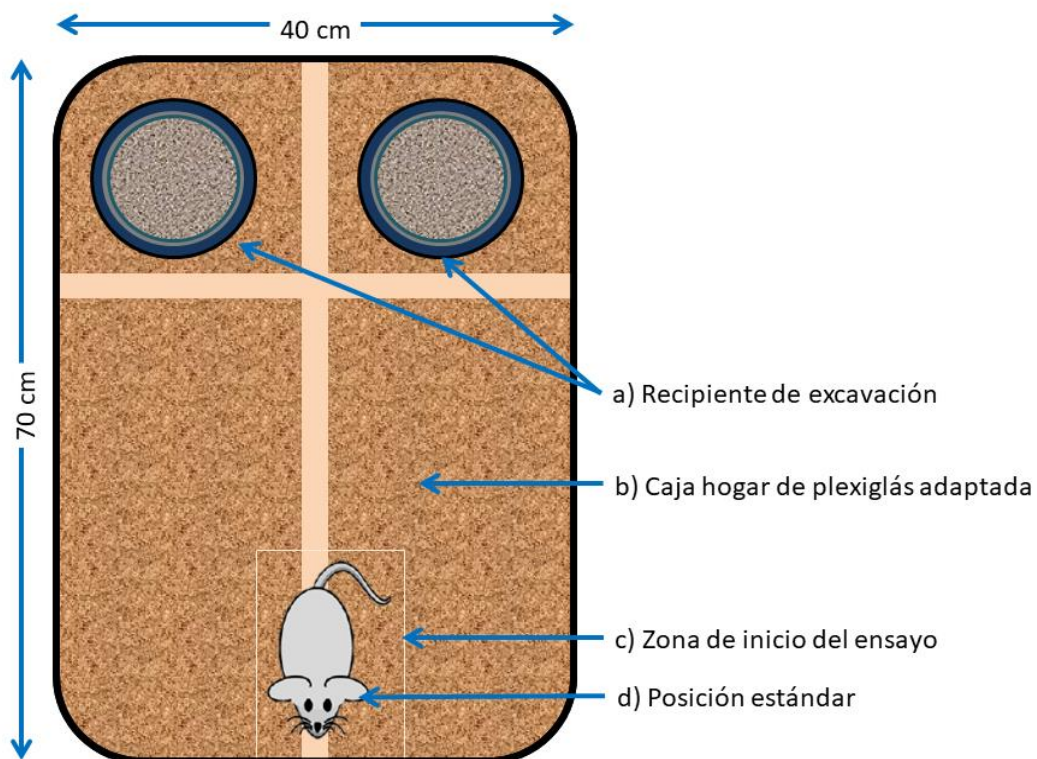
4.3. Instrumentos y Materiales

- Modelo de Estrés Crónico Impredecible (Sanchez-Castillo, 2015):
 - Restrictores de Movimiento. Cilindros de policarbonato marca MED Associates Inc.® (20 cm x 5 cm x 5 cm; largo x ancho x alto) con tapas a los extremos y aberturas para permitir el libre flujo de aire para el estresor de restricción de movimiento.
 - Cilindros de policarbonato (20 cm x 20 cm x 40 cm; largo x ancho x alto) para el estresor de inmersión en agua fría.
 - Caja hogar comunal para los estresores de cama mojada, caja habitación inclinada y privación de agua.
 - Lámpara de escritorio con foco de 60 watts para el estresor de luces prendidas toda la noche.
- Administración del fármaco:
 - 100 jeringas de la marca BD Ultra Fine ®.
 - Fármaco Celecoxib de la marca Sigma Aldrich ® PZ0008 pureza $\geq 98\%$ (HPLC).
 - Vehículo: 10% DMSO $\geq 99\%$ Tocris Bioscience ® en v/v de salina al 0.9%.
- Prueba de *Attentional Set-Shifting Task* (ASST)
 - Caja comunal de Plexiglas (70cm x 40cm x 20cm; largo x ancho x altura) adaptada. Ver Figura 6.
 - 60 recipientes (11 x 5 cm) adaptados con velcro en la base.
 - 15 medios de escarbar diferentes: aserrín, estambre, hilo, cuentas, bolitas de papel, listón, piedritas, fomi, perlas, chaquiras, arena, fieltro, tela, pompones y espuma de poliuretano.

- 15 esencias artificiales líquidas de la marca DUCHE®: Limón, Fresa, Chocolate, Naranja, Anís, Almendra, Coco, Vainilla, Canela, Uva, Cajeta, Mango, Piña, Menta y Nuez.
- Reforzadores. Cereal Cheerios de la marca Nestlé®.
- 20 recipientes de plástico (10.5 cm x 4 cm; diámetro x profundidad).
- Bolsas Zip-Ploc®.
- Pizarrón blanco y plumones para pizarrón blanco.
- Limpiador de alcohol.
- Computadora laptop marca TOSHIBA® modelo Satélite C55B.
- Cámara web marca Microsoft® modelo LifeCam HD-3000.

Figura 6.

Esquema del aparato utilizado para la prueba de ASST

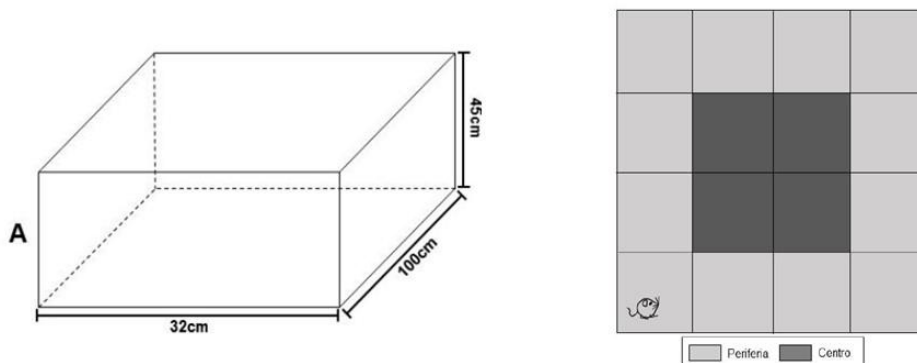


Nota: El aparato utilizado para la prueba de ASST, fue una caja hogar de plexiglás adaptada (70x 40 x 20 cm), dentro de la cual se colocaban dos recipientes para que los animales escarbaran. Los recipientes se mantenían fijos a la base mediante velcro. Dentro de los recipientes se situaban los olores y el medio de escarbar como estímulos táctiles y olfativos para guiar las elecciones de los animales en cada ensayo.

- Prueba de Campo Abierto
 - Plataforma de cambio abierto de policarbonato (100 cm x 100 cm x 45 cm; largo x ancho x altura). Véase Figura 7.
 - Computadora laptop marca TOSHIBA® modelo Satélite C55B.
 - Cámara web marca Microsoft® modelo LifeCam HD-3000.

Figura 7.

Esquema de la tarea de Campo Abierto

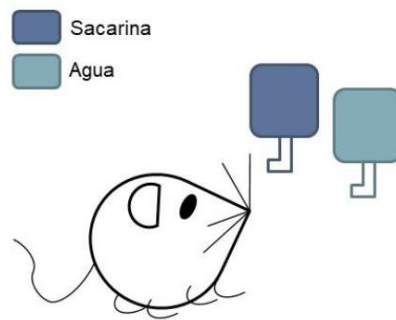


Nota. Se muestran los cuadrantes que se consideran parte de la periferia y el centro. El tiempo de permanencia en estas áreas se considera indicadores de ansiedad. Mientras que el total de cruces permite evaluar actividad motora en los animales. Modificado de (Valencia-Flores, 2018; Torres-Carrillo; 2019).

- Prueba de Preferencia de Sacarina. (Véase Figura 8)
 - 20 bebederos para roedores con capacidad de 300ml.
 - Sacarina marca Sigma® de 98% de pureza. S 1002, CAS 82385-42-0.

Figura 8.

Esquema de la prueba de Preferencia de Sacarina



Nota. Tomado de (Torres-Carrillo, 2019).

4.4. Diseño y grupos experimentales

Cuatro grupos fueron extraídos semialeatoriamente del total de sujetos; dos grupos que fueron expuestos a la Batería de Estrés Crónico Impredecible, y dos grupos a los que se les administró el fármaco Celecoxib.

Grupo 1: Control + Vehículo (n=10)

Grupo 2: Estrés + Vehículo (n=10)

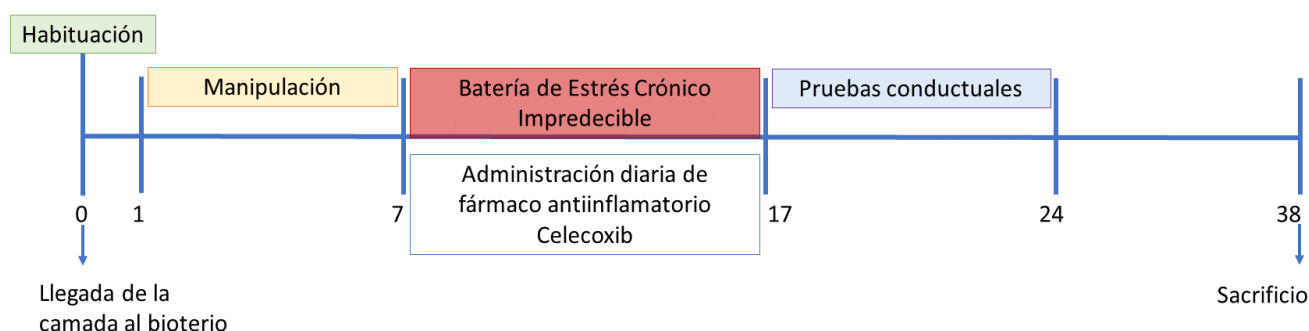
Grupo 3: Control + Celecoxib (n=10)

Grupo 4: Estrés + Celecoxib (n=10)

El diseño experimental se puede observar en la Figura 9. El día de la llegada de los sujetos al bioterio, se permitió que se habituaran al lugar sin ninguna manipulación. Al día siguiente los animales fueron manipulados y acostumbrados al contacto humano durante 10 minutos durante 7 días previos al inicio del experimento. Posteriormente se expuso a los animales correspondientes a la Batería de Estrés Crónico Impredecible (CUSB) durante diez días. Durante los 10 días de la Batería de Estrés, se administró Celecoxib con inyecciones intraperitoneales a las 12:00h. El día posterior al último día de estrés, iniciaron las evaluaciones conductuales.

Figura 9.

Diseño experimental



Nota. Cada camada de sujetos era contrabalanceada entre los grupos de estrés y los grupos sin estrés.

4.4.1. Batería de Estrés Crónico Impredecible

Los sujetos fueron expuestos a la Batería de Estrés Crónico Impredecible (CUSB) estandarizada en el Laboratorio de Neuropsicofarmacología de la Facultad de Psicología de la UNAM y aprobada por el comité de Ética local de la Facultad de Psicología, Oficio No. FPSI/422/CEIP/449/2018. La batería consta de la presentación aleatoria de 6 tipos de estresores durante diez días consecutivos (Sánchez-Castillo, 2015). Los estresores utilizados, el horario y los días de estrés se resumen en la Tabla 1.

4.2. Administración del Fármaco

El fármaco Celecoxib, marca Sigma Aldrich ® PZ0008 pureza $\geq 98\%$ (HPLC), y el vehículo, 10% DMSO $\geq 99\%$ Tocris Bioscience ® v/v en solución salina (0.9%), fueron administrados a una dosis de 0.4 mg/kg por vía intraperitoneal durante los diez días de exposición a estrés, en un horario de 12:00pm. La dosis fue elegida de acuerdo con estudios previos basados en los efectos del fármaco en la reducción de citocinas proinflamatorias en plasma y la evaluación en conductas tipo depresión (Guo, et al., 2009; Farooq et al., 2013; Iyengar, 2013; Kim et al., 2016).

4.5. Batería de Evaluación Conductual

Para la evaluación cognitiva y conductual de la prueba se utilizaron tres pruebas en total; la prueba de *Attentional Set-Shifting Task* para evaluar la flexibilidad cognitiva, la prueba de Campo Abierto para evaluar conductas tipo-ansiedad y movilidad de los animales, y la prueba de Preferencia de Sacarina con el fin de medir conductas anhedónicas.

4.5.1. Attentional Set-Shifting Task (ASST)

El aparato utilizado para la prueba de ASST, fue una caja hogar de plexiglás adaptada (70x40x18 cm) dentro de las cuales se colocaron dos recipientes de escarbo en cada mitad superior de la caja. Los cuencos se colocaron mediante velcro para poder hacer el cambio de recipientes en cada ensayo. En estos recipientes se situaban los olores y los medio de escarbo, que se utilizaron como estímulos táctiles y olfativos para guiar las elecciones de los animales en cada ensayo.

Los cuencos utilizados en Birrell y Brown (2000), y estudios posteriores, tienen lados verticales y un diámetro interno de 7 cm, una profundidad de 4 cm, que se ha encontrado este tamaño de cuenco apto para ratas desde 200 g a 750 g (Tait, et al., 2018).

4.5.1.1. ENTRENAMIENTO DE ASST

Día 1.

La búsqueda de comida es un comportamiento espontáneo en los roedores (Tait et al., 2018) por lo que sólo se necesita familiarizar a las ratas a escarbar en los tazones en busca de comida para acelerar el aprendizaje en las pruebas posteriores. Para evitar la neofobia se expuso a los animales a los alimentos que fueron utilizados como reforzadores.

El entrenamiento implicó colocar a la rata en el campo de pruebas y colocar el cereal dentro de los cuencos en los que posteriormente tendrían que escarbar.

Diversos grupos de investigación (Birrell y Brown, 2000; Tait et al., 2018) han observado que colocar el reforzador en un recipiente vacío y enterrarla gradualmente en cantidades cada vez mayores de material de excavación, durante varias pruebas, da como resultado una conducta de escarbe. Por lo que se utilizó este procedimiento con el fin de promover las conductas de escarbe en los animales.

Día 2.

En este día se les enseñó a los roedores a que sólo encontrarían el reforzador en uno de los dos cuencos ocupados con un medio de escarbe como el aserrín.

Los estímulos discriminativos, para saber en cuál de los recipientes se encuentra el reforzador, pueden ser el tipo de medio de excavación o el tipo de olor asociado al recipiente. Cada sujeto debió pasar por ambos tipos de entrenamiento en este día, con el fin de evitar sesgos de aprendizaje. Se asignó aleatoriamente a las ratas que empezarían con la discriminación simple del estímulo discriminativo en la dimensión del medio de escarbe, y las ratas que empezarían con la discriminación simple del estímulo discriminativo del olor en el cuenco.

El aprendizaje de la tarea se evaluó mediante un criterio de 6 respuestas consecutivas correctas, de acuerdo con lo establecido en estudios previos (Birrell y Brown, 2000; Tait et al., 2018). Un ensayo correcto se definía si la rata iba directo al recipiente que tenía el reforzador de comida, asociado a un olor o un medio en particular. Si el animal lograba 6 ensayos correctos consecutivos, se establecía que el animal había aprendido la discriminación y pasaba al otro tipo de entrenamiento, ya fuera de medio o de olor. Si la rata tenía una respuesta incorrecta dentro de un ensayo, la cuenta consecutiva empezaba desde cero hasta que alcanzara el criterio de aprendizaje.

4.5.1.2. PRUEBA DE ASST

Día 3.

La prueba de ASST consta de 7 etapas (Birrell and Brown, 2000) dentro de las cuales los animales deben aprender a detectar el olor o el medio que predice la recompensa. Para evitar que los sujetos encuentren el reforzador de Cheerios® por medio del olor propio del cereal, se agrega polvo del reforzador en todos los recipientes.

La exposición de los ejemplares necesita ser contrabalanceada de acuerdo con la dimensión del estímulo relevante; si las ratas inicialmente aprenden que el olor (O) o el medio (M) de excavación es relevante y cambian al medio de excavación o al olor en la etapa de extradimensional ED olor a medio (O → M) o medio a olor (M → O). Dentro de cada camada, la mitad de un grupo empezaba de (O → M) y la otra mitad de (M → O). Las sesiones fueron videograbadas para su posterior análisis.

4.5.2. Campo Abierto

Esta tarea brinda información acerca de la presencia de conductas tipo ansiedad y evaluación motora. Consiste en una única sesión en la cual se coloca al animal en una plataforma de plexiglás permitiéndole explorar libremente durante 5 minutos. Para facilitar el análisis de la conducta, la parte de debajo de la plataforma está dividida en 16 cuadrantes iguales que se dividen en cuadrantes centrales y cuadrantes periféricos.

La sesión es grabada para su posterior análisis en donde se registra la actividad locomotora mediante el número de cruces y se registran las conductas de acicalamiento y el número de defecaciones.

4.5.3. Preferencia de Sacarina

La prueba de preferencia de sacarina se utiliza como una evaluación de comportamientos anhedónicos. Durante la prueba, se coloca a los sujetos en cajas individuales con el fin de medir su consumo individual de agua durante 24h y su consumo individual de sacarina durante 24h. La botella con sacarina tiene una concentración de 3.0 mg de sacarina por cada litro de agua. Posteriormente, con el fin de evaluar el índice de preferencia de los animales, se presentan conjuntamente dos botellas; una botella de agua y una botella con sacarina.

4.6. Análisis Estadístico

Se utilizó el software SPSS para realizar todos los análisis estadísticos. Se realizaron pruebas de normalidad y homogeneidad de varianzas para todos los datos de las pruebas conductuales. Para todos los análisis estadísticos se utilizaron pruebas de comprobación de hipótesis de diferencia. El valor establecido para rechazar la hipótesis nula fue de alfa menor que 0.05. Las mediciones post hoc para todas las pruebas conductuales se realizaron mediante la prueba de Bonferroni. Los datos se presentan como la media \pm error estándar.

Para la prueba de ASST, el número de ensayos para alcanzar el criterio de seis respuestas correctas consecutivas se utilizó como indicador de aprendizaje en cada una de las siete fases de la prueba. Se realizó una ANOVA de dos vías utilizando como factores *grupo x fase*.

Con el fin de visualizar la distribución de la ejecución de los cuatro grupos experimentales y la posición del grupo con respecto a los demás en varias fases de la prueba de ASST, se utilizaron análisis de *box-plot* representando la mediana y los valores extremos para las comparaciones entre las fases de (DC), (R1) y (R3).

En la tarea de Campo Abierto se realizó una prueba ANOVA de una vía para analizar el número de cruces totales y el número de cruces en centro entre los cuatro

grupos de sujetos experimentales. También se utilizó una ANOVA de una vía para el análisis del número de conductas de acicalamiento y el número de bolos fecales que tuvieron los animales durante la prueba.

Con respecto a la prueba de Preferencia de Sacarina se realizó una ANOVA de una vía para la evaluación del consumo de agua, el consumo de sacarina y el índice de preferencia de sacarina. El índice de preferencia de sacarina se evaluó con el consumo total de sacarina dividido entre el consumo total de líquidos.

CAPÍTULO 5

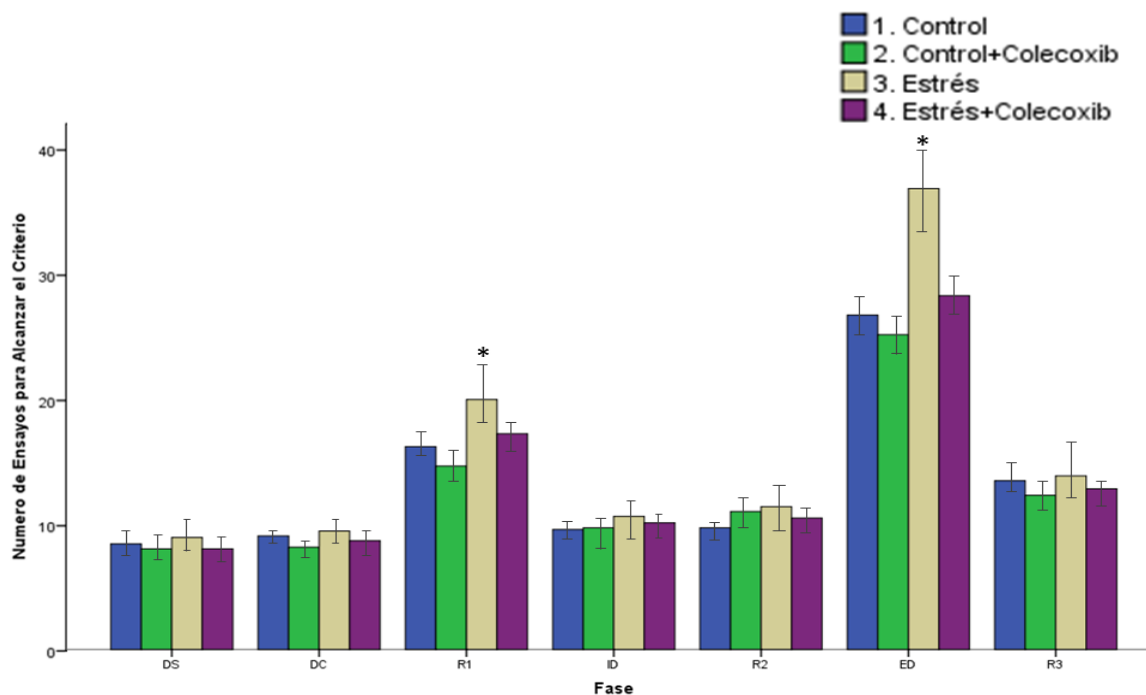
RESULTADOS

5.1. Prueba de *Attentional Set-Shifting Task*.

La prueba de ANOVA de dos vías indicó que existen diferencias estadísticamente significativas entre los cuatro grupos en las siete fases de la prueba ($F_{[25,232]} = 19.75$ $p < 0.05$). Asimismo, se observa un efecto de interacción entre los factores *grupo x fase* ($F_{[25,232]} = 6.03$ $p < 0.05$). Como se puede observar en la Figura 10, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en la fase de Aprendizaje Invertido 1 (R1) ($p < 0.05$) y en la fase de Cambio Extradimensional (ED) ($p < 0.05$). El análisis post hoc reveló que existen diferencias estadísticamente significativas en el grupo Estrés + Vehículo y los dos grupos sin estrés ($p < 0.05$), y entre el grupo Estrés + Vehículo y el grupo Estrés + Celecoxib ($p < 0.05$) en ambas fases.

Figura 10.

Número de ensayos para alcanzar el criterio en las siete fases de la prueba ASST



Nota. Comparación entre grupos en las siete fases de la prueba de Attentional Set Shifting Task (ASST). DS: Fase 1 de Discriminación Simple, DC: Fase 2 de Discriminación Compuesta, R1: Fase 3 de Aprendizaje Invertido 1, ID: Fase 4 de Cambio Intradimensional, R2: Fase 5 de Aprendizaje Invertido 2, ED: Fase 6 de Cambio Extradimensional, R3: Fase 7 de Aprendizaje Invertido 3.
*valores significativos $p < 0.05$ contra el grupo control.

5.1.2. Diferencias intragrupo en las siete fases de la prueba.

Como se observa en la Figura 10, el análisis con la prueba de ANOVA indicó que existen diferencias intragrupo estadísticamente significativas entre las siete fases de la prueba ($F_{[3,36]} = 14.75$ $p < 0.05$). El análisis *post hoc* reveló que existen diferencias estadísticamente significativas entre la fase de Cambio Extradimensional (ED) y las seis fases restantes de la prueba ($p < 0.05$). Todos los grupos necesitaron más ensayos para aprender la nueva regla de respuesta en la fase ED. Asimismo, se observa que el grupo estrés necesitó de más ensayos para alcanzar el criterio de seis respuestas correctas consecutivas.

5.1.3. Diferencias en aprendizaje en primeras Fases de la prueba de ASST.

En promedio, los animales aprendieron la Fase de Discriminación Simple (DS) y la Fase de Discriminación Compuesta (DC) en siete ensayos $X^{\wedge} = 15.4 \pm 7.8$, sin diferencias entre grupos ($F_{[3,36]} = 1.18$ $p > 0.05$).

La siguiente fase de la prueba, después de DS y DC, es la fase de Aprendizaje Invertido 1 (R1), el análisis de la ejecución en esta fase mostró que hubo diferencias estadísticamente significativas ($F_{[3,36]} = 6.33$ $p < 0.05$) entre el grupo Estrés + Vehículo y los grupos sin estrés. Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo Estrés + Vehículo y el grupo Estrés + Celecoxib ($p > 0.05$). Ni entre el grupo Estrés + Celecoxib y los grupos sin estrés ($p > 0.05$).

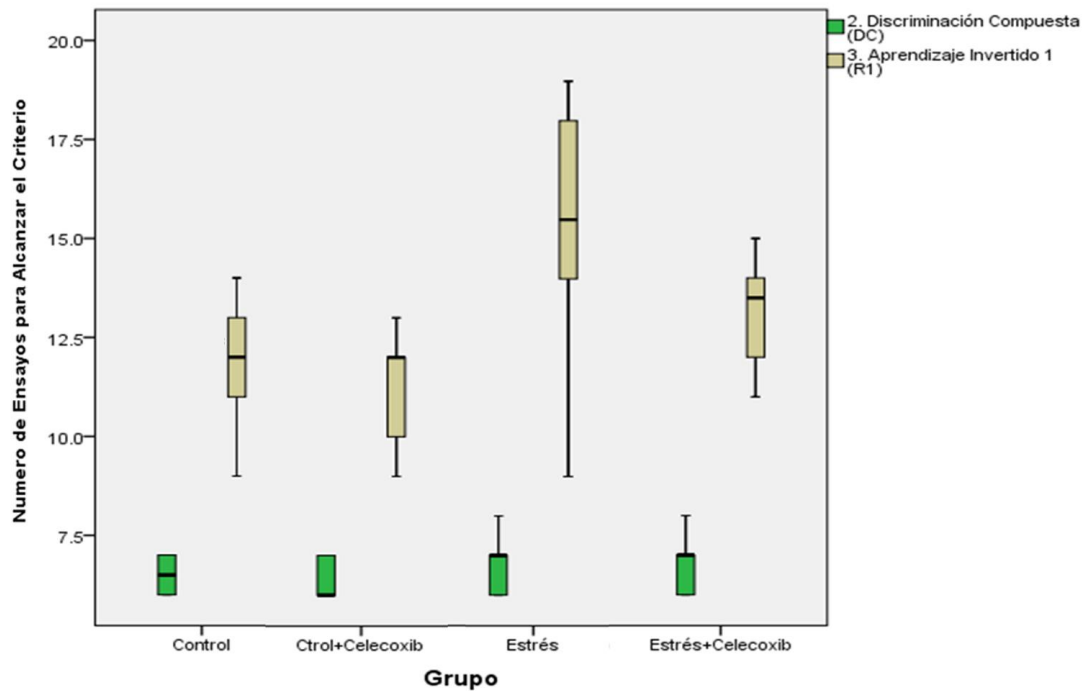
Cuando se realizó una comparación planeada entre el número de ensayos para alcanzar el criterio en la fase de Discriminación Compuesta (CD) y la fase inmediatamente posterior de Aprendizaje Invertido 1 (R1) entre los grupos, se observó que existen diferencias entre el número de ensayos para alcanzar el criterio de respuestas correctas en todos los grupos ($p < 0.05$).

Con el fin de comparar la ejecución entre los grupos en las fases de Discriminación Compuesta (DC) y Aprendizaje Invertido 1 (R1), en la Figura 11, se presenta un análisis de *box-plot*. Las diferencias entre estas fases implican que el primer cambio de regla atencional dentro de una misma dimensión del estímulo perceptual implica mayor número de ensayos para aprender la nueva regla de respuesta. Lo que muestra que los animales formaron un conjunto de atención perceptual previo y el cambio de regla en la misma dimensión (de olor a olor o de medio a medio) tuvo un impacto en el aprendizaje de la nueva regla.

En este sentido, la exposición a estrés crónico impredecible dio como resultado un mayor número de ensayos necesarios para adquirir el criterio de respuestas correctas para aprender la nueva discriminación en la fase de Aprendizaje Invertido 1 (R1) en comparación con el grupo control y el grupo Estrés + Celecoxib ($p < 0.05$). Por otro lado, el grupo Estrés + Celecoxib no tuvo diferencias en comparación con los grupos no expuestos a estrés ($p > 0.05$). Lo que sugiere un efecto del Celecoxib en condiciones de estrés.

Figura 11.

Comparación entre grupos en la ejecución del primer cambio de regla en la prueba ASST



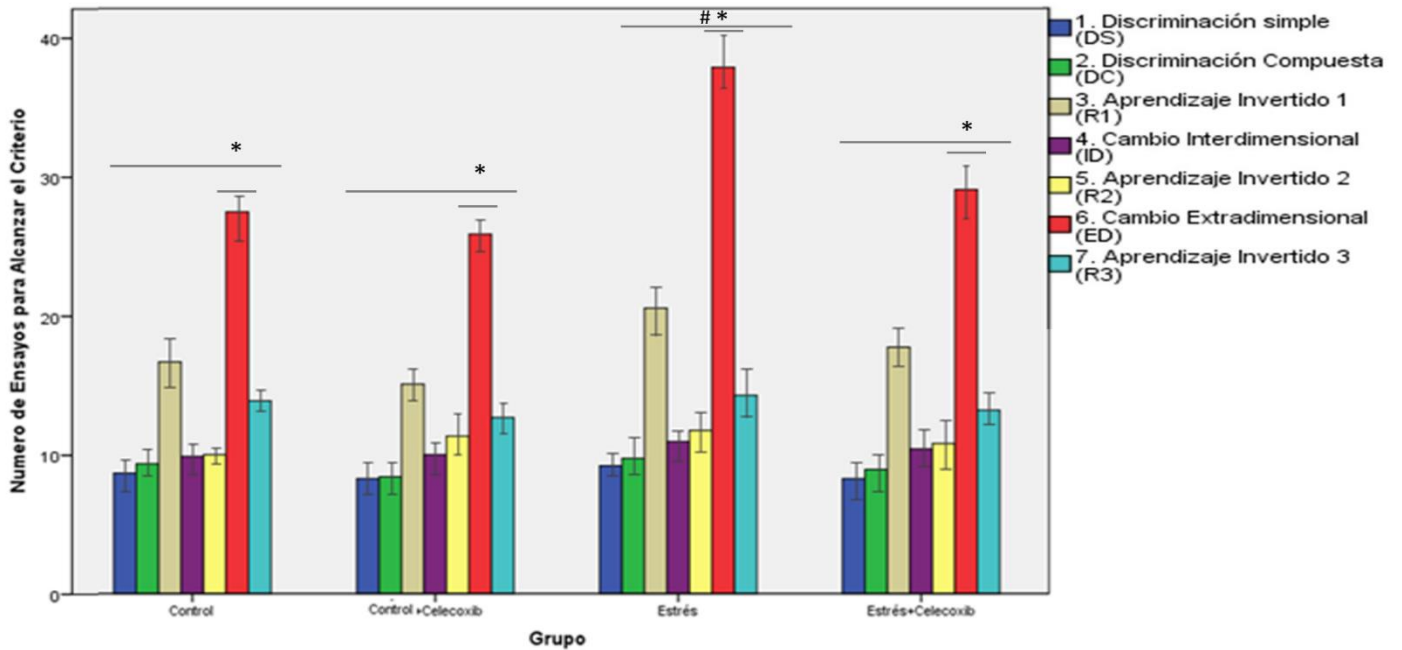
Nota. Comparación entre las medianas de los grupos en la fase de Discriminación Compuesta (CD) y Aprendizaje Invertido 1 (R1). Se presentan los valores extremos de cada grupo en las dos fases de ASST. Todos los grupos necesitaron más ensayos para aprender la nueva regla de respuesta en la fase R1 en comparación con la fase inmediatamente anterior, CD. Asimismo, se observa que el grupo estrés necesitó mayor número de ensayos en comparación con los grupos sin estrés y el grupo Estrés+Celecoxib. El grupo Estrés+Celecoxib no tuvo diferencias significativas con los grupos sin estrés.

5.1.4. Aprendizaje en las Fases de Aprendizaje Invertido (R1, R2 y R3)

Como se puede observar en la Figura 12, después de las fases de Discriminación Compuesta (CD), Cambio Interdimensional (ID) y cambio Extradimensional (ED), los estímulos correctos e incorrectos dentro de la misma dimensión perceptual se invierten en las fases subsecuentes; Aprendizaje Invertido 1, 2 y 3, (R1, R2 y R3).

Figura 12.

Comparación entre grupos en las siete fases de la prueba ASST



Nota. Comparación entre el número de ensayos para alcanzar el criterio entre los grupos Control + Vehículo, Control + Celecoxib, Estrés + Vehículo y Estrés + Celecoxib en las siete fases de la prueba de ASST. Después de la fase de Discriminación Compuesta (DC) continúa la fase de Aprendizaje Invertido 1 (R1); después de la fase de Cambio Interdimensional (ID) sigue la fase de Aprendizaje Invertido 2 (R2); inmediatamente después de la fase de Cambio Extradimensional (ED) continúa la fase de Aprendizaje Invertido 3 (R3).

*valores significativos $p < 0.05$ en comparaciones intragrupo contra las seis fases de la prueba.

#valores significativos $p < 0.05$ en comparaciones entre grupos en la fase ED.

El análisis de varianza mostró que en las fases de Aprendizaje Invertido (R1, R2 y R3), las ratas requirieron más ensayos para aprender las inversiones en las contingencias, a diferencia de la etapa inmediatamente anterior CD, ID y ED; efecto principal de la reversión ($F_{[3,36]} = 5.92$ $p < 0.05$).

En las comparaciones post hoc se observa que existen diferencias estadísticamente significativas en la Fase de Aprendizaje Invertido 1 (R1) ($F_{[3,36]} = 6.33$ $p < 0.05$) entre el grupo Estrés + Vehículo y los grupos sin estrés ($p < 0.05$). Además, existen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo Estrés + Vehículo y el grupo Estrés + Celecoxib ($p < 0.05$).

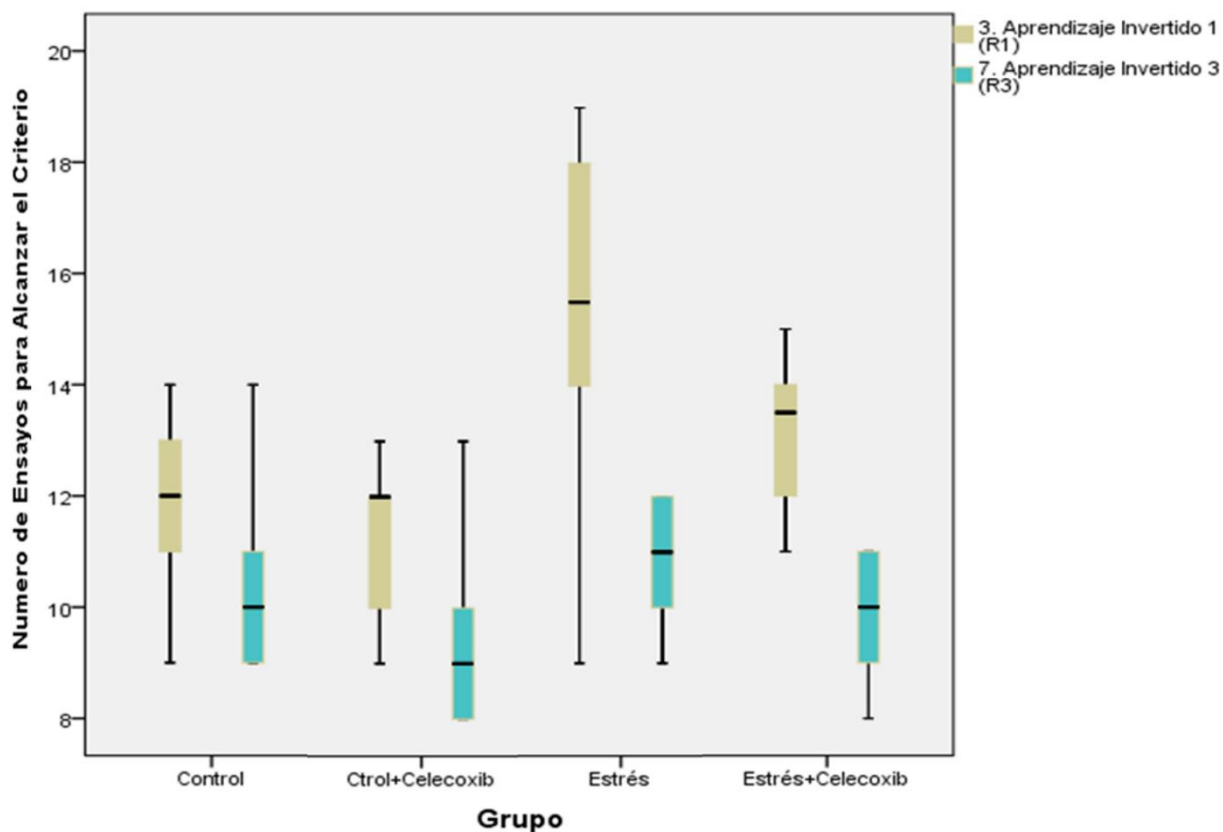
Los análisis para las fases de Aprendizaje Invertido 2 y 3 (R2 y R3) no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($F_{[3,36]} = 1.37$ $p > 0.05$). La comparación entre el número de ensayos necesarios para alcanzar el criterio entre el primer aprendizaje Invertido (R1) y el último (R3) mostraron que sólo existen diferencias en el grupo Estrés + Vehículo y no así en el grupo Estrés + Celecoxib.

Como se puede observar en la Figura 13, el análisis de la ejecución entre grupos en la Fase de Aprendizaje Invertido (R1) en comparación la Fase de Aprendizaje Invertido (R3) mostró que existen diferencias significativas en el grupo Estrés + Vehículo ($F_{[3,36]} = 6.33$ $p < 0.05$). A estos animales les costó mayor número de ensayos aprender la primera Fase de Aprendizaje Invertido (R1) en comparación con la fase R3.

Las deficiencias en la ejecución de la fase R1 en los animales expuestos a una batería de estrés crónico, no predijeron efectos adversos en las fases posteriores. Es decir, que a los animales del grupo Estrés + Vehículo les costó más ensayos aprender el primer Aprendizaje Invertido (R1) en comparación con los grupos sin estrés ($p < 0.05$) y en comparación con el grupo Estrés + Celecoxib ($p < 0.05$), pero una vez aprendida esta nueva regla de respuesta no tuvieron deficiencias en las siguientes fases de Aprendizaje Invertido (R2 y R3).

Figura 13.

Comparación entre las fases de Aprendizaje Invertido 1 y 3 (R1 y R3) en la prueba ASST mediante box-plot



Nota. Comparación de medianas entre el número de ensayos para alcanzar el criterio entre la primera fase de Aprendizaje Invertido (R1) y la última (R3). Se muestran los valores mínimos y máximos. El estrés aumenta la variabilidad de respuestas en el primer aprendizaje invertido. A las ratas expuestas a estrés sin el fármaco Celecoxib, les toma más ensayos aprender el Aprendizaje Invertido 1 (R1), sin embargo, una vez aprendida la regla de inversión no difieren de los grupos sin estrés ni del grupo Estrés + Celecoxib en las subsecuentes fases de Aprendizaje Invertido (R3).

5.1.5. Diferencias entre el aprendizaje en la Fase de cambio Intradimensional (ID) y la Fase de cambio Extradimensional (ED).

Se compararon los ensayos necesarios para adquirir el criterio de respuestas correctas en la fase ID y la fase ED entre cada grupo mediante un análisis de varianzas. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en la Fase de Cambio Interdimensional (ID) ($F_{[3,36]} = 1.16$ $p > 0.05$). Por otro

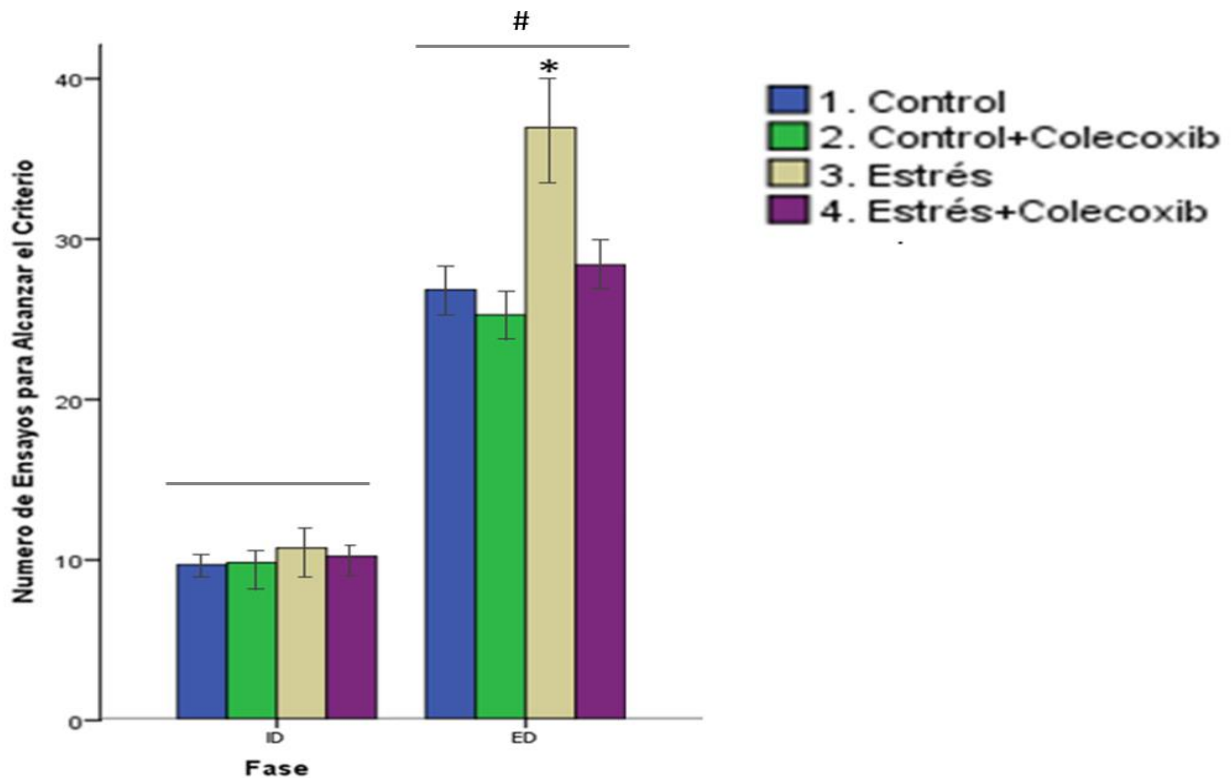
lado, es posible observar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en la Fase de Cambio Extradimensional (ED) ($F_{[3,36]} = 3.48$ $p > 0.05$).

Los análisis *post hoc* mediante la prueba de Bonferroni mostraron que estas diferencias en la fase Extradimensional (ED) se encuentran entre el grupo Estrés + Vehículo en comparación con los grupos sin estrés ($p < 0.05$) y en comparación con el grupo Estrés + Celecoxib ($p < 0.05$). La exposición a estrés crónico impredecible dio como resultado un deterioro selectivo en el cambio de ED, dado que las ratas expuestas a estrés realizaron el doble de ensayos que los controles para aprender la nueva discriminación en la fase ED.

El grupo Estrés + Celecoxib no tuvo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos sin estrés ($p > 0.05$), como se puede observar en la Figura 14.

Figura 14.

Comparación entre las fases de Cambio Interdimensional (ID) y Cambio Extradimensional (ED) en la prueba ASST



Nota. Comparación entre el número de ensayos para alcanzar el criterio entre la fase de Cambio Interdimensional (ID) y la fase de Cambio Extradimensional (ED). Todos los grupos tuvieron diferencias significativas entre estas dos fases. Los análisis post hoc mostraron que en la fase ED, el grupo Estrés+Vehículo tuvo diferencias significativas con respecto a los grupos sin estrés y en comparación con el grupo Estrés+Celecoxib ($p < 0.05$). Asimismo, el grupo Estrés+Celecoxib no presentó diferencias significativas con respecto a los grupos sin estrés ($p > 0.05$).

* valores significativos $p < 0.05$ contra los cuatro grupos en la fase (ED)

valores significativos $p < 0.05$ contra la fase (ID).

Por otro lado, todas las ratas realizaron cambios ID más rápidamente que los cambios ED (contraste planificado, ID vs ED, después del efecto principal del cambio, ($F_{[3,36]} = 5.89$ $p < 0.05$). Lo que muestra que las ratas formaron un conjunto de atención perceptual particular y que el cambio de dimensión (es decir, de olor a medio o de medio a olor) fue equivalente con respecto a la facilidad de cambiar el conjunto de

atención; efecto principal del cambio de dimensión ($F_{[3,36]} = 5.31$ $p < 0.05$). En este sentido, como se observa en la Figura 14, aprender una discriminación novedosa fue más rápido cuando la discriminación se basó en la dimensión perceptiva previamente relevante (ID) en comparación a cuando la nueva discriminación implicaba desplazar la atención a una dimensión previamente irrelevante para aprender una nueva regla de respuesta (ED).

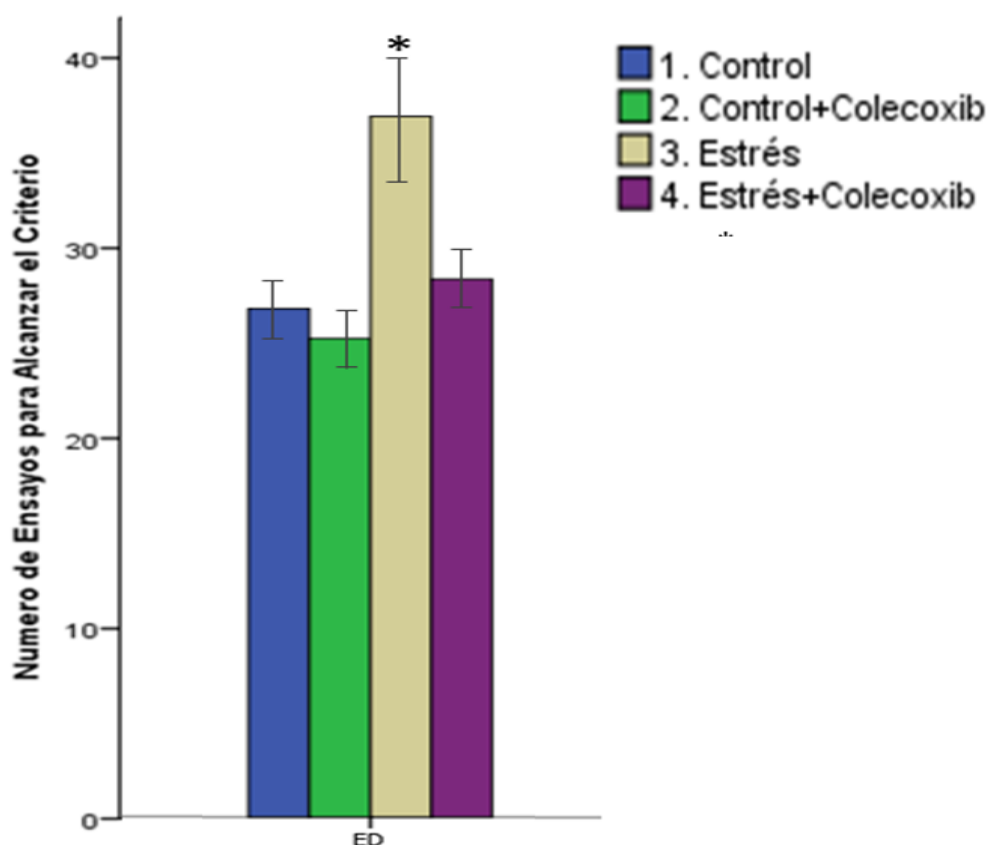
5.1.6. Índice de flexibilidad cognitiva.

Para conocer si existen diferencias estadísticamente significativas en flexibilidad cognitiva entre los cuatro grupos, se realizó una comparación planeada entre la ejecución de los cuatro grupos experimentales en la fase Extradimensional (ED) de la prueba ASST. El valor para el modelo fue de ($F_{[3,36]} = 43.17$ $p < 0.05$), el análisis Post hoc indicó que las diferencias se encuentran entre el grupo Estrés + Vehículo y los grupos que no fueron expuestos a estrés. Además, el grupo Estrés + Vehículo tuvo diferencias significativas con el grupo Estrés + Celecoxib.

Como se observa en la Figura 15, los animales expuestos a estrés crónico impredecible necesitaron más ensayos para aprender la nueva regla de respuesta con un cambio en la dimensión perceptual del estímulo. Sin embargo, el grupo de estrés que tuvo un tratamiento con Celecoxib necesitó un menor número de ensayos que el grupo Estrés sin el fármaco para alcanzar el criterio de seis respuestas correctas consecutivas ($p < 0.05$).

Figura 15.

Comparación entre las fases de Cambio Interdimensional (ID) y Cambio Extradimensional (ED) en la prueba ASST



Nota. Comparación entre el número de ensayos para alcanzar el criterio de seis respuestas correctas consecutivas en la fase de Cambio Extradimensional (ED). Los análisis post hoc mostraron que el grupo Estrés+Vehículo tuvo diferencias significativas con respecto a los grupos sin estrés y en comparación con el grupo Estrés+Celecoxib ($p < 0.05$). Asimismo, el grupo Estrés+Celecoxib no presentó diferencias significativas con respecto a los grupos sin estrés.

*valores significativos $p < 0.05$ contra los grupos sin estrés y el grupo Estrés+Celecoxib.

5.2. Prueba de Campo Abierto.

La prueba de Campo Abierto se realizó con el fin de evaluar los efectos del estrés en conductas tipo ansiedad y diferencias en movilidad entre los sujetos.

Con el fin de evaluar conductas tipo ansiedad se registraron el número de cruces que los animales realizaban en el Campo Abierto en la Periferia y en el Centro.

Además, se evaluó la conducta de inmovilidad, acicalamiento y el número de bolos fecales.

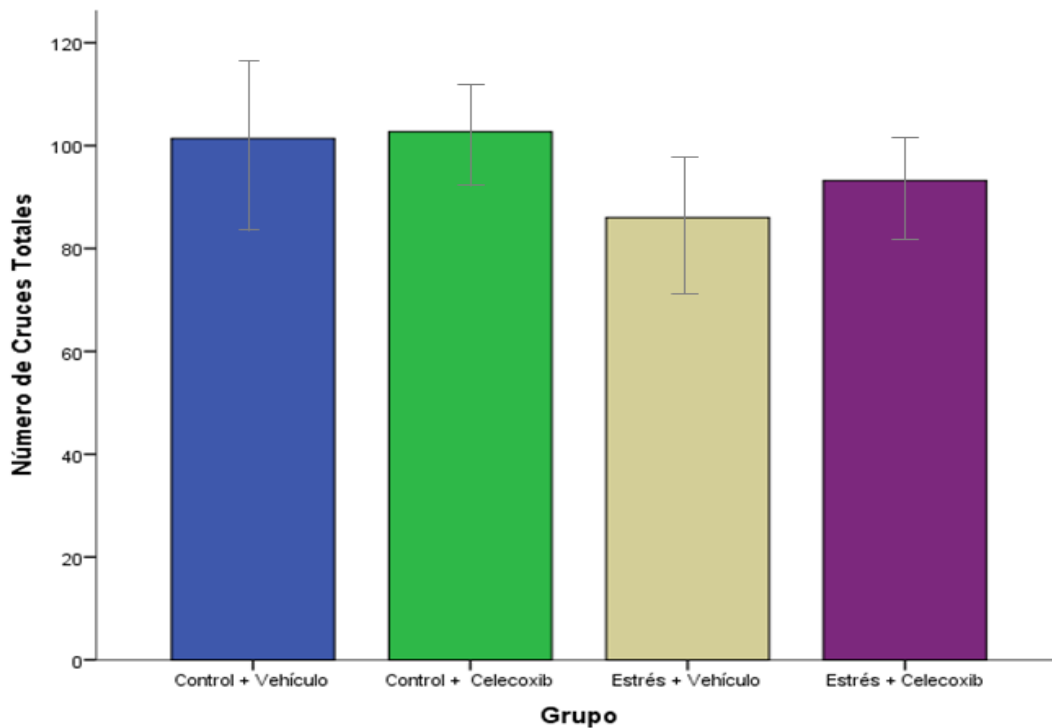
Para valorar si el fármaco o la exposición al estrés tienen algún efecto en la motricidad y movilidad general de los animales, se comparó el número de cruces totales que los animales efectuaban dentro del Campo Abierto.

5.2.1. Número de cruces.

El ANOVA de una vía no mostró diferencias estadísticamente significativas para el número de Cruces Totales de los animales en la plataforma de Campo Abierto ($F_{[3,36]} = 1.91$ $p > 0.05$), como se puede observar en la Figura 16.

Figura 16.

Comparación entre grupos del número de Cruces Totales realizados en la prueba de Campo Abierto



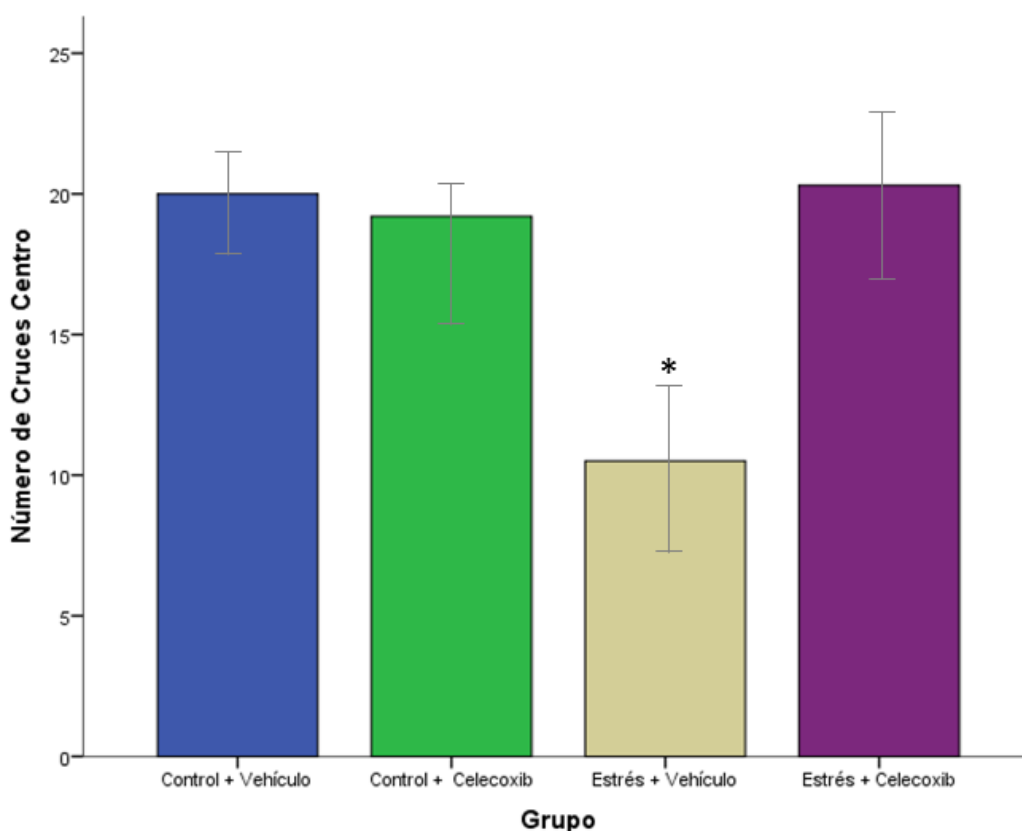
Nota. No se observan diferencias estadísticamente significativas en el número de cruces totales en la prueba de Campo Abierto entre los cuatro grupos experimentales; grupo Control + Vehículo, grupo Control + Celecoxib, grupo Estrés + Vehículo y grupo Estrés + Celecoxib.

Por otro lado, como se muestra en la Figura 17, la comparación entre grupos en el número de Cruces en el Centro mostró una diferencia estadísticamente significativa ($F_{[3,36]} = 6.20$ $p > 0.05$). El análisis *post hoc* determinó que las diferencias se encontraban entre el grupo Estrés + Vehículo y los dos grupos sin estrés ($p < 0.05$), así como entre el grupo Estrés + Vehículo y el grupo Estrés + Celecoxib ($p < 0.05$).

Estos resultados muestran que el estrés reduce el número de cruces en el centro del Campo Abierto, mientras que en el grupo expuesto a estrés con la administración del fármaco Celecoxib no se observa este decremento.

Figura 17.

Comparación entre grupos del número de Cruces en Centro realizados en la prueba de Campo Abierto



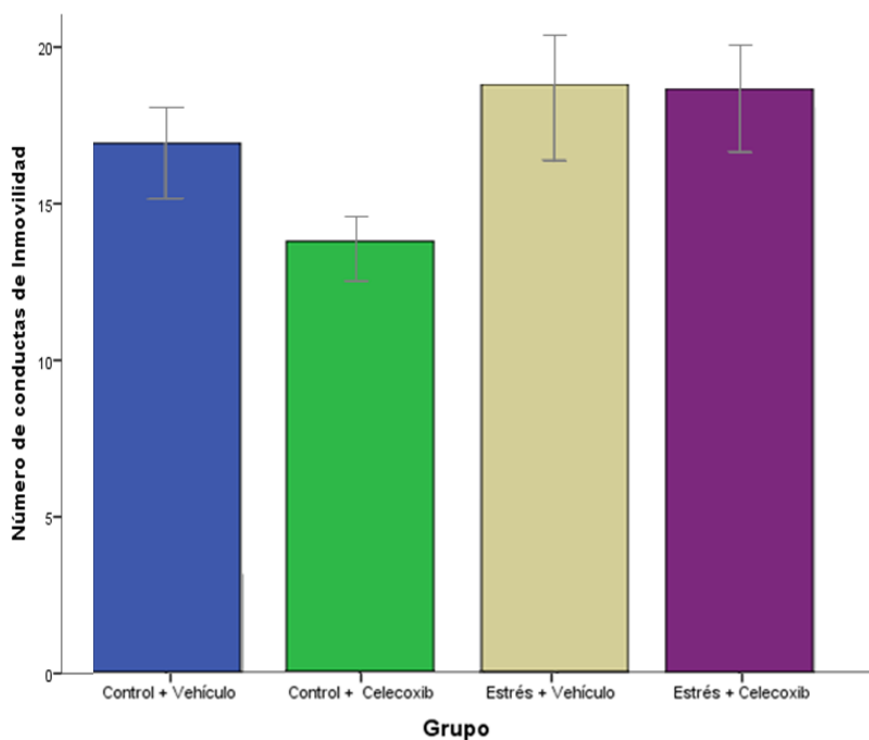
Nota. Se observan diferencias estadísticamente significativas en el número de Cruces en Centro durante la prueba de Campo Abierto entre el grupo Estrés + Vehículo los grupos sin estrés; grupo Control + Vehículo, grupo Control + Celecoxib y en comparación con el grupo Estrés + Celecoxib.

5.2.2. Inmovilidad

El análisis de varianza para la variable de conductas de inmovilidad en la prueba de Campo Abierto reveló que no existen diferencias estadísticamente significativas entre el tiempo de inmovilidad de los sujetos entre los cuatro grupos ($F_{[3,36]} = 6.20$ $p > 0.05$). Sin embargo, como se muestra en la Figura 18, los grupos sin estrés tuvieron menos conductas de inmovilidad en comparación con los grupos expuestos a CUSB. Así mismo, el grupo Control + Celecoxib fue el grupo que menos conductas de inmovilidad tuvo.

Figura 18.

Comparación entre grupos del número de conductas de Inmovilidad en la prueba de Campo Abierto



Nota. No se observan diferencias estadísticamente significativas en el número de conductas de Inmovilidad durante la prueba de Campo Abierto entre los cuatro grupos

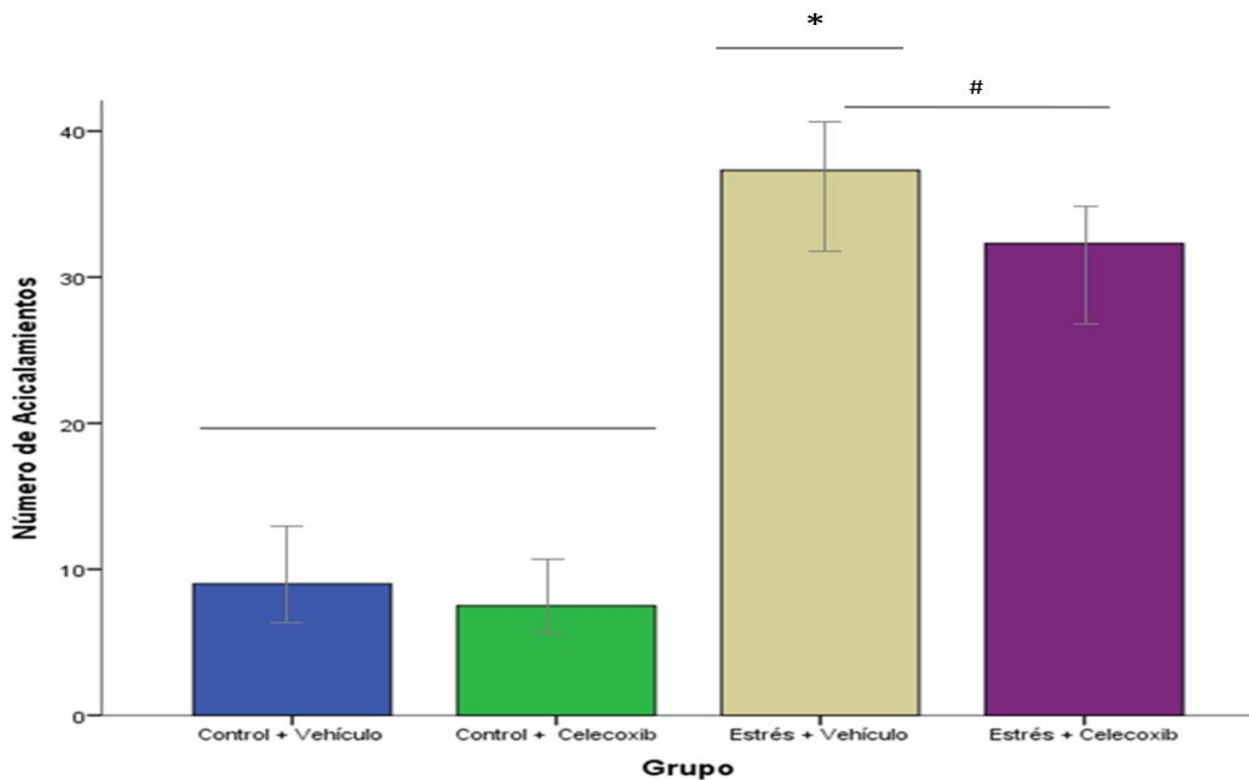
5.2.3. Acicalamiento

De acuerdo con el análisis de varianza, sí existen diferencias significativas entre los grupos en el porcentaje de acicalamiento ($F_{[3,36]} = 5.72$ $p < 0.05$). El análisis *post hoc* reveló que estas diferencias se encuentran entre el grupo Estrés+Vehículo y los grupos sin estrés: grupo Control + Vehículo y grupo Control + Celecoxib ($p < 0.05$),

y entre el grupo Estrés + Vehículo y grupo Estrés + Celecoxib ($p < 0.05$) como se observa en la Figura 19.

Figura 19.

Comparación entre grupos del número de conductas de Acicalamiento en la prueba de Campo Abierto



Nota. Se observan diferencias estadísticamente significativas en el número de conductas de Acicalamiento durante la prueba de Campo Abierto entre los grupos expuestos a estrés crónico impredecible y los grupos controles ($p < 0.05$).

*valores significativos $p < 0.05$ contra los grupos sin estrés.

#valores significativos $p < 0.05$ contra el grupo Estrés + Celecoxib.

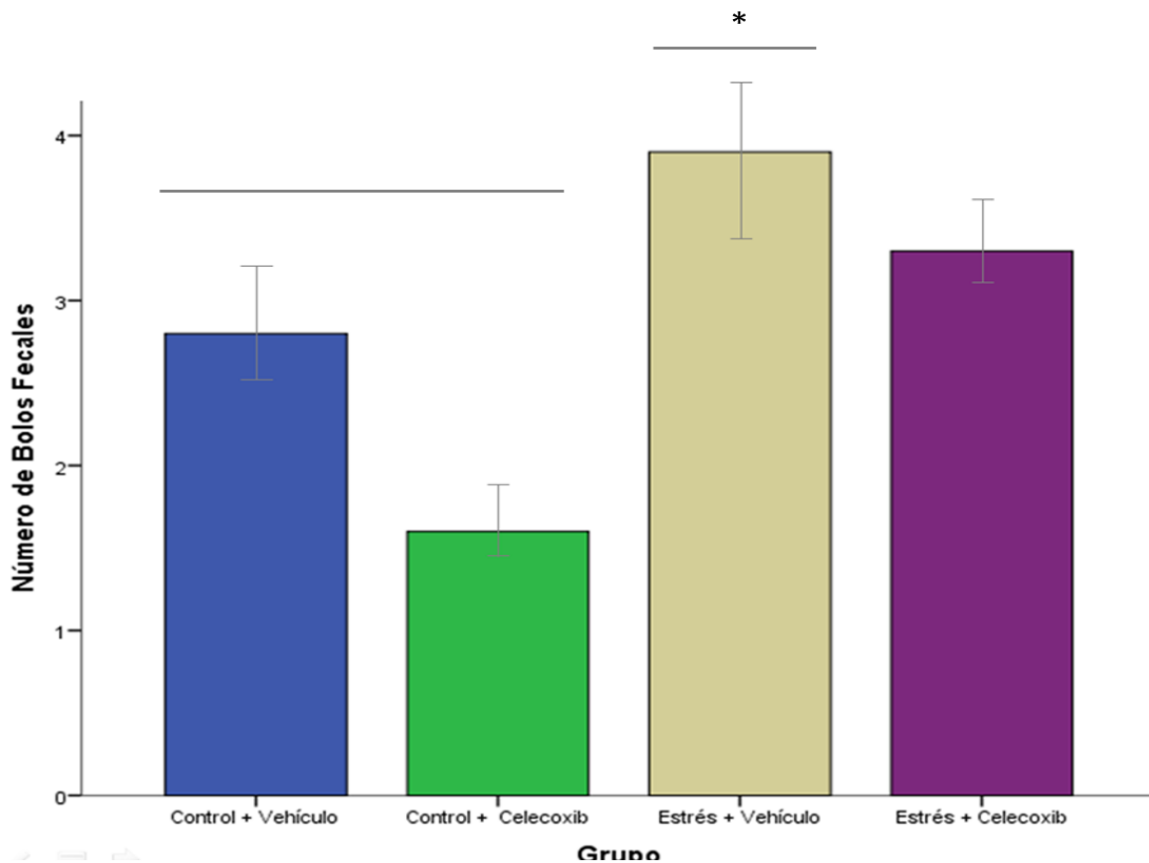
5.2.4. Bolos fecales

El número de bolos fecales que tuvieron los animales durante los 5 minutos de la prueba de Campo Abierto se analizaron mediante una ANOVA de una vía, la cual reveló que existen efectos significativos entre los grupos ($F_{[3,36]} = 4.32$ $p > 0.05$).

El análisis *post hoc* reveló que estas diferencias se encuentran entre el grupo Estrés + Vehículo y los grupos sin estrés: grupo Control + Vehículo y grupo Control + Celecoxib, como se observa en la Figura 20.

Figura 20.

Comparación entre grupos del número de Bolos Fecales en la prueba de Campo Abierto



Nota. Se observan diferencias estadísticamente significativas en el número de Bolos Fecales durante la prueba de Campo Abierto entre los grupos expuestos a estrés crónico impredecible y los grupos controles ($p < 0.05$).

*valores significativos contra los grupos sin estrés.

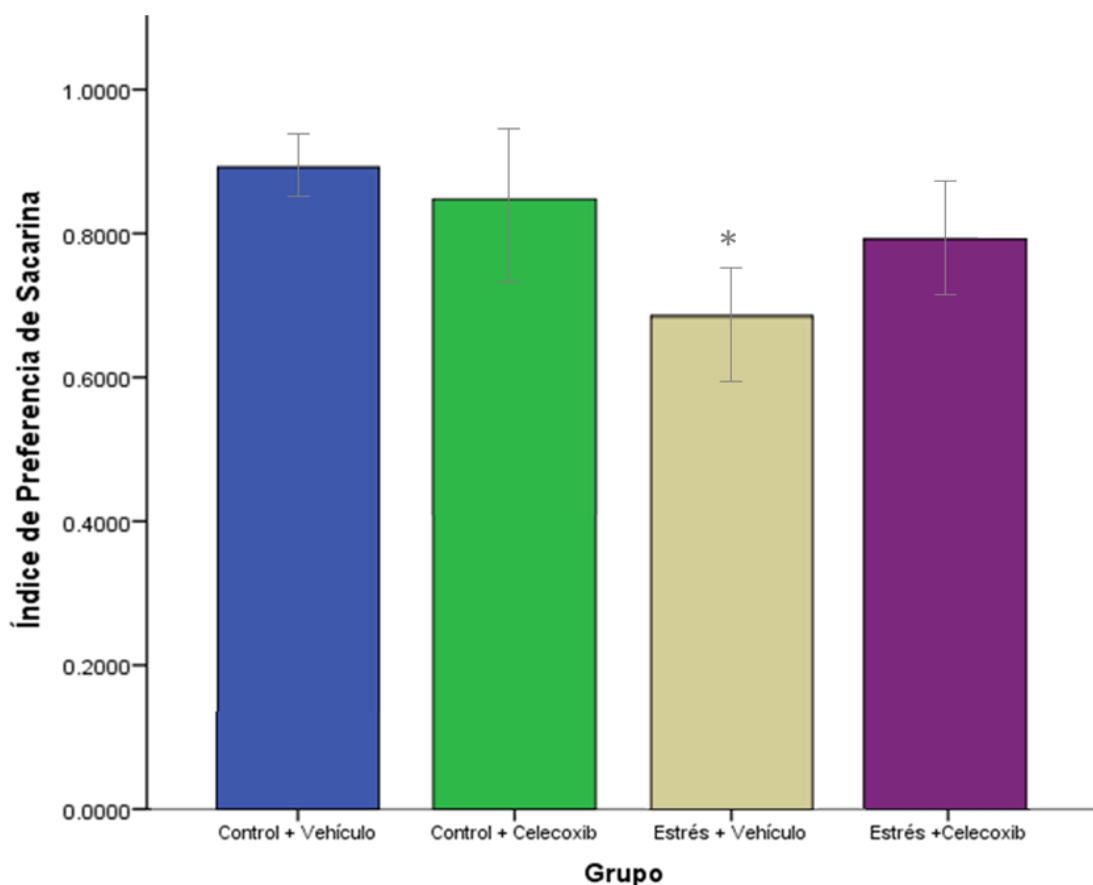
5.3. Preferencia de Sacarina

5.3.1. Índice de preferencia de sacarina.

Para conocer si existían diferencias significativas en el nivel de preferencia de sacarina entre los grupos, se realizó un análisis ANOVA de una vía. El valor para el modelo fue de ($F_{[3,36]} = 15.40$ $p > 0.05$). La prueba post hoc de Bonferroni determinó que las diferencias se encuentran entre el grupo Estrés + Vehículo en comparación con los grupos sin exposición a estrés ($p < 0.05$) y en comparación con el grupo Estrés + Celecoxib ($p < 0.05$), como se observa en la figura 21.

Figura 21.

Comparación entre grupos del Índice de Preferencia de Sacarina en la prueba de Preferencia de Sacarina



Nota. Se observan diferencias estadísticamente significativas en el índice de Preferencia de Sacarina entre el grupo Estrés + Vehículo crónico impredecible y los grupos controles ($p < 0.05$).

*valores significativos $p < 0.05$ contra todos los grupos.

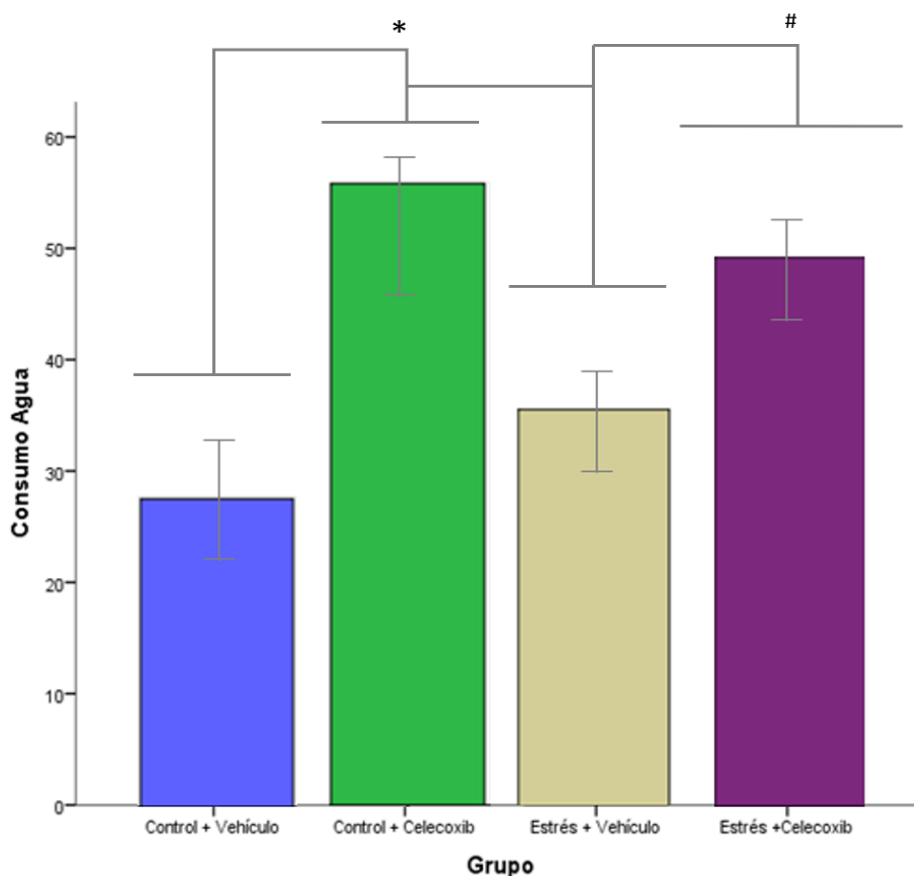
5.3.2. Consumo de líquidos

Consumo de Agua

El análisis de univariado detectó que existen diferencias significativas en el consumo de agua entre los grupos ($F_{[3,36]} = 2.07$ $p < 0.05$) como se observa en la Figura 22. El análisis *post hoc* de la prueba Bonferroni reveló que los grupos que fueron administrados con Celecoxib tuvieron un mayor consumo de agua a diferencia de los grupos sin la administración del fármaco ($p < 0.05$).

Figura 22.

Comparación entre grupos del Índice de Preferencia de Sacarina en la prueba de Preferencia de Sacarina



Nota. Se observan diferencias en el consumo de Agua entre el grupo administrados con el fármaco y los grupos Vehículo.

*valores significativos contra los grupos vehículo.

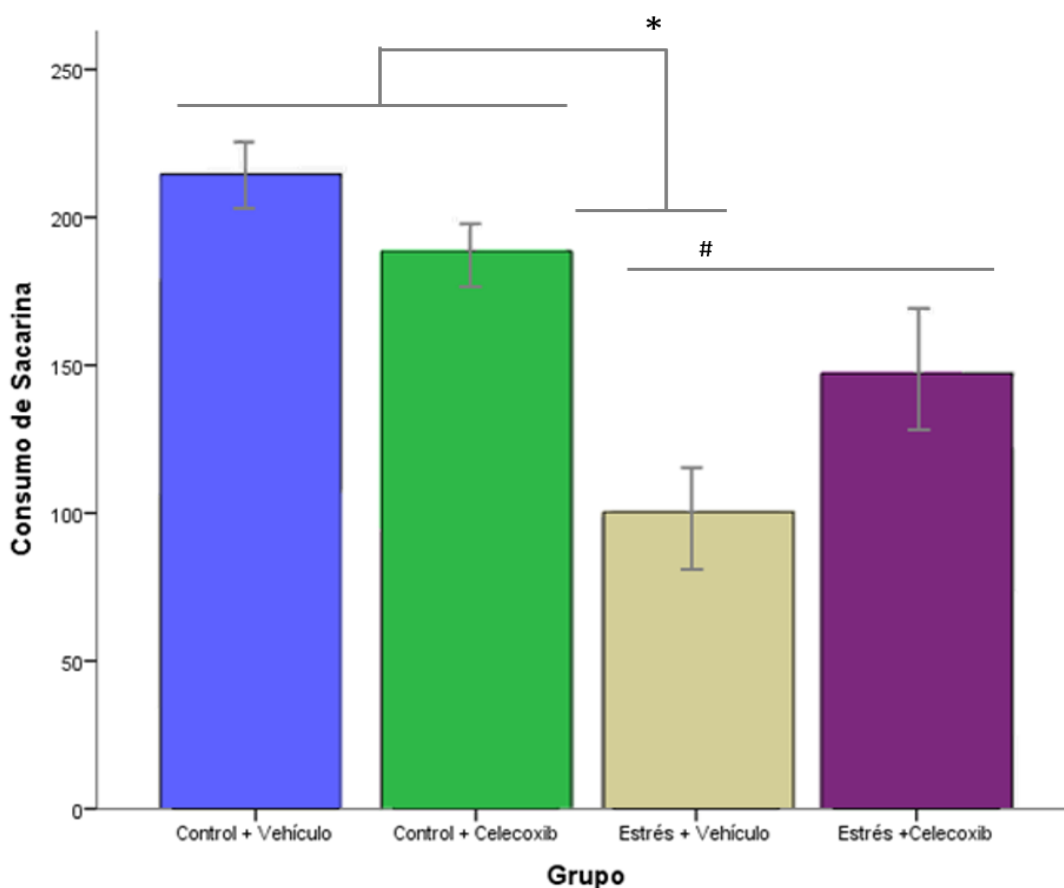
#valores significativos contra los grupos vehículo.

Consumo de Sacarina

La prueba de análisis de varianza indicó que existen diferencias en el consumo de sacarina ($F_{[3,36]} = 5.01$ $p < 0.05$). Los análisis post hoc revelaron que el grupo Estrés + Vehículo tuvo un menor consumo de Sacarina en comparación con los grupos que no fueron expuestos a estrés y con el grupo Estrés + Celecoxib como se muestra en la Figura 23.

Figura 23.

Comparación entre grupos del Índice de Preferencia de Sacarina en la prueba de Preferencia de Sacarina



Nota. Se observan diferencias estadísticamente significativas en el consumo de Sacarina entre el grupo Estrés + Vehículo, los grupos controles y el grupo Estrés + Celecoxib ($p < 0.05$).

*valores significativos $p < 0.05$ contra los grupos sin estrés

#valores significativos $p < 0.05$ en comparación con el grupo Estrés + Celecoxib.

CAPÍTULO 6

DISCUSIÓN

La respuesta de estrés permite a los organismos adaptarse con éxito a los cambios y las demandas de su entorno a través de la activación secuencial de circuitos neuronales y sistemas fisiológicos específicos (Lucassen et al., 2014). Una sobreactivación del eje HPA puede tener como consecuencia un fenotipo conductual y fisiológico que promueve el inicio y el mantenimiento de los trastornos relacionados con el estrés. Específicamente aquellos relacionados con los trastornos de ánimo y aquellos con implicaciones cognitivas y conductuales de flexibilidad comportamental.

La presente investigación revela que existen diferentes efectos conductuales y cognitivos inducidos por un modelo de estrés crónico impredecible. El modelo utilizado de CUSB del Laboratorio de Neuropsicofarmacología, de la Facultad de Psicología de la UNAM ha sido validado como un modelo que promueve la aparición de conductas tipo depresión y tipo ansiedad (Valencia-Flores, 2018; Torres-Carrillo, 2019). Sin embargo, no se había evaluado los efectos de este modelo en tareas de flexibilidad cognitiva, ni se tenía información sobre los efectos de un tratamiento antiinflamatorio en este modelo de estrés.

La presente investigación aporta evidencia que sustenta la validez del modelo de CUSB a nivel conductual, además permite observar que los efectos adversos inducidos por estrés pueden ser revertidos por medio del tratamiento con Celecoxib. Estos resultados validan el tratamiento con fármacos antiinflamatorios (AINES) como tratamiento alternativo para disminuir los efectos cognitivos y conductuales del estrés crónico impredecible en modelo animal. La naturaleza y el proceso por el que se dan estos cambios neurobiológicos, se siguen estudiando, sin embargo, los resultados a nivel comportamental aportan evidencia para la elección de tratamientos antiinflamatorios como alternativa terapéutica en trastornos relacionados con el estrés.

La administración crónica de Celecoxib mejoró la ejecución en la tarea de ASST en los animales expuestos a estrés, el fármaco también tuvo un efecto en inhibir las conductas tipo ansiedad en la prueba de Campo Abierto, y disminuyó las conductas tipo depresión en la prueba de Preferencia de Sacarina.

Con respecto a la ejecución de los animales en la prueba de ASST, se esperaban diferencias significativas de ejecución entre las siete fases, debido a que cada una evalúa un tipo de aprendizaje diferente que se basa en una regla de respuesta particular. Los resultados obtenidos son consistentes con este planteamiento; el ANOVA de dos vías mostró que todos los grupos tuvieron diferencias en el aprendizaje entre las siete fases de la prueba. Específicamente, a los animales les costó más ensayos aprender la nueva regla de respuesta en las fases de Aprendizaje Invertido 1 (R1) y en la fase de Cambio Extradimensional (ED) en comparación con las fases subsecuentes. Los resultados obtenidos son consistentes con los estudios publicados sobre la ejecución de los roedores en la prueba de ASST (Tait et al., 2014; Tait et al., 2018), por lo que esta prueba es una evaluación con validez externa que puede ser utilizada para evaluar los déficits en flexibilidad cognitiva y probar tratamientos que aminoren los efectos del estrés. Asimismo, existen estudios que han evaluado la importancia de la CPF para la correcta ejecución de esta prueba específica (Waltz, 2017) y han relacionado los déficits conductuales con deficiencias a nivel de CPF, lo que muestra que esta prueba cuenta con validez convergente con las versiones de la tarea para humanos y primates.

Los resultados obtenidos dentro de la prueba de ASST, son comparables con los estudios publicados sobre la ejecución de los animales en condiciones de estrés crónico (Croteau et al., 2017; Nikiforuk y Popik, 2013). Los análisis estadísticos mostraron que al grupo expuesto a estrés sin la administración del fármaco Celecoxib, le costó mayor número de ensayos aprender la nueva regla de respuesta en las fases de Aprendizaje Invertido 1 (R1) y en la fase de Cambio Extradimensional (ED), en

comparación con los grupos sin exposición a estrés crónico impredecible. Estos resultados son consistentes con los resultados que evalúan el efecto del estrés en cognición y conducta, específicamente sobre las deficiencias en flexibilidad cognitiva mediadas por la acción de CPF (Cerqueira et al., 2008).

Estos resultados pueden explicarse a la luz de los efectos adversos del estrés crónico impredecible reportados en estructuras como la CPF, la cual juega un rol importante en modificar los patrones de comportamiento ante cambios en el entorno (Jett et al., 2017).

La corteza prefrontal (CPF) está implicada en la correcta ejecución de las funciones ejecutivas como la memoria de trabajo y la flexibilidad cognitiva y el estrés tiene efectos adversos en esta estructura que se activa constantemente durante la respuesta de estrés. No adaptarse adecuadamente puede conducir a un desequilibrio neuroendocrino e inflamatorio con efectos perjudiciales para las células y para el organismo en general con implicaciones conductuales (Arnsten, 2009). Los resultados en esta prueba aportan evidencia sobre los efectos perjudiciales a nivel conductual inducidos por estrés.

Es importante mencionar que el fármaco por sí mismo, sin la variable del estrés crónico impredecible, no tuvo ningún efecto en la ejecución de todas las fases de la prueba de ASST. En este sentido, el grupo sin exposición a estrés con administración de Celecoxib no tuvo diferencias estadísticamente significativas en comparación con el grupo sin exposición a CUSB con administración de vehículo. Es decir, que el Celecoxib por sí mismo no afecta la ejecución de tareas relacionadas con funciones ejecutivas; no tiene un efecto adverso ni un efecto pro cognitivo.

Sin embargo, el fármaco tuvo un efecto de interacción con el modelo de CUSB, debido a que el tratamiento antiinflamatorio no esteroideo durante los diez días de estrés previno los déficits inducidos por estrés en esta prueba. En este sentido, el grupo expuesto a estrés con tratamiento Celecoxib tuvo una ejecución parecida a los

grupos sin exposición a estrés. Este efecto muestra que el tratamiento antiinflamatorio previno el deterioro inducido por estrés en la flexibilidad conductual.

La prueba de ASST permite evaluar déficits relacionados con flexibilidad conductual mediante el análisis de la ejecución en la fase Extradimensional (ED) en comparación con las otras fases de la prueba. Además, esta prueba permite evaluar el aprendizaje previo necesario para adquirir reglas de cambio de conjuntos o *set shifting*, las cuales son un prerrequisito para avanzar a las fases posteriores de la prueba de ASST.

La evaluación de la ejecución en las primeras fases de la prueba de ASST da información sobre los procesos de aprendizaje posteriores en la fase ED. En este sentido, los resultados mostraron que no hubo diferencias significativas en el aprendizaje de las primeras dos fases de la prueba de Discriminación Simple (DS) y de Discriminación Compuesta (DC) en ninguno de los grupos. Todos los animales aprendieron estas dos primeras discriminaciones en tan sólo siete ensayos, es decir que en promedio aprendieron las discriminaciones con solo un error. Por lo que, los déficits observados en las fases posteriores de R1 y ED, se pueden atribuir a un déficit en el procesamiento cognitivo de orden superior, observado a nivel comportamental y no a fallas del aprendizaje de la tarea misma.

Estos resultados indican que ninguno de los grupos tuvo déficits de aprendizaje inicial y las deficiencias en etapas posteriores observadas en el grupo expuesto a estrés sin la administración de Celecoxib no se deben a un incorrecto aprendizaje inicial. Sino a la deficiencia de aprendizaje de la regla de respuesta específica en la fase de ED. En este sentido, los datos observados en las primeras fases de la prueba indican que CUSB no afecta el aprendizaje de reglas de respuesta.

Pasar de la fase DC a la fase de R1 involucra el primer cambio de regla que deben aprender los sujetos. En esta transición entre fases, los animales aprenden por

primera vez a poner atención a los estímulos previamente irrelevantes y a ignorar los que antes predecían el reforzador. A todos los grupos experimentales les costó un mayor número de ensayos aprender la nueva regla de respuesta en R1, lo cual es consistente con estudios previos (Birrell y Brown, 2000). La ejecución de esta fase implica una reconfiguración en la regla comportamental previamente utilizada. Se observó que los animales tienen un promedio de errores mayor en R1 en comparación con DC. Es decir, que al inicio de la fase R1 responden de forma similar que en la fase inmediatamente anterior DC, y les toma un promedio de 8 ensayos aprender la nueva regla de discriminación para encontrar el reforzador.

Además, el estrés crónico aumentó este déficit de aprendizaje en comparación con los grupos sin exposición a estrés y en comparación con el grupo CUSB más Celecoxib. Estos resultados indican que el estrés afecta el aprendizaje de nuevas reglas de respuesta que impliquen ignorar la información previamente relevante y cambiar el comportamiento a una nueva regla de respuesta.

Es interesante mencionar que el déficit en el Aprendizaje Invertido en R1 no se vuelve a presentar en las subsecuentes fases de Aprendizaje Invertido R2 y R3, lo que es consistente con otras investigaciones (Jett et al., 2017). Es decir, que el grupo expuesto a estrés sólo presentó déficits en el aprendizaje del primer cambio de regla de respuesta, relacionada con la inversión de las contingencias de los reforzadores dentro de una misma dimensión. En cuanto se aprende esta nueva regla de respuesta, los animales expuestos a estrés no presentan déficits subsecuentes en las etapas R2 y R3. Es decir, que el estrés dificulta el aprendizaje de una nueva regla de respuesta, pero una vez aprendida no existen deficiencias posteriores en la ejecución.

La comparación de los resultados obtenidos en la fase de Cambio Intradimensional (ID) con los resultados de la fase de Cambio Extradimensional (ED) brindan evidencia sobre las deficiencias en flexibilidad conductual (Birrell y Brown,

2000). En estas dos fases se presentan pares de estímulos (olor-medio) totalmente nuevos para los sujetos. Por lo que en estas fases se puede evaluar el aprendizaje ante nuevas condiciones ambientales; la fase ID representa cambios contextuales en los que la atención a la dimensión perceptual del estímulo previamente relevante se mantiene, mientras que la fase ED representa cambios contextuales en los que se debe cambiar la atención a la dimensión perceptual del estímulo previamente irrelevante.

Mediante la comparación de la ejecución en las fases ID y ED, se observó que independientemente del grupo experimental, los sujetos necesitaron un mayor número de ensayos para alcanzar el criterio de respuestas correctas en la fase ED en comparación con la fase ID. Es decir, a todos los grupos les costó aprender una nueva regla de respuesta dentro de la dimensión perceptual previamente irrelevante (ED) en comparación con el aprendizaje de una nueva de respuesta dentro de la dimensión relevante previamente (ID), lo cual es consistente con otras investigaciones (An et al., 2013).

Los datos en esta fase particular de ASST mostraron que el estrés tuvo un efecto adverso en los sujetos en esta fase. Los sujetos expuestos a CUSB tuvieron un mayor número de ensayos para alcanzar el criterio de respuestas correctas en comparación con los sujetos que no fueron expuestos a CUSB. Estos resultados son consistentes con los efectos adversos del estrés en la morfología y actividad de la CPF (Park y Moghaddam, 2017) que corresponden con los déficits a nivel conductual.

Es importante mencionar que el estrés aumentó la variabilidad de las respuestas entre los sujetos en todas las fases de la prueba de ASST a diferencia de los sujetos sin exposición a estrés, véase figuras 10 y 12. El aumento de la variabilidad conductual en los grupos de estrés, es un fenómeno antes descrito como un de los efectos del modelo de CUSB (Valencia-Flores, 2018). Este efecto parece indicar que la variabilidad individual en la respuesta de estrés, juega un papel importante en los

déficits posteriores. Sería importante evaluar si la variabilidad en la respuesta proinflamatoria se relaciona con la variabilidad observada a nivel comportamental. Y si el perfil proinflamatorio anterior a la exposición a estrés es una variable a considerar para explicar la variabilidad de los datos.

Uno de los resultados más importantes del presente trabajo es que la administración del fármaco Celecoxib durante los diez días de estrés, previno los déficits inducidos por estrés; el grupo expuesto a CUSB con tratamiento Celecoxib tuvo una ejecución parecida a los grupos sin exposición a estrés. Estos resultados indican que la inhibición de la actividad de la COX-2 mediante Celecoxib, regula la sobreactivación de la respuesta proinflamatoria consecuencia del estrés, y por medio de este mecanismo regulatorio, podría estar protegiendo a las células de los efectos adversos del estrés.

En este sentido, los resultados obtenidos en la prueba de ASST, comprueban la hipótesis planteada; la administración de Celecoxib, un fármaco inhibidor de la COX-2, previno los efectos adversos del estrés crónico en flexibilidad cognitiva. La administración del fármaco Celecoxib durante los diez días de estrés crónico, redujo el número de ensayos para alcanzar el criterio de respuestas correctas en las fases de Aprendizaje Invertido 1 (R1) y en la fase de cambio Extradimensional (ED) en la prueba de ASST.

Los resultados obtenidos se pueden explicar a la luz de la acción del fármaco sobre la inhibición de citocinas proinflamatorias consecuencia del protocolo de CUSB. En condiciones de estrés crónico impredecible, la corteza prefrontal presenta una hipoactividad metabólica (Sousa et al., 2008), decremento en marcadores de plasticidad sináptica (Feyissa et al., 2009) y sobreactivación de los receptores a glucocorticoides (Popoli et al., 2012). Además de presentar cambios en la morfología y

atrofia dendrítica de las células piramidales de las ramas distales de la CPF (Gururajan et al., 2019; Hurtubise y Howland, 2017)

Los efectos adversos del estrés en estas estructuras están mediados por la activación de citocinas proinflamatorias en respuesta a la desregulación del eje HPA y la acción de los glucocorticoides (Erazo, 2020). Una sobreactivación de citocinas proinflamatorias mediadas por estrés, se ha visto afecta procesos cognitivos y conductuales (Ingawale y Mandlik, 2020). Por lo que el tratamiento antiinflamatorio con Celecoxib al inhibir la activación de citocinas proinflamatorias, podría estar evitando mediante este mecanismo los efectos adversos del estrés en comportamientos relacionados con flexibilidad cognitiva.

Los resultados obtenidos en la prueba de ASST posicionan a los tratamientos proinflamatorios, específicamente al fármaco Celecoxib, como alternativas terapéuticas importantes a considerar, como mecanismo protector de los efectos adversos del estrés crónico a nivel conductual y cognitivo. Específicamente en alteraciones mediadas por CPF y como tratamiento alternativo para disminuir los síntomas cognitivos de los trastornos relacionados con el estrés.

Por otro lado, en la prueba de Campo Abierto, se observa que no hubo diferencias significativas en el total de cruces de los animales, por lo que se infiere que ni la exposición a CUSB ni la administración de Celecoxib tuvieron un efecto en la motricidad general de los animales. Es decir, que el estrés no afecta las conductas de motricidad en los animales y que el fármaco Celecoxib no afecta procesos relacionados con motricidad general.

Con respecto a las mediciones de los cruces realizados en el Centro del Campo Abierto, un menor índice de cruces en el Centro se interpreta generalmente como indicadores de conductas tipo-ansiedad en los sujetos (Liu, 2007), debido a que hay un menor índice de exploración en un ambiente nuevo. Los resultados en el

análisis de esta conducta mostraron que, independientemente del grupo, los animales pasan más tiempo en la periferia que en el centro.

Específicamente, el grupo expuesto a estrés con vehículo tuvo un menor número de cruces en el Centro en comparación con los grupos sin exposición a estrés y en comparación con el grupo expuesto a estrés con la administración de Celecoxib. En este sentido, es posible observar que el fármaco Celecoxib revierte los efectos de baja exploración en los sujetos expuestos a estrés, y no tiene ningún efecto en los animales no expuestos a CUSB.

Se ha visto que una sobreactivación amigdalina se relaciona con un bajo porcentaje de cruces en el centro del campo abierto (Ishikawa et al., 2015; Wang et al., 2011), por lo que este podría ser uno de los mecanismos en los que la acción del Celecoxib podría mediar el efecto conductual. Sin embargo, aún no existen estudios que hayan evaluado si Celecoxib tiene efectos en la disminución de la activación amigdalina.

En esta misma prueba de Campo Abierto, la medición de las conductas de inmovilidad se toma como una medida adicional de conductas tipo-ansiedad. En esta medición no hubo diferencias estadísticamente significativas en la conducta de los sujetos entre los cuatro grupos. Sin embargo, se observa que los grupos expuestos a estrés tuvieron un mayor número de conductas de inmovilidad en comparación con los grupos sin estrés. Estos resultados son consistentes con estudios previos (Ishikawa et al., 2015), en donde se ha observado que la exposición a estrés aumenta el número de conductas de inmovilidad en los sujetos. Estos resultados se interpretan porque los animales se encuentran en un estado de alerta constante consecuencia de la continua activación de la respuesta de estrés (Sturman et al., 2018).

La conducta de acicalamiento dentro del Campo Abierto se ve afectada por la variable de estrés sin importar la variable del fármaco, es decir que los grupos que

fueron expuestos al modelo de CUSB tienen mayores conductas de acicalamiento en comparación con los grupos sin estrés, resultados son consistentes con estudios previos (Wang et al., 2011). Una excesiva conducta de acicalamiento se ha relacionado con conductas tipo ansiedad inducidas por estrés. Además se ha observado que una desorganización en esta conducta es una de las consecuencias de la exposición crónica a estrés (Kalueff y Tuohimaa, 2005). En esta conducta en particular, el fármaco antiinflamatorio no esteroideo no tuvo un efecto en la disminución de esta conducta. Estos resultados indican que la inhibición de citocinas proinflamatorias efecto del Celecoxib, no tiene un impacto en la reducción de conductas de acicalamiento relacionadas con la exposición crónica a estrés.

Por último, en la Prueba de Preferencia de Sacarina, se observa que existe un mayor consumo de sacarina en comparación con agua simple en todos los animales. Sin embargo, las ratas expuestas al protocolo de CUSB, tuvieron un menor índice de consumo de sacarina en comparación con las ratas sin exposición a estrés. La administración de Celecoxib aumentó el consumo de sacarina en las ratas expuestas a estrés, como se observa en la figura 22, lo que podría significar que el tratamiento previene los déficits anhedónicos relacionados con el estrés crónico.

Sin embargo, se observa que existen diferencias en el consumo total de líquidos entre los grupos, se observa que hubo diferencias en el consumo de agua en los grupos que fueron expuestos al fármaco independientemente de la variable Estrés. Este resultado poco común en los estudios sobre estrés crónico impredecible (Carrillo-Torres, 2019; Valencia-Flores 2018) se puede atribuir a un efecto específico de la administración de Celecoxib en el consumo de líquidos. En estudios en humanos (Davies et al., 2000), los pacientes reportan una mayor sensación de sed, por lo que el aumento en el consumo de líquidos se podrían deber a los mecanismos de degradación y excreción de los fármacos antiinflamatorios (Scheen, 2001).

Es posible observar que hubo un efecto del estrés en la reducción del consumo de sustancias dulces y que el tratamiento con Celecoxib aminora estas conductas tipo anhedonia. Estos resultados son consistentes con la literatura (Faridhosseini et al., 2014) en donde se ha visto que un tratamiento antiinflamatorio reduce los síntomas tipo depresión. Sin embargo, el mecanismo de desactivación y excreción del fármaco opacó los resultados obtenidos en la prueba de Preferencia de Sacarina, por lo que se discute la necesidad de evaluar los fenotipos conductuales relacionados con anhedonia mediante otras pruebas comportamentales que no incluyan dentro de su protocolo el consumo de líquidos, el cual se ve afectado por el tratamiento farmacológico antiinflamatorio.

Los resultados de las pruebas conductuales realizadas en la presente investigación indican que el tratamiento con Celecoxib, durante los diez días de estrés, es suficiente para revertir los efectos del estrés crónico a nivel de procesos cognitivos y conductuales. Los resultados generales del presente estudio se alinean con los resultados previos de otras investigaciones (Fleshner et al., 2011) que evalúan el impacto cognitivo y conductual de los organismos en condiciones prolongadas de estrés.

Los resultados encontrados, aportan sustento para incluir en el tratamiento de los trastornos inducidos por estrés fármacos antiinflamatorios. La investigación sobre los trastornos inducidos por estrés, como los trastornos del ánimo, han descubierto una relación entre el nivel de citocinas proinflamatorias y los síntomas particulares de los trastornos, al respecto se ha observado que los síntomas depresivos correlacionan con los niveles de citocinas proinflamatorias (Na et al., 2014), por lo que un enfoque de tratamiento antiinflamatorio complementario al tratamiento antidepresivo, podría ayudar a reducir los síntomas de este trastorno (Husain et al., 2017).

Diversos estudios (Maes, et al., 2011; Erazo, 2020) han propuesto a las enfermedades relacionadas con el estrés como enfermedades inflamatorias. En los últimos años ha tomado importancia el perfil proinflamatorio en los pacientes con

trastornos del ánimo como la depresión mayor, como un indicador y predictor de la remisión de los síntomas tipo depresión (Schiepers, et al., 2005). Así mismo se ha propuesto la implementación de un tratamiento antiinflamatorio paralelo al tratamiento psiquiátrico con antidepresivos, como una alternativa terapéutica que promete mejores resultados a nivel clínico (Kholer, 2014; Ménard, 2017).

La intervención farmacológica mediante antiinflamatorios podría representar la posibilidad de mejorar el tratamiento para estos trastornos e incluso, prevenirlos. Sin embargo, se necesita mayor investigación sobre la identificación de los mecanismos por los que se dan estos efectos.

Iyengar y colaboradores (2013) observaron que monoterapia con naproxeno e ibuprofeno mostró efectos antidepresivos después de 6 semanas en el tratamiento de osteoartritis. En un estudio en pacientes diagnosticados con cáncer, una enfermedad relacionada con un alto nivel de inflamación al igual que muchos desórdenes psiquiátricos, el uso de fármacos AINES en estos pacientes, en comparación de otros tratamientos, tuvo un decremento en el riesgo de depresión, ansiedad y desórdenes relacionados con estrés durante el primer año después del diagnóstico de cáncer (Hu, et al., 2020).

Específicamente, los fármacos inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) se han sugerido como los fármacos con mayor efecto antiinflamatorio y un mejor efecto antidepresivo en comparación con otros AINES. Los AINES selectivos a COX-2 tienen un mayor efecto antiinflamatorio con menor riesgo de daños gastrointestinales en comparación con los AINES tradicionales (Abbasi, et al., 2012).

Específicamente, el Celecoxib mediante su acción inhibitoria de la ciclooxigenasa podría ser un tratamiento eficaz contra los síntomas de depresión. En pacientes con osteoartritis, Celecoxib es un medicamento común para su tratamiento, y se ha visto que incluye una reducción de los síntomas depresivos en los pacientes

independiente de los efectos relacionados con la reducción del dolor (Iyengar, et al., 2013).

Por otro lado, los trastornos del ánimo como la ansiedad y la depresión se han caracterizado por tener modelos de afrontamiento inflexibles “*stuck in behavior*” (Matias et al., 2017) que favorecen y perpetúan las disfunciones psiquiátricas relacionadas con los trastornos del ánimo (Magalhães et al., 2018), así mismo pacientes diagnosticados con depresión mayor tienen un bajo rendimiento en tareas de flexibilidad cognitiva con en la Prueba de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (Channon, 1996), por lo que sería importante evaluar las implicaciones clínicas del tratamiento con Celecoxib en pacientes con trastornos relacionados con estrés en tareas de flexibilidad cognitiva.

Falta comprobar si estos efectos se mantienen a largo plazo y si están relacionado con cambios a nivel fisiológico; el aumento o la disminución de citocinas proinflamatorias, liberación de glucocorticoides, y a nivel anatómico; si el tratamiento previene la pérdida de densidad cortical relacionada con los efectos del estrés crónico impredecible (Lucassen, 2014). Para estudiar la naturaleza de los cambios neurobiológicos que subyacen estos resultados conductuales, se podría evaluar el nivel de corticosterona en los animales para observar si el tratamiento está modulando la acción de los glucocorticoides por vías indirectas. Asimismo, sería importante evaluar el nivel de citocinas proinflamatorias a nivel periférico y central antes y después del estrés, así como del tratamiento con Celecoxib.

Otra de las evaluaciones necesarias a nivel morfológico sería investigar los cambios a nivel de la función y estructura de la CPF en condiciones de estrés crónico (Lucassen et al., 2014) y si estos cambios son reducidos por el tratamiento con Celecoxib.

Un área importante para la investigación futura es dilucidar si existen mecanismos neurobiológicos comunes en los trastornos relacionados con el estrés y si estos mecanismos son mediados por la acción de citocinas proinflamatorias.

CAPÍTULO 7

CONCLUSIONES

El objetivo del presente trabajo fue evaluar los efectos del fármaco antiinflamatorio no esteroideo Celecoxib en un modelo de estrés crónico impredecible.

Los datos obtenidos en esta evaluación muestran que el fármaco Celecoxib tiene efectos preventivos a nivel conductual en flexibilidad cognitiva, conductas anhedónicas y conductas tipo ansiedad inducidas por un modelo de estrés crónico.

De acuerdo con la literatura, los datos de la presente investigación también sustentan el efecto de la Batería de Estrés Crónico Impredecible (CUSB) (Sanchez-Castillo, et al., 2015) desarrollada en el Laboratorio de Neuropsicofarmacología de la Facultad de Psicología, UNAM sobre los fenotipos conductuales relacionados con flexibilidad cognitiva, conductas tipo ansiedad y conductas anhedónicas en un modelo murino.

Las hipótesis planteadas se cumplieron en tanto que el estrés crónico produjo una serie de cambios conductuales y fisiológicos que se relacionan con un fenotipo inflamatorio que, a su vez, puede ser prevenido con un fármaco antiinflamatorio no esteroideo inhibidor de la acción de la ciclooxygenasa 2 (COX-2).

De esta manera, la presente investigación aporta evidencia para conformar el sustento teórico que permita llevar los hallazgos de la investigación básica y traslacional sobre el papel de los procesos proinflamatorios y su relación con la respuesta de estrés en la cognición y la conducta. Asimismo, aporta evidencia para implementar tratamientos farmacológicos antiinflamatorios que disminuyan los efectos cognitivos, conductuales y emocionales del estrés crónico en el organismo.

REFERENCIAS

- Abbasi, S.H., Hosseini, F., Modabbernia, A., Ashrafi, M., y Akhondzadeh, S. (2012). Effect of celecoxib add-on treatment on symptoms and serum IL-6 concentrations in patients with major depressive disorder: randomized double-blind placebo-controlled study. *J. Affect. Disord.*, *141*(2-3), 308-314. [<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2012.03.033>]
- Akhondzadeh, S., Jafari, S., Raisi, F., Nasehi, A.A., Ghoreishi, A., Salehi, B., Mohebbi-Rasa, S., Raznahan, M., y Kamalipour, A. (2009). Clinical trial of adjunctive celecoxib treatment in patients with major depression: a double blind and placebo controlled trial. *Depress. Anxiety*, *26*(7), 607-611. [<http://dx.doi.org/10.1002/da.20589>]
- American Psychiatric Association. (2013). DSM-5 Diagnostic Classification. In *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*.
<https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596.x00diagnosticclassification>
- An, L., Cao, X. H., Cao, Q. J., Sun, L., Yang, L., Zou, Q. H., Katya, R., Zang, Y. F., y Wang, Y. F. (2013). Methylphenidate normalizes resting-state brain dysfunction in boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology*.
<https://doi.org/10.1038/npp.2013.27>
- Antoniuk, S., Bijata, M., Ponimaskin, E., y 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>
- Arnsten, A. F. T. (2009). Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nature Reviews Neuroscience*, *10*(6), 410–422.
<https://doi.org/10.1038/nrn2648>
- Badre, D., y Wagner, A. D. (2006). Computational and neurobiological mechanisms underlying cognitive flexibility. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *103*(18), 7186–7191.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0509550103>
- Bai, M., Zhang, L., Zhu, X., Zhang, Y., Zhang, S., y Xue, L. (2014). Comparison of depressive behaviors induced by three stress paradigms in rats. *Physiology and Behavior*, *131*, 81–86. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.04.019>
- Baker, P. M., y Mizumori, S. J. Y. (2017). Control of behavioral flexibility by the lateral habenula. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *162*, 62–68.
<https://doi.org/10.1016/j.pbb.2017.07.012>
- Bechara, A., Damasio, H., y Damasio, A. R. (2000). Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex*. <https://doi.org/10.1093/cercor/10.3.295>
- Birrell, J. M., y Brown, V. J. (2000). Medial frontal cortex mediates perceptual attentional set shifting in the rat. *Journal of Neuroscience*, *20*(11), 4320–4324.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.20-11-04320.2000>
- Bissonette, G. B., Powell, E. M., y Roesch, M. R. (2013). Neural structures underlying set-shifting: Roles of medial prefrontal cortex and anterior cingulate cortex. *Behavioural Brain Research*, *250*, 91–101.

<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.04.037>

- Bitzer-quintero, O. K., y Agents, N. (2019). *Citocinas y sistema nervioso: relación con la esquizofrenia*. 57(2).
- Cain, D. W., y Cidlowski, J. A. (2017). Immune regulation by glucocorticoids. *Nature Reviews Immunology*, 17(4), 233–247. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.1>
- Camacho Silva, M. G., Honorio Urbina, C. D., Camacho Silva, M. G., y Honorio Urbina, C. D. (2017). Evaluación del efecto antiinflamatorio en ratas albinas según el modelo edema plantar y efecto analgésico en ratones albinos según el modelo tail flick del extracto etanólico de *Dalea isidori* Barneby “Yerbechil.” *Repositorio de Tesis - UNMSM*.
- Cannon, 1932. *Wisdom of the body*. Londres: Co., Ltd.
- Cannon, W. B. (1935). Stresses and strains of homeostasis. *The American Journal of the Medical Sciences*. <https://doi.org/10.1097/00000441-193501000-00001>
- Carroll, B. J., Greden, J. F., Feinberg, M., James, N. M., Haskett, R. F., Steiner, M., y Tarika, J. (1980). Neuroendocrine dysfunction in genetic subtypes of primary unipolar depression. *Psychiatry Research*. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(80\)90017-7](https://doi.org/10.1016/0165-1781(80)90017-7)
- Carvalho, A. F., Alves, G. S., Köhler, C. A., y McIntyre, R. S. (2018). Cognitive enhancement in major depressive disorder. In *Cognitive enhancement in CNS disorders and beyond*.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A., y Poulton, R. (2003). Influence of life stress on depression. *Science*. <https://doi.org/10.1126/science.1083968>
- Ceaser, A.E., Goldberg, T.E., Egan, M. F., McMahon, R.P., Weinberger, y D.R. Gold, J.M. (2008). Set-Shifting Ability and Schizophrenia: A Marker of Clinical Illness or an Intermediate Phenotype? *Biological Psychiatry*, 64(9), 782-788.
- Cerqueira, J. J., Almeida, O. F. X., y Sousa, N. (2008). The stressed prefrontal cortex. Left? Right! *Brain, Behavior, and Immunity*, 22(5), 630–638. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2008.01.005>
- Cerqueira, J. J., Mailliet, F., Almeida, O. F. X., Jay, T. M., y Sousa, N. (2007). The prefrontal cortex as a key target of the maladaptive response to stress. *Journal of Neuroscience*. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4372-06.2007>
- Chahal, R., Marek, S., Vilgis, V., Weissman, D., Hastings, P., Robins, R., y Guyer, A. E. (2019). 3520 Neural connectivity mechanisms linking off-time pubertal development and depression risk in adolescence. *Journal of Clinical and Translational Science*. <https://doi.org/10.1017/cts.2019.42>
- Chamberlain, S. R., Fineberg, N. A., Blackwell, A. D., Robbins, T. W., y Sahakian, B. J. (2006). Motor inhibition and cognitive flexibility in obsessive-compulsive disorder and trichotillomania. *American Journal of Psychiatry*. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.7.1282>
- Channon, S. (1996). Executive dysfunction in depression: The Wisconsin Card Sorting Test. *Journal of Affective Disorders*. [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(96\)00027-4](https://doi.org/10.1016/0165-0327(96)00027-4)
- Crawford, D. W., Bendrath, S., Manzano, M. D., Mehta, A., Patel, H. M., Piela, M. C., Sauce, B., y Matzel, L. D. (2020). Intelligence demands flexibility: Individual

- differences in attentional disengagement strongly predict the general cognitive ability of mice. *Learning and Motivation*.
<https://doi.org/10.1016/j.lmot.2020.101657>
- Croteau, J. D., Schulkin, J., y Shepard, J. D. (2017). Behavioral effects of chronically elevated corticosterone in subregions of the medial prefrontal cortex. *Behavioural Brain Research*, 316, 82–86. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.08.055>
- Czéh, B., Fuchs, E., Wiborg, O., y Simon, M. (2016). Animal models of major depression and their clinical implications. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 64, 293–310.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.04.004>
- Dajani, D. R., y Uddin, L. Q. (2015). Demystifying cognitive flexibility: Implications for clinical and developmental neuroscience. *Trends in Neurosciences*, 38(9), 571–578. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2015.07.003>
- Darwin, C. (1873). The Expression of the Emotions in Man and Animals. *The Journal of the Anthropological Institute of Great Britain and Ireland*.
<https://doi.org/10.2307/2841467>
- Daskalakis, N. P., Yehuda, R., y Diamond, D. M. (2013). Animal models in translational studies of PTSD. *Psychoneuroendocrinology*.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.06.006>
- Davidson, M. C., Amso, D., Anderson, L. C., y Diamond, A. (2006). Development of cognitive control and executive functions from 4 to 13 years: Evidence from manipulations of memory, inhibition, and task switching. *Neuropsychologia*.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.02.006>
- Davies, N. M., McLachlan, A. J., Day, R. O., y Williams, K. M. (2000). Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of celecoxib. A selective cyclooxygenase-2 inhibitor. In *Clinical Pharmacokinetics*.
<https://doi.org/10.2165/00003088-200038030-00003>
- Davis, R. N., y Nolen-Hoeksema, S. (2000). Cognitive inflexibility among ruminators and nonruminators. *Cognitive Therapy and Research*, 24(6), 699–711.
<https://doi.org/10.1023/A:1005591412406>
- De Berker, A. O., Rutledge, R. B., Mathys, C., Marshall, L., Cross, G. F., Dolan, R. J., y Bestmann, S. (2016). Computations of uncertainty mediate acute stress responses in humans. *Nature Communications*.
<https://doi.org/10.1038/ncomms10996>
- De Kloet, E. Ron, Joëls, M., y Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: From adaptation to disease. In *Nature Reviews Neuroscience*.
<https://doi.org/10.1038/nrn1683>
- de Kloet, Edo R., de Kloet, S. F., de Kloet, C. S., y de Kloet, A. D. (2019). Top-down and bottom-up control of stress-coping. In *Journal of Neuroendocrinology* (Vol. 31, Issue 3). <https://doi.org/10.1111/jne.12675>
- Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual Review of Psychology*, 64, 135–168.
<https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>
- Dinteren, R., Arns, M., Jongsma, M. L. A., y Kessels, R. P. C. (2014). P300 development across the lifespan: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087347>

- Dudek, K. A., Dion-Albert, L., Kaufmann, F. N., Tuck, E., Lebel, M., y Menard, C. (2019). Neurobiology of resilience in depression: immune and vascular insights from human and animal studies. In *European Journal of Neuroscience*. <https://doi.org/10.1111/ejn.14547>
- E.J., H., M.J.A.G., H., M., J., y G., F. (2014). Dynamic adaptation of large-scale brain networks in response to acute stressors. *Trends in Neurosciences*. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2014.03.006> LK
- Engel de Abreu, P. M. J., Abreu, N., Nikaedo, C. C., Puglisi, M. L., Tourinho, C. J., Miranda, M. C., Befi-Lopes, D. M., Bueno, O. F. A., y Martin, R. (2014). Executive functioning and reading achievement in school: a study of Brazilian children assessed by their teachers as "poor readers". *Frontiers in Psychology*. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00550>
- Erazo, R. (2020). Depresión e inflamación: ¿Una relación más allá del azar? *Revista Médica Clínica Las Condes*, 31(2), 188–196. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2020.02.006>
- Faridhosseini, F., Sadeghi, R., Farid, L., y Pourgholami, M. (2014). Celecoxib: A new augmentation strategy for depressive mood episodes. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. In *Human Psychopharmacology*. <https://doi.org/10.1002/hup.2401>
- Feyissa, A. M., Chandran, A., Stockmeier, C. A., y Karolewicz, B. (2009). Reduced levels of NR2A and NR2B subunits of NMDA receptor and PSD-95 in the prefrontal cortex in major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2008.10.005>
- Fink, G. (2009). Stress: Definition and history. In *Encyclopedia of Neuroscience*. <https://doi.org/10.1016/B978-008045046-9.00076-0>
- Fink, G. (2016). Stress: Concepts, definition and history. In *The Curated Reference Collection in Neuroscience and Biobehavioral Psychology*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809324-5.02208-2>
- Fink, P. (2017). Syndromes of bodily distress or functional somatic syndromes - Where are we heading. Lecture on the occasion of receiving the Alison Creed award 2017. *Journal of Psychosomatic Research*. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2017.04.012>
- Fleshner, M., Maier, S. F., Lyons, D. M., y Raskind, M. A. (2011). The neurobiology of the stress-resistant brain. In *Stress*. <https://doi.org/10.3109/10253890.2011.596865>
- Floresco, S. B. (2013). Prefrontal dopamine and behavioral flexibility: Shifting from an "inverted-U" toward a family of functions. *Frontiers in Neuroscience*, 7(7 APR), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00062>
- Folstein, J. R., y Van Petten, C. (2008). Influence of cognitive control and mismatch on the N2 component of the ERP: A review. In *Psychophysiology*. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2007.00602.x>
- Garon, N., Bryson, S. E., y Smith, I. M. (2008). Executive Function in Preschoolers: A Review Using an Integrative Framework. *Psychological Bulletin*. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.134.1.31>
- Genet, J. J., y Siemer, M. (2011). Flexible control in processing affective and non-affective material predicts individual differences in trait resilience. *Cognition and*

Emotion. <https://doi.org/10.1080/02699931.2010.491647>

- Ghebreyesus, T. A. (2017). *La salud es un derecho humano fundamental*. OMS. <https://doi.org/https://www.who.int/mediacentre/news/statements/fundamental-human-right/es>
- Gold, Philip W., Calabrese, J. R., Kling, M. A., Avgerinos, P., Khan, I., Gallucci, W. T., Tomai, T. P., y Chrousos, G. P. (1986). Abnormal acth and cortisol responses to ovine corticotropin releasing factor in patients with primary affective disorder. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*. [https://doi.org/10.1016/0278-5846\(86\)90044-8](https://doi.org/10.1016/0278-5846(86)90044-8)
- Gold, Phillip W., Machado-Vieira, R., y Pavlatou, M. G. (2015). Clinical and biochemical manifestations of depression: Relation to the neurobiology of stress. *Neural Plasticity*, 2015, 7–9. <https://doi.org/10.1155/2015/581976>
- Goldstein, D. S., y Kopin, I. J. (2007). Evolution of concepts of stress. In *Stress*. <https://doi.org/10.1080/10253890701288935>
- Gong, L., Thorn, C.F., Bertagnolli, M.M., Grosser, T., Altman, R.B., y Klein, T.E. (2012). Celecoxib Pathways: pharmacocynetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics*, 22 (4): 310-8.
- Grinker, R. R., y Spiegel, J. P. (1945). Men under stress. *The American Journal of the Medical Sciences*. <https://doi.org/10.1097/00000441-194508000-00035>
- Gu, J., Strauss, C., Bond, R., y Cavanagh, K. (2015). How do mindfulness-based cognitive therapy and mindfulness-based stress reduction improve mental health and wellbeing? A systematic review and meta-analysis of mediation studies. In *Clinical Psychology Review*. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2015.01.006>
- Guarino, A., Forte, G., Giovannoli, J., y Casagrande, M. (2020). Executive functions in the elderly with mild cognitive impairment: a systematic review on motor and cognitive inhibition, conflict control and cognitive flexibility. *Aging and Mental Health*, 24(7), 1028–1045. <https://doi.org/10.1080/13607863.2019.1584785>
- Guo, L., Ponvert, N. D., y Jaramillo, S. (2017). The role of sensory cortex in behavioral flexibility. *Neuroscience*, 345, 3–11. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.03.067>
- Gururajan, A., van de Wouw, M., Boehme, M., Becker, T., O'Connor, R., Bastiaanssen, T. F. S., Moloney, G. M., Lyte, J. M., Ventura Silva, A. P., Merckx, B., Dinan, T. G., y Cryan, J. F. (2019). Resilience to chronic stress is associated with specific neurobiological, neuroendocrine and immune responses. *Brain, Behavior, and Immunity*, 80(October 2018), 583–594. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.05.004>
- Sanchez-Castillo, H. Torres-Carrillo, P., Rojas-Lita B. Mendoza-Rosales, C.E., Migliario, M., Paz-Trejo, D.B., Solis V.M. y Hong, E. (2015). Long-term effects caused by the exposure to unpredictable chronic stress. *Neuroscience Meeting Planner, Society for Neuroscience*.
- Schiepers, O.J.C., Wichers, M.C., y Maes, M. (2005). Cytokines and mayor depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology y Biological Psychiatry* 29, 201 – 217
- Hamilton, D. A., y Brigman, J. L. (2015). Behavioral flexibility in rats and mice: Contributions of distinct frontocortical regions. *Genes, Brain and Behavior*, 14(1), 4–21. <https://doi.org/10.1111/gbb.12191>

- Henckens, M. J. A. G., Pu, Z., Hermans, E. J., Van Wingen, G. A., Joëls, M., y Fernández, G. (2012). Dynamically changing effects of corticosteroids on human hippocampal and prefrontal processing. *Human Brain Mapping*. <https://doi.org/10.1002/hbm.21409>
- Highgate, Q., y Schenk, S. (2020). Cognitive flexibility in humans and other laboratory animals. *Journal of the Royal Society of New Zealand*, *0*(0), 1–31. <https://doi.org/10.1080/03036758.2020.1784240>
- Hill, M. N., Hellemans, K. G. C., Verma, P., Gorzalka, B. B., y Weinberg, J. (2012). Neurobiology of chronic mild stress: Parallels to major depression. In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.07.001>
- Hodes, G. E., Kana, V., Menard, C., Merad, M., y Russo, S. J. (2015). Neuroimmune mechanisms of depression. *Nature Neuroscience*, *18*(10), 1386–1393. <https://doi.org/10.1038/nn.4113>
- Hodes, G. E., Ménard, C., y Russo, S. J. (2016). Integrating Interleukin-6 into depression diagnosis and treatment. In *Neurobiology of Stress*. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.03.003>
- Hodes, G. E., Pfau, M. L., Leboeuf, M., Golden, S. A., Christoffel, D. J., Bregman, D., Rebusi, N., Heshmati, M., Aleyasin, H., Warren, B. L., Lebonaté, B., Horn, S., Lapidus, K. A., Stelzhammer, V., Wong, E. H. F., Bahn, S., Krishnan, V., Bolaños-Guzman, C. A., Murrough, J. W., ... Russo, S. J. (2014). Individual differences in the peripheral immune system promote resilience versus susceptibility to social stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *111*(45), 16136–16141. <https://doi.org/10.1073/pnas.1415191111>
- Hurtubise, J. L., y Howland, J. G. (2017). Effects of stress on behavioral flexibility in rodents. *Neuroscience*, *345*, 176–192. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.04.007>
- Husain, M. I., Strawbridge, R., Stokes, P. R. A., y Young, A. H. (2017). Anti-inflammatory treatments for mood disorders: Systematic review and meta-analysis. In *Journal of Psychopharmacology*. <https://doi.org/10.1177/0269881117725711>
- Hu, K., Sjölander, A., Lu, D., Walker, A. K., Sloan, E. K., Fall, K., Valdimarsdóttir, U., Hall, P., Smedby, K. E., y Fang, F. (2020). Aspirin and other non-steroidal antiinflammatory drugs and depression, anxiety, and stress-related disorders following a cancer diagnosis: a nationwide register-based cohort study. *BMC Medicine*, *18*:238.
- Ingawale, D. K., y Mandlik, S. K. (2020). New insights into the novel anti-inflammatory mode of action of glucocorticoids. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, *42*(2), 59–73. <https://doi.org/10.1080/08923973.2020.1728765>
- Ionescu, T. (2012). Exploring the nature of cognitive flexibility. *New Ideas in Psychology*, *30*(2), 190–200. <https://doi.org/10.1016/j.newideapsych.2011.11.001>
- Ishikawa, J., Nishimura, R., y Ishikawa, A. (2015). Early-life stress induces anxiety-like behaviors and activity imbalances in the medial prefrontal cortex and amygdala in adult rats. *European Journal of Neuroscience*. <https://doi.org/10.1111/ejn.12825>
- Iyengar, R. L., Gandhi, S., Aneja, A., Thorpe, K., Razzouk, L., Greenberg, J., Mosovich, S., y Farkouh, M. E. (2013). NSAIDs are associated with lower depression scores in patients with osteoarthritis. *Am. J. Med.*, *126*(11), 1017.e11-1017.e18.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.02.037>

- zquierdo, A., Brigman, J. L., Radke, A. K., Rudebeck, P. H., y Holmes, A. (2017). The neural basis of reversal learning: An updated perspective. *Neuroscience*, 345, 12–26. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.03.021>
- Jett, J. D., Bulin, S. E., Hatherall, L. C., McCartney, C. M., y Morilak, D. A. (2017). Deficits in cognitive flexibility induced by chronic unpredictable stress are associated with impaired glutamate neurotransmission in the rat medial prefrontal cortex. *Neuroscience*, 346(3), 284–297. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.01.017>
- Jett, J. D., y Morilak, D. A. (2013). Too much of a good thing: Blocking noradrenergic facilitation in medial prefrontal cortex prevents the detrimental effects of chronic stress on cognition. *Neuropsychopharmacology*. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.216>
- Kalueff, A. V., y Tuohimaa, P. (2005). The grooming analysis algorithm discriminates between different levels of anxiety in rats: Potential utility for neurobehavioural stress research. *Journal of Neuroscience Methods*. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2004.10.001>
- Kao, C. yao. (2014). Exploring the relationships between analogical, analytical, and creative thinking. *Thinking Skills and Creativity*. <https://doi.org/10.1016/j.tsc.2014.03.006>
- Katz, R. J. (1982). Animal model of depression: Pharmacological sensitivity of a hedonic deficit. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(82\)90053-3](https://doi.org/10.1016/0091-3057(82)90053-3)
- Kehagia, A. A., Barker, R. A., y Robbins, T. W. (2012). Cognitive impairment in Parkinson's disease: The dual syndrome hypothesis. *Neurodegenerative Diseases*. <https://doi.org/10.1159/000341998>
- Kehagia, A. A., Murray, G. K., y Robbins, T. W. (2010). Learning and cognitive flexibility: Frontostriatal function and monoaminergic modulation. *Current Opinion in Neurobiology*, 20(2), 199–204. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2010.01.007>
- Kiecolt-Glaser, J. K., Preacher, K. J., MacCallum, R. C., Atkinson, C., Malarkey, W. B., y Glaser, R. (2003). Chronic stress and age-related increases in the proinflammatory cytokine IL-6. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. <https://doi.org/10.1073/pnas.1531903100>
- Kim, C., Johnson, N. F., Cilles, S. E., y Gold, B. T. (2011). Common and distinct mechanisms of cognitive flexibility in prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5923-10.2011>
- Kirkby, L. A., y Sohal, V. S. (2016). Stressing out the Social Network. In *Neuron*. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.07.009>
- Klanker, M., Feenstra, M., y Denys, D. (2013). Dopaminergic control of cognitive flexibility in humans and animals. *Frontiers in Neuroscience*. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00201>
- Köhler, C. A., Carvalho, A. F., Alves, G. S., McIntyre, R. S., Hyphantis, T. N., y Cammarota, M. (2015). Autobiographical Memory Disturbances in Depression: A Novel Therapeutic Target? In *Neural Plasticity*. <https://doi.org/10.1155/2015/759139>

- Köhler, O., E. Benros, M., Nordentoft, M., Farkouh, M. E., Iyengar, R. L., Mors, O., y Krogh, J. (2014). Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry*, *71*(12), 1381–1391. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.1611>
- Koolhaas, J. M., Bartolomucci, A., Buwalda, B., de Boer, S. F., Flügge, G., Korte, S. M., Meerlo, P., Murison, R., Olivier, B., Palanza, P., Richter-Levin, G., Sgoifo, A., Steimer, T., Stiedl, O., van Dijk, G., Wöhr, M., y Fuchs, E. (2011). Stress revisited: A critical evaluation of the stress concept. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *35*(5), 1291–1301. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.02.003>
- Koolhaas, J. M., de Boer, S. F., Coppens, C. M., y Buwalda, B. (2010). Neuroendocrinology of coping styles: Towards understanding the biology of individual variation. In *Frontiers in Neuroendocrinology*. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2010.04.001>
- Kopp, B., Steinke, A., y Visalli, A. (2020). Cognitive flexibility and N2/P3 event-related brain potentials. *Scientific Reports*, *10*(1), 1–17. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66781-5>
- Krolak-Salmon, P., Hénaff, M. A., Vighetto, A., Bertrand, O., y Mauguière, F. (2004). Early amygdala reaction to fear spreading in occipital, temporal, and frontal cortex: A depth electrode ERP study in human. *Neuron*. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(04\)00264-8](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(04)00264-8)
- Labouvie-Vief, G., Grünh, D., y Studer, J. (2010). Dynamic Integration of Emotion and Cognition: Equilibrium Regulation in Development and Aging. In *The Handbook of Life-Span Development*. <https://doi.org/10.1002/9780470880166.hlsd002004>
- Lambert, W. W., y Lazarus, R. S. (1970). Psychological Stress and the Coping Process. *The American Journal of Psychology*. <https://doi.org/10.2307/1420698>
- Landry, O., y Al-Taie, S. (2016). A Meta-analysis of the Wisconsin Card Sort Task in Autism. *J Autism Dev Disord* *46*, 1220–1235. <https://doi.org/10.1007/s10803-015-2659-3>
- Lange, F., Seer, C., y Kopp, B. (2017). Cognitive flexibility in neurological disorders: Cognitive components and event-related potentials. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *83*(July), 496–507. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.09.011>
- Langley, J. N. (1898). On Inhibitory Fibres in the Vagus for the end of the Oesophagus and the Stomach. *The Journal of Physiology*. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1898.sp000737>
- Levy, B. J., y Wagner, A. D. (2011). Cognitive control and right ventrolateral prefrontal cortex: Reflexive reorienting, motor inhibition, and action updating. In *Annals of the New York Academy of Sciences*. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.05958.x>
- Liu, Y., He, L., Cao, B., Yu, P. S., Ragin, A. B., y Leow, A. D. (2018). Multi-view multi-graph embedding for brain network clustering analysis. *32nd AAAI Conference on Artificial Intelligence, AAAI 2018*.
- Liu, Y., Zhang, T., Meng, D., Sun, L., Yang, G., He, Y., y Zhang, C. (2020). Involvement of CX3CL1/CX3CR1 in depression and cognitive impairment induced by chronic unpredictable stress and relevant underlying mechanism. *Behavioural Brain Research*, *381*(September 2019). <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112371>

- Logue, S. F., y Gould, T. J. (2014). The neural and genetic basis of executive function: Attention, cognitive flexibility, and response inhibition. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 123, 45–54. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2013.08.007>
- Lucassen, P. J., Pruessner, J., Sousa, N., Almeida, O. F. X., Van Dam, A. M., Rajkowska, G., Swaab, D. F., y Czéh, B. (2014a). Neuropathology of stress. *Acta Neuropathologica*, 127(1), 109–135. <https://doi.org/10.1007/s00401-013-1223-5>
- Maes, M., Kubera, M., Obuchowiczwa, E., Goehler, L., y Brzeszcz, J. (2011). Stress Pathways. *Neuroendocrinology Letters*, 32(1), 7–24.
- Magalhães, R., Barrière, D. A., Novais, A., Marques, F., Marques, P., Cerqueira, J., Sousa, J. C., Cachia, A., Boumezbeur, F., Bottlaender, M., Jay, T. M., Mériaux, S., y Sousa, N. (2018). The dynamics of stress: a longitudinal MRI study of rat brain structure and connectome. *Molecular Psychiatry*, 23(10), 1998–2006. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.244>
- Mante, V., Sussillo, D., Shenoy, K. V., y Newsome, W. T. (2013). Context-dependent computation by recurrent dynamics in prefrontal cortex. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/nature12742>
- Martínez Díaz, E., y Díaz Gómez, D. (2007). Una aproximación psicosocial al estrés escolar. *Educación y Educadores*.
- Mason, J. W., Hartley, L. H., Kotchen, T. A., Wherry, F. E., Pennington, L. L., y Jones, L. G. (1973). Plasma thyroid-stimulating hormone response in anticipation of muscular exercise in the human. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. <https://doi.org/10.1210/jcem-37-3-403>
- Matias, S., Lottem, E., Dugué, G. P., y Mainen, Z. F. (2017). Activity patterns of serotonin neurons underlying cognitive flexibility. *ELife*. <https://doi.org/10.7554/eLife.20552>
- McEwen, B. S. (2009). Stress: Homeostasis, rheostasis, allostasis and allostatic load. In *Encyclopedia of Neuroscience*. <https://doi.org/10.1016/B978-008045046-9.00077-2>
- McEwen, Bruce S. (2017). Neurobiological and Systemic Effects of Chronic Stress. *Chronic Stress*. <https://doi.org/10.1177/2470547017692328>
- Mehta, M. A., Manes, F. F., Magnolfi, G., Sahakian, B. J., y Robbins, T. W. (2004). Impaired set-shifting and dissociable effects on tests of spatial working memory following the dopamine D2 receptor antagonist sulpiride in human volunteers. *Psychopharmacology*. <https://doi.org/10.1007/s00213-004-1899-2>
- Ménard, C., Pfau, M. L., Hodes, G. E., y Russo, S. J. (2017). Immune and Neuroendocrine Mechanisms of Stress Vulnerability and Resilience. In *Neuropsychopharmacology*. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.90>
- Miller, E. K., y Cohen, J. D. (2001). *An Integrative Theory of Prefrontal Cortex Function*. *Annual Review of Neuroscience* 24, 167–202.
- Miller, R. M. (2018). Pharmaceutical and natural (exercise) mechanisms to mitigate the negative impact of PTSD and chronic stress on synaptic plasticity and memory. *Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering*.
- Miller, W. L., y Auchus, R. J. (2011). The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocrine Reviews* 1, 81-151. <https://doi.org/10.1210/er.2010-0013>

- Moffitt, T. E. (2017). Adolescence-limited and life-course-persistent antisocial behavior: A developmental taxonomy. In *The Termination of Criminal Careers*.
<https://doi.org/10.4324/9781315096278-3>
- Monsell, S. (2003). Task switching. In *Trends in Cognitive Sciences*.
[https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(03\)00028-7](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(03)00028-7)
- Moreno Jiménez, B. (2011). Factores y riesgos laborales psicosociales: conceptualización, historia y cambios actuales. *Medicina y Seguridad Del Trabajo*.
<https://doi.org/10.4321/s0465-546x2011000500002>
- Morera, L. P., Tempesti, T. C., Pérez, E., y Medrano, L. A. (2019). Biomarkers in stress measurement: A systematic review. *Ansiedad y Estrés*, 25(1), 49–58.
<https://doi.org/10.1016/j.anyes.2019.02.001>
- Morgado, P., y Cerqueira, J. J. (2018). Editorial: The impact of stress on cognition and motivation. In *Frontiers in Behavioral Neuroscience*.
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00326>
- Mul, J. D. (2018). Voluntary exercise and depression-like behavior in rodents: Are we running in the right direction? In *Journal of Molecular Endocrinology*.
<https://doi.org/10.1530/JME-17-0165>
- Müller, N., Schwarz, M.J., Dehning, S., Douhe, A., Cerovecki, A., Goldstein-Müller, B., Spellmann, I., Hetzel, G., Maino, K., Kleindienst, N., Möller, H.J., Arolt, V., y Riedel, M. (2006). The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine. *Mol. Psychiatry*, 11(7), 680-684.
<http://dx.doi.org/10.1038/sj.mp.4001805>
- Musazzi, L., y Marrocco, J. (2016). The Many Faces of Stress: Implications for Neuropsychiatric Disorders. In *Neural Plasticity*.
<https://doi.org/10.1155/2016/8389737>
- Na, K. S., Lee, K. J., Lee, J. S., Cho, Y. S., y Jung, H. Y. (2014). Efficacy of adjunctive celecoxib treatment for patients with major depressive disorder: A meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.09.006>
- Nestler, E. J., y Hyman, S. E. (2010). Animal models of neuropsychiatric disorders. In *Nature Neuroscience*. <https://doi.org/10.1038/nn.2647>
- Nikiforuk, A. (2013). Quetiapine ameliorates stress-induced cognitive inflexibility in rats. *Neuropharmacology*. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.06.042>
- Nikiforuk, A., y Popik, P. (2011). Long-lasting cognitive deficit induced by stress is alleviated by acute administration of antidepressants. *Psychoneuroendocrinology*.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.06.001>
- Nikiforuk, A., y Popik, P. (2013). Neurochemical modulation of stress-induced cognitive inflexibility in a rat model of an attentional set-shifting task. *Pharmacological Reports*, 65(6), 1479–1488. [https://doi.org/10.1016/S1734-1140\(13\)71508-1](https://doi.org/10.1016/S1734-1140(13)71508-1)
- Nou, O. (2011). The patterns of fronto-striatal activation during set-shifting in early Parkinson's disease depends on the cognitive profile of the patient. *Movement Disorders*.
- OIT. (2015). Investigación de accidentes del trabajo y enfermedades profesionales. 2015.

- OMS. (2015). Global status report on road safety 2015. *Injury Prevention*.
<https://doi.org/10.1136/injuryprev-2013-040775>
- Park, J., y Moghaddam, B. (2017). Impact of anxiety on prefrontal cortex encoding of cognitive flexibility. *Neuroscience*, *345*, 193–202.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.06.013>
- Pekala, K., Budzynska, B., y Biala, G. (2014). Utility of the chronic unpredictable mild stress model in research on new antidepressants. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*, *27*(2), 97–101. <https://doi.org/10.2478/cipms-2014-0022>
- Peters, A., McEwen, B. S., y Friston, K. (2017). Uncertainty and stress: Why it causes diseases and how it is mastered by the brain. *Progress in Neurobiology*, *156*, 164–188. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2017.05.004>
- Popoli, M., Yan, Z., McEwen, B. S., y Sanacora, G. (2012). The stressed synapse: The impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission. In *Nature Reviews Neuroscience*. <https://doi.org/10.1038/nrn3138>
- Prado, V. F., Janickova, H., Al-Onaizi, M. A., y Prado, M. A. M. (2017). Cholinergic circuits in cognitive flexibility. *Neuroscience*, *345*, 130–141.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.09.013>
- Radley, J. J., Arias, C. M., y Sawchenko, P. E. (2006). Regional differentiation of the medial prefrontal cortex in regulating adaptive responses to acute emotional stress. *Journal of Neuroscience*. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4297-06.2006>
- Ragozzino, M. E. (2007). The contribution of the medial prefrontal cortex, orbitofrontal cortex, and dorsomedial striatum to behavioral flexibility. *Annals of the New York Academy of Sciences*. <https://doi.org/10.1196/annals.1401.013>
- Riedemann, T., Patchev, A. V., Cho, K., y Almeida, O. F. (2010). Corticosteroids: way upstream The protagonists and their roles. *Molecular Brain*, *3*(2), 1–20.
- Rusting, C. L., y Nolen-Hoeksema, S. (1998). Regulating Responses to Anger: Effects of Rumination and Distraction on Angry Mood. *Journal of Personality and Social Psychology*. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.74.3.790>
- Sampath, D., Sathyanesan, M., y Newton, S. S. (2017). Cognitive dysfunction in major depression and Alzheimer's disease is associated with hippocampal–prefrontal cortex dysconnectivity. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *13*, 1509–1519.
<https://doi.org/10.2147/NDT.S136122>
- Sánchez Castillo, H., Paz-Trejo, D., Vazquez Ramírez, J., Zarate González, P., y Migliaro, M. (2014). Neurobiology of Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) and its Frontostriatal Implications: a short review. *Actualidades En Psicología*.
<https://doi.org/10.15517/ap.v28i117.14131>
- Sapolsky, R. M. (2000). The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: A primer on neuron death. *Biological Psychiatry*.
[https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)00971-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)00971-9)
- Sapolsky, R. M., Romero, L. M., y Munck, A. U. (2000). How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. In *Endocrine Reviews*. <https://doi.org/10.1210/er.21.1.55>
- Scheen, A. J. (2001). [Pharma-clinics. The drug of the month. Celecoxib (Celebrex)]. *Rev Med Liege*.

- Schneider, F., Bermpohl, F., Heinzl, A., Rotte, M., Walter, M., Tempelmann, C., Wiebking, C., Dobrowolny, H., Heinze, H. J., y Northoff, A. G. (2008). 2008 Northoff cortical midline structures.pdf. *Neuroscience*.
- Selye, H. (1973). Homeostasis and heterostasis. *Perspectives in Biology and Medicine*. <https://doi.org/10.1353/pbm.1973.0056>
- Selye, Hans. (1941). Anesthetic Effect of Steroid Hormones. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. <https://doi.org/10.3181/00379727-46-11907>
- Selye, Hans. (1955). Stress and disease. In *Science*. <https://doi.org/10.1126/science.122.3171.625>
- Seyle, H. (1936). *A Syndrome produced by Diverse Nocuous Agents : Abstract : Nature*. *Nature*.
- Shin, S. (2018). Safety od Celecoxib versus traditional nonsteroidal antinflammatory drugs in older patients with arthritis. *J Pain Res*, 14;11: 3211-3219.
- lattery, D. A., y Cryan, J. F. (2017). Modelling depression in animals: at the interface of reward and stress pathways. *Psychopharmacology*, 234(9–10), 1451–1465. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4552-6>
- Sotres-Bayon, F., y Quirk, G. J. (2010). Prefrontal control of fear: More than just extinction. In *Current Opinion in Neurobiology*. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2010.02.005>
- Sousa, N., Lukoyanov, N. V., Madeira, M. D., Almeida, O. F. X., y Paula-Barbosa, M. M. (2000). Reorganization of the morphology of hippocampal neurites and synapses after stress-induced damage correlates with behavioral improvement. *Neuroscience*. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(00\)00050-6](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(00)00050-6)
- Sousa, Nuno, Cerqueira, J. J., y Almeida, O. F. X. (2008). Corticosteroid receptors and neuroplasticity. In *Brain Research Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.06.007>
- Sturman, O., Germain, P. L., y Bohacek, J. (2018). Exploratory rearing: a context- and stress-sensitive behavior recorded in the open-field test. *Stress*. <https://doi.org/10.1080/10253890.2018.1438405>
- Syed, A. P., Greulich, F., Ansari, S. A., y Uhlenhaut, N. H. (2020). Anti-inflammatory glucocorticoid action: genomic insights and emerging concepts. *Current Opinion in Pharmacology*, 53, 35–44. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2020.03.003>
- Tait, D., Chase, E., y Brown, V. (2014). Attentional Set-Shifting in Rodents: A Review of Behavioural Methods and Pharmacological Results. *Current Pharmaceutical Design*, 20(31), 5046–5059. <https://doi.org/10.2174/1381612819666131216115802>
- Tait, D. S., Bowman, E. M., Neuwirth, L. S., y Brown, V. J. (2018). Assessment of intradimensional/extradimensional attentional set-shifting in rats. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 89(February), 72–84. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.02.013>
- Tanaka, S., Young, J. W., Gresack, J. E., Geyer, M. A., y Risbrough, V. B. (2011). Factor analysis of attentional set-shifting performance in young and aged mice. *Behavioral and Brain Functions*, 7, 1–9. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-7-33>
- Tasker, J. G., y Herman, J. P. (2011). Mechanisms of rapid glucocorticoid feedback

- inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. In *Stress*.
<https://doi.org/10.3109/10253890.2011.586446>
- Tichomirowa, M. A., Keck, M. E., Schneider, H. J., Paez-Pereda, M., Renner, U., Holsboer, F., y Stalla, G. K. (2005). Endocrine disturbances in depression. In *Journal of Endocrinological Investigation*. <https://doi.org/10.1007/bf03345535>
- Tonhajzerova, I., y Mestanik, M. (2017). New perspectives in the model of stress response. In *Physiological Research*. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933674>
- Torres-carrilloa, P., Paz-trejoa, D. B., y Ochoa-, L. (2017). *Diferencias intra-especie en respuesta al. 8*, 61–71.
- Troisi, A., y Mcguire, M. (2002). *Darwinian concept of mental disorder*. 23, 31–38.
- Valencia-Flores, K. (2018). *Evaluación de los efectos inducidos por diferentes tiempos de exposición al estrés*. UNAM, México.
- van Schaik, C. P. (2013). The costs and benefits of flexibility as an expression of behavioural plasticity: A primate perspective. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 368(1618).
<https://doi.org/10.1098/rstb.2012.0339>
- Vitousek, M. N., Taff, C. C., Ryan, T. A., y Zimmer, C. (2019). Stress Resilience and the Dynamic Regulation of Glucocorticoids. *Integrative and Comparative Biology*, 59(2), 251–263. <https://doi.org/10.1093/icb/icz087>
- Vo, A., Seergobin, K. N., y MacDonald, P. A. (2018). Independent effects of age and levodopa on reversal learning in healthy volunteers. *Neurobiology of Aging*.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.05.014>
- Waltz, J. A. (2017). The neural underpinnings of cognitive flexibility and their disruption in psychotic illness. *Neuroscience*, 345, 203–217.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.06.005>
- Wang, D. V., Wang, F., Liu, J., Zhang, L., Wang, Z., y Lin, L. (2011). Neurons in the amygdala with response-selectivity for anxiety in two ethologically based tests. *PLoS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018739>
- Weisfeld, G. E., y Goetz, S. M. M. (2013). Applying evolutionary thinking to the study of emotion. In *Behavioral Sciences*. <https://doi.org/10.3390/bs3030388>
- Willner, P. (2017). 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., Muscat, R., y Papp, M. (1992). Chronic mild stress-induced anhedonia: A realistic animal model of depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*.
[https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(05\)80194-0](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(05)80194-0)
- Yin, X., Guven, N., y Dietis, N. (2016). Stress-based animal models of depression: Do we actually know what we are doing? In *Brain Research*.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.09.027>